

UNIVERSITÉ TOULOUSE III – PAUL SABATIER
FACULTÉS DE MÉDECINE

ANNÉE 2020

2020 TOU3 1629

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE
MÉDECINE SPÉCIALISÉE CLINIQUE

Présentée et soutenue publiquement

par

Théo IZOPET

le 02 Octobre 2020

**Modifications morphologiques et métaboliques des patients avec
cirrhose après la création d'un shunt intrahépatique par voie
jugulaire.**

Directeur de thèse : Pr Christophe BUREAU

JURY

Monsieur le Professeur Jean-Marie PERON
Monsieur le Professeur Christophe BUREAU
Monsieur le Professeur Louis BUSCAIL
Madame le Docteur Marie-Angèle ROBIC
Monsieur le Docteur Martin DEPAIRE

Président
Assesseur
Assesseur
Assesseur
Suppléant



TABLEAU du PERSONNEL HOSPITALO-UNIVERSITAIRE
des Facultés de Médecine de l'Université Toulouse III - Paul Sabatier
au 1^{er} septembre 2019

Professeurs Honoraires

Doyen Honoraire	M. CHAP Hugues	Professeur Honoraire	M. FREXINOS Jacques
Doyen Honoraire	M. GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard	Professeur Honoraire	Mme GENESTAL Michèle
Doyen Honoraire	M. LAZORTHES Yves	Professeur Honoraire	M. GERAUD Gilles
Doyen Honoraire	M. PUEL Pierre	Professeur Honoraire	M. GHISOLFI Jacques
Doyen Honoraire	M. ROUGE Daniel	Professeur Honoraire	M. GOUZI Jean-Louis
Doyen Honoraire	M. VINEL Jean-Pierre	Professeur Honoraire	M. GUIRAUD CHAUMEIL Bernard
Professeur Honoraire	M. ABBAL Michel	Professeur Honoraire	M. HOFF Jean
Professeur Honoraire	M. ADER Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. JOFFRE Francis
Professeur Honoraire	M. ALBAREDE Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. LACOMME Yves
Professeur Honoraire	M. ARBUS Louis	Professeur Honoraire	M. LAGARRIGUE Jacques
Professeur Honoraire	M. ARLET Jacques	Professeur Honoraire	Mme LARENG Marie-Blanche
Professeur Honoraire	M. ARLET Philippe	Professeur Honoraire	M. LARENG Louis
Professeur Honoraire	M. ARLET-SUAU Elisabeth	Professeur Honoraire	M. LAURENT Guy
Professeur Honoraire	M. ARNE Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. LAZORTHES Franck
Professeur Honoraire	M. BARRET André	Professeur Honoraire	M. LAZORTHES Yves
Professeur Honoraire	M. BARTHE Philippe	Professeur Honoraire	M. LEOPHONTE Paul
Professeur Honoraire	M. BAYARD Francis	Professeur Honoraire	M. MAGNAVAL Jean-François
Professeur Honoraire	M. BOCCALON Henri	Professeur Honoraire	M. MANELFE Claude
Professeur Honoraire	M. BONAFÉ Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. MANSAT Michel
Professeur Honoraire	M. BONEU Bernard	Professeur Honoraire	M. MASSIP Patrice
Professeur Honoraire	M. BOUNHOURE Jean-Paul	Professeur Honoraire	Mme MARTY Nicole
Professeur Honoraire	M. BOUTAULT Franck	Professeur Honoraire	M. MAZIERES Bernard
Professeur Honoraire	M. BUGAT Roland	Professeur Honoraire	M. MONROZIES Xavier
Professeur Honoraire	M. CAHUZAC Jean-Philippe	Professeur Honoraire	M. MOSCOVICI Jacques
Professeur Honoraire	M. CARATERO Claude	Professeur Honoraire	M. MURAT
Professeur Honoraire	M. CARLES Pierre	Professeur Honoraire	M. OLIVES Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. CARRIERE Jean-Paul	Professeur Honoraire	M. PASCAL Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. CARTON Michel	Professeur Honoraire	M. PESSEY Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. CATHALA Bernard	Professeur Honoraire	M. PLANTE Pierre
Professeur Honoraire	M. CHABANON Gérard	Professeur Honoraire	M. PONTONNIER Georges
Professeur Honoraire	M. CHAMONTIN Bernard	Professeur Honoraire	M. POURRAT Jacques
Professeur Honoraire	M. CHAVOIN Jean-Pierre	Professeur Honoraire	M. PRADERE Bernard
Professeur Honoraire	M. CLANET Michel	Professeur Honoraire	M. PRIS Jacques
Professeur Honoraire	M. CONTE Jean	Professeur Honoraire	Mme PUEL Jacqueline
Professeur Honoraire	M. COSTAGLIOLA Michel	Professeur Honoraire	M. PUEL Pierre
Professeur Honoraire	M. COTONAT Jean	Professeur Honoraire	M. PUJOL Michel
Professeur Honoraire	M. DABERNAT Henri	Professeur Honoraire	M. QUERLEU Denis
Professeur Honoraire	M. DALOUS Antoine	Professeur Honoraire	M. RAILHAC Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. DALY-SCHVEITZER Nicolas	Professeur Honoraire	M. REGIS Henri
Professeur Honoraire	M. DAVID Jean-Frédéric	Professeur Honoraire	M. REGNIER Claude
Professeur Honoraire	M. DELSOL Georges	Professeur Honoraire	M. REME Jean-Michel
Professeur Honoraire	Mme DELISLE Marie-Bernadette	Professeur Honoraire	M. ROCHE Henri
Professeur Honoraire	Mme DIDIER Jacqueline	Professeur Honoraire	M. ROCHICCIOLI Pierre
Professeur Honoraire	M. DUCOS Jean	Professeur Honoraire	M. ROLLAND Michel
Professeur Honoraire	M. DUFFAUT Michel	Professeur Honoraire	M. ROQUE-LATRILLE Christian
Professeur Honoraire	M. DUPRE M.	Professeur Honoraire	M. RUMEAU Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. DURAND Dominique	Professeur Honoraire	M. SALVADOR Michel
Professeur Honoraire	M. DUTAU Guy	Professeur Honoraire	M. SALVAYRE Robert
Professeur Honoraire	M. ESCANDE Michel	Professeur Honoraire	M. SARRAMON Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. ESCHAPASSE Henri	Professeur Honoraire	M. SIMON Jacques
Professeur Honoraire	M. ESCOURROU Jean	Professeur Honoraire	M. SUC Jean-Michel
Professeur Honoraire	M. ESQUERRE J.P.	Professeur Honoraire	M. THOUVENOT Jean-Paul
Professeur Honoraire	M. FABIE Michel	Professeur Honoraire	M. TKACZUK Jean
Professeur Honoraire	M. FABRE Jean	Professeur Honoraire	M. TREMOULET Michel
Professeur Honoraire	M. FOURNIAL Gérard	Professeur Honoraire	M. VALDIGUIE Pierre
Professeur Honoraire	M. FOURNIE Bernard	Professeur Honoraire	M. VAYSSE Philippe
Professeur Honoraire	M. FOURTANIER Gilles	Professeur Honoraire	M. VIRENQUE Christian
Professeur Honoraire	M. FRAYSSE Bernard	Professeur Honoraire	M. VOIGT Jean-Jacques

Professeurs Émérites

Professeur ADER Jean-Louis	Professeur JOFFRE Francis
Professeur ALBAREDE Jean-Louis	Professeur LAGARRIGUE Jacques
Professeur ARBUS Louis	Professeur LARENG Louis
Professeur ARLET-SUAU Elisabeth	Professeur LAURENT Guy
Professeur BOCCALON Henri	Professeur LAZORTHES Yves
Professeur BONEU Bernard	Professeur MAGNAVAL Jean-François
Professeur CARATERO Claude	Professeur MANELFE Claude
Professeur CHAMONTIN Bernard	Professeur MASSIP Patrice
Professeur CHAP Hugues	Professeur MAZIERES Bernard
Professeur CONTE Jean	Professeur MOSCOVICI Jacques
Professeur COSTAGLIOLA Michel	Professeur RISCHMANN Pascal
Professeur DABERNAT Henri	Professeur ROQUES-LATRILLE Christian
Professeur FRAYSSE Bernard	Professeur SALVAYRE Robert
Professeur DELISLE Marie-Bernadette	Professeur SARRAMON Jean-Pierre
Professeur GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard	Professeur SIMON Jacques

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-PURPAN

37 allées Jules Guesde - 31000 TOULOUSE

Doyen : Didier CARRIE

P.U. - P.H.

P.U. - P.H.

Classe Exceptionnelle et 1^{ère} classe

2^{ème} classe

M. ADOUE Daniel (C.E)	Médecine Interne, Gériatrie	Mme BONGARD Vanina	Epidémiologie
M. AMAR Jacques (C.E)	Thérapeutique	M. BONNEVILLE Nicolas	Chirurgie orthopédique et traumatologique
M. ATTAL Michel (C.E)	Hématologie	Mme CASPER Charlotte	Pédiatrie
M. AVET-LOISEAU Hervé (C.E.)	Hématologie, transfusion	M. COGNARD Christophe	Neuroradiologie
Mme BEYNE-RAUZY Odile	Médecine Interne	M. LAIREZ Olivier	Biophysique et médecine nucléaire
M. BIRMES Philippe	Psychiatrie	M. LAROCHE Michel	Rhumatologie
M. BLANCHER Antoine	Immunologie (option Biologique)	M. LEOBON Bertrand	Chirurgie Thoracique et Cardiaque
M. BONNEVILLE Paul (C.E)	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie.	M. LOPEZ Raphael	Anatomie
M. BOSSAVY Jean-Pierre (C.E)	Chirurgie Vasculaire	M. MARTIN-BLONDEL Guillaume	Maladies infectieuses, maladies tropicales
M. BRASSAT David	Neurologie	M. MARX Mathieu	Oto-rhino-laryngologie
M. BROUCHET Laurent	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire	M. MAS Emmanuel	Pédiatrie
M. BROUSSET Pierre (C.E)	Anatomie pathologique	M. OLIVOT Jean-Marc	Neurologie
M. BUREAU Christophe	Hépatogastro-Entéro	M. PAGES Jean-Christophe	Biologie Cellulaire et Cytologie
M. CALVAS Patrick (C.E)	Génétique	M. PORTIER Guillaume	Chirurgie Digestive
M. CARRERE Nicolas	Chirurgie Générale	M. RONCALLI Jérôme	Cardiologie
M. CARRIE Didier (C.E)	Cardiologie	Mme RUYSEN-WITRAND Adeline	Rhumatologie
M. CHAIX Yves	Pédiatrie	Mme SAVAGNER Frédérique	Biochimie et biologie moléculaire
Mme CHARPENTIER Sandrine	Médecine d'urgence	M. SOL Jean-Christophe	Neurochirurgie
M. CHAUVEAU Dominique	Néphrologie	Mme TREMOLIERES Florence	Biologie du développement
M. CHOLLET François (C.E)	Neurologie	Mme VEZZOSI Delphine	Endocrinologie
M. DAHAN Marcel (C.E)	Chirurgie Thoracique et Cardiaque		
M. DE BOISSEZON Xavier	Médecine Physique et Réadapt Fonct.		
M. DEGUINE Olivier (C.E)	Oto-rhino-laryngologie		
M. DUCOMMUN Bernard	Cancérologie		
M. FERRIERES Jean (C.E)	Epidémiologie, Santé Publique		
M. FOURCADE Olivier	Anesthésiologie		
M. FOURNIÉ Pierre	Ophthalmologie		
M. GAME Xavier	Urologie		
M. GEERAERTS Thomas	Anesthésiologie et réanimation		
M. IZOPET Jacques (C.E)	Bactériologie-Virologie		
Mme LAMANT Laurence (C.E)	Anatomie Pathologique		
M. LANG Thierry (C.E)	Biostatistiques et Informatique Médicale		
M. LANGIN Dominique (C.E)	Nutrition		
M. LAUWERS Frédéric	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie		
M. LAUQUE Dominique (C.E)	Médecine d'urgence		
M. LIBLAU Roland (C.E)	Immunologie		
M. MALAVALD Bernard	Urologie		
M. MANSAT Pierre	Chirurgie Orthopédique		
M. MARCHOU Bruno (C.E)	Maladies Infectieuses		
M. MAZIERES Julien	Pneumologie		
M. MOLINIER Laurent	Epidémiologie, Santé Publique		
M. MONTASTRUC Jean-Louis (C.E)	Pharmacologie		
Mme MOYAL Elisabeth	Cancérologie		
Mme NOURHASHEMI Fatemeh (C.E)	Gériatrie		
M. OSWALD Eric (C.E)	Bactériologie-Virologie		
M. PARANT Olivier	Gynécologie Obstétrique		
M. PARIENTE Jérémie	Neurologie		
M. PARINAUD Jean (C.E)	Biol. Du Dévelop. et de la Reprod.		
M. PAUL Carle	Dermatologie		
M. PAYOUX Pierre	Biophysique		
M. PAYASTRE Bernard (C.E)	Hématologie		
M. PERON Jean-Marie	Hépatogastro-Entérologie		
M. PERRET Bertrand (C.E)	Biochimie		
M. RASCOL Olivier (C.E)	Pharmacologie		
M. RECHER Christian (C.E)	Hématologie		
M. RISCHMANN Pascal (C.E)	Urologie		
M. RIVIERE Daniel (C.E)	Physiologie		
M. SALES DE GAUZY Jérôme (C.E)	Chirurgie Infantile		
M. SALLES Jean-Pierre (C.E)	Pédiatrie		
M. SANS Nicolas	Radiologie		
Mme SELVES Janick	Anatomie et cytologie pathologiques		
M. SERRE Guy (C.E)	Biologie Cellulaire		
M. TELMON Norbert (C.E)	Médecine Légale		
M. VINEL Jean-Pierre (C.E)	Hépatogastro-Entérologie		

P.U. Médecine générale

M. MESTHÉ Pierre
M. OUSTRIC Stéphane (C.E)

Professeur Associé Médecine générale

M. ABITTEBOUL Yves
M. POUTRAIN Jean-Christophe

Professeur Associé en Neurologie

Mme PAVY-LE TRAON Anne

Professeur Associé en Bactériologie - Virologie ; Hygiène Hospitalière

Mme MALAVALD Sandra

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-RANGUEIL

133, route de Narbonne - 31062 TOULOUSE Cedex

Doyen : Elie SERRANO

P.U. - P.H.

P.U. - P.H.

Classe Exceptionnelle et 1^{ère} classe

2^{ème} classe

M. ARBUS Christophe	Psychiatrie	M. AUSSEIL Jérôme	Biochimie et biologie moléculaire
M. ACAR Philippe	Pédiatrie	M. BERRY Antoine	Parasitologie
M. ACCADBLE Franck	Chirurgie Infantile	M. BOUNES Vincent	Médecine d'urgence
M. ALRIC Laurent (C.E)	Médecine Interne	Mme BOURNET Barbara	Gastro-entérologie
Mme ANDRIEU Sandrine	Epidémiologie	M. CHAPUT Benoit	Chirurgie plastique et des brûlés
M. ARNAL Jean-François	Physiologie	Mme DALENC Florence	Cancérologie
Mme BERRY Isabelle (C.E)	Biophysique	M. DECRAMER Stéphane	Pédiatrie
M. BONNEVILLE Fabrice	Radiologie	Mme FARUCH-BILFELD Marie	Radiologie et Imagerie Médicale
M. BUJAN Louis (C. E)	Urologie-Andrologie	M. FAGUER Stanislas	Néphrologie
Mme BURA-RIVIERE Alessandra	Médecine Vasculaire	M. FRANCHITTO Nicolas	Addictologie
M. BUSCAIL Louis (C.E)	Hépatogastro-Entérologie	M. GARRIDO-STÖWHAS Ignacio	Chirurgie Plastique
M. CANTAGREL Alain (C.E)	Rhumatologie	M. GATIMEL Nicolas	Médecine de la reproduction
M. CARON Philippe (C.E)	Endocrinologie	Mme LAPRIE Anne	Radiothérapie
M. CHAUFOUR Xavier	Chirurgie Vasculaire	M. LAURENT Camille	Anatomie Pathologique
M. CHAYNES Patrick	Anatomie	M. LE CAIGNEC Cédric	Génétique
M. CHIRON Philippe (C.E)	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie	M. MARCHEIX Bertrand	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
M. CONSTANTIN Arnaud	Rhumatologie	M. MEYER Nicolas	Dermatologie
M. COURBON Frédéric	Biophysique	M. MUSCARI Fabrice	Chirurgie Digestive
Mme COURTADE SAIDI Monique	Histologie Embryologie	M. REINA Nicolas	Chirurgie orthopédique et traumatologique
M. DAMBRIN Camille	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire	M. SILVA SIFONTES Stein	Réanimation
M. DELABESSE Eric	Hématologie	M. SOLER Vincent	Ophthalmologie
M. DELOBEL Pierre	Maladies Infectieuses	Mme SOMMET Agnès	Pharmacologie
M. DELORD Jean-Pierre	Cancérologie	Mme SOTO-MARTIN Maria-Eugénia	Gériatrie et biologie du vieillissement
M. DIDIER Alain (C.E)	Pneumologie	M. TACK Ivan	Physiologie
Mme DULY-BOUHANICK Béatrice (C.E)	Thérapeutique	M. VERGEZ Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
M. ELBAZ Meyer	Cardiologie	M. YSEBAERT Loic	Hématologie
M. GALINIER Michel (C.E)	Cardiologie		
M. GLOCK Yves (C.E)	Chirurgie Cardio-Vasculaire		
Mme GOMEZ-BROUCHET Anne-Muriel	Anatomie Pathologique		
M. GOURDY Pierre	Endocrinologie		
M. GRAND Alain (C.E)	Epidémiologie. Eco. de la Santé et Prévé.		
M. GROLLEAU RAOUX Jean-Louis (C.E)	Chirurgie plastique		
Mme GUIMBAUD Rosine	Cancérologie		
Mme HANAIRE Hélène (C.E)	Endocrinologie		
M. HUYGHE Eric	Urologie		
M. KAMAR Nassim (C.E)	Néphrologie		
M. LARRUE Vincent	Neurologie		
M. LEVADE Thierry (C.E)	Biochimie		
M. MALECAZE François (C.E)	Ophthalmologie		
M. MARQUE Philippe	Médecine Physique et Réadaptation		
M. MAURY Jean-Philippe	Cardiologie		
Mme MAZEREEUW Juliette	Dermatologie		
M. MINVILLE Vincent	Anesthésiologie Réanimation		
M. OTAL Philippe	Radiologie		
M. RAYNAUD Jean-Philippe (C.E)	Psychiatrie Infantile		
M. RITZ Patrick (C.E)	Nutrition		
M. ROLLAND Yves (C.E)	Gériatrie		
M. ROUGE Daniel (C.E)	Médecine Légale		
M. ROUSSEAU Hervé (C.E)	Radiologie		
M. ROUX Franck-Emmanuel	Neurochirurgie		
M. SAILLER Laurent	Médecine Interne		
M. SCHMITT Laurent (C.E)	Psychiatrie		
M. SENARD Jean-Michel (C.E)	Pharmacologie		
M. SERRANO Elie (C.E)	Oto-rhino-laryngologie		
M. SOULAT Jean-Marc	Médecine du Travail		
M. SOULIE Michel (C.E)	Urologie		
M. SUC Bertrand	Chirurgie Digestive		
Mme TAUBER Marie-Thérèse (C.E)	Pédiatrie		
Mme URO-COSTE Emmanuelle	Anatomie Pathologique		
M. VAYSSIERE Christophe	Gynécologie Obstétrique		
M. VELLAS Bruno (C.E)	Gériatrie		

P.U. Médecine générale

Mme ROUGE-BUGAT Marie-Eve

Professeur Associé de Médecine Générale

M. BOYER Pierre

M. STILLMUNKES André

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-PURPAN
37, allées Jules Guesde – 31000 Toulouse

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE- RANGUEIL
133, route de Narbonne - 31062 TOULOUSE cedex

M.C.U. - P.H.		M.C.U. - P.H	
M. ABBO Olivier	Chirurgie infantile	Mme ABRAVANEL Florence	Bactériologie Virologie Hygiène
M. APOIL Pol Andre	Immunologie	Mme BASSET Céline	Cytologie et histologie
Mme ARNAUD Catherine	Epidémiologie	Mme CAMARE Caroline	Biochimie et biologie moléculaire
Mme AUSSEIL-TRUDEL Stéphanie	Biochimie et Biologie Moléculaire	M. CMBUS Jean-Pierre	Hématologie
Mme BELLIERE-FABRE Julie	Néphrologie	Mme CANTERO Anne-Valérie	Biochimie
Mme BERTOLI Sarah	Hématologie, transfusion	Mme CARFAGNA Luana	Pédiatrie
M. BIETH Eric	Génétique	Mme CASSOL Emmanuelle	Biophysique
Mme CASPAR BAUGUIL Sylvie	Nutrition	Mme CAUSSE Elizabeth	Biochimie
Mme CASSAGNE Myriam	Ophthalmologie	M. CHASSAING Nicolas	Génétique
Mme CASSAING Sophie	Parasitologie	M. CLAVEL Cyril	Biologie Cellulaire
M. CAVAGNAC Etienne	Chirurgie orthopédique et traumatologie	Mme COLOMBAT Magali	Anatomie et cytologie pathologiques
Mme CHANTALAT Elodie	Anatomie	Mme CORRE Jill	Hématologie
M. CONGY Nicolas	Immunologie	M. DE BONNECAZE Guillaume	Anatomie
Mme COURBON Christine	Pharmacologie	M. DEDOUIT Fabrice	Médecine Légale
Mme DAMASE Christine	Pharmacologie	M. DEGBOE Yannick	Rhumatologie
Mme de GLISEZENSKY Isabelle	Physiologie	M. DELPLA Pierre-André	Médecine Légale
Mme DE MAS Véronique	Hématologie	M. DESPAS Fabien	Pharmacologie
M. DUBOIS Damien	Bactériologie Virologie Hygiène	M. EDOUARD Thomas	Pédiatrie
Mme FILLAUX Judith	Parasitologie	Mme ESQUIROL Yolande	Médecine du travail
M. GANTET Pierre	Biophysique	Mme EVRARD Solène	Histologie, embryologie et cytologie
Mme GENNERO Isabelle	Biochimie	Mme FLOCH Pauline	Bactériologie-Virologie; Hygiène Hospit.
Mme GENOUX Annelise	Biochimie et biologie moléculaire	Mme GALINIER Anne	Nutrition
M. HAMDJ Safouane	Biochimie	Mme GALLINI Adeline	Epidémiologie
Mme HITZEL Anne	Biophysique	Mme GARDETTE Virginie	Epidémiologie
M. IRIART Xavier	Parasitologie et mycologie	M. GASQ David	Physiologie
Mme JONCA Nathalie	Biologie cellulaire	M. GATIMEL Nicolas	Médecine de la reproduction
M. KIRZIN Sylvain	Chirurgie générale	Mme GRARE Marion	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme LAPEYRE-MESTRE Maryse	Pharmacologie	M. GUIBERT Nicolas	Pneumologie ; Addictologie
M. LHERMUSIER Thibault	Cardiologie	Mme GUILBEAU-FRUGIER Céline	Anatomie Pathologique
M. LHOMME Sébastien	Bactériologie-virologie	M. GUILLEMINAULT Laurent	Pneumologie
Mme MONTASTIER Emilie	Nutrition	Mme GUYONNET Sophie	Nutrition
Mme MOREAU Marion	Physiologie	M. HERIN Fabrice	Médecine et santé au travail
Mme NOGUEIRA M.L.	Biologie Cellulaire	Mme INGUENEAU Cécile	Biochimie
Mme PERROT Aurore	Hématologie ; Transfusion	M. LEANDRI Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
M. PILLARD Fabien	Physiologie	M. LEPAGE Benoit	Biostatistiques et Informatique médicale
Mme PUISSANT Bénédicte	Immunologie	Mme MAUPAS SCHWALM Françoise	Biochimie
Mme RAYMOND Stéphanie	Bactériologie Virologie Hygiène	M. MIEUSSET Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
Mme SABOURDY Frédéric	Biochimie	M. MOULIS Guillaume	Médecine interne
Mme SAUNE Karine	Bactériologie Virologie	Mme NASR Nathalie	Neurologie
M. TAFANI Jean-André	Biophysique	Mme QUELVEN Isabelle	Biophysique et Médecine Nucléaire
M. TREINER Emmanuel	Immunologie	M. RIMAILHO Jacques	Anatomie et Chirurgie Générale
Mme VAYSSE Charlotte	Cancérologie	M. RONGIERES Michel	Anatomie - Chirurgie orthopédique
M. VIDAL Fabien	Gynécologie obstétrique	Mme VALLET Marion	Physiologie
		M. VERGEZ François	Hématologie
		M. YRONDI Antoine	Psychiatrie d'Adultes ; Addictologie
M.C.U. Médecine générale		M.C.U. Médecine générale	
M. BRILLAC Thierry		M. BISMUTH Michel	
Mme DUPOUY Julie		Mme ESCOURROU Brigitte	

Maîtres de Conférences Associés de Médecine Générale

Dr CHICOULAA Bruno
Dr FREYENS Anne
Dr PUECH Marielle

Dr BIREBENT Jordan
Dr BOURGEOIS Odile
Dr LATROUS Leila
Dr. BOUSSIER Nathalie

Remerciements

A Monsieur le Professeur Jean-Marie PERON

Vous me faites l'honneur de présider ce jury et je vous en remercie.

Votre bienveillance et votre sympathie me sont très chères.

Enfin je vous remercie de me permettre de poursuivre mon apprentissage à vos côtés pendant les deux prochaines années.

A Monsieur le Professeur Louis BUSCAIL

Je vous remercie de me faire l'honneur de juger mon travail de thèse.

Vos anecdotes auront égayé mon internat, je garde un très bon souvenir de mes deux semestres d'internat dans votre service.

J'espère pouvoir encore profiter de vos connaissances dans mon exercice futur.

A Monsieur le Professeur Christophe BUREAU

Merci de m'avoir confié ce sujet de thèse et de m'avoir aidé à mener à bien ce projet en étant très réactif à mes sollicitations.

Ton avis et tes connaissances en hépatologie me sont toujours précieux et j'espère encore pouvoir en profiter en travaillant à tes côtés.

A Madame le Docteur Marie-Angèle ROBIC

Tout d'abord merci d'avoir accepté de juger mon travail de thèse.

Pour ta rigueur et ton implication auprès de tes patients, tu es un médecin clef du service d'hépatologie.

Et parce qu'il n'y a que toi pour couper les tomates du patient en délirium tremens pendant la visite, j'espère continuer à travailler avec toi.

A Monsieur le Docteur Martin DEPAIRE

Merci de me faire l'honneur de juger mon travail, en tige je l'espère.

Tu as été un co-interne très aidant, un chef très compréhensif et j'espère que notre collaboration sera aussi réussie.

Je voudrais également remercier Maelig et toutes les ARC du service de recherche clinique d'hépatologie qui m'ont aidé pour la collecte des données de cette étude.

Je remercie également tous les membres des services d'hépto-gastro-entérologie de Toulouse :

Au Pr Jean-Pierre Vinel, votre enseignement pendant mon externat m'a donné envie de poursuivre dans cette voie.

Au Pr Barbara Bournet, pour ton aide apportée au cours de mon internat, qu'importe l'heure de l'astreinte tu es toujours disponible

A Karl pour ton expertise en endoscopie (et en histoires de chasse), à Adrian pour ton expertise en endoscopie (et en gâteaux), à Sophie pour tes compétences en hépatites virales, à Cyrielle pour ton enseignement en MICI, à Marion G pour ton extravagance et tes « tirs » en premier semestre,

A Mathilde pour m'avoir préparé mon début de clinicat, à Assia pour ton humour et ta sympathie, à Claire et son célèbre « salut les kids », à William qui déjà pour mon premier semestre était le papa des internes, à Félix

Aux autres gastro-entérologues qui ont participé à ma formation :

Au Pr Durand, à Claire, Olivier, Aurélie, Pierre Emmanuel, Laurent, Lucile, Amandine, Hortense et toute l'équipe d'hépatologie de l'hôpital Beaujon, j'ai beaucoup apprécié mon stage dans votre service tant sur le plan personnel, qu'hospitalier et universitaire.

A Maéva pour ton enseignement et tes conseils, à Chloé pour ton aide pendant ton internat et ton clinicat, à Hélène B pour m'avoir supporté dans mon début d'internat, à Pauline C pour ta grande gentillesse, à Julie M, Marie R et Thibaut K pour tout ce qu'ils m'ont appris.

A Hélène E et Benoit qui m'ont fait découvrir la gastro-entérologie en CH à Albi.

A Laura C, Nassima B et Muriel qui m'ont formé en endoscopie au CH de Cahors.

Aux équipes paramédicales que j'ai rencontrées et qui m'ont aidé pendant mon internat, le duo de choc Amandine/Vévette, JP, Delphine, Marine, Aurélie, Pauline, et tous les autres.

A tous mes co-internes

A Claudia pour les sessions courriers et les fous rires de nos débuts d'internat, Alexia pour la droiture de commandant Laroyenne, PE pour le coup de soleil sur le pif en retour du ski tous les lundis, à Julie D pour les soirées courriers/explications de la théorie des chakras, à Guillaume pour nos moments partagés en stage, à Auréliane pour m'avoir sauvé la mise quand je me suis cassé la cheville et pour avoir supporté mon humour, à Imen pour les chocopops en dessert les soirs de garde, à Marion pour ton aplomb à la biblio du Vendredi, à Clément pour Fitou, à Antoine pour notre syndrome Gille de la Tourette, à Cécile et Perpi, à Adelina pour ce semestre épique à Purpan, à Hélène, Clémence, Philippine et Catherine.

A ma famille

A Georges, mon grand-père parti il y a peu, un homme qui m'aura beaucoup inspiré et avec qui j'ai passé d'excellents moments en sa compagnie.

A mes parents qui m'ont toujours soutenu, encouragé (parfois trop à mon goût) et m'ont permis d'accomplir mes objectifs.

A Marine, bien que tu aies passé notre enfance à m'embêter tu resteras ma petite « grande sœur », que ton mariage avec Nicolas soit le plus heureux possible.

A mes grands-parents Éliane et Francis qui se sont également beaucoup occupé de moi et m'ont chouchouté pendant tous mes séjours chez eux

A ma grand-mère Georgette qui a toujours veillé sur moi (oui Mami je mange et non je n'ai pas maigri).

A tous mes oncles, tantes et cousins avec qui j'ai passé d'excellents moments.

A mes amis

A mes copains du rugby, depuis qu'on s'est réunis pour des férias, DAXCTR est un groupe soudé, merci Adrian, Antoine, Thomas et Romain pour tous ces matchs commentés, ces voyages à Berlin ou Glasgow.

A Hugo pour toutes ces années d'amitié à partager tant de soirées, vacances ou autre depuis notre entrée en deuxième année de médecine.

A Lucien, depuis qu'on se connaît au lycée, ta créativité en matière de soirées m'étonnera toujours et à Romain Q pour t'avoir supporté pendant 1 an.

A Charlotte Man., nés le même jour on partage une amitié forte, malgré la distance qui nous sépare maintenant j'apprécie toujours nos moments partagés.

A Manon C et Marie C pour nos sous-colles d'externat et surtout les bons petits plats ! Et avec Fanny pour tous ces week ends à Font Romeu.

A mes amis de promo, à B(E)S pour avoir accueilli tant de nos réunions du mardi soir dans ton T1, Boris pour ce voyage mythique en Aveyron pour un cadeau d'anniversaire, Nico pour les grands débats sans fin, Raph pour ton originalité et ton gout pour le Tuco, William et ta fameuse rétraction des avants bras de bon augure, Johan pour ton gout interminable pour la danse, Vladimir pour tes centres d'intérêts étranges.

A Léo, Loic et Julien pour notre amitié vieille de plus de 10 ans, j'apprécie toujours vous revoir et refaire le monde.

A Carla et Popo mes fidèles co-internes dermatologues/internistes d'Albi.

A Lise, Pauline P, Albert et Tam pour l'ambiance de cet été 2019 à Cahors.

A Charlotte

On se connaît depuis longtemps mais être à tes côtés me remplit toujours de joie, tu as transformé ma vie (et mon appartement) et je nous souhaite un futur plein de bonheur.

A ta sœur, Maxime et tes parents de m'avoir accueilli avec tant de sympathie.

Table des matières

Liste des abréviations.....	11
Table des figures et des tableaux	12
Introduction – Modifications métaboliques et morphologiques chez le patient cirrhotique.	14
Rappels de physiologie et de physiopathologie du métabolisme énergétique.....	14
1- Hépatopathie et diabète	16
A- Hépatopathie secondaire à un diabète	16
B- Diabète hépatogène	18
2- Cirrhose et dénutrition.....	20
A- Définitions et évaluation.....	20
B- Physiopathologie	26
C- Conséquences de la dénutrition	28
3- Transjugular Intrahepatic Portosysteic Shunt	28
A- Présentation	28
B- Procédure	30
C- Indications	31
D- Complications	34
E- Sélection des patients et bilan pré-TIPS	35
4- TIPS et diabète	36
5- TIPS et sarcopénie.....	37
Travail personnel – Modifications morphologiques et métaboliques engendrées par la mise en place d'un TIPS chez les patients cirrhotiques.	40
Introduction	40
Patients et méthodes	41
1- Description de la population étudiée et des examens réalisés	41
2- Mesures scannographiques	43
3- Analyse statistique.....	44
Résultats	45
1- Description de la cohorte prospective.....	45
2- Analyse des critères de jugement sur la cohorte prospective GLUCOTIPS.....	47
3- Analyse de la cohorte rétrospective indépendante.....	49
4- Analyse des données scannographiques des deux cohortes	51
5- Quelques illustrations	51
Discussion	54
Conclusion	61
Bibliographie	62

Liste des abréviations

BNP	Brain natriuretic peptide
CFF	Critical Flicker Frequency
CHC	Carcinome hépato-cellulaire
DEXA	Dual Energy X-Ray Absorptiometry
EH	Encéphalopathie hépatique
ETT	Échographie cardiaque transthoracique
HAS	Haute Autorité de Santé
HOMA-IR	Homeostasis Model Assessment for Insulin Resistance
HTP	Hypertension portale
IHC	Insuffisance hépatocellulaire
IMC	Indice de masse corporelle
L3	3ème vertèbre lombaire
MAMC	Mid Arm Muscle Circonference
MELD	Model for End stage Liver Disease
NAFLD	Non alcoholic fatty liver disease
NASH	Non alcoholic steato hepatitis
PHES	Psychometric Hepatic Encephalopathy Score
PTFE	Polytétrafluoroéthylène
TDM	Tomodensitométrie
TIPS	Transjugular intrahepatic portosystemic shunt
TNFα	Tumoral necrosis factor alpha
TEP	Tomographie par Emission de Positons
TP	Taux de prothrombine

Table des figures et des tableaux

Figure 1 Proposition de physiopathologie du diabète chez les patients cirrhotiques, Elkrief et al. 2016	18
Figure 2 Algorithme récapitulatif sur la prise en charge nutritionnelle des patients cirrhotiques. EASL 2019.	22
Figure 3 Principaux outils pour l'évaluation de la composition corporelle chez les patients cirrhotiques, Buchard et al.....	23
Figure 4 Quantification de la surface musculaire au niveau de la troisième vertèbre lombaire à partir d'images scannographiques de deux patients cirrhotiques. L'indice musculaire était bas (46 cm ² /m ²) pour le patient A et élevé (60 cm ² /m ²) pour le patient B. Carey et al. 2019	23
Figure 5 Exemple de calcul du Liver Frailty Index sur https://liverfrailtyindex.ucsf.edu	25
Figure 6 Schéma) permettant de visualiser l'anastomose entre une branche de la veine porte et une veine sus-hépatique avec mise en place d'un stent (extrait de Rössle et al,1994)	29
Figure 7 Coupe scannographique frontale avec visualisation d'un TIPS. Bureau 2014.	30
Figure 8 Reconstruction scannographique d'un TIPS. (1) TIPS (2) Tronc porte (3) Veine cave inférieure (4) Cœur (5) Foie (6) Veine splénique.	31
Figure 9 Diagramme de flux des patients évalués puis inclus dans la cohorte de confirmation.	43
Figure 10 Exemple de mesure de surface musculaire, adipeuse viscérale et sous-cutanée à l'aide du logiciel Osirix.	44
Figure 11 Répartition sur coupe TDM en L3 des surfaces musculaires (rouge), de la graisse viscérale (bleu) et de la graisse sous-cutanée (jaune) avant TIPS. Patient 1.	52
Figure 12 Répartition sur coupe TDM en L3 des surfaces musculaires (rouge), de la graisse viscérale (bleu) et de la graisse sous-cutanée (jaune) 6 mois après TIPS. Patient 1.	52
Figure 13 Répartition sur coupe TDM en L3 des surfaces musculaires (rouge), de la graisse viscérale (bleu) et de la graisse sous-cutanée (jaune) avant TIPS. Patient 2.	53
Figure 14 Répartition sur coupe TDM en L3 des surfaces musculaires (rouge), de la graisse viscérale (bleu) et de la graisse sous-cutanée (jaune) 18 mois après TIPS. Patient 2.	53

Tableau 1 Méthodes d'évaluation qualitative et quantitative musculaire en population générale. Recommandations HAS Novembre 2019.....	21
Tableau 2 Valeurs de référence de l'indice de masse grasse par DEXA selon la NHANES	24
Tableau 3 Contre-indications et bilan pré TIPS dans le cadre d'un TIPS programmé.	36
Tableau 4 Répartition des variations pondérales à un an de la pose d'un TIPS. Bérend et al 2017	38
Tableau 5 Récapitulatif des évaluations dans le protocole GLUCOTIPS	41
Tableau 6 Caractéristiques des patients à l'inclusion dans le protocole GLUCOTIPS	46
Tableau 7 Résultats comparatifs des données de DEXA avant et après TIPS dans la cohorte GLUCOTIPS (n=7).....	48
Tableau 8 Résultats comparatifs des données scannographiques avant et après TIPS dans la cohorte GLUCOTIPS (n = 8).	49
Tableau 9 Caractéristiques des patients inclus dans la cohorte rétrospective.	50
Tableau 10 Résultats comparatifs des données scannographiques dans la cohorte rétrospective (n=11).	50
Tableau 11 Résultats comparatifs des données scannographiques avant et après TIPS dans la cohorte totale (n = 19).....	51

Introduction – Modifications métaboliques et morphologiques chez le patient cirrhotique.

Rappels de physiologie et de physiopathologie du métabolisme énergétique

Suite à un repas, les glucides ingérés sont métabolisés en monosaccharides (glucose, fructose, galactose...) dans la lumière intestinale. Après absorption via les villosités intestinales et passage dans la circulation veineuse porte, ils sont stockés dans le foie (et dans les muscles pour le glucose) sous forme de glycogène, il s'agit de la glycogénogenèse. Ce processus est stimulé par la production d'insuline par les cellules bêta des îlots de Langerhans du pancréas en réponse à l'hyperglycémie. Le GLP-1 (Glucagon Like Peptide – 1) sécrété par les cellules endocriniennes de l'épithélium intestinal en réaction à l'apport alimentaire favorise la production d'insuline par stimulation de la voie de signalisation du glucose dans les cellules pancréatiques. La pro-insuline clivée libère l'insuline et le peptide C de manière équimolaire, faisant du peptide C un marqueur de la sécrétion endogène d'insuline. L'insuline déclenche l'expression des récepteurs GLUT2 à la surface des hépatocytes permettant l'entrée et l'utilisation du glucose. (1)

Suite à leur absorption, le glucose en excès et les acides gras sont captés par le foie ou le tissu adipeux pour être mis en réserve sous forme de graisse dans les adipocytes. La transformation des acides gras en triglycérides, et la synthèse des acides gras à partir des glucides sont les fonctions des voies métaboliques de la lipogenèse.

Entre les repas, l'hypoglycémie provoque la sécrétion de glucagon par les cellules alpha des îlots de Langerhans du pancréas, il s'ensuit une libération plasmatique de glucose après glycogénolyse afin de fournir aux cellules un substrat permettant leur fonctionnement. Le foie est le seul organe permettant la restitution de glucose dans le sang.

En cas d'épuisement des réserves en glycogène de l'organisme, le foie peut synthétiser du glucose à partir de composés non glucidiques, à savoir des acides aminés glucoformateurs, le lactate et le glycérol, il s'agit de la néoglucogenèse. (2)

La lipolyse, également stimulée par le jeûne, permet quant à elle la libération d'acides gras qui alimenteront une voie métabolique épargnant le glucose pour fournir de l'énergie au niveau des cellules musculaires.

Le diabète sucré est lié à un déséquilibre des systèmes de régulation de la glycémie.

D'après les définitions de l'OMS, la glycémie à jeun normale est inférieure à 1,10 g/l, on parle d'hyperglycémie modérée à jeun si la glycémie est comprise entre 1,10 g/l et 1,26 g/l (seuil d'augmentation du risque vasculaire) et de diabète sucré si la glycémie à jeun est supérieure à 1,26 g/l (7 mmol/l) à deux reprises (seuil d'apparition de la microangiopathie diabétique) ou en cas de glycémie aléatoire supérieure à 2 g/l (11,1 mmol/l) et signes cliniques d'hyperglycémie. (3)

On distingue différents types de diabète en fonction de leur étiologie. Tout d'abord, le diabète de type 1 est défini par une carence absolue en insuline induite, dans la majorité des cas, par une destruction d'origine auto-immune des cellules bêta des îlots de Langerhans. Le diabète de type 2, quant à lui, est la conséquence d'une insulino-résistance diminuant les effets de l'insuline sur leur cible, d'une part, et d'une insulino-pénie relative au regard du niveau de glycémie, d'autre part. Il s'associe généralement à une obésité. Il existe par ailleurs des diabètes monogéniques (MODY, maturity-onset diabetes in the young) qui impliquent des mutations génétiques à différents niveaux responsables d'un déficit de production d'insuline par des cellules bêta pourtant intactes. Enfin, on regroupe les diabètes dits secondaires à une pathologie pancréatique (adénocarcinome, pancréatite chronique calcifiante...), à une endocrinopathie (syndrome de Cushing, acromégalie...) ou encore secondaire à un traitement (glucocorticoïdes, tacrolimus...). (4,5)

L'insulino-résistance est définie comme une diminution du potentiel de baisse de la glycémie par l'insuline via une diminution de la captation du glucose par les tissus cibles. La physiopathologie de l'insulino-résistance semble faire intervenir le tissu adipeux et les muscles. Le premier sécrète dans la circulation sanguine des adipokines, des cytokines inflammatoires et des acides gras qui vont entraîner une insulino-résistance sur le foie et les muscles. (6) Les macrophages musculaires, quant à eux, perturbent l'état inflammatoire des cellules musculaires des patients obèses inhibant les effets de l'insuline. (7)

La méthode de référence de mesure de l'insulinorésistance est le clamp euglycémique hyperinsulinique qui consiste à définir la quantité de glucose à administrer pour maintenir une glycémie stable chez un patient perfusé en continu par de l'insuline exogène. (8) Le modèle HOMA (Homeostasis Model Assessment) permet le calcul d'un indice à partir de l'insulinémie à jeun et de la glycémie à jeun, permettant une estimation de l'insulinorésistance. Une valeur supérieure à 2,4 est en faveur d'une insulinorésistance. (9)

L'HGPO (Hyperglycémie Provoquée par voie Orale) consiste en une mesure des taux d'insuline et de glycémie à jeun et après administration de glucose, elle permet donc également d'évaluer l'insulinorésistance et l'insulinosecrétion. (10)

1- Hépatopathie et diabète

A- Hépatopathie secondaire à un diabète

Le diabète et plus largement le syndrome métabolique (dyslipidémie, hypertension artérielle, obésité et diabète de type 2) est une des étiologies principales d'hépatopathie en France et dans le monde. L'accumulation hépatique de lipides s'associe à une inflammation puis à une fibrose hépatique pouvant aboutir à une cirrhose.

On parle de Non Alcoholic Fatty Liver Disease NAFLD lorsqu'il existe une stéatose hépatique, définie histologiquement par l'accumulation de triglycéride dans le cytoplasme de plus de 5% des hépatocytes totaux, le plus souvent sous forme de vacuoles, chez un patient ne présentant pas de consommation excessive d'alcool. Elle toucherait près de 1/6 de la population française selon la cohorte CONSTANCE. (11)

La Non Alcoholic Steato Hepatitis NASH quant à elle, est définie par l'association d'une stéatose, de lésions nécrotico-inflammatoires et d'une ballonnisation des hépatocytes. Elle peut être associée ou non à une fibrose pouvant aller jusqu'au stade de cirrhose. (12)

Une cirrhose est définie histologiquement comme un processus diffus de fibrose mutilante détruisant l'architecture normale du foie et isolant des nodules hépatocytaires de structure anormale. Les conséquences en sont une hypertension portale (HTP), une insuffisance

hépatocellulaire (IHC) et un risque accru de développer un carcinome hépato-cellulaire (CHC) ou un cholangiocarcinome.

Les relations entre évolution de l'hépatopathie et troubles de la glycorégulation sont complexes et multidirectionnels.

La prévalence de la NAFLD est cinq fois plus élevée chez les patients diabétiques que chez les non diabétiques et il a été mis en évidence que l'insulinorésistance était impliquée à la fois dans la pathogénie de la NAFLD et dans son évolution vers la NASH. (13)

Selon une récente méta analyse, l'incidence du diabète est multipliée par 2.2 chez les patients porteurs d'une NAFLD, et ce après ajustement des facteurs confondants (âge, sexe, IMC...). (14) Ces résultats évoquent donc que la NAFLD n'est pas simplement une conséquence du syndrome métabolique mais également un élément déterminant sur la survenue d'un diabète.

Divers mécanismes moléculaires sont impliqués dans les relations entre insulinorésistance, NAFLD et progression vers la NASH :

- Les adipocytes sécrètent de l'adiponectine qui stimule la sensibilité à l'insuline avec utilisation du glucose, stimulation de la bêta oxydation des acides gras et diminution de leur synthèse. Or, les taux d'adiponectine sont plus faibles chez les patients porteurs d'une NAFLD.(13)
- Le tissu adipeux produit des cytokines pro-inflammatoires (comme le TNF alpha) qui diminuent la sensibilité à l'insuline par phosphorylation du récepteur de l'insuline, entraînant donc une insulinorésistance. (15)
- Les patients avec NAFLD ont un taux d'acides gras libres plus élevé que les autres par défaut de suppression de la lipolyse par l'insuline. Il en résulte une accumulation préférentielle des lipides au niveau hépatique sous forme de triglycérides, dont certains métabolites comme le diacylglycérol activent des voies de signalisation menant à une insulinorésistance. (16)
- Chez les patients porteurs d'une NAFLD, on objective une augmentation de la lipogenèse secondaire à l'activation des récepteurs de l'insuline, et ce malgré

l'insulinorésistance, par l'intervention de facteurs de transcriptions intra-cellulaires. (17)

- Par ailleurs, chez ces mêmes patients une augmentation de l'oxydation mitochondriale des acides gras ainsi que de la néoglucogenèse dans les hépatocytes est responsable de dommages hépatiques. (18)
- Le microbiote semble également intervenir la physiopathologie de la NAFLD, en effet la NASH et le degré de fibrose semblent associés à la composition du microbiote intestinal. (19) Une piste évoquée pour expliquer cette association serait la modification des taux d'acides aminés branchés circulant dans le sérum, causée par le métabolisme de certaines espèces bactériennes devenues majoritaires au sein du microbiote. (20)

B- Diabète hépatogène

Il existe chez les patients cirrhotiques une prévalence élevée de diabète, y compris en dehors des causes métaboliques de cirrhose, 20% des patients cirrhotiques seraient en effet concernés. (21)

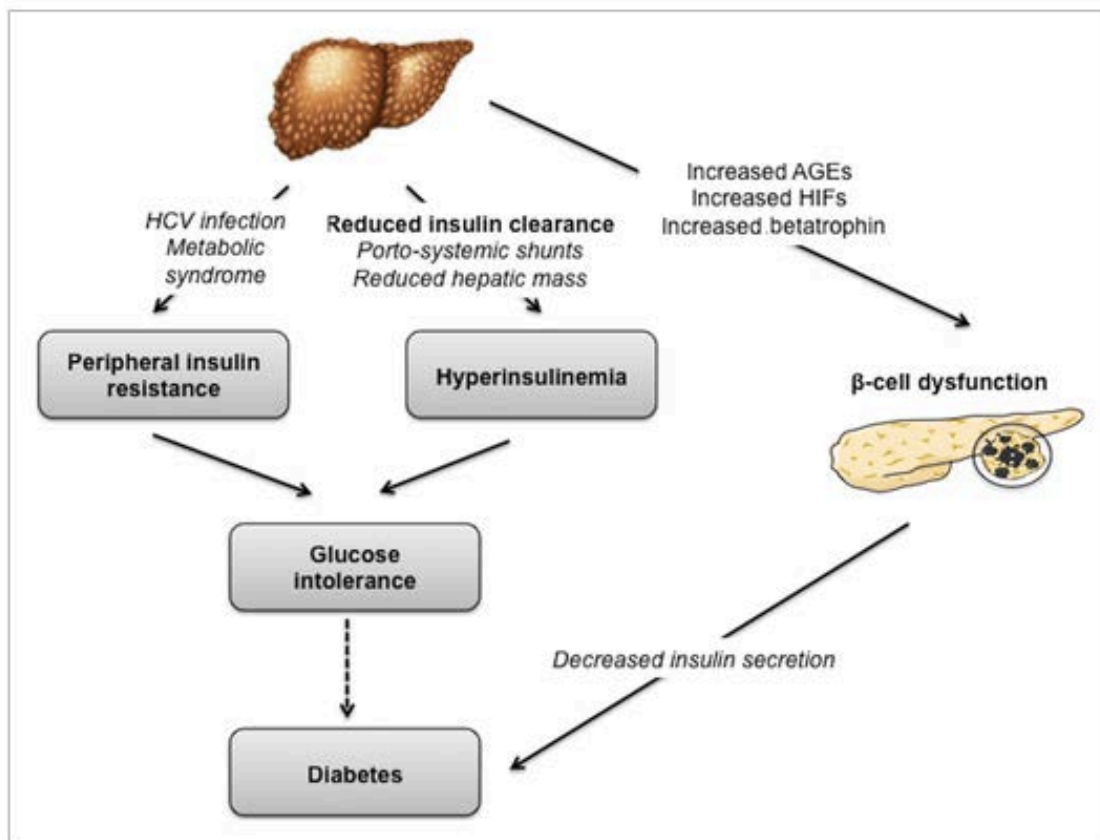


Figure 1 Proposition de physiopathologie du diabète chez les patients cirrhotiques, Elkrief et al. 2016

Chez le patient cirrhotique, après un apport glucidique per os, il existe une diminution de la captation hépatique en glucose du fait des voies de dérivations porto-systémiques et de la dysfonction des hépatocytes, expliquant une élévation importante des glycémies post-prandiales. (22)

Il existe également un déficit de stockage du glucose menant à une baisse des réserves hépatiques en glycogène. (23) La capacité de stockage musculaire en glycogène est également altérée, en effet Selberg et al (24) ont mis en évidence, à l'aide d'études par Tomographie par Emission de Positons (TEP), une diminution de la captation musculaire en glucose et de la synthèse de glycogène après stimulation par insuline, témoins d'une insulino-résistance.

De même, une étude par clamp euglycémique hyperinsulinique chez des patients cirrhotiques stables (25) a mis en évidence une diminution de la captation cellulaire de glucose et une altération de la production de glycogène alors que les taux d'insuline étaient significativement plus élevés chez les patients cirrhotiques. Cette insulino-résistance est au centre de la physiopathologie du diabète hépatogène alors que la synthèse hépatique de glucose ne semble pour sa part pas être altérée. (26)

L'élévation des taux d'insuline pourrait selon certaines études (27) être liée à une diminution de la clairance de l'insuline dont le métabolisme est hépatique. De plus, une sécrétion inadaptée d'insuline par les cellules bêta du pancréas a également été évoquée comme responsable de cette élévation de l'insulinémie, mais cette théorie est remise en cause dans des études plus récentes (26,28) qui ne retrouvent pas d'élévation significative de la sécrétion endogène d'insuline.

Les produits de glycation avancés (Advanced-glycation-end Products), protéines et lipides glyqués suite à une exposition au glucose, pourraient, du fait d'une élimination hépatique diminuée en cas de cirrhose, provoquer des lésions au niveau des cellules bêta pancréatiques, responsables d'une réponse inadaptée. (29)

L'élévation de certains médiateurs dans la cirrhose comme la bétatrophine, hormone produite par les hépatocytes et initialement décrite comme stimulant la prolifération des cellules béta pancréatique mais en pratique clinique corrélée à l'insulinorésistance, joueraient également un rôle dans la survenue d'un diabète. (30) Cette insulinorésistance est aussi potentialisée par l'élévation des hormones contre-insuliniques (glucagon, hormone de croissance et IGF) et par l'élévation des acides gras libres favorisant l'hyperglycémie. (31)

Des facteurs liés à l'étiologie même de l'hépatopathie interviennent également.

Ainsi, l'infection par le virus de l'hépatite C est un facteur de risque de développer un diabète. (32) En effet, l'infection virale entraîne une insulino-résistance via la production de TNF alpha générant une phosphorylation du récepteur de l'insuline. (33)

L'alcool peut provoquer, en plus d'une cirrhose, une pancréatite chronique calcifiante avec insuffisance pancréatique endocrine menant à l'apparition d'un diabète. (34)

Enfin, l'hémochromatose entraîne un déficit fonctionnel des cellules béta pancréatiques par dépôt de fer intracellulaire menant également à une diminution de la sécrétion d'insuline et donc un diabète. (35)

2- Cirrhose et dénutrition

A- Définitions et évaluation

Selon les recommandations de la Haute Autorité de Santé (36), la dénutrition représente l'état d'un organisme en déséquilibre nutritionnel, caractérisé par un bilan énergétique et/ou protéique négatif. Elle peut être causée par un déficit d'apport isolé, une augmentation des dépenses ou des pertes énergétiques ou protidiques, ou l'association de ces deux paramètres. Ce déséquilibre conduit à des effets délétères sur les tissus avec des changements mesurables des fonctions corporelles et/ou de la composition corporelle, s'associant à une aggravation du pronostic des maladies. Le diagnostic est basé sur l'association d'un facteur étiologique et d'un facteur phénotypique, pour les adultes, une perte de poids de plus de 5% en un mois ou 10% en 6 mois, un IMC (Indice de Masse Corporelle) inférieur à 18,5 ou d'une perte de masse ou de fonction musculaire.

La sarcopénie, quant à elle, est définie comme une perte progressive et diffuse de masse, force et fonction musculaire squelettique. (37)

Afin d'évaluer la sarcopénie diverses méthodes ont été proposées ces dernières années : les mesures anthropométriques basées sur le périmètre brachial et les plis bicipitaux et tricipitaux, le Grip Test permettant une évaluation de la force de préhension, les mesures directes de composition corporelle par bio-impédancemétrie ou par absorptiométrie (Dual Energy X-Ray Absorptiometry DEXA) et les mesures de surface anatomique sur coupe scannographique. (38)

Tableau 1 Méthodes d'évaluation qualitative et quantitative musculaire en population générale. Recommandations HAS Novembre 2019.

Méthodes de mesure	Hommes	Femmes
Force de préhension (dynamomètre) en kg	< 26	< 16
Vitesse de marche (m/s)	< 0,8	< 0,8
Indice de surface musculaire en L3 en cm ² /m ² (scanner, IRM)	52,4	38,5
Indice de masse musculaire en kg/m ² (impédancemétrie)	7,0	5,7
Indice de masse non grasse (impédancemétrie ^a) en kg/m ²	< 17	< 15
Masse musculaire appendiculaire (DEXA) en kg/m ²	7,23	5,67

La dénutrition concernerait 20 à 50% des patients cirrhotiques. (38) Dans une récente étude monocentrique, (39) la prévalence de la sarcopénie était de 10% chez les patients Child A, 34% chez les Child B et 54% chez les Child C. Mais l'évaluation de l'état nutritionnel chez ces patients est rendue difficile par la rétention hydro-sodée, l'insuffisance hépato-cellulaire et l'état pro-inflammatoire. En effet, les paramètres habituellement utilisés comme le poids, l'IMC ou le taux d'albumine sont d'interprétation difficile du fait de la pathologie. (40)

Du fait d'une prévalence élevée et de l'association aux complications de la cirrhose et à la mortalité, l'EASL (European Association for the Study of the Liver) a rédigé des recommandations sur la nutrition des patients porteur d'une maladie chronique du foie. (38) Il est retenu que les patients cirrhotiques Child C ou avec un IMC inférieur à 18,5 sont à haut risque de dénutrition, cependant les autres patients doivent également bénéficier d'une évaluation par un test de dépistage rapide basé sur quelques questions, tels que le Royal Free

Hospital-nutritional Prioritizing Tool ou le Liver Disease Undernutrition Screening Tool. En cas d'identification de patients à haut risque, des examens complémentaires et une évaluation spécialisée par un nutritionniste doivent être réalisés afin de définir l'existence et la sévérité de la dénutrition et de la sarcopénie, et afin d'initier une prise en charge thérapeutique.

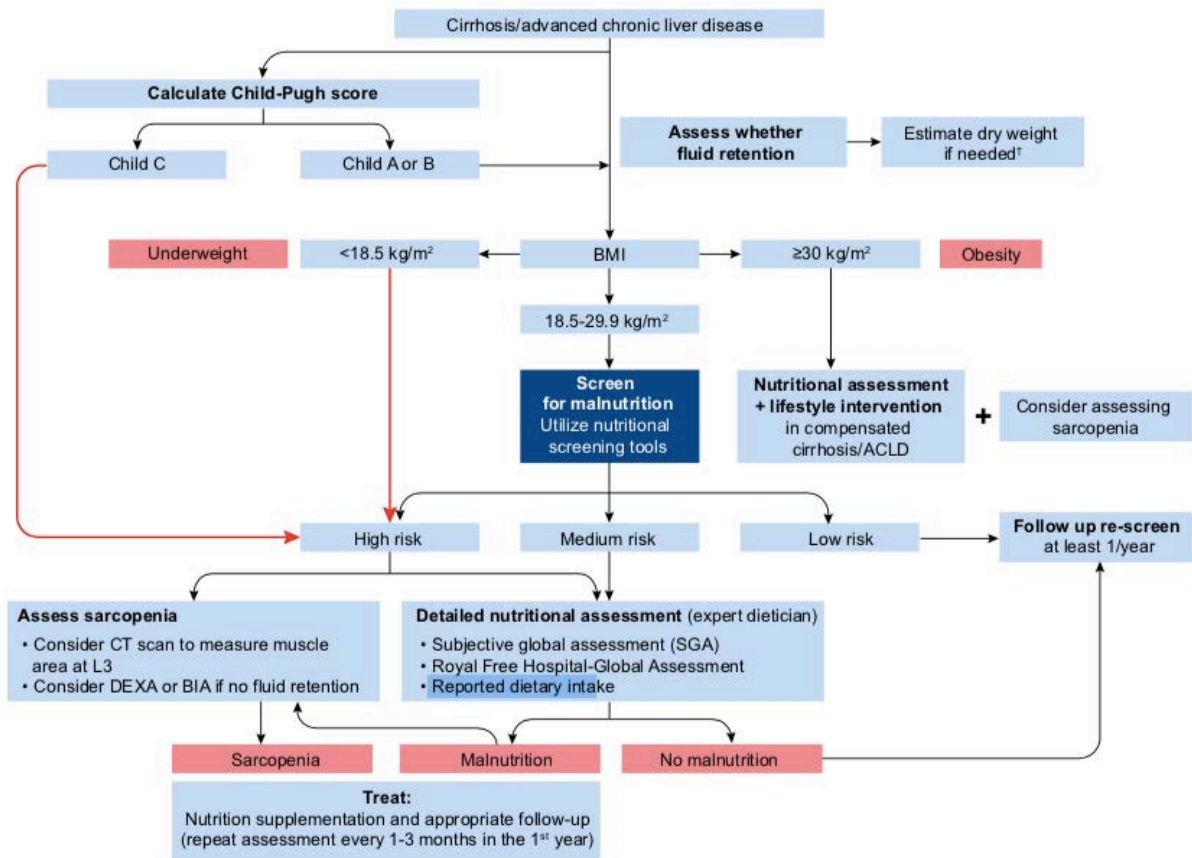


Figure 2 Algorithme récapitulatif sur la prise en charge nutritionnelle des patients cirrhotiques. EASL 2019.

Une récente revue (40) a synthétisé les différents moyens disponibles pour évaluer la composition corporelle des patients cirrhotiques et considérés comme cliniquement utiles, à savoir ayant montré un intérêt dans la prédiction d'événements cliniques dans cette population. La masse maigre peut donc être évaluée par les mesures d'indice musculaire ou de myostéatose sur coupe scannographique, ou par test de préhension. La masse grasse quant

à elle doit être évaluée par la mesure scannographique des surfaces adipeuses au niveau de L3.

Main tools for the assessment of body composition.			
Body Mass Component	Tool	Parameter Evaluated	Clinical Relevance
Lean mass	Handgrip strength (kg): mean value of three consecutive measurements of the dominant arm gripping a dynamometer	Muscle function	Predictive of mortality in the LT waiting list [33,34] Decrease of the HGS value with the severity of cirrhosis [34]
	Skeletal muscle index on CT scan (cm^2/m^2): semi-automatic measure of skeletal muscles at L3 using HU thresholds of -29 to +150 normalized to the square of height	Muscle quantity	Predictive of mortality in the LT waiting list, especially in men [6,8] and in patients with HCC [45] Predictive of post-LT complications: longer ICU stay, longer hospital stay, higher days of intubation, increased risk of infections [19,44]
	Myosteatosis on CT scan (HU): attenuation of skeletal muscle radiation at L3	Muscle quality	Significant association with skeletal muscle depletion [51] Predictive of mortality in the LT waiting list [52]
Fat mass	Visceral adipose tissue on CT scan (cm^2): semi-automatic measure at L3 using HU thresholds of -150 to -50	Visceral fat	Association with mortality in patients with HCC [45]
	Subcutaneous adipose tissue on CT scan (cm^2): semi-automatic measure at L3 using HU thresholds of -190 to -30	Subcutaneous fat	Predictive of mortality in women waiting for LT [46]

LT: liver transplantation, HGS: handgrip strength, CT: computed tomography; ICU: intensive care unit, HU: Hounsfield unit, HCC: hepatocarcinoma.

Figure 3 Principaux outils pour l'évaluation de la composition corporelle chez les patients cirrhotiques, Buchard et al.

Le groupe de travail nord-américain sur la sarcopénie dans la transplantation hépatique (41) a retenu, après comparaison des différents outils, le calcul de l'indice musculaire squelettique comme méthode d'évaluation de référence de la sarcopénie du cirrhotique. Il est calculé par la mesure de la surface totale occupée par les muscles squelettiques au niveau de L3 sur une coupe scannographique normalisé par la taille au carré.

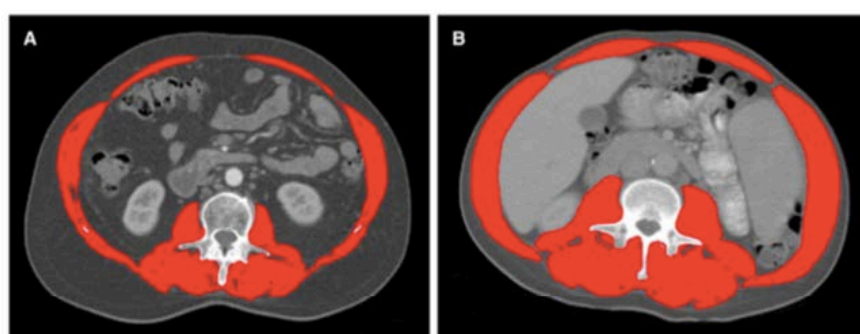


Figure 4 Quantification de la surface musculaire au niveau de la troisième vertèbre lombaire à partir d'images scannographiques de deux patients cirrhotiques. L'indice musculaire était bas ($46 \text{ cm}^2/\text{m}^2$) pour le patient A et élevé ($60 \text{ cm}^2/\text{m}^2$) pour le patient B. Carey et al. 2019

Par ailleurs, Carey et al (42) ont tenté de définir une valeur seuil à cet indice afin de déterminer les patients plus à risque de mortalité sur liste de transplantation. Il était retenu la limite de 50 cm²/m² pour les hommes et 39 cm²/m² pour les femmes.

L'utilisation de la DEXA a également été étudiée chez les patients cirrhotiques. Elle permet de définir la densité minérale osseuse, la masse grasse et la masse maigre dans les différents compartiments corporels. La densité minérale osseuse et la masse grasse sont peu impactées par la rétention hydrosodée contrairement à la masse maigre, l'ascite par exemple est comptabilisée dans la masse maigre tronculaire. (43) L'utilisation de l'indice musculaire squelettique appendiculaire permet de s'affranchir de la rétention hydrosodée de l'ascite, il s'agit du rapport de la masse maigre appendiculaire sur la taille au carré. Belarmino et al (44) ont mis en évidence une association entre survie et indice musculaire squelettique appendiculaire, de manière significative et indépendante au score de MELD lorsque qu'il est associé à la réalisation d'un GripTest. Le seuil de 7 kg/m² était retenu pour l'indice musculaire squelettique appendiculaire et de 25 Kg pour le GripTest. Par ailleurs le seuil retenu en gériatrie par l'European Working Group on Sarcopenia in Older People (45) était de 7,26 kg/m² chez les hommes et 5,5 kg/m² chez les femmes.

La masse grasse peut également être évaluée précisément avec la DEXA par l'indice de masse grasse (masse grasse sur taille au carré). Il n'existe pas de référentiel spécifique pour les patients cirrhotiques mais en population générale la NHANES (National Health And Nutrition Examination Survey) (46) a établi des normes permettant de classer les déficits et excès en masse grasse selon leur sévérité et en fonction du sexe.

Tableau 2 Valeurs de références de l'indice de masse grasse par DEXA selon la NHANES

FMI Class	Severe Fat Deficit	Moderate Fat Deficit	Mild Fat Deficit	Normal	Excess Fat	Obese Class I	Obese Class II	Obese Class III
M	<2	2 to <2.3	2.3 to <3	3-6	>6 to 9	>9 to 12	>12 to 15	>15
F	<3.5	3.5 to <4	4 to <5	5-9	>9 to 13	>13 to 17	>17 to 21	>21

Classification ranges for FMI that match the prevalences of the WHO BMI classifications (see Table 3). Unlike BMI, FMI is a gender specific measure of fat not confounded by lean tissue.

De même, l'utilisation des données anthropométriques a montré un intérêt dans l'évaluation pronostique. En 2001, une étude (47) a mis en évidence une corrélation entre survie et déplétion sévère en masse grasse et/ou musculaire. Les déplétions en masse grasse et/ou

musculaire étaient définies par une circonférence musculaire à mi bras (MAMC Mid Arm Muscle Circonférence = circonférence brachiale – 0,314 x pli tricipital) inférieure au 5^{ème} percentile pour la déplétion musculaire et par une épaisseur du pli tricipital inférieure au 5^{ème} percentile pour la déplétion adipeuse. La valeur prédictive du MAMC était plus forte. Plus récemment, l'analyse des données de la dernière étude NHANES (48) retrouvait en population générale une corrélation entre survie et tercile de MAMC (T1 < 27,3 cm ; T2 27,3-29,6 T3 <29,6 pour les hommes et T1 <22,3 ; T2 22,3-24,6 ; T3 > 24,6 pour les femmes).

Enfin, le concept de fragilité a été développé en gériatrie pour définir les patients présentant une diminution des réserves et des résistances au stress responsable d'une vulnérabilité. Cette dernière peut notamment être évaluée par le score de Fried avec corrélation sur la morbidité et la mortalité (49). En hépatologie les scores habituellement utilisés en gériatrie ont montré une bonne fiabilité, mais il a également été développé un score spécifique à la cirrhose, le Liver Frailty Index développé par Lai et al. (50) Il permet de définir les patients fragiles, avec un risque de mortalité plus élevé sur liste de transplantation hépatique à partir de trois paramètres facilement calculables, à savoir la force de préhension, le lever de chaise et l'équilibre.

Liver Frailty Index

Inputs: For instructions, see [i](#) below.

1. Gender: ☒ Male ☐ Female

2. [i](#) Dominant hand grip strength (kg):

attempt 1:	attempt 2:	attempt 3:	Avg:	
20	23	24	22.33	kg

3. [i](#) Time to do 5 chair stands:

sec

4. [i](#) Seconds holding 3 position balance:

Side:	SemiTandem:	Tandem:	Total:	
10	10	6	26.00	sec

Results:

[refresh results](#)

The Liver Frailty Index is **5**.

Decimal precision: 0



Based on suggested cut-offs of the [Liver Frailty Index](#), a patient with this Liver Frailty Index score is considered **Frail**.

This Liver Frailty Index score falls within the **84** percentile of outpatients with cirrhosis who are listed for liver transplantation.

Figure 5 Exemple de calcul du Liver Frailty Index sur <https://liverfrailtyindex.ucsf.edu>

B- Physiopathologie

Différentes pistes ont été explorées mais tous les mécanismes de la dénutrition du cirrhotique n'ont pas été élucidés. De plus, de nombreuses études ont été menées sur des modèles animaux. On sait cependant que la physiopathologie de cette dénutrition implique des perturbations diverses incluant les apports oraux, l'absorption intestinale et le métabolisme des nutriments. (51,52)

Chez les patients cirrhotiques avec ascite on est confronté à une diminution des ingesta en lien avec des nausées, vomissements et sensation de satiété précoce attribuable à une augmentation de la pression intra-abdominale causée par l'ascite, par l'intermédiaire d'une diminution du volume gastrique post prandial par rapport aux sujets sains. A noter que le volume gastrique post-prandial peut être corrigé par paracentèse. (53)

Cette baisse des apports alimentaires est aggravée par un régime sans sel qui diminue la palatabilité des aliments.

Mais le traitement par paracentèses itératives aggraverait également la dénutrition protidique. En effet, le liquide d'ascite retiré régulièrement est un transsudat au contenu quantitativement (calories) et qualitativement (acides aminés, protéines, lipides et glucides) riche. (54,55)

Par ailleurs, au cours des maladies cholestatiques du foie, il survient une malabsorption des graisses et des vitamines liposolubles, secondaire à une diminution de la production d'acides biliaires. A un moindre niveau, il existe dans les autres causes de cirrhose, une déficience intra-luminale en acides biliaires qui résulte d'une diminution de la production de bile par les hépatocytes et d'une perturbation du cycle entéro-hépatique par les voies de dérivation portosystémique. Cette diminution d'acide biliaire intra-luminale altère la formation des micelles et l'absorption des acides gras à longue chaîne par les voies lymphatiques. (56)

En outre, l'insuffisance pancréatique exocrine secondaire à une pancréatite chronique calcifiante coexiste souvent chez les patients atteints de cirrhose alcoolique. (34) Une malabsorption peut également être causée par une gastropathie ou une entéropathie d'hypertension portale, une flore intestinale altérée et l'utilisation chronique de lactulose. (51)

On sait aussi que la balance énergétique chez le patient cirrhotique est déséquilibrée par un hyper catabolisme. La dépense énergétique de repos est augmentée, en partie expliquée par une augmentation de l'activité bêta-adrénergique. (57) De plus, les cytokines circulantes du fait de l'état pro-inflammatoire de la cirrhose entraîneraient une élévation de la dépense énergétique par accélération du renouvellement protéique. (58)

Chez le sujet sain la concentration de leptine est corrélée à la masse grasse, cette hormone a une action anorexigène et entraîne une augmentation de la dépense énergétique. On note chez le cirrhotique une élévation des taux de leptine indépendamment de leur masse grasse, cela participe à cette dépense énergétique inappropriée. (59)

La baisse des réserves en glycogène aggraverait cet état hypercatabolique dans les périodes de jeûne (60) avec activation des voies de la néoglucogenèse à partir d'acides aminés et de la cétogénèse. (61) Les réserves glucidiques sont d'autant plus consommées qu'il existe chez les patients porteurs de maladie chronique du foie une élévation de l'expression des transporteurs membranaires GLUT, menant à une augmentation de la captation hépatique en glucose en période de jeûne. (62,63)

Il existe également des mécanismes propres à la sarcopénie. Chez le patient cirrhotique on observe une diminution de la synthèse protéique musculaire, a contrario la protéolyse, elle, ne semble pas modifiée. Ce déséquilibre aboutit donc à une sarcopénie. (64) Dans un modèle murin on a également observé une dysfonction des cellules satellites musculaires (cellules souches) secondaire à la création d'un shunt porto-systémique avec diminution de la prolifération et de la différenciation. (65)

Les shunts porto-systémiques sont également responsables d'une baisse de la clairance hépatique de l'ammoniac. Cette hyperammoniémie stimulerait la synthèse de la myostatine (facteur de croissance de la famille des TGF bêta). (66) La conséquence de cette surexpression de myostatine est une diminution de la lipogénèse et une augmentation de l'oxydation des acides gras dans le tissu adipeux menant à une diminution de la masse grasse. (67) Elle a

également un effet inhibiteur sur la synthèse musculaire en diminuant la prolifération des cellules satellites, participant à la sarcopénie. (52)

C- Conséquences de la dénutrition

Il est connu de longue date que l'état nutritionnel des patients cirrhotique est fréquemment altéré et qu'il péjore leur pronostic vital de manière indépendante. (68) En effet, le score de Child-Turcotte développé en 1964, (69) initialement pour évaluer le risque opératoire des patients cirrhotiques, comprenait déjà l'évaluation subjective du statut nutritionnel.

Plus récemment, de nombreuses études (39,70,71) ont évalué l'impact de la sarcopénie et de la fragilité sur la survie sur liste de transplantation hépatique. Il a alors été mis en évidence que la sarcopénie (évaluée par mesure des surfaces musculaires sur coupe scannographique) et la fragilité (calculée par des scores comme le Short Physical Performance Battery ou le test de Fried) étaient des facteurs prédictifs de survie sur liste de transplantation hépatique, y compris après ajustement sur le score de MELD (Model for Endstage Liver Disease).

Cependant, malgré une association forte entre survie et dénutrition retrouvée dans de nombreuses études, les tentatives de prise en charge nutritionnelle ne permettent que rarement d'améliorer le pronostic. En effet, elles se confrontent à des difficultés comme l'encéphalopathie hépatique, le risque d'inhalation au cours des nutritons entérales et le risque infectieux des nutritons parentérales. Vidot et al (72) ont tout de même retrouvé une amélioration significative du contrôle de l'ascite chez des patients dénutris, ayant une ascite réfractaire et bénéficiant d'une nutrition entérale continue pendant 7 semaines.

3- Transjugular Intrahepatic Portosysteic Shunt

A- Présentation

Le TIPS (Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt) est une méthode de radiologie interventionnelle ayant pour but la réalisation d'une anastomose entre le système porte et la

circulation systémique afin de diminuer le gradient de pression porto-systémique chez des patients porteurs d'une HTP. (73)

Les premiers shunts porto-systémiques expérimentaux ont été décrits en 1969 (74) avec portographie suite à une ponction transhépatique depuis une veine hépatique par abord veineux périphérique. Il s'en est suivi en 1971 (75) les premières applications animales avec création de véritable shunt porto-cave chez le chien.

Chez l'homme, les premiers shunts ont été réalisés dans des conditions d'hémorragie digestive par rupture de varices œsophagiennes. Cependant, ils ne permettaient pas d'obtenir des résultats durables avec notamment la disparition du shunt à distance du geste (simple dilatation du trajet sans mise en place de prothèse métallique). (76) Il a donc été proposé la mise en place de stents à l'intérieur de ces shunts afin d'augmenter leur durée de vie. (77) La technique a été progressivement perfectionnée avec des apports techniques et l'utilisation de l'échographie, et en 1994 Rössle et al (73) ont présenté la première grande série avec 100 patients ayant bénéficié d'un TIPS pour hémorragie digestive haute par rupture de varice. La dernière avancée technique majeure est l'utilisation de stents couverts par du polytétrafluoroéthylène (PFTE) permettant une diminution majeure des sténoses de stent à long terme. (78)

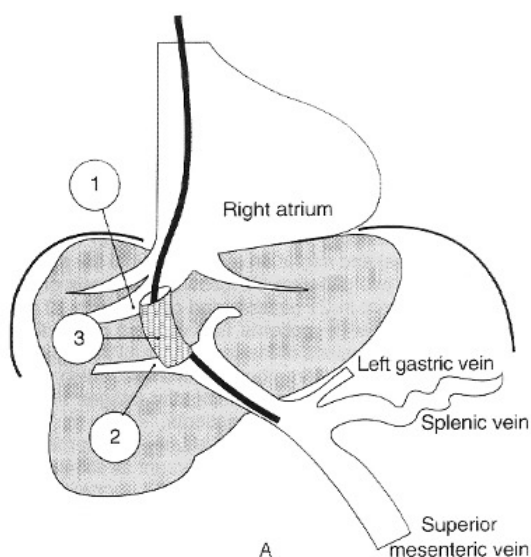


Figure 6 Schéma) permettant de visualiser l'anastomose entre une branche de la veine porte et une veine sus-hépatique avec mise en place d'un stent (extrait de Rössle et al,1994)



Figure 7 Coupe scannographique frontale avec visualisation d'un TIPS. Bureau 2014.

B- Procédure

La mise en place d'un TIPS se fait le plus souvent sous anesthésie générale en salle de radiologie interventionnelle après évacuation de l'ascite, permettant une amélioration des paramètres ventilatoires du patient et de diminuer l'angulation entre la veine cave inférieure et les veines hépatiques.

L'abord veineux est réalisé par ponction de la veine jugulaire interne droite sous contrôle échographique. Par la suite, il est réalisé sous contrôle scopique un cathétérisme de la veine cave supérieure, de l'oreillette droite, de la veine cave inférieure avant positionnement dans la veine hépatique moyenne (de préférence).

L'étape suivante est la ponction d'une des branches portales. Pour cela il faut d'abord réaliser une opacification porte en injectant du produit de contraste en surpression dans la veine hépatique grâce à un cathéter bloqué, permettant une circulation rétrograde du produit de contraste à travers les sinusoides et donc une opacification des veines portes. Il est alors possible de diriger l'aiguille à ponction dans le foie en direction de la veine porte. Après retour

veineux et réalisation d'une portographie, un guide est mis en place dans le réseau veineux porte.

Une mesure de la longueur du trajet intrahépatique est réalisée afin de définir la longueur de l'endoprothèse à mettre en place. Le trajet intra-parenchymateux est ensuite dilaté au ballonnet permettant le déploiement de la prothèse métallique. Il s'agit d'endoprothèses couvertes en PTFE avec à son extrémité proximale une portion non couverte sur deux centimètres afin de ne pas obstruer la branche portale. Des mesures de pressions sont réalisées avant et après pose de la prothèse afin de calculer le gradient porto-systémique avant et après TIPS.

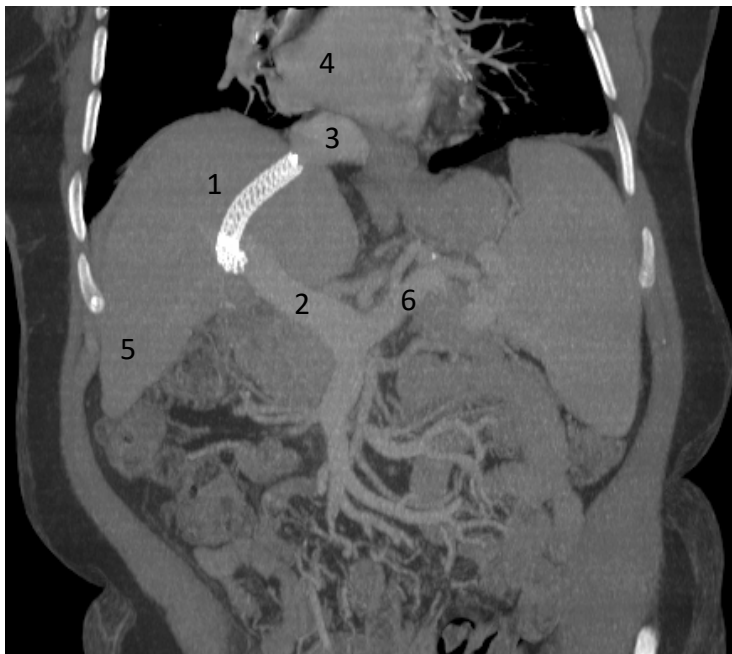


Figure 8 Reconstruction scannographique d'un TIPS. (1) TIPS (2) Tronc porte (3) Veine cave inférieure (4) Cœur (5) Foie (6) Veine splénique.

C- Indications

Cette procédure peut être proposée pour traiter les complications de l'hypertension portale dans plusieurs situations.

Une des indications principales de TIPS est l'existence d'une ascite réfractaire.

Le Club International de l'Ascite (79) définit comme ascite réfractaire une ascite tendue dont la récurrence précoce (moins de 4 semaines) après évacuation ne peut être prévenue par un

traitement médical, cette définition inclut les ascites résistantes au traitement diurétique (situation très rare) et les ascites intraitables par diurétiques du fait d'effets indésirables. L'ascite résistante aux diurétiques étant une ascite persistant malgré un traitement optimal, à savoir restriction sodée (< 50 mmol par jour), spironolactone (400 mg par jour) et furosémide (160 mg par jour). L'ascite intraitable par diurétique quant à elle correspond à la persistance d'ascite avec impossibilité de majorer le traitement diurétique du fait d'une encéphalopathie hépatique, d'une hyponatrémie inférieure à 125 mmol/l, d'une insuffisance rénale aigue ou d'une dyskaliémie. L'ascite récidivante est quant à elle définie comme une ascite survenant à au moins 3 reprises en 12 mois malgré un traitement médical bien conduit.

Dès 1995 Ochs et al (80) présentent une série de 50 patients traités par pose de TIPS pour une ascite réfractaire, ils rapportaient un contrôle complet de l'ascite chez 74% des patients et un contrôle partiel chez 18% des patients. Plusieurs études (81–86) ont par la suite confirmé l'efficacité et la supériorité du TIPS par rapport aux ponctions d'ascite itératives pour le contrôle de l'ascite et la récurrence de syndrome hépatorénal avec des résultats parfois discordants sur la survie.

Une méta-analyse (87) à partir de données individuelles réalisée en 2007 qui inclut 300 patients issus d'études randomisées contrôlées, retrouve une différence significative de survie sans transplantation dans le groupe TIPS. Ces résultats sont confirmés par une étude menée en 2017 par Bureau et al (88), retrouvant une amélioration conséquente de survie sans transplantation à 1 an (93% vs 52% $p=0,003$) pour les patients bénéficiant d'un TIPS par endoprothèse couverte en PFTE pour ascite récidivante définie ici comme au moins deux ponctions avec un intervalle d'au moins 3 semaines, par rapport au traitement conventionnel par ponctions d'ascite évacuatrice.

L'autre champ d'action principal de cette procédure est l'hémorragie digestive par rupture de varice œsophagienne ou gastrique. On distingue trois situations : le TIPS en urgence en phase hémorragique, le TIPS préemptif et le TIPS programmé pour hémorragies digestives répétées.

La mise en place d'un TIPS en phase hémorragique a depuis longtemps montré une nette supériorité sur le risque de récurrence hémorragique par rapport au traitement endoscopique et

médicamenteux, avec cependant une augmentation du risque d'encéphalopathie hépatique et sans amélioration de la survie. (89,90) Le TIPS en urgence aussi appelé TIPS de sauvetage est donc réservé aux hémorragies digestives par hypertension portale après échec du traitement endoscopique et pharmacologique. (91) Il est également recommandé, selon le consensus de Baveno VI (92) en cas de récurrence hémorragique sévère dans les 5 jours suivant le premier épisode.

On distingue ensuite le TIPS préemptif (ou early TIPS) consistant à la mise en place précoce après un épisode d'hémorragie digestive ayant cédé. Cette stratégie permet de diminuer le risque de récurrence et d'améliorer la survie des patients les plus graves, à savoir les cirrhotiques Child C ou Child B avec saignement actif. (93,94)

Enfin, hors urgence et semi-urgence, un TIPS est envisagé pour la prise en charge des gastropathies d'hypertension portale nécessitant des transfusions itératives et pour la prévention de la récurrence des hémorragies digestives par rupture de varice gastrique. (92)

Un TIPS peut également être discuté dans le traitement des maladies vasculaires hépatiques.

Chez les patients porteurs d'un syndrome de Budd-Chiari (hypertension portale secondaire à l'obstruction des veines hépatiques), après échec du traitement médical, lorsqu'une angioplastie des veines hépatiques est impossible ou après un échec, la mise en place d'un TIPS est recommandée. (92) De manière plus rare, la mise en place d'un TIPS peut être discutée pour le traitement d'une thrombose portale, par exemple en vue d'une transplantation hépatique, ou encore suite à des complications liées à l'hypertension portale chez les patients atteints d'une maladie vasculaire porto-sinusoïdale.

La dernière indication pour laquelle un TIPS est envisagé en pratique courante est la préparation en vue d'une chirurgie abdominale extra-hépatique chez un patient ayant une hypertension portale. En effet, les chirurgies abdominales et pelviennes sont à haut risque de complication chez les patients cirrhotiques, notamment des complications dues à l'hypertension portale. (95) Cependant, bien que cette approche soit attrayante, les résultats des études sont mitigés sur l'existence d'un bénéfice à une telle procédure. (96,97)

D- Complications

Une décompensation cardiaque est fréquemment observée, en effet la pose d'un TIPS entraîne une augmentation du retour veineux cardiaque avec élévation de la précharge et une modification des mécanismes d'adaptation hémodynamique. Dans l'étude de Billey et al (98) une hospitalisation pour décompensation cardiaque était observée chez 20% des patients dans l'année suivant la pose d'un TIPS, cette décompensation pourrait être prédite par le dosage du BNP (Brain Natriuretic Peptid) et par des paramètres échocardiographiques (notamment les signes de dysfonction diastolique) avant la procédure.

La mise en place d'un TIPS est également associée à une élévation du risque d'encéphalopathie hépatique. (89) La physiopathologie de l'encéphalopathie hépatique est complexe mais partiellement liée à l'accumulation de neurotoxines de clairance hépatique tel que l'ammoniaque. La réalisation d'un shunt intra-hépatique diminue donc cette clairance et favorise leur accumulation. Une méta-analyse a mis en évidence qu'un antécédent d'encéphalopathie hépatique avant TIPS, un âge et un score de Child-Pugh élevés, étaient des facteurs prédictifs d'encéphalopathie hépatique après TIPS. (99) Une évaluation préalable de l'encéphalopathie hépatique minimale par un test visuel, le Critical Flicker Frequency (CFF), permet également de prédire le risque d'encéphalopathie clinique post-TIPS. (100) Enfin, il a été rapporté une corrélation entre la présence d'un diabète avant TIPS et la survenue d'encéphalopathie post-TIPS. (101) Ce risque d'encéphalopathie peut être diminué par un traitement préventif par Rifaximine (AASLD 2019).

La mise en place d'un TIPS entraîne une déportation partielle du foie avec baisse du débit sanguin portal dans les sinusoides, cependant cette baisse du flux sanguin portal est compensée par une élévation du flux artériel hépatique. (102) En pratique, il n'est que rarement rapporté d'insuffisance hépatocellulaire au décours d'un TIPS, également du fait d'une sélection en amont des candidats. Il est également possible d'observer une ischémie d'un segment du foie suite à l'occlusion d'une veine hépatique par la prothèse couverte. Cela est le plus souvent asymptomatique mais il existe un risque d'observer des douleurs de l'hypochondre droit, une élévation des transaminases et une possible insuffisance hépatocellulaire créant un tableau de pseudo Budd-Chiari. (103)

La dysfonction du shunt par une thrombose précoce ou un rétrécissement progressif du calibre (hyperplasie pseudo-intimale) était une complication fréquente, entraînant une récurrence de l'hypertension portale. Une élévation du gradient porto-systémique supérieure à 12 mmHg était associée à une récurrence de la symptomatologie (ascite ou hémorragie) et concernait jusqu'à 80% des patients à un an. (104) L'utilisation des endoprothèses couvertes en PFTE a permis d'abaisser à 13% le risque de dysfonction. (78)

Comme tout matériel étranger, le TIPS est à risque de greffe bactérienne (endotipsite), cette complication rare est cependant très grave pouvant mener à un choc septique ou à des sepsis répétés à l'arrêt de l'antibiothérapie (tableau d'« endocardite like »). (105)

Enfin, une anémie hémolytique est observée chez environ 10% des patients dans les semaines suivant le TIPS mais elle est généralement résolutive en 12 à 15 semaines et ne requiert pas de prise en charge spécifique. (106)

E- Sélection des patients et bilan pré-TIPS

Une sélection appropriée des patients est donc nécessaire et les critères dépendent évidemment de l'indication. Dans les situations d'urgence, par exemple l'hémorragie réfractaire, l'objectif est la survie du patient alors que dans le traitement de l'ascite réfractaire il est également nécessaire de prendre en compte les principaux risques de complication puisqu'il existe des alternatives. (107)

Il a été retrouvé comme facteur prédictif de survie après TIPS un taux de bilirubine inférieur à 50 $\mu\text{mol/l}$ et des plaquettes supérieures à 75 G/l. (108) De même, de nombreux scores ont été développés pour prédire la probabilité de survie après TIPS, tels que le score de MELD calculé avec le taux de créatininémie, l'INR (International Normalised Ratio) et le taux de bilirubinémie. (109)

Dans le cadre d'un TIPS pour ascite réfractaire il est également nécessaire de bien évaluer les facteurs de risque d'encéphalopathie hépatique post-TIPS, à savoir antécédent d'encéphalopathie, âge supérieur à 65 ans, score de Child-Pugh C ou Meld > 18 et existence d'une encéphalopathie minimale sous-jacente. (99,100) Un dosage du BNP et une évaluation

de la fonction cardiaque notamment à la recherche de signes de dysfonction diastolique sont également nécessaires afin d'évaluer le risque de décompensation cardiaque. (98)

Le bilan pré-TIPS dans notre centre comporte donc, en plus de l'interrogatoire et de l'examen clinique, un bilan biologique, une évaluation cardiaque par échocardiographie trans-thoracique, une recherche d'encéphalopathie hépatique minimale par test psychométrique et un examen morphologique hépatique à la recherche de contre-indications anatomiques à la mise en place du TIPS (carcinome hépatocellulaire, kyste ou dilatation des voies biliaires).

Tableau 3 Contre-indications et bilan pré TIPS dans le cadre d'un TIPS programmé.

Contre-indications	Bilan pré-TIPS
Âge > 70 ans Encéphalopathie hépatique chronique ou récidivante Infection non contrôlée	Interrogatoire Examen clinique Ponction d'ascite
Child > C11 MELD > 18 Plaquettes < 75 G/l Bilirubine > 50 µmol/l	Bilan biologique (TP, INR, Plaquettes, bilan hépatique)
Insuffisance cardiaque Rétrécissement aortique Dysfonction diastolique HTAP	ETT (FEVG, recherche de valvulopathie, rapport E/A, rapport E/e', volume de l'oreillette gauche, PAPS) Dosage NT-pro-BNP ECG (QT corrigé)
Critères morphologiques hépatiques (CHC, polykystose hépatique, dilatation des voies biliaires)	Échographie doppler hépatique

4- TIPS et diabète

Il y a actuellement peu de données sur les effets nutritionnels et métaboliques du TIPS chez le patient cirrhotique.

Il est fréquemment rapporté une élévation des besoins en insuline suite à la mise en place d'un TIPS chez des patients diabétiques (110) mais il n'y a que peu de données sur l'imputabilité de la pose d'un TIPS sur la survenue d'un diabète.

Une étude chinoise (111) a étudié le métabolisme glucidique de 46 patients ayant bénéficié d'un TIPS pour hémorragie digestive ou ascite réfractaire en comparaison à un groupe contrôle. Elle retrouvait une élévation significative des taux d'insuline et de glucagon 90 jours après la mise en place d'un TIPS, il n'était par contre pas mis en évidence de différence significative sur la survenue d'un diabète. Au contraire, le taux de C-peptide n'est lui pas modifié suggérant, du fait de son métabolisme rénal de sa sécrétion iso-molaire à l'insuline, que cette élévation du taux d'insuline est due à un défaut de clairance hépatique. (112,113) De plus, il ne semble pas exister de modification de réponse hépatique et périphérique à l'administration d'insuline exogène sur le métabolisme du glucose, évoquant une stabilité de la sensibilité à l'insuline. (114) Il est avancé dans ces différentes études que le TIPS n'augmenterait pas la proportion de diabète en raison de l'antagonisation des élévations des taux d'insuline et de glucagon. (115)

Une étude rétrospective, monocentrique, descriptive et longitudinale sur 50 patients ayant bénéficié d'une pose de TIPS pour ascite réfractaire au CHU de Toulouse entre 2005 et 2012 a été menée par le Dr Bérend en 2017. (116) Il était retrouvé une élévation significative de la glycémie à jeun et une élévation non significative de l'insulinémie à jeun et de l'indice d'insulinorésistance HOMA-IR chez les patients initialement normoglycémiques. Ces résultats étaient plutôt en faveur d'un effet diabétogène du TIPS.

5- TIPS et sarcopénie

Déjà en 2011 une revue des essais menée par Dasarathy et al (117) retrouvait une amélioration de la masse maigre et du poids sec après TIPS.

Dans l'étude de Bérend et al (116) mentionnée ci-dessus, il était retrouvé une prise de poids moyenne de 7,6 kg à 1 an mais avec de grandes variations interindividuelles.

Tableau 4 Répartition des variations pondérales à un an de la pose d'un TIPS. Bérend et al 2017

Groupe	Evolution pondérale (%)	Effectif
Perte pondérale	- 10,0 à - 5,1	3 (6%)
Stabilisation pondérale	- 5 à + 5 ,0	17 (34%)
Prise de poids modérée	+ 5,1 à + 14,9	11 (22%)
Prise de poids importante	≥ 15,0	19 (38%)

Il s'y associait une augmentation significative de la masse et de la force musculaire (respectivement évaluées par la surface musculaire du bras et le Grip-test) ainsi qu'une augmentation de la masse adipeuse au niveau des membres supérieurs (évaluée par la surface adipeuse du bras). Pour 12 patients une analyse de la composition corporelle par DEXA a été réalisée, retrouvant une élévation moyenne de la masse grasse de 8,5 kg à un an, alors qu'il n'y avait pas de modification significative de la masse maigre totale en lien avec un équilibre entre augmentation de la masse maigre appendiculaire et baisse de la masse maigre abdominale.

Ronald et al (118) ont évalué le concept de sarcopénie relative avec excès d'adiposité ou obésité sarcopénique comme facteur pronostique de survie après TIPS, cette dernière était évaluée par le rapport, sur coupe scannographique au niveau du plateau inférieur de L3, des surfaces musculaires sur la surface totale des tissus mous (muscle, graisse sous-cutanée et viscérale). Les patients présentant le rapport dans le quartile inférieur étaient considérés comme présentant une sarcopénie avec excès d'adiposité et avaient un taux de survie significativement plus faible, et ce indépendamment des autres paramètres dont le score de MELD.

Shoreibah et al (119) ont, quant à eux, évalué la densité du muscle psoas. En effet, cette dernière est dépendante de l'infiltration adipeuse du muscle, la myostéatose, marqueur de sarcopénie qualitative. Cette densité était prédictive de survie après TIPS de manière indépendante. Associée au score de MELD, elle permettait d'augmenter l'aire sous la courbe ROC du modèle prédictif de survie. Des résultats similaires ont également été retrouvés avec la mesure de l'épaisseur maximale du psoas sur coupe scannographique normalisée par la taille du patient. Cette valeur était prédictive de la survie et de la survenue d'une Acute on

Chronic Liver Failure ACLF (décompensation hépatique aiguë sur hépatopathie chronique).
(120)

Dans une autre étude, Praktiknjo et al (121) ont évalué la performance de l'IRM. La mesure de la surface des muscles érecteurs vertébraux était mesurée au niveau de l'origine de l'artère mésentérique supérieure, de cette surface musculaire était soustraite la surface adipeuse intra-musculaire pour obtenir la surface musculaire maigre. Cette mesure était un facteur prédictif de survie après TIPS, modérément plus fort que la surface musculaire totale. Pour les 15 patients ayant eu une évaluation par IRM également après TIPS, il semblait exister une amélioration de la surface musculaire maigre. Les patients n'ayant pas d'amélioration avaient quant à eux un pronostic défavorable.

Ces études évoquées précédemment évaluaient simplement l'état nutritionnel avant TIPS mais pas l'évolution de la sarcopénie au décours. En 2013 Tsien et al (122) ont, quant à eux, évalué l'évolution des paramètres scannographiques après TIPS et leur impact sur la survie. Dans cette étude, il était retrouvé une augmentation significative de surface des muscles psoas et paraspinaux et une diminution de surface de la graisse viscérale après TIPS. Il était également mis en évidence que l'absence d'amélioration de la sarcopénie après TIPS était un facteur prédictif fort de mortalité (43,5% vs 9,8%).

Le mécanisme physiopathologique de cette correction de la sarcopénie est discuté. La suppression de l'ascite permet mécaniquement d'augmenter les apports alimentaires et l'arrêt des ponctions évacuatrices de supprimer la perte énergétique et protidique de son contenu, mais il semble également qu'il existe une modification des adipokines. En effet, il a été retrouvé une élévation du taux d'adiponectine et une diminution de RBP4 entraînant un état pro-anabolique. (123)

Enfin, Nardelli et al (124) ont également retrouvé une corrélation forte entre la présence d'une sarcopénie avant TIPS et la survenue d'un épisode d'encéphalopathie hépatique. Cette association serait liée à l'implication des cellules musculaires dans le métabolisme de l'ammoniac.

Travail personnel – Modifications morphologiques et métaboliques engendrées par la mise en place d'un TIPS chez les patients cirrhotiques.

Introduction

La cirrhose décompensée est associée à une dénutrition sévère et une sarcopénie, qui concerneraient 20 à 50% des patients et grèvent leur pronostic. (38) Par ailleurs, la prévalence du diabète dans cette population est également élevée, de l'ordre de 20%, y compris en dehors des causes métaboliques de cirrhose. (21)

Les effets métaboliques du TIPS sont mal connus, en particulier, les éventuelles perturbations de la régulation de la glycémie. Les effets sur l'amélioration de l'état nutritionnel sont également peu décrits et la capacité du shunt à corriger une sarcopénie, fréquente au moment de la création du TIPS, reste à montrer. Enfin, il pourrait exister une modification de la synthèse et du métabolisme d'un certains nombre de peptides agissant sur l'appétit et l'anabolisme qui pourrait expliquer une prise de poids importante chez certains patients. (116)

L'étude GLUCOTIPS, est une étude observationnelle, prospective et monocentrique promue par le CHU de Toulouse dont l'objectif est d'évaluer l'incidence des troubles de la glycorégulation après mise en place d'un TIPS chez les patients atteint d'une cirrhose. Les objectifs secondaires sont de décrire l'influence de la pose du TIPS sur la composition corporelle, la prise alimentaire et le niveau d'activité physique, l'insulinosécrétion et d'insulinosensibilité, ainsi que l'exploration des mécanismes impliqués dans ces changements.

Dans le présent travail, nous présentons les modifications de composition corporelles induite par le TIPS. En effet, du fait d'un faible nombre de patients inclus en Juin 2020 en raison d'un retard à l'initiation de l'essai, puis au ralentissement d'activité lié à la pandémie lié au Covid-19, nous ne disposons de données complètes que pour un faible effectif. Afin de conforter les résultats observés, nous présentons également une analyse rétrospective chez un plus grand nombre de patients.

Patients et méthodes

1- Description de la population étudiée et des examens réalisés

La population étudiée correspond aux patients cirrhotiques de 18 à 70 ans devant bénéficier d'un TIPS pour hypertension portale compliquée d'ascite réfractaire ou pour la prévention de la récurrence hémorragique. Sont exclus les patients bénéficiant d'un TIPS en urgence, en préparation à un acte chirurgical et les contre-indications habituelles aux TIPS programmés (insuffisance hépato-cellulaire sévère, insuffisance rénale chronique sévère, carcinome hépatocellulaire avancé...).

La visite d'inclusion (M-1) est réalisée à l'issue du bilan de faisabilité du TIPS lorsque l'indication est validée, les visites suivantes correspondent à l'hospitalisation pour TIPS (J0), et aux bilans réalisés à M1, M3 et M6. Le critère de jugement principal est défini par l'incidence cumulée des troubles de la glycorégulation (diabète ou pré-diabète) observée 6 mois après la pose du TIPS, définis selon les critères de l'OMS sur la glycémie à jeun ou 2h après un test d'hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO). Les critères de jugement secondaires sont basés sur des mesures de préhension du poignet (GripTest), des mesures anthropométriques et scannographiques, des questionnaires évaluant les apports alimentaires et l'activité physique et des dosages biologiques divers.

Tableau 5 Récapitulatif des évaluations dans le protocole GLUCOTIPS

	Visite 1 Inclusion Bilan pré-TIPS	Visite 2 Pose TIPS	Visite 3 suivi	Visite 4 suivi	Visite 5 Clôture
	M-1	J0	M1	M3	M6
Lieu de la visite	Hospitalisation traditionnelle		Consultation		Hôpital de Jour
Réalisés dans le cadre de la prise en charge classique					
Examen clinique	✓	✓	✓	✓	✓
Dépistage EH minimale	✓		✓	✓	✓
Bilan biologique standard ¹	✓	✓	✓	✓	✓

Glycémie et Bilan lipidique à jeun	✓		✓	✓	✓
HbA1C	✓			✓	✓
Échographie hépatique	✓				✓
ETT	✓				
TDM thoraco-abdominal	✓				
Réalisés dans le cadre de l'étude Gluco-TIPS après recueil du consentement					
Consentement éclairé*	✓				
Mesures anthropométriques et force de préhension du poignet (Grip Test)	✓		✓	✓	✓
Auto-questionnaires	✓		✓	✓	✓
Insulinémie, C-peptide à	✓		✓	✓	
HGPO à jeun (dosage glycémie, Insulinémie, C-peptide)	✓				✓
Sérothèque ²	✓		✓		✓
TDM thoraco-abdominal	✓				✓
DEXA	✓				✓

Nous avons décidé de confirmer les résultats morphologiques obtenus dans le cadre de l'étude GLUCOTIPS dans une cohorte rétrospective de patients ayant bénéficié d'un TIPS.

Pour cela nous avons étudié tous les patients ayant bénéficié d'un TIPS entre Avril 2018 et Janvier 2020 au CHU de Toulouse et non inclus dans l'étude GLUCOTIPS, soit 52 patients. Nous avons par la suite exclu 17 patients n'ayant pas réalisé de scanner dans les 3 mois précédant la pose de TIPS. De plus, nous avons également exclu 5 patients étant décédés dans les 3 mois suivant la pose du TIPS, 5 patients ayant bénéficié d'un TIPS en vue d'une chirurgie et 4 patients ayant bénéficié d'un TIPS pour maladie vasculaire porto-sinusoidale. Sur les 21 patients pour lesquels nous disposions d'une Tomodensitométrie (TDM) entre M-2 et M+1, nous avons pu récupérer une TDM de suivi pour 11 patients.

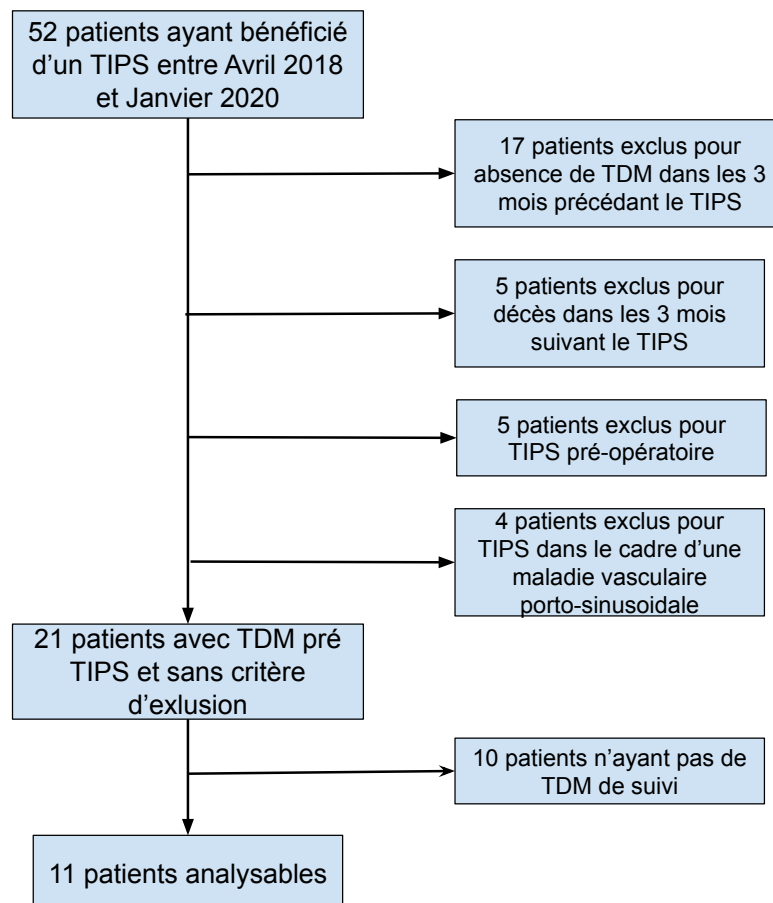


Figure 9 Diagramme de flux des patients évalués puis inclus dans la cohorte de confirmation.

2- Mesures scannographiques

Afin d'évaluer la composition corporelle de nos patients nous nous sommes basés sur les paramètres reconnus actuellement comme référence, à savoir pour l'évaluation de la sarcopénie l'indice musculaire squelettique et pour l'évaluation du tissu adipeux, les mesures de surface adipeuse sous-cutanée et viscérale scannographiques. (38,40,41)

Les mesures sont toutes réalisées sur coupe scannographique au niveau de la troisième vertèbre lombaire. Les surfaces ont été mesurées par sélection manuelle de la zone d'intérêt puis ajustement semi-automatique en identifiant les pixels dont la densité est comprise entre -29 et +150 UH pour les muscles, entre -150 et -50 UH pour la graisse viscérale et entre -190 et -30 UH pour la graisse sous-cutanée. En cas d'infiltration œdémateuse de la graisse sous cutanée, une correction manuelle était réalisée. Nous avons pour cela utilisé un logiciel en accès libre, Osirix v11.0. L'ensemble de ces mesures de surfaces ont été réalisées avec une

double lecture, en aveugle, avec l'aide du Pr Philippe Otal et de Thomas Eche, interne en radiologie.

Afin de calculer l'indice musculaire squelettique, la surface musculaire totale en L3 a été rapportée sur la taille au carré, un indice inférieur à $50 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ chez les hommes et inférieur à $39 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ chez les femmes définit la sarcopénie. (42) L'obésité sarcopénique était quant à elle évaluée par le rapport entre la surface musculaire et la somme des surfaces musculaires et adipeuses. Les seuils utilisés sont ceux de l'étude de Ronald et al, à savoir inférieur à 27% pour les hommes et inférieur à 21% pour les femmes. (118)

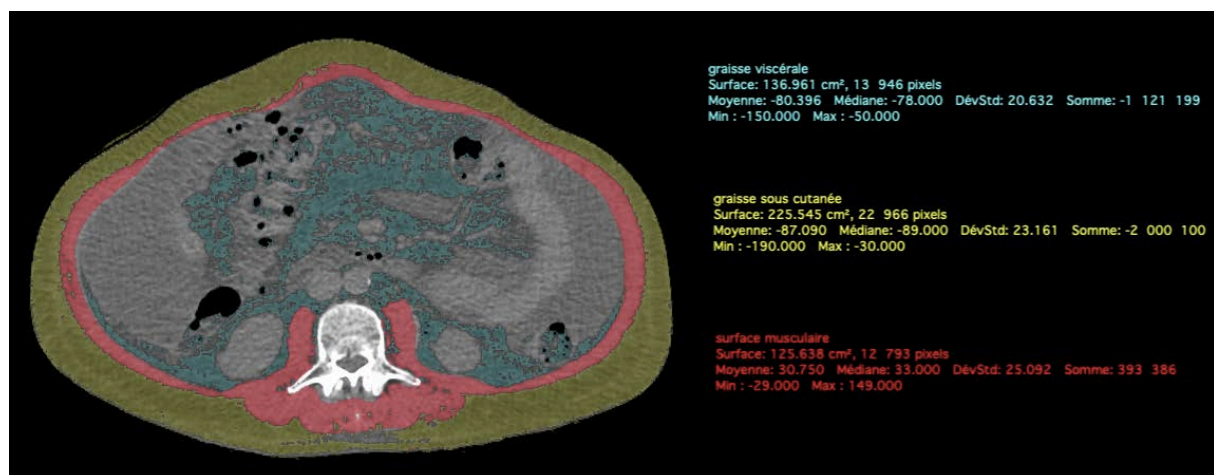


Figure 10 Exemple de mesure de surface musculaire, adipeuse viscérale et sous cutanée à l'aide du logiciel Osirix.

3- Analyse statistique

L'analyse statistique a été réalisée à l'aide du logiciel SPSS (Statistical Package for the Social Sciences). La description de la population initiale a été réalisée avec des calculs de fréquences pour les variables catégorielles. En raison d'un faible effectif l'analyse des variables continues a été réalisée avec des calculs de médianes et d'espaces interquartiles, entre parenthèses sont indiquées les valeurs minimales et maximales. L'analyse du critère de jugement principal et des critères secondaires a été réalisée par comparaison des moyennes avec test de T apparié.

Résultats

1- Description de la cohorte prospective

La cohorte de GLUCOTIPS au moment de l'analyse comportait 12 patients, dont 10 hommes, d'un âge médian de 60 ans. L'étiologie majoritaire de la cirrhose était l'alcool (11/12), sévère pour 9 d'entre eux. Il existait un antécédent d'infection virale C pour un patient et une participation métabolique pour un autre patient, enfin un dernier patient avait une cirrhose secondaire à une cholangite biliaire primitive. La médiane des scores de Child était de 8 (min 5-max 9) et celle des scores de MELD de 10 (7-13). Sur le plan des complications, 11 patients avaient un antécédent d'ascite et 3 d'hémorragie digestive.

Le TIPS était indiqué pour ascite réfractaire pour 10 patients et pour hémorragie digestive pour 2, la médiane de gradient porto-sus-hépatique avant TIPS était de 15 mmHg (12 - 30), et de 6 mmHg (2 - 10) après TIPS.

La médiane des poids était de 62 kg (52 - 89) et celle des tailles de 1,71 m (1,56 - 1,90). La médiane des MAMC était de 21,8 cm (18,4 - 27,6), enfin la médiane des GripTests était de 29,7 kg (13,9 - 42,0).

L'analyse des coupes scannographiques retrouvait une médiane des indices musculaires à 40,5 cm²/m² (33,4 - 53,4). La médiane des indices d'obésité sarcopénique était elle de 0,33 (0,20 - 0,76).

Les résultats de l'analyse corporelle par DEXA retrouvaient une médiane de masse grasse de 24% (9% - 41%), une médiane des indices de masse grasse de 5,1 kg/m² et une médiane des indices musculaires squelettiques de 6,1 kg/m² (4,7 - 8,0).

La médiane des glycémies à jeun était de 5,9 mmol/l (4,0 - 9,8 sur l'ensemble des patients et 4,0 - 7,5 pour les non-diabétiques connus) et la médiane des glycémies 2h après HGPO réalisée chez les non-diabétiques était de 10,6 mmol/l (4,1 - 15,0). La médiane des HOMA-IR était de

4,8 (1,1 - 8,2). Au total, la prévalence du diabète dans notre population était de 50 % à l'inclusion.

Tableau 6 Caractéristiques des patients à l'inclusion dans le protocole GLUCOTIPS

Caractéristiques de la population		n = 12
	n	%
Sexe		
Hommes	10	83
Femmes	2	17
Cause de cirrhose		
Alcool	11	92
Actif	2	17
Sevré	9	75
VHC	1	8
VHB	0	0
NASH	1	8
CBP	1	8
Complications de la cirrhose		
Ascite	11	92
Infection liquide d'ascite	1	8
Syndrome hépato-rénal	1	8
Hémorragie digestive	3	25
EH	1	8
Ictère	1	8
CHC	0	0
Autres antécédents		
Diabète	2	17
Insuffisance rénale	1	8
Indication du TIPS		
Ascite réfractaire	10	83
Hémorragie digestive	2	17
	Médiane (min-max)	IQR
Age	60 (44-66)	58-63
Gradient porto-sus-hépatique		
Avant TIPS	15 (12-30)	13-17
Après TIPS	6 (2-10)	5-7
Score de Child-Pugh	8 (5-9)	7-8
Score de MELD	10 (7-13)	9-12

Mesures anthropométriques		
Poids post ponction (kg)	63 (52-89)	58-75
Taille (m)	1,71 (1,56-1,90)	1,65-1,81
Tour de Taille (cm)	95 (80-109)	91-105
Pli bicipital (cm)	0,4 (0,2-1,6)	0,2-0,7
Pli tricipital (cm)	0,7 (0,2-1,6)	0,3-1,3
Circonférence brachiale (cm)	24 (19-32)	21-28
MAMC (cm)	21,8 (18,4-27,6)	20,3-23,7
GripTest (kg)	29,7 (13,9-42,0)	22,6-34,3
Mesures sur coupe TDM		
Surface des psoas (cm ²)	14,9 (9,1-19,3)	12,3-17,1
Indice musculaire (cm ² /m ²)	40,5 (33,4-53,4)	36,0-45,6
Surface graisse viscérale (cm ²)	129 (30-254)	80-175
Surf graisse sous-cutanée (cm ²)	94 (9-260)	62-172
Ratio surf muscle/tissus mous	0,33 (0,20-0,76)	0,26-0,48
Mesures par DEXA		
Masse grasse (kg)	17,9 (4,9-30,3)	10,5-26,1
Masse grasse (%)	24 (9-41)	19-30
Indice de masse grasse (kg/m ²)	5,1 (1,4-10,7)	3,7-9,4
Masse maigre (kg)	52,2 (36,4-63,0)	43,0-54,5
M maigre appendiculaire (kg)	16,8 (11,8-24,5)	15,7-19,6
Indice de masse maigre squelettique (kg/m ²)	6,1 (4,7-8,0)	5,3-7,0
Masse maigre tronculaire (kg)	29,1 (19,6-35,5)	25,3-31,4
Masse grasse tronculaire (kg)	10,2 (2,2-17,0)	4,4-13,8
Masse grasse tronculaire (%)	24,1 (6,5-38,8)	15,2-31,1
Rapport masse grasse tronculaire sur totale	0,56 (0,41-0,72)	0,43-0,57
Paramètres glycémiques		
Glycémie à jeun (mmol/l)	5,9 (4,0-9,8)	5,9-7,3
Insulinémie à jeun (mU/l)	13,8 (4,3-31,3)	7,4-25,0
C-peptide à jeun (ng/l)	3,5 (1,6-18,9)	2,3-5,2
Glycémie après HGPO (mmol/l)	10,6 (4,1-15,0)	6,2-13,6
HOMA-IR	4,8 (1,1-8,2)	1,8-6,7

2- Analyse des critères de jugement sur la cohorte prospective GLUCOTIPS

Vis-à-vis du critère de jugement principal, il n'est pas retrouvé de différence significative entre les glycémies à jeun, deux heures après HGPO et l'HOMA-IR avant et six mois après TIPS.

Sur le plan biologique, on notait une augmentation significative de la moyenne du score de MELD de 10,3 à 12,0 (p = 0,045). La moyenne des scores de Child passait, elle, de 7,5 à 7,9 (p = 0,61).

Au niveau des données anthropométriques, on ne retrouvait pas de différences significatives sur l'évolution du poids, du tour de taille, de la circonférence brachiale, des plis tricipitaux et bicipitaux et du MAMC.

L'analyse des données de DEXA avant et après TIPS disponible pour 7 patients permet de retrouver une différence significative avec augmentation de +8,5 kg (IC 95% 0,1 ; 16,9) de la masse maigre totale. De même la masse maigre appendiculaire augmentait de +6,0 kg (IC 95% 2,4 ; 9,7, $p = 0,007$). Enfin, l'indice de masse musculaire squelettique moyen passait de 6,0 à 8,0 kg/m² ($p = 0,01$). Il n'était pas retrouvé de modification significative de la masse maigre tronculaire, de la masse grasse totale ou tronculaire ou encore du rapport masse grasse tronculaire sur totale.

Tableau 7 Résultats comparatif des données de DEXA avant et après TIPS dans la cohorte GLUCOTIPS (n=7).

	Moyennes (avant- après)	Différence	IC 95%	p
Masse grasse (kg)	17,6-17,0	-0,6	-11,8 ; 10,6	0,90
Masse grasse (%)	23,4-20,3	-3,1	-13,5 ; 7,4	0,49
Masse maigre (kg)	51,3-59,8	+8,5	0,1 ; 16,9	0,049
Masse maigre appendiculaire (kg)	18,3-24,3	+6,0	2,4 ; 9,7	0,007
Indice masse musculaire squelettique (kg/m²)	6,0-8,0	+2,0	0,6 ; 3,4	0,01
Masse maigre tronculaire (kg)	29,6-31,9	+2,2	-3,3 ; 7,8	0,36
Masse grasse tronculaire (kg)	10,1-9,7	-0,4	-13,4 ; 1,4	0,90
Rapport masse grasse tronc/masse grasse tot	0,55-0,54	-0,01	-0,07 ; 0,06	0,79

Le dernier volet de nos résultats sur cette cohorte comprend l'analyse des données scannographiques. On observait une amélioration significative des paramètres musculaires, la somme des surfaces des psoas augmentait en moyenne de +2,9 cm² (IC 95% 0,2 ; 5,7), tout comme la surface musculaire totale qui passe en moyenne de 125 cm² avant TIPS à 149 cm² six mois après ($p=0,003$). Enfin, l'indice musculaire augmentait de 40,1 à 47,6 cm²/m², soit une

différence de +7,5 cm²/m² (IC 95% 3,8 ; 11,1). Il existait également une tendance à la diminution de la graisse viscérale et à l'augmentation de la graisse sous-cutanée, -51 cm² (IC 95% -114 ; 11) pour la graisse viscérale et +67 cm² (IC 95% -37 ; 170) pour la graisse sous-cutanée. Le ratio surface musculaire sur tissus mous n'était pas modifié (IC 95% -0,08 ; 0,14).

Tableau 8 Résultats comparatif des données scannographiques avant et après TIPS dans la cohorte GLUCOTIPS (n = 8).

	Moyennes (avant- après)	Différence	IC 95%	p
Somme surface psoas (cm²)	14,6 - 17,5	+2,9	0,2 ; 5,7	0,041
Surface musculaire (cm²)	125 - 149	+24	11 ; 37	0,003
Indice musculaire (kg/m²)	40,1 - 47,6	+7,5	3,8 ; 11,1	0,002
Surface graisse viscérale (cm²)	142 - 91	-51	-114 ; 11	0,094
Surface graisse sous-cutanée (cm²)	110-177	+67	-37 ; 170	0,17
Ratio surface musculaire/tissus mous	0,39-0,42	+0,03	-0,08 ; 0,14	0,51

Enfin, sur le plan de l'évaluation fonctionnelle nous ne retrouvons pas de différence significative sur la valeur du GripTest maximal, la moyenne des GripTest passait de 28,8 à 32,0 kg (p = 0,35).

3- Analyse de la cohorte rétrospective indépendante

Nous avons donc analysé les données de 11 autres patients, 10 hommes et 1 femme, d'un âge médian de 58 ans (43-68), ayant bénéficié d'un TIPS entre Avril 2018 et Novembre 2019. L'indication pour 5 d'entre eux était une ascite réfractaire et pour les 6 autres une hémorragie digestive, dont 4 dans le cadre d'un Early TIPS. Ils avaient réalisé une TDM entre 55 jours avant et 28 jours après la pose de TIPS puis une nouvelle TDM entre 5 et 28 mois (médiane à 17 mois).

Tableau 9 Caractéristiques des patients inclus dans la cohorte rétrospective.

Caractéristiques de la population		n = 11
	n	%
Sexe		
Hommes	10	91
Femmes	1	9
Indication		
Ascite réfractaire	5	45
Hémorragie	6	55
	Médiane (min-max)	IQR
Age (années)	58 (43 ; 68)	55 ; 63
Délais entre TDM initial et TIPS (jours)	-4 (-55 ; +28)	-27 ; -1
Délais entre TDM suivi et TIPS (mois)	17 (5 ; 28)	8 ; 20

On observait une amélioration de la sarcopénie avec une augmentation significative des surfaces des psoas de 17,6 à 21,4 cm² (p = 0,009), une augmentation de la surface musculaire totale de 142 à 160 cm² (p = 0,003) et une augmentation de l'indice musculaire de près de +6,0 cm²/m² (IC 95% 2,5 ; 9,5).

Il n'était par ailleurs pas retrouvé de différence significative dans l'évolution des surfaces adipeuses. La moyenne des surfaces de graisse sous-cutanée augmentait de manière non significative (p = 0,11) de +47 cm² (IC 95% -12 ; 106) et la moyenne des surfaces de graisse viscérale n'était pas modifiée (IC 95% -65 ; 66).

Tableau 10 Résultats comparatifs des données scannographiques dans la cohorte rétrospective (n=11).

	Moyennes (avant- après)	Différence	IC 95%	p
Somme surface psoas (cm²)	17,6 - 21,4	+3,9	1,2 ; 6,5	0,009
Surface musculaire (cm²)	142 - 160	+18	8 ; 29	0,003
Indice musculaire (cm²/m²)	46,9 - 52,9	+6,0	2,5 ; 9,5	0,004
Surface graisse viscérale (cm²)	128 - 128	0	-65 ; 66	0,99
Surface graisse sous-cutanée (cm²)	129 - 175	+47	-12 ; 106	0,11

Ratio musculaire/tissus mous	surface	0,41 – 0,36	-0,05	-0,15 ; 0,04	0,25
-------------------------------------	----------------	-------------	-------	--------------	------

4- Analyse des données scannographiques des deux cohortes

Lorsque l'on réalise une analyse des données scannographiques de tous les patients inclus dans les deux cohortes, on retrouve toujours une augmentation significative des paramètres de sarcopénie (surface des psoas, surface musculaire et indice musculaire) mais également une augmentation significative de la surface grasse sous cutanée de +55 cm² (IC 95% 6 ; 104).

Tableau 11 Résultats comparatif des données scannographiques avant et après TIPS dans la cohorte totale (n = 19).

		Moyennes (avant- après)	Différence	IC 95%	p
Somme surface psoas (cm²)		16,3-19,8	+3,5	1,7 ; 5,2	0,001
Surface musculaire (cm²)		135-155	+21	13 ; 28	<0,001
Indice musculaire (cm²/m²)		44,1-50,7	+6,6	4,3 ; 8,9	<0,001
Surface grasse viscérale (cm²)		134-113	-21	-65 ; 22	0,32
Surface grasse sous-cutannée (cm²)		121-176	+55	6 ; 104	0,03
Ratio musculaire/tissus mous	surface	0,40-0,39	-0,02	-0,08 ; 0,05	0,60

5- Quelques illustrations

Nous prenons ici l'exemple d'un patient ayant bénéficié d'un TIPS pour ascite réfractaire ayant permis une amélioration franche de sa sarcopénie avec une surface musculaire passant de 121 à 164 cm², une surface totale des psoas de 11,7 à 18,6 cm² et un indice musculaire de 34,1 à 46,0 cm²/m², en 6 mois. A noter que la résolution de l'ascite modifie la répartition des organes intra-abdominaux, par exemple les reins se sont abaissés et sont devenus visibles sur la coupe TDM réalisée au niveau de L3.

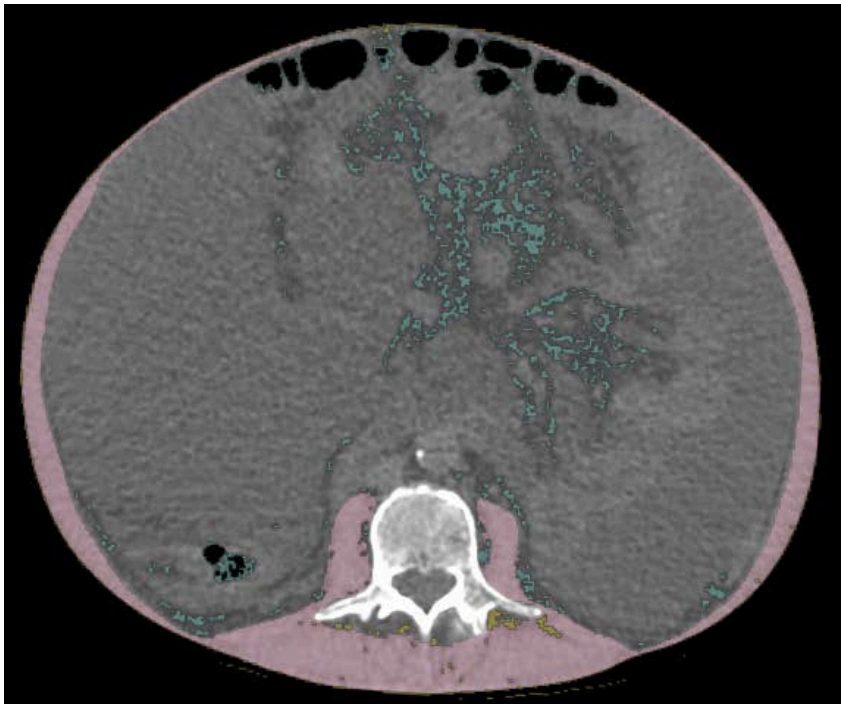


Figure 11 Répartition sur coupe TDM en L3 des surfaces musculaires (rouge), de la graisse viscérale (bleu) et de la graisse sous-cutanée (jaune) avant TIPS. Patient 1.

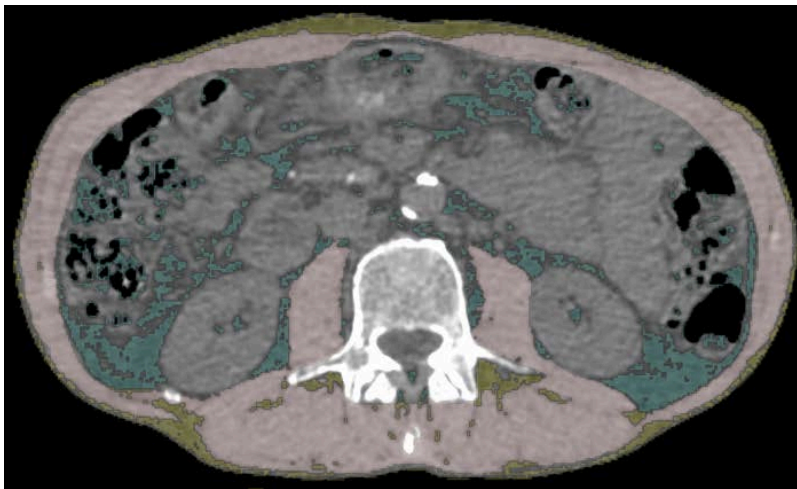


Figure 12 Répartition sur coupe TDM en L3 des surfaces musculaires (rouge), de la graisse viscérale (bleu) et de la graisse sous-cutanée (jaune) 6 mois après TIPS. Patient 1.

Il est également fréquemment associé une augmentation de la masse grasse sous-cutanée pouvant aller jusqu'à une obésité. Nous évoquerons ici le cas d'un patient ayant bénéficié d'un TIPS pour ascite réfractaire. Un nouveau scanner réalisé 18 mois après la pose de TIPS mettait en évidence une nette majoration de la graisse sous-cutanée avec une surface passant de 40 à 285 cm². Malgré une amélioration de la sarcopénie avec un indice musculaire passant de 36,3 à 42,7 cm²/m², il peut être considéré sur la deuxième évaluation comme obèse

sarcopénique avec un rapport surface musculaire sur somme des surfaces musculaires et adipeuses à 23%.

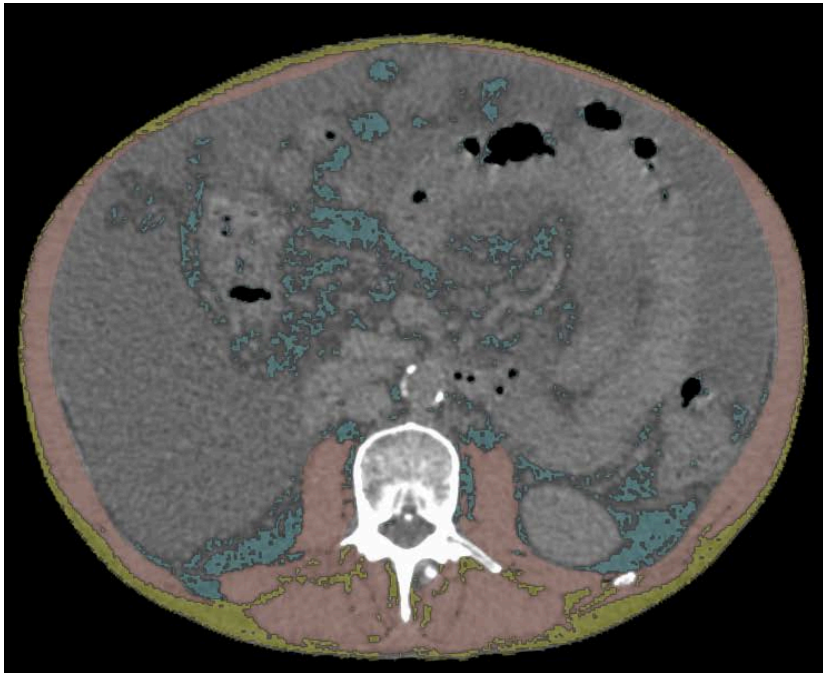


Figure 13 Répartition sur coupe TDM en L3 des surfaces musculaires (rouge), de la graisse viscérale (bleu) et de la graisse sous-cutanée (jaune) avant TIPS. Patient 2.

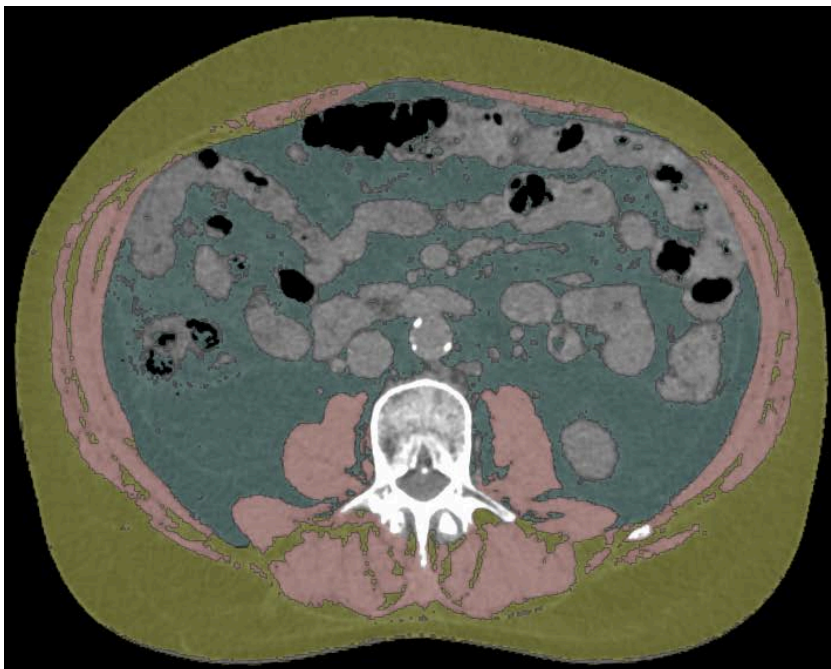


Figure 14 Répartition sur coupe TDM en L3 des surfaces musculaires (rouge), de la graisse viscérale (bleu) et de la graisse sous-cutanée (jaune) 18 mois après TIPS. Patient 2.

Discussion

Dans ce travail, nous avons observé une prévalence de la sarcopénie entre 75 et 92% (en fonction des indices). Nous avons également pu observer une amélioration de certains marqueurs de nutrition après la mise en place du TIPS.

Les définitions de dénutrition, sarcopénie et fragilités sont difficiles à individualiser car elles se recoupent. Dans cette étude nous avons axé notre analyse sur la sarcopénie puisque c'est le paramètre qui a montré la plus forte valeur prédictive de survie et qu'il existe des indicateurs fiables et reproductibles permettant de l'évaluer. (39,42,44,71)

La prévalence de la sarcopénie au sein de la cohorte GLUCOTIPS est effectivement très élevée, probablement du fait de la forte représentation de patients avec ascite réfractaire. (125) Sur le critère anthropométrique du MAMC, 83% des patients (10 sur 12) sont dans le tercile inférieur de la population générale (< 27,3 cm pour les hommes et < 22,3 cm pour les femmes) les classant comme sarcopéniques. (48) De même, selon l'indice musculaire calculé sur coupe scannographique, tous les patients sauf un étaient sarcopéniques (< 50 cm²/m² pour les hommes et < 39 cm²/m² pour les femmes). (41) De plus, 4 patients avaient les critères de sarcopénie relative avec excès d'adiposité (indice d'obésité sarcopénique < 27% pour les hommes et < 21% pour les femmes). (118) Enfin, sur analyse par DEXA, 75% des patients avaient un indice musculaire squelettique inférieur à 7 kg/m², en faveur d'une sarcopénie. (47) L'évaluation qualitative de la sarcopénie est plus complexe et souvent incluse dans l'évaluation de la fragilité. Dans notre étude, le calcul du Liver Frailty Index a été ajouté a posteriori et n'était disponible que pour 5 patients, raison pour laquelle nous ne l'analysons pas dans cette étude, le Griptest pris indépendamment était pathologique pour 33% des patients (< 25 kg). (44)

Sur le plan de l'analyse de la masse grasse par DEXA avec calcul de l'indice de masse grasse, selon les normes de la NHANES (46), un seul patient présentait un déficit sévère en masse grasse et deux ont une obésité de grade 1.

En plus des deux patients diabétiques connus, 4 avaient des valeurs de glycémies évocatrices de diabète (un avec une glycémie à jeun > 7 mmol/l et les 4 avec une glycémie 2h après HGPO > 11,1 mmol/l) (3) et 8 patients sur 12 avaient un HOMA-IR > 2,4 témoins d'une insulino-résistance. (9) **La prévalence du diabète dans cette population est donc de 50% et celle de l'insulino-résistance calculée par l'HOMA-IR de 75%.**

Malgré le faible effectif, il existe une correction de la sarcopénie avec une amélioration significative des différents paramètres. La surface musculaire moyenne sur coupe scannographique passait de 125 à 149 cm² (p= 0,003), soit une augmentation de presque +20%, une amélioration similaire est observée sur la surface totale des psoas, passant de 14,6 à 17,5 cm² (p= 0,04), et sur l'indice musculaire qui passait lui de 40,1 à 47,6 cm²/m² (p = 0,002). Toutefois, seul un patient passait au-dessus du seuil des 50 cm²/m² (41) mais tous les patients présentaient une amélioration de ce paramètre. La correction de la sarcopénie pourrait donc expliquer une partie du bénéfice de survie observé chez les patients bénéficiant d'un TIPS pour ascite réfractaire.

De manière similaire, les données de la DEXA, bien que complètes pour seulement 7 patients, mettent en évidence une augmentation de la masse maigre totale moyenne de 8,5 kg, et ce alors que la masse maigre avant TIPS était très probablement surestimée par la rétention hydrosodée comptabilisée comme masse maigre. De même, l'indice de masse musculaire squelettique passe de 6,0 à 8,0 kg/m² (p = 0,01) soit une augmentation de +34%, avec deux patients pour lesquels la valeur passe le seuil des 7 kg/m², associé à une baisse de la mortalité. (44)

Afin de valider les résultats de cette étude pilote, nous avons, comme détaillé précédemment, analysé les données scannographiques de 11 patients ayant bénéficié d'une TDM avant et plus de 5 mois après TIPS. L'amélioration de la sarcopénie est retrouvée de manière identique avec une surface des psoas passant de 17,6 à 21,4 cm² (p = 0,009) et un indice musculaire passant de 46,9 à 52,9 cm²/m² (p = 0,004). Le bénéfice dans cette population semble moins important, avec d'ailleurs une moyenne de surface de psoas et d'indice musculaire plus élevée au moment du TIPS que dans la cohorte GLUCOTIPS, probablement du fait d'une différence des indications. En effet, dans cette cohorte seuls 5 patients avaient bénéficié du TIPS pour ascite

réfractaire, les 6 autres patients ayant pour indication une hémorragie, dans le cadre d'un early TIPS pour 4 d'entre eux. Il est probable que les patients avec une histoire d'ascite réfractaire soient plus dénutris que les patients sans ascite.

Dans la cohorte prospective ou rétrospective on ne retrouvait pas de différence significative dans l'évolution des surfaces adipeuses sur coupe scannographiques ou des masses grasses totales et tronculaires en analyse par DEXA. Cependant, en reprenant l'ensemble des données scannographiques des deux cohortes, on retrouve une augmentation significative de la surface de graisse sous-cutanée de 55 cm² ($p = 0,003$), la surface de graisse viscérale quant à elle diminuait de 21 cm² de manière non significative ($p = 0,31$).

Le bénéfice du TIPS sur la sarcopénie retrouvé dans notre étude est en accord avec les données de la littérature. En effet, Tsien et al (122) retrouvaient également une amélioration de la sarcopénie définie par les surfaces des muscles psoas et paraspinaux. Dans cette même étude, il était par ailleurs mis en évidence une corrélation entre survie et augmentation des surfaces musculaires. De même, Dasarathy et al (117) retrouvaient après analyse de la littérature une amélioration de la masse maigre comme retrouvé par notre analyse des données de la DEXA.

Une prise de poids après TIPS, bien que non retrouvée de manière significative dans notre étude, est rapportée dans la littérature. (116,117) Ce qui est bien moins documenté c'est la nature de cette prise de masse. Comme évoqué précédemment, Tsien et al (122) ont retrouvé une augmentation des surfaces musculaires abdominales et une diminution de la surface de graisse viscérale mais ces données concernent uniquement l'abdomen et la surface de graisse sous-cutanée n'était pas étudiée. **L'évolution de la masse grasse est donc moins bien connue.** Bérend et al (116) quant à eux retrouvaient une augmentation de la masse grasse des membres supérieurs par analyse anthropométrique et une augmentation de la masse grasse totale par DEXA.

Bien que dans notre étude seule l'augmentation de la surface de graisse sous-cutanée soit significative, au vu de l'ensemble de ces données, **il semble exister une prise de masse grasse assez inégale en fonction des patients, avec parfois l'apparition d'une réelle obésité, et**

surtout une modification de la répartition des graisses, avec une diminution de la graisse viscérale au profit de la graisse sous-cutanée.

Dans notre étude on observait une prévalence de diabète de 50%, cela contraste avec d'autres études portant sur l'ensemble des patients cirrhotiques et retrouvant un taux de l'ordre de 20%. (21) Une des particularités de notre population par rapport à l'ensemble des patients cirrhotiques est la proportion élevée d'ascite réfractaire. **L'incidence du diabète chez les patients cirrhotiques avec hypertension portale sévère est donc probablement sous-estimée en pratique clinique.**

Ce sous-diagnostic peut s'expliquer par le fait que 3 des 4 patients non-diabétiques connus ayant des critères de diabète ont été démasqués par la réalisation d'une HGPO qui n'est pas réalisée en pratique clinique, la quatrième avait une glycémie à jeun limite, à 7,5 mmol/l et une élévation bien plus franche après HGPO. On aurait d'ailleurs pu à tort incriminer le TIPS dans la survenue du diabète.

Nous avons tout intérêt à diagnostiquer ces patients puisqu'il en découle une prise en charge. Le traitement est certes difficile, en effet l'ajout de restrictions glucidiques chez des patients dénutris est difficile et souvent délétère, l'insulinothérapie est associée à un risque augmenté d'hypoglycémie (29) et les anti-diabétiques oraux sont pour la plupart contre-indiqués en cas d'insuffisance hépatocellulaire sévère du fait d'effets indésirables ou du manque de données dans cette population. Cependant, un traitement par anti-diabétiques oraux ou insuline est possible. De plus, l'usage de la Metformine chez les patients cirrhotiques, longtemps contre-indiquée du fait d'un risque d'acidose lactique, semble permettre une diminution du risque de carcinome hépatocellulaire et du risque d'encéphalopathie hépatique avec un bon profil de tolérance en l'absence d'insuffisance rénale. (126,127)

Il semble important de pondérer l'importance de cette prise en charge par le fait que les seuils glycémiques pour le diagnostic de diabète ont été définis sur le risque de complications à long terme par micro-angiopathie en population générale. (3) Ces complications semblent relativement négligeables chez les patients cirrhotiques graves chez qui le pronostic est lié à

la maladie hépatique et l'impact d'une prise en charge précoce du diabète est toujours incertain. (29)

Le principal obstacle à l'interprétation des données de notre étude est le faible effectif. En effet, sur les 12 patients inclus, seuls 8 ont été réévalués à 6 mois. C'est probablement pour cette raison que de nombreux paramètres ne présentent pas de modifications significatives. C'est notamment le cas du critère de jugement principal, à savoir la survenue d'un diabète, d'autant plus que 50% des patients étaient déjà diabétiques.

Une critique à cette étude pourrait être l'absence de critère de jugement fonctionnel et l'utilisation de critères de jugement intermédiaires. Cependant, il existe une association forte entre sarcopénie et survie pouvant justifier notre approche. (39,42,44,71) Par ailleurs, bien que l'amélioration quantitative de la sarcopénie soit franche, dans notre étude elle n'est pas associée à une amélioration fonctionnelle significative. Cette dernière n'était évaluée que par le GripTest pour lequel une simple tendance à l'amélioration était retrouvée (+3,2 kg, $p = 0,35$). L'ajout du Liver Frailty Index et l'analyse avec un nombre plus important de patients pourraient permettre de confirmer cette tendance.

Une des limites de l'analyse rétrospective est le biais de sélection, en effet tous les patients inclus étaient en vie plus de 6 mois après TIPS, or il a été retrouvé dans certaines études une survie bien plus faible chez les patients ne présentant pas d'amélioration de la sarcopénie. (121,122) Ainsi, parmi les patients décédés précocement, non inclus, il pourrait exister un grand nombre de patients sarcopéniques. De plus, l'effectif de cette cohorte est finalement relativement faible, malgré une base de 52 patients évalués, seuls 11 ont bénéficié d'une TDM avant et après TIPS sans critère d'exclusion. Cela peut être expliqué par le fait que, lorsque le TIPS est fonctionnel, ces patients ne nécessitent pas d'explorations supplémentaires qu'une échographie semestrielle pour surveillance du carcinome hépatocellulaire et ne réalisent donc pas de TDM.

La variabilité interindividuelle des mesures anthropométriques peut expliquer leur absence de modification significative dans cette étude. Elles doivent en effet être réalisées par un investigateur expérimenté afin de diminuer ce biais. A contrario, la mesure des surfaces sur

coupe scannographique est très reproductible, d'autant plus qu'elle est semi-automatisée. L'évaluation de la graisse viscérale semble la plus fluctuante. En présence d'ascite elle est dépendante du positionnement des anses grêles puisqu'une grande partie de la graisse viscérale est au niveau du mésentère et mobile.

Ces mêmes analyses devront être répétées après l'inclusion et le suivi des 50 patients initialement prévus. Ce sera également l'occasion de valider les données préliminaires de notre étude sur les modifications des paramètres morphologiques.

Avec un effectif plus important nous pourrons également rechercher les facteurs associés à l'amélioration de l'état nutritionnel et évaluer l'effet de la correction de la sarcopénie sur l'incidence des complications de la cirrhose et le pronostic. Entre autres, on pourra ainsi confirmer l'impression clinique que la correction de la sarcopénie est beaucoup plus importante lorsque l'indication du TIPS est une ascite réfractaire qu'une hémorragie.

La physiopathologie du diabète hépatogène n'est toujours pas bien établie. (29) L'analyse des différents paramètres biologiques, leur évolution suite à la mise en place d'un TIPS et leur association à l'incidence d'un diabète pourraient permettre l'amélioration des connaissances dans ce domaine.

Une amélioration franche de la sarcopénie était observée seulement 6 mois après la pose du TIPS. On peut légitimement espérer une poursuite de cette amélioration dans le temps et cela mérite d'être vérifié dans une étude à plus long terme. Ce serait également l'occasion de réévaluer les seuils de $50 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ pour les hommes et $39 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ pour les femmes pour la définition de sarcopénie par mesure de l'indice musculaire, qui ont été définis dans une cohorte de patients transplantés. En effet, dans notre étude ce seuil est rarement atteint alors que la moitié des patients obtiennent des indices moins de $5 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ inférieurs à ces seuils. Il faudrait corrélérer la correction de ce paramètre à la survenue d'évènements cliniques.

D'autre part, l'augmentation de la masse grasse chez des patients ayant souvent d'autres facteurs de risques cardiovasculaires comme le tabac pourrait être associée à une augmentation des évènements cardiovasculaires. De même, Tsien et al (122) ont mis en

évidence l'effet pronostique de la correction de la sarcopénie sur la survie. **La réalisation d'un suivi à long terme avec évaluation de la survie et des complications de la cirrhose mais aussi la survenue d'évènement cardiovasculaire pourrait relever d'une étude dédiée.** On pourrait ainsi définir quels sont les patients qui tirent le plus bénéfice de la mise en place d'un TIPS et éventuellement ceux pour qui cette intervention serait délétère.

Au vu de ces résultats, **l'existence d'une sarcopénie semble être un élément important à prendre en compte lors de la discussion pour la mise en place d'un TIPS**, puisque sa correction permet d'améliorer le pronostic. (122)

Certains patients sont parfois considérés comme trop dénutris pour bénéficier d'une transplantation hépatique car à haut risque de complication. (41) La mise en place d'un TIPS pourrait dans certaines situations améliorer ce paramètre et permettre un accès à la greffe dans de meilleures conditions.

Cependant, l'indication principale de greffe associée à un état de dénutrition est l'ascite réfractaire. Si l'indication de greffe a été retenue et pas celle de TIPS, c'est qu'il existe probablement une contre-indication à ce dernier. Mais certaines équipes sont toujours réticentes à l'utilisation du TIPS dans cette indication et ces résultats sont un argument supplémentaire pour l'utilisation du TIPS chez les patients dénutris avec ascite réfractaire vis-à-vis de la transplantation hépatique. En effet, ce sont des patients pour lesquels le bénéfice du TIPS semble être majeur, avec un risque de complication au décours de l'intervention modéré vis-à-vis d'un risque élevé de complications après greffe hépatique.

Conclusion

La prévalence du diabète chez les patients cirrhotiques avec ascite réfractaire est très importante, de l'ordre de 50% sur notre cohorte. Cette prévalence est probablement sous-estimée en pratique clinique du fait de l'absence de dépistage systématique par HGPO et des comorbidités compétitives de ces patients. L'impact de la mise en place d'un TIPS n'est pour l'instant pas connu et une nouvelle analyse sera réalisée lorsque l'effectif aura été complété.

La sarcopénie est un élément pronostique majeur chez les patients cirrhotiques, elle est présente chez plus des trois quarts des patients cirrhotiques bénéficiant d'un TIPS pour ascite réfractaire. Il existe après TIPS une amélioration significative de tous les indicateurs de sarcopénie, par mesure des surfaces musculaires sur coupe scannographique ou par calcul de masse maigre et indice musculaire squelettique par DEXA. La correction de la sarcopénie pourrait ajouter un bénéfice supplémentaire au TIPS chez les patients cirrhotiques sarcopéniques avec ascite réfractaire, notamment vis-à-vis de la transplantation hépatique.

L'évolution de la masse grasse, quant à elle, semble plus inégale en fonction des patients, elle dépend évidemment de nombreux autres paramètres. Il semble cependant exister une tendance à une modification de la localisation de la graisse abdominale avec une stabilité voire une baisse de la graisse viscérale et une augmentation de la graisse sous-cutanée.

Professeur Jean-Marie PERON
Service Hépatologie
CHU RANGUEIL- TSA 50032
31059 TOULOUSE CEDEX 9
RPPS : 10002875325

*Vu permis d'imprimer
Le Doyen de la Faculté
de Médecine Toulouse - Purpan*


Didier CARRIÉ

Bibliographie

1. Grimaldi A. Traité de diabétologie (2^e Éd.). FLAMMARION MEDECINE. 2009. 1044 p.
2. Médecine Sorbone Université. Réserves Energétiques - Biochimie métabolique et Régulation [Internet]. Disponible sur: <http://www.chups.jussieu.fr/polys/biochimie/REbioch/index.html>
3. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med J Br Diabet Assoc.* juill 1998;15(7):539-53.
4. Antonella Corcillo Vionnet, François R. Jornayvaz. Classification du diabète : vers une hétérogénéité croissante. *Rev Médicale Suisse.* 2015;11:1234-7.
5. Collège des enseignants d'endocrinologie diabète et maladies métaboliques (France), Raverot G. Endocrinologie, diabétologie et maladies métaboliques. 2019.
6. Sultan A. L'insulinorésistance chez l'homme : des mécanismes aux interventions nutritionnelles. *Biol Aujourd'hui.* 2017;211(2):189-96.
7. Varma V, Yao-Borengasser A, Rasouli N, Nolen GT, Phanavanh B, Starks T, et al. Muscle inflammatory response and insulin resistance: synergistic interaction between macrophages and fatty acids leads to impaired insulin action. *Am J Physiol - Endocrinol Metab.* juin 2009;296(6):E1300-10.
8. DeFronzo RA, Tobin JD, Andres R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol.* sept 1979;237(3):E214-223.
9. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia.* juill 1985;28(7):412-9.
10. Rabasa-Lhoret R, Laville M. Mesurer l'insulinosensibilité en pratique clinique. *Diabetes Metab.* 17 févr 2008;27(2):201.
11. Serfaty L, Nabi O, Boursier J, Mathurin P, Ledinghen VD, Goldberg M, et al. THU-340- Epidemiology of NAFLD and advanced fibrosis in the French general population: A population-based cohort study in 118, 664 subjects (NASH-CO study). *J Hepatol.* avr 2019;70(1):e309-10.
12. Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, Behling C, Contos MJ, Cummings OW, et al. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatol Baltim Md.* juin 2005;41(6):1313-21.
13. Khan RS, Bril F, Cusi K, Newsome PN. Modulation of Insulin Resistance in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Hepatology.* 2019;70(2):711-24.
14. Mantovani A, Byrne CD, Bonora E, Targher G. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Risk of Incident Type 2 Diabetes: A Meta-analysis. *Diabetes Care.* 1 févr 2018;41(2):372-82.
15. Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose expression of tumor necrosis factor-alpha: direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science.* 1 janv 1993;259(5091):87-91.
16. Zhang J, Zhao Y, Xu C, Hong Y, Lu H, Wu J, et al. Association between serum free fatty acid levels and nonalcoholic fatty liver disease: a cross-sectional study. *Sci Rep.* 25 juill 2014;4.
17. Benhamed F, Denechaud P-D, Lemoine M, Robichon C, Moldes M, Bertrand-Michel J, et al. The lipogenic transcription factor ChREBP dissociates hepatic steatosis from insulin resistance in mice and humans. *J Clin Invest.* 1 juin 2012;122(6):2176-94.
18. Sunny NE, Parks EJ, Browning JD, Burgess SC. Excessive hepatic mitochondrial TCA cycle and gluconeogenesis in humans with nonalcoholic fatty liver disease. *Cell Metab.* 7 déc 2011;14(6):804-10.

19. Boursier J, Mueller O, Barret M, Machado M, Fizanne L, Araujo-Perez F, et al. The severity of NAFLD is associated with gut dysbiosis and shift in the metabolic function of the gut microbiota. *Hepatology*. mars 2016;63(3):764-75.
20. Pedersen HK, Gudmundsdottir V, Nielsen HB, Hyotylainen T, Nielsen T, Jensen BAH, et al. Human gut microbes impact host serum metabolome and insulin sensitivity. *Nature*. 21 2016;535(7612):376-81.
21. Pazhanivel M, Jayanthi V. Diabetes mellitus and cirrhosis liver. *Minerva Gastroenterol Dietol*. mars 2010;56(1):7-11.
22. Petrides AS, Riely CA, DeFronzo RA. Insulin resistance in noncirrhotic idiopathic portal hypertension. *Gastroenterology*. janv 1991;100(1):245-51.
23. Müller MJ, Willmann O, Rieger A, Fenk A, Selberg O, Lautz HU, et al. Mechanism of insulin resistance associated with liver cirrhosis. *Gastroenterology*. 1 juin 1992;102(6):2033-41.
24. Selberg O, Burchert W, vd Hoff J, Meyer GJ, Hundeshagen H, Radoch E, et al. Insulin resistance in liver cirrhosis. Positron-emission tomography scan analysis of skeletal muscle glucose metabolism. *J Clin Invest*. mai 1993;91(5):1897-902.
25. Petrides AS, Groop LC, Riely CA, DeFronzo RA. Effect of physiologic hyperinsulinemia on glucose and lipid metabolism in cirrhosis. *J Clin Invest*. août 1991;88(2):561-70.
26. Nielsen MF, Caumo A, Aagaard NK, Chandramouli V, Schumann WC, Landau BR, et al. Contribution of defects in glucose uptake to carbohydrate intolerance in liver cirrhosis: assessment during physiological glucose and insulin concentrations. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. juin 2005;288(6):G1135-1143.
27. Kim MG, Choi WC. [Differential diagnosis of diabetes mellitus caused by liver cirrhosis and other type 2 diabetes mellitus]. *Korean J Hepatol*. déc 2006;12(4):524-9.
28. Petrides AS, Vogt C, Schulze-Berge D, Matthews D, Strohmeyer G. Pathogenesis of glucose intolerance and diabetes mellitus in cirrhosis. *Hepatology*. 1994;19(3):616-27.
29. Elkrief L, Rautou P-E, Sarin S, Valla D, Paradis V, Moreau R. Diabetes mellitus in patients with cirrhosis: clinical implications and management. *Liver Int*. 2016;36(7):936-48.
30. Arias-Loste MT, García-Unzueta MT, Llerena S, Iruzueta P, Puente A, Cabezas J, et al. Plasma betatrophin levels in patients with liver cirrhosis. *World J Gastroenterol WJG*. 7 oct 2015;21(37):10662-8.
31. Garcia-Compean D, Jaquez-Quintana JO, Gonzalez-Gonzalez JA, Maldonado-Garza H. Liver cirrhosis and diabetes: Risk factors, pathophysiology, clinical implications and management. *World J Gastroenterol WJG*. 21 janv 2009;15(3):280-8.
32. Mason AL, Lau JY, Hoang N, Qian K, Alexander GJ, Xu L, et al. Association of diabetes mellitus and chronic hepatitis C virus infection. *Hepatology*. 1999;29(2):328-33.
33. Shintani Y, Fujie H, Miyoshi H, Tsutsumi T, Tsukamoto K, Kimura S, et al. Hepatitis C virus infection and diabetes: direct involvement of the virus in the development of insulin resistance. *Gastroenterology*. mars 2004;126(3):840-8.
34. Levy R. Modalités évolutives et complications de la pancréatite chronique alcoolique. *Rev Médicale Suisse*. 2002;2:22429.
35. Kerlan V. Diabète et hémochromatose. *Médecine Mal Métaboliques*. 1 déc 2008;2(6):601-5.
36. Alexandre P. Diagnostic de la dénutrition de l'enfant et de l'adulte. *Haute Aut Santé*. 2019;25.
37. Cederholm T, Barazzoni R, Austin P, Ballmer P, Biolo G, Bischoff SC, et al. ESPEN guidelines on definitions and terminology of clinical nutrition. *Clin Nutr Edinb Scotl*.

2017;36(1):49-64.

38. Merli M, Berzigotti A, Zelber-Sagi S, Dasarathy S, Montagnese S, Genton L, et al. EASL Clinical Practice Guidelines on nutrition in chronic liver disease. *J Hepatol*. janv 2019;70(1):172-93.

39. Tandon P, Ney M, Irwin I, Ma MM, Gramlich L, Bain VG, et al. Severe muscle depletion in patients on the liver transplant wait list: Its prevalence and independent prognostic value. *Liver Transpl*. 2012;18(10):1209-16.

40. Buchard B, Boirie Y, Cassagnes L, Lamblin G, Coilly A, Abergel A. Assessment of Malnutrition, Sarcopenia and Frailty in Patients with Cirrhosis: Which Tools Should We Use in Clinical Practice? *Nutrients*. 9 janv 2020;12(1).

41. Carey EJ, Lai JC, Sonnenday C, Tapper EB, Tandon P, Duarte-Rojo A, et al. A North American Expert Opinion Statement on Sarcopenia in Liver Transplantation. *Hepatol Baltim Md*. 2019;70(5):1816-29.

42. Carey EJ, Lai JC, Wang CW, Dasarathy S, Lobach I, Montano-Loza AJ, et al. A multicenter study to define sarcopenia in patients with end-stage liver disease. *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc*. 2017;23(5):625-33.

43. Haderslev KV, Svendsen OL, Staun M. Does paracentesis of ascites influence measurements of bone mineral or body composition by dual-energy x-ray absorptiometry? *Metabolism*. mars 1999;48(3):373-7.

44. Belarmino G, Gonzalez MC, Sala P, Torrinhas RS, Andraus W, D'Albuquerque LAC, et al. Diagnosing Sarcopenia in Male Patients With Cirrhosis by Dual-Energy X-Ray Absorptiometry Estimates of Appendicular Skeletal Muscle Mass. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2018;42(1):24-36.

45. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*. juill 2010;39(4):412-23.

46. Kelly TL, Wilson KE, Heymsfield SB. Dual Energy X-Ray Absorptiometry Body Composition Reference Values from NHANES. *PLOS ONE*. 15 sept 2009;4(9):e7038.

47. Alberino F, Gatta A, Amodio P, Merkel C, Di Pascoli L, Boffo G, et al. Nutrition and survival in patients with liver cirrhosis. *Nutr Burbank Los Angel Cty Calif*. juin 2001;17(6):445-50.

48. Wu L-W, Lin Y-Y, Kao T-W, Lin C-M, Liaw F-Y, Wang C-C, et al. Mid-arm muscle circumference as a significant predictor of all-cause mortality in male individuals. *PLoS ONE [Internet]*. 14 févr 2017 [cité 29 août 2020];12(2). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5308605/>

49. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, et al. Frailty in Older Adults: Evidence for a Phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 1 mars 2001;56(3):M146-57.

50. Lai JC, Covinsky KE, Dodge JL, Boscardin WJ, Segev DL, Roberts JP, et al. Development of a novel frailty index to predict mortality in patients with end-stage liver disease. *Hepatol Baltim Md*. 2017;66(2):564-74.

51. Tandon P, Raman M, Mourtzakis M, Merli M. A practical approach to nutritional screening and assessment in cirrhosis. *Hepatol Baltim Md*. 2017;65(3):1044-57.

52. Bojko M. Causes of Sarcopenia in Liver Cirrhosis. *Clin Liver Dis*. 20 déc 2019;14(5):167-70.

53. Aqel BA, Scolapio JS, Dickson RC, Burton DD, Bouras EP. Contribution of ascites to impaired gastric function and nutritional intake in patients with cirrhosis and ascites. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. nov 2005;3(11):1095-100.

54. Sorrentino P, Castaldo G, Tarantino L, Bracigliano A, Perrella A, Perrella O, et al. Preservation of nutritional-status in patients with refractory ascites due to hepatic cirrhosis who are undergoing repeated paracentesis: Nutritional-support in RA. *J Gastroenterol Hepatol.* avr 2012;27(4):813-22.
55. Gupta R, Misra SP, Dwivedi M, Misra V, Kumar S, Gupta SC. Diagnosing ascites: Value of ascitic fluid total protein, albumin, cholesterol, their ratios, serum-ascites albumin and cholesterol gradient. *J Gastroenterol Hepatol.* 1995;10(3):295-9.
56. Linscheer WG, Patterson JF, Moore EW, Clermont RJ, Robins SJ, Chalmers TC. Medium and long chain fat absorption in patients with cirrhosis. *J Clin Invest.* 1 août 1966;45(8):1317-25.
57. Müller MJ, Böttcher J, Selberg O, Weselmann S, Böker KH, Schwarze M, et al. Hypermetabolism in clinically stable patients with liver cirrhosis. *Am J Clin Nutr.* juin 1999;69(6):1194-201.
58. Sinclair M, Gow PJ, Grossmann M, Angus PW. Review article: sarcopenia in cirrhosis--aetiology, implications and potential therapeutic interventions. *Aliment Pharmacol Ther.* avr 2016;43(7):765-77.
59. Ockenga J, Bischoff SC, Tillmann HL, Rifai K, Widjaja A, Böker KHW, et al. Elevated bound leptin correlates with energy expenditure in cirrhotics. *Gastroenterology.* 1 déc 2000;119(6):1656-62.
60. Yamanaka H, Genjida K, Yokota K, Taketani Y, Morita K, Miyamoto KI, et al. Daily pattern of energy metabolism in cirrhosis. *Nutr Burbank Los Angel Cty Calif.* oct 1999;15(10):749-54.
61. Va S, Sp D. Malnutrition and Sarcopenia in Advanced Liver Disease. *J Nutr Food Sci.* 2016;06(02).
62. Verloh N, Einspieler I, Utpatel K, Menhart K, Brunner S, Hofheinz F, et al. In vivo confirmation of altered hepatic glucose metabolism in patients with liver fibrosis/cirrhosis by 18F-FDG PET/CT. *EJNMMI Res.* 9 nov 2018;8(1):98.
63. Karim S, Liaskou E, Fear J, Garg A, Reynolds G, Claridge L, et al. Dysregulated hepatic expression of glucose transporters in chronic disease: contribution of semicarbazide-sensitive amine oxidase to hepatic glucose uptake. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 15 déc 2014;307(12):G1180-1190.
64. Periyalwar P, Dasarathy S. Malnutrition in cirrhosis: contribution and consequences of sarcopenia on metabolic and clinical responses. *Clin Liver Dis.* févr 2012;16(1):95-131.
65. Dasarathy S, Muc S, Hisamuddin K, Edmison JM, Dodig M, McCullough AJ, et al. Altered expression of genes regulating skeletal muscle mass in the portacaval anastomosis rat. *Am J Physiol-Gastrointest Liver Physiol.* avr 2007;292(4):G1105-13.
66. Qiu J, Thapaliya S, Runkana A, Yang Y, Tsien C, Mohan ML, et al. Hyperammonemia in cirrhosis induces transcriptional regulation of myostatin by an NF- κ B-mediated mechanism. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 5 nov 2013;110(45):18162-7.
67. Dasarathy S, Muc S, Runkana A, Mullen KD, Kaminsky-Russ K, McCullough AJ. Alteration in body composition in the portacaval anastomosis rat is mediated by increased expression of myostatin. *Am J Physiol - Gastrointest Liver Physiol.* oct 2011;301(4):G731-8.
68. Merli M, Riggio O, Dally L. Does malnutrition affect survival in cirrhosis? *PINC (Policentrica Italiana Nutrizione Cirrosi).* *Hepatol Baltim Md.* mai 1996;23(5):1041-6.
69. Child CG, Turcotte JG. Surgery and portal hypertension. *Major Probl Clin Surg.* 1964;1:1-85.
70. Wang CW, Feng S, Covinsky KE, Hayssen H, Zhou L-Q, Yeh BM, et al. A Comparison of

Muscle Function, Mass, and Quality in Liver Transplant Candidates: Results from the Functional Assessment in Liver Transplantation (FrAILT) Study. *Transplantation*. août 2016;100(8):1692-8.

71. Lai JC, Feng S, Terrault NA, Lizaola B, Hayssen H, Covinsky K. Frailty Predicts Waitlist Mortality in Liver Transplant Candidates: Frailty in Liver Transplant Candidates. *Am J Transplant*. août 2014;14(8):1870-9.

72. Vidot H, Bowen DG, Carey S, McCaughan GW, Allman-Farinelli M, Shackel NA. Aggressive nutrition intervention reduces ascites and frequency of paracentesis in malnourished patients with cirrhosis and ascites. *JGH Open*. 2017;1(3):92-7.

73. Rössle M, Haag K, Ochs A, Sellinger M, Nöldge G, Perarnau JM, et al. The transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt procedure for variceal bleeding. *N Engl J Med*. 20 janv 1994;330(3):165-71.

74. Rösch J, Hanafée WN, Snow H. Transjugular portal venography and radiologic portacaval shunt: an experimental study. *Radiology*. avr 1969;92(5):1112-4.

75. Rösch J, Hanafée W, Snow H, Barenfus M, Gray R. Transjugular intrahepatic portacaval shunt. An experimental work. *Am J Surg*. mai 1971;121(5):588-92.

76. Gordon JD, Colapinto RF, Abecassis M, Makowka L, Langer B, Blendis LM, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt: a nonoperative approach to life-threatening variceal bleeding. *Can J Surg J Can Chir*. janv 1987;30(1):45-9.

77. Palmaz JC, Sibbitt RR, Reuter SR, Garcia F, Tio FO. Expandable intrahepatic portacaval shunt stents: early experience in the dog. *AJR Am J Roentgenol*. oct 1985;145(4):821-5.

78. Bureau C, Garcia-Pagan JC, Otal P, Pomier-Layrargues G, Chabbert V, Cortez C, et al. Improved clinical outcome using polytetrafluoroethylene-coated stents for TIPS: results of a randomized study. *Gastroenterology*. févr 2004;126(2):469-75.

79. Arroyo V, Ginès P, Gerbes AL, Dudley FJ, Gentilini P, Laffi G, et al. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. International Ascites Club. *Hepatol Baltim Md*. janv 1996;23(1):164-76.

80. Ochs A, Rössle M, Haag K, Hauenstein K-H, Deibert P, Siegerstetter V, et al. The Transjugular Intrahepatic Portosystemic Stent–Shunt Procedure for Refractory Ascites. *N Engl J Med*. 4 mai 1995;332(18):1192-7.

81. Sanyal AJ, Genning C, Reddy KR, Wong F, Kowdley KV, Benner K, et al. The North American Study for the Treatment of Refractory Ascites. *Gastroenterology*. 1 mars 2003;124(3):634-41.

82. Ginès P, Uriz J, Calahorra B, Garcia-Tsao G, Kamath PS, Del Arbol LR, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunting versus paracentesis plus albumin for refractory ascites in cirrhosis. *Gastroenterology*. 1 déc 2002;123(6):1839-47.

83. Russo MW, Sood A, Jacobson IM, Brown RS. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt for refractory ascites: an analysis of the literature on efficacy, morbidity, and mortality. *Am J Gastroenterol*. nov 2003;98(11):2521-7.

84. Salerno F, Merli M, Riggio O, Cazzaniga M, Valeriano V, Pozzi M, et al. Randomized controlled study of TIPS versus paracentesis plus albumin in cirrhosis with severe ascites. *Hepatol Baltim Md*. sept 2004;40(3):629-35.

85. Narahara Y, Kanazawa H, Fukuda T, Matsushita Y, Harimoto H, Kidokoro H, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt versus paracentesis plus albumin in patients with refractory ascites who have good hepatic and renal function: a prospective randomized trial. *J Gastroenterol*. janv 2011;46(1):78-85.

86. Lebrec D, Giuily N, Hadengue A, Vilgrain V, Moreau R, Poynard T, et al. Transjugular

intrahepatic portosystemic shunts: comparison with paracentesis in patients with cirrhosis and refractory ascites: a randomized trial. French Group of Clinicians and a Group of Biologists. *J Hepatol.* août 1996;25(2):135-44.

87. Salerno F, Cammà C, Enea M, Rössle M, Wong F. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt for refractory ascites: a meta-analysis of individual patient data. *Gastroenterology.* sept 2007;133(3):825-34.

88. Bureau C, Thabut D, Oberti F, Dharancy S, Carbonell N, Bouvier A, et al. Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunts With Covered Stents Increase Transplant-Free Survival of Patients With Cirrhosis and Recurrent Ascites. *Gastroenterology.* 1 janv 2017;152(1):157-63.

89. Zheng M, Chen Y, Bai J, Zeng Q, You J, Jin R, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt versus endoscopic therapy in the secondary prophylaxis of variceal rebleeding in cirrhotic patients: meta-analysis update. *J Clin Gastroenterol.* juin 2008;42(5):507-16.

90. Burroughs AK, Vangeli M. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt versus endoscopic therapy: randomized trials for secondary prophylaxis of variceal bleeding: an updated meta-analysis. *Scand J Gastroenterol.* mars 2002;37(3):249-52.

91. Vangeli M, Patch D, Burroughs AK. Salvage tips for uncontrolled variceal bleeding. *J Hepatol.* nov 2002;37(5):703-4.

92. de Franchis R. Expanding consensus in portal hypertension. *J Hepatol.* sept 2015;63(3):743-52.

93. García-Pagán JC, Caca K, Bureau C, Laleman W, Appenrodt B, Luca A, et al. Early Use of TIPS in Patients with Cirrhosis and Variceal Bleeding. *N Engl J Med.* 24 juin 2010;362(25):2370-9.

94. Hernández-Gea V, Procopet B, Giráldez Á, Amitrano L, Villanueva C, Thabut D, et al. Preemptive-TIPS Improves Outcome in High-Risk Variceal Bleeding: An Observational Study. *Hepatol Baltim Md.* janv 2019;69(1):282-93.

95. Friedman LS. The risk of surgery in patients with liver disease. *Hepatol Baltim Md.* juin 1999;29(6):1617-23.

96. Schlenker C, Johnson S, Trotter JF. Preoperative transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) for cirrhotic patients undergoing abdominal and pelvic surgeries. *Surg Endosc.* juill 2009;23(7):1594-8.

97. Vinet E, Perreault P, Bouchard L, Bernard D, Wassef R, Richard C, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt before abdominal surgery in cirrhotic patients: a retrospective, comparative study. *Can J Gastroenterol J Can Gastroenterol.* juin 2006;20(6):401-4.

98. Billey C, Billet S, Robic MA, Cognet T, Guillaume M, Vinel JP, et al. A Prospective Study Identifying Predictive Factors of Cardiac Decompensation After Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt: The Toulouse Algorithm. *Hepatol Baltim Md.* déc 2019;70(6):1928-41.

99. Bai M, Qi X, Yang Z, Yin Z, Nie Y, Yuan S, et al. Predictors of hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt in cirrhotic patients: a systematic review. *J Gastroenterol Hepatol.* juin 2011;26(6):943-51.

100. Berlioux P, Robic MA, Poirson H, Métivier S, Otal P, Barret C, et al. Pre-transjugular intrahepatic portosystemic shunts (TIPS) prediction of post-TIPS overt hepatic encephalopathy: The Critical Flicker Frequency is more accurate than psychometric tests. *Hepatology.* 1 févr 2014;59(2):622-9.

101. Routhu M, Safka V, Routhu SK, Fejfar T, Jirkovsky V, Krajina A, et al. Observational cohort study of hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt

(TIPS). *Ann Hepatol.* févr 2017;16(1):140-8.

102. Radeleff B, Sommer C-M, Heye T, Lopez-Benitez R, Sauer P, Schmidt J, et al. Acute increase in hepatic arterial flow during TIPS identified by intravascular flow measurements. *Cardiovasc Intervent Radiol.* janv 2009;32(1):32-7.

103. Bureau C, Otal P, Chabbert V, Péron J-M, Rousseau H, Vinel J-P. Segmental liver ischemia after TIPS procedure using a new PTFE-covered stent. *Hepatol Baltim Md.* déc 2002;36(6):1554.

104. Casado M, Bosch J, García-Pagán JC, Bru C, Bañares R, Bandi JC, et al. Clinical events after transjugular intrahepatic portosystemic shunt: correlation with hemodynamic findings. *Gastroenterology.* juin 1998;114(6):1296-303.

105. Sanyal AJ, Reddy KR. Vegetative infection of transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Gastroenterology.* juill 1998;115(1):110-5.

106. Sanyal AJ, Freedman AM, Purdum PP, Shiffman ML, Luketic VA. The hematologic consequences of transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Hepatology.* 1996;23(1):32-9.

107. Ferral H, Patel NH. Selection Criteria for Patients Undergoing Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt Procedures: Current Status. *J Vasc Interv Radiol.* 1 avr 2005;16(4):449-55.

108. Bureau C, Métivier S, D'Amico M, Péron JM, Otal P, Pagan JCG, et al. Serum bilirubin and platelet count: A simple predictive model for survival in patients with refractory ascites treated by TIPS. *J Hepatol.* 1 mai 2011;54(5):901-7.

109. Malinchoc M, Kamath PS, Gordon FD, Peine CJ, Rank J, ter Borg PC. A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Hepatol Baltim Md.* avr 2000;31(4):864-71.

110. Deschênes M, Somberg KA. Effect of transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) on glycemic control in cirrhotic patients with diabetes mellitus. *Am J Gastroenterol.* mars 1998;93(3):483.

111. Su AP, Cao SS, Le Tian B, Da Zhang Z, Hu WM, Zhang Y, et al. Effect of transjugular intrahepatic portosystemic shunt on glycometabolism in cirrhosis patients. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* févr 2012;36(1):53-9.

112. Stefánková J, Safka V, Fejfar T, Hůlek P, Dresslerová I, Krajina A. [Effect of transjugular portosystemic shunt on insulin resistance]. *Vnitr Lek.* nov 2002;48(11):1017-24.

113. Kaser S, Föger B, Waldenberger P, Nachbaur K, Propst A, Jaschke W, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) augments hyperinsulinemia in patients with cirrhosis. *J Hepatol.* déc 2000;33(6):902-6.

114. Holland-Fischer P, Nielsen MF, Vilstrup H, Tønner-Nielsen D, Mengel A, Schmitz O, et al. Insulin sensitivity and body composition in cirrhosis: changes after TIPS. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* août 2010;299(2):G486-493.

115. Raddatz D, Rossbach C, Buchwald A, Scholz K-H, Ramadori G, Nolte W. Fasting hyperglucagonemia in patients with transjugular intrahepatic portosystemic shunts (TIPS). *Exp Clin Endocrinol Diabetes Off J Ger Soc Endocrinol Ger Diabetes Assoc.* mai 2005;113(5):268-74.

116. Berend S. Etat nutritionnel et troubles métaboliques chez les patients cirrhotiques chroniques : influence de la mise en place d'un TIPS [Internet] [exercice]. Université Toulouse III - Paul Sabatier; 2017 [cité 18 avr 2020]. Disponible sur: <http://thesesante.ups-tlse.fr/1776/>

117. Dasarathy J, Alkhouri N, Dasarathy S. Changes in body composition after transjugular intrahepatic portosystemic stent in cirrhosis: a critical review of literature. *Liver Int.* 2011;31(9):1250-8.

118. Ronald J, Bozdogan E, Zaki IH, Kappus MR, Choi SS, Martin JG, et al. Relative Sarcopenia With Excess Adiposity Predicts Survival After Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt

Creation. *AJR Am J Roentgenol*. 2020;214(1):200-5.

119. Shoreibah MG, Mahmoud K, Aboueldahab NA, Vande Lune P, Massoud M, Bae S, et al. Psoas Muscle Density in Combination with Model for End-Stage Liver Disease Score Can Improve Survival Predictability in Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunts. *J Vasc Interv Radiol JVIR*. 2019;30(2):154-61.

120. Praktijnjo M, Clees C, Pigliacelli A, Fischer S, Jansen C, Lehmann J, et al. Sarcopenia Is Associated With Development of Acute-on-Chronic Liver Failure in Decompensated Liver Cirrhosis Receiving Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt. *Clin Transl Gastroenterol*. 2019;10(4):e00025.

121. Praktijnjo M, Book M, Luetkens J, Pohlmann A, Meyer C, Thomas D, et al. Fat-free muscle mass in magnetic resonance imaging predicts acute-on-chronic liver failure and survival in decompensated cirrhosis. *Hepatology*. 2018;67(3):1014-26.

122. Tsien C, Shah SN, McCullough AJ, Dasarathy S. Reversal of sarcopenia predicts survival after a transjugular intrahepatic portosystemic stent. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. janv 2013;25(1):85-93.

123. Thomsen KL, Sandahl TD, Holland-Fischer P, Jessen N, Frystyk J, Flyvbjerg A, et al. Changes in adipokines after transjugular intrahepatic porto-systemic shunt indicate an anabolic shift in metabolism. *Clin Nutr*. 1 déc 2012;31(6):940-5.

124. Nardelli S, Lattanzi B, Torrisi S, Greco F, Farcomeni A, Gioia S, et al. Sarcopenia Is Risk Factor for Development of Hepatic Encephalopathy After Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt Placement. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. juin 2017;15(6):934-6.

125. Rendina M, Viggiani MT, Di Leo A, Barone M. Malnutrition, sarcopenia, and refractory ascites in end stage liver diseases: is there a way to climb back up? *Dig Liver Dis Off J Ital Soc Gastroenterol Ital Assoc Study Liver*. 2019;51(11):1513-4.

126. Chen H-P, Shieh J-J, Chang C-C, Chen T-T, Lin J-T, Wu M-S, et al. Metformin decreases hepatocellular carcinoma risk in a dose-dependent manner: population-based and in vitro studies. *Gut*. avr 2013;62(4):606-15.

127. Ampuero J, Ranchal I, Nuñez D, Díaz-Herrero M del M, Maraver M, del Campo JA, et al. Metformin inhibits glutaminase activity and protects against hepatic encephalopathy. *PLoS One*. 2012;7(11):e49279.

Modifications morphologiques et métaboliques des patients avec cirrhose après la création d'un shunt intrahépatique par voie jugulaire.

RESUME EN FRANÇAIS :

Dénutrition et sarcopénie sont fréquentes chez les patients cirrhotiques décompensés et associées à un mauvais pronostic. Notre étude avait pour but d'évaluer l'impact du TIPS sur ces paramètres. Il s'agit d'une étude prospective observationnelle monocentrique sur les patients cirrhotiques recevant un TIPS entre Juin 2019 et Avril 2020 au CHU de Toulouse, avec suivi de 6 mois. 12 patients dont 10 ascites réfractaires ont été inclus. La prévalence du diabète était de 50% et celle de la sarcopénie variait de 75 à 92% en fonction des définitions. Après TIPS, la sarcopénie se corrigeait, +20% ($p=0,002$) sur l'indice musculaire sur coupe TDM et +34% ($p=0,01$) sur l'indice musculaire squelettique par DEXA. Ces résultats étaient confirmés dans une cohorte indépendante. La sarcopénie est améliorée chez les patients traités par TIPS. L'effet sur l'amélioration fonctionnelle et le pronostic restent à montrer.

TITRE EN ANGLAIS : Morphologic and metabolic modifications of cirrhotic patients after transjugular intrahepatic porto-systemic shunt.

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Médecine spécialisée clinique

MOTS-CLÉS : shunt intra hépatique par voie jugulaire, cirrhose, hypertension portale, diabète, sarcopénie, dénutrition

INTITULÉ ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Université Toulouse III-Paul Sabatier
Faculté de médecine Toulouse-Purpan,
37 Allées Jules Guesde 31000 Toulouse

Directeur de thèse : Christophe BUREAU