

Académie d'Orléans –Tours
Université François-Rabelais

FACULTÉ DE MÉDECINE DE TOURS

Année 2012

N°

Thèse

pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

Diplôme d'État

Par

MELKI Ziad

Né le 20 octobre 1980, à Beyrouth (LIBAN)

Présentée et soutenue publiquement le 10 octobre 2012

**Les facteurs prédictifs de mortalité et d'encéphalopathie hépatique après shunt
intrahépatique porto-systémique par voie transjugulaire (TIPS) pour ascite réfractaire
et leurs influences sur l'âge**

Jury

Président de jury : Monsieur le Professeur Étienne DANQUECHIN-DORVAL
Membres du jury : Monsieur le Professeur Éphrem SALAMÉ
Monsieur le Professeur Thierry LECOMTE
Monsieur le Docteur Louis D'ALTEROCHE
Monsieur le Docteur Jean Marc PÉRARNAU

UNIVERSITE FRANCOIS RABELAIS
FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

DOYEN

Professeur Dominique PERROTIN

VICE-DOYEN

Professeur Daniel ALISON

ASSESEURS

Professeur Christian ANDRES, Recherche
Docteur Brigitte ARBEILLE, Moyens
Professeur Christian BINET, Formation Médicale Continue
Professeur Laurent BRUNEREAU, Pédagogie
Professeur Patrice DIOT, Recherche clinique

SECRETAIRE GENERALE

Madame Fanny BOBLETER

DOYENS HONORAIRES

Professeur Emile ARON (†) – 1962-1966
Directeur de l'Ecole de Médecine - 1947-1962
Professeur Georges DESBUQUOIS (†)- 1966-1972
Professeur André GOUAZÉ - 1972-1994
Professeur Jean-Claude ROLLAND – 1994-2004

PROFESSEURS EMERITES

Professeur Alain AUTRET
Professeur Jean-Claude BESNARD
Professeur Patrick CHOUTET
Professeur Guy GINIES
Professeur Olivier LE FLOCH
Professeur Chantal MAURAGE
Professeur Léandre POURCELOT
Professeur Michel ROBERT
Professeur Jean-Claude ROLLAND

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. Ph. ANTHONIOZ-A. AUDURIER –Ph. BAGROS-G. BALLON -P.BARDOS - J. BARSOTTI A.
BENATRE - Ch. BERGER –J. BRIZON - Mme M. BROCHIER - Ph. BURDIN - L. CASTELLANI
J.P. FAUCHIER - B. GRENIER – M. JAN –P. JOBARD - J.-P. LAMAGNERE - F. LAMISSE – J.
LANSAC J. LAUGIER - G. LELORD - G. LEROY - Y. LHUINTRE - M. MAILLET- Mlle C.
MERCIER - E/H. METMAN -J. MOLINE - Cl. MORAINÉ - H. MOURAY - J.P. MUH - J. MURAT
- Mme T. PLANIOL - Ph. RAYNAUD- Ch. ROSSAZZA - Ph. ROULEAU - A. SAINDELLE - J.J.
SANTINI - D. SAUVAGE - M.J. THARANNE- J. THOUVENOT B.TOUMIEUX - J. WEILL.

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

MM.	ALISON Daniel	Radiologie et Imagerie médicale
	ANDRES Christian	Biochimie et Biologie moléculaire
	ARBEILLE Philippe	Biophysique et Médecine nucléaire
	AUPART Michel	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Mme	AUTRET-LECA Elisabeth	Pharmacologie fondamentale ; Pharmacologie clinique
MM.	BABUTY Dominique	Cardiologie
Mmes	BARILLOT Isabelle	Cancérologie ; Radiothérapie
	BARTHELEMY Catherine	Physiologie
MM.	BAULIEU Jean-Louis	Biophysique et Médecine nucléaire
	BERNARD Louis	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
	BEUTTER Patrice	Oto-Rhino-Laryngologie
	BINET Christian	Hématologie ; Transfusion
	BODY Gilles	Gynécologie et Obstétrique
	BONNARD Christian	Chirurgie infantile
	BONNET Pierre	Physiologie
Mme	BONNET-BRILHAULT Frédérique	Physiologie
MM.	BOUGNOUX Philippe	Cancérologie ; Radiothérapie
	BRUNEREAU Laurent	Radiologie et Imagerie médicale
	BUCHLER Matthias	Néphrologie
	CALAIS Gilles	Cancérologie ; Radiothérapie
	CAMUS Vincent	Psychiatrie d'adultes
	CHANDENIER Jacques	Parasitologie et Mycologie
	CHANTEPIE Alain	Pédiatrie
	CHARBONNIER Bernard	Cardiologie
	COLOMBAT Philippe	Hématologie ; Transfusion
	CONSTANS Thierry	Médecine interne ; Gériatrie et Biologie du vieillissement
	CORCIA Philippe	Neurologie
	COSNAY Pierre	Cardiologie
	COTTIER Jean-Philippe	Radiologie et Imagerie médicale
	COUET Charles	Nutrition
	DANQUECHIN DORVAL Etienne	Gastroentérologie ; Hépatologie
	DE LA LANDE DE CALAN Loïc	Chirurgie digestive
	DE TOFFOL Bertrand	Neurologie
	DEQUIN Pierre-François	Thérapeutique ; médecine d'urgence
	DESTRIEUX Christophe	Anatomie
	DIOT Patrice	Pneumologie
	DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague	Anatomie & Cytologie pathologiques
	DUMONT Pascal	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
	FAUCHIER Laurent	Cardiologie
	FAVARD Luc	Chirurgie orthopédique et traumatologique
	FETISSOF Franck	Anatomie et Cytologie pathologiques
	FOUQUET Bernard	Médecine physique et de Réadaptation
	FRANCOIS Patrick	Neurochirurgie
	FUSCIARDI Jacques	Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale ; médecine d'urgence
	GAILLARD Philippe	Psychiatrie d'Adultes
	GOGA Dominique	Chirurgie maxillo-faciale et Stomatologie
	GOUDEAU Alain	Bactériologie -Virologie ; Hygiène hospitalière
	GOUPILLE Philippe	Rhumatologie
	GRUEL Yves	Hématologie ; Transfusion
	GUILMOT Jean-Louis	Chirurgie vasculaire ; Médecine vasculaire
	GUYETANT Serge	Anatomie et Cytologie pathologiques
	HAILLOT Olivier	Urologie
	HALIMI Jean-Michel	Thérapeutique ; médecine d'urgence (Néphrologie et Immunologie clinique)
	HERAULT Olivier	Hématologie ; transfusion
	HERBRETEAU Denis	Radiologie et Imagerie médicale
Mme	HOMMET Caroline	Médecine interne, Gériatrie et Biologie du vieillissement
MM.	HUTEN Noël	Chirurgie générale
	LABARTHE François	Pédiatrie
	LAFFON Marc	Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale ; médecine d'urgence
	LANSON Yves	Urologie
	LARDY Hubert	Chirurgie infantile
	LASFARGUES Gérard	Médecine et Santé au Travail
	LEBRANCHU Yvon	Immunologie
	LECOMTE Pierre	Endocrinologie et Maladies métaboliques
	LECOMTE Thierry	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie

	LEMARIE Etienne	Pneumologie
	LESCANNE Emmanuel	Oto-Rhino-Laryngologie
	LINASSIER Claude	Cancérologie ; Radiothérapie
	LORETTE Gérard	Dermato-Vénérologie
	MACHET Laurent	Dermato-Vénérologie
	MAILLOT François	Médecine Interne
	MARCHAND Michel	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
	MARRET Henri	Gynécologie et Obstétrique
	MULLEMAN Denis	Rhumatologie
	NIVET Hubert	Néphrologie
	PAGES Jean-Christophe	Biochimie et biologie moléculaire
	PAINAUD Gilles	Pharmacologie fondamentale, Pharmacologie clinique
	PATAT Frédéric	Biophysique et Médecine nucléaire
	PERROTIN Dominique	Réanimation médicale ; médecine d'urgence
	PERROTIN Franck	Gynécologie et Obstétrique
	PISELLA Pierre-Jean	Ophtalmologie
	QUENTIN Roland	Bactériologie-Virologie ; Hygiène hospitalière
	RICHARD-LENOBLE Dominique	Parasitologie et Mycologie
	ROBIER Alain	Oto-Rhino-Laryngologie
	ROINGEARD Philippe	Biologie cellulaire
	ROSSET Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologique
	ROYERE Dominique	Biologie et Médecine du développement et de la Reproduction
	RUSCH Emmanuel	Epidémiologie, Economie de la Santé et Prévention
	SALAME Ephrem	Chirurgie digestive
	SALIBA Elie	Biologie et Médecine du développement et de la Reproduction
Mme	SANTIAGO-RIBEIRO Maria	Biophysique et Médecine Nucléaire
	SIRINELLI Dominique	Radiologie et Imagerie médicale
	THOMAS-CASTELNAU Pierre	Pédiatrie
	TOUTAIN Annick	Génétiq ue
	VAILLANT Loïc	Dermato-Vénérologie
	VELUT Stéphane	Anatomie
	WATIER Hervé	Immunologie.

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

Mme	LEHR-DRYLEWICZ Anne-Marie	Médecine Générale
-----	---------------------------	-------------------

PROFESSEURS ASSOCIES

MM.	HUAS Dominique	Médecine Générale
	LEBEAU Jean-Pierre	Médecine Générale
	MALLET Donatien	Soins palliatifs
	POTIER Alain	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme	ARBEILLE Brigitte	Biologie cellulaire
M.	BARON Christophe	Immunologie
Mme	BAULIEU Françoise	Biophysique et Médecine nucléaire
M.	BERTRAND Philippe	Biostatistiques, Informatique médicale et Technologies de Communication
Mme	BLANCHARD-LAUMONIER Emmanuelle	Biologie cellulaire
M	BOISSINOT Eric	Physiologie
MM.	BRILHAULT Jean	Chirurgie orthopédique et traumatologique
	CORTESE Samuele	Pédopsychiatrie
Mmes	DUFOUR Diane	Biophysique et Médecine nucléaire
	EDER Véronique	Biophysique et Médecine nucléaire
	FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie	Anatomie et Cytologie pathologiques
	GAUDY-GRAFFIN Catherine	Bactériologie - Virologie ; Hygiène hospitalière
M.	GIRAudeau Bruno	Biostatistiques, Informatique médicale et Technologies de Communication
Mme	GOUILLEUX Valérie	Immunologie
MM.	GUERIF Fabrice	Biologie et Médecine du développement et de la reproduction
	GYAN Emmanuel	Hématologie, transfusion
M.	HOARAU Cyrille	Immunologie

M.	HOURIOUX Christophe	Biologie cellulaire
Mme	LARTIGUE Marie-Frédérique	Bactériologie-Virologie ; Hygiène hospitalière
Mmes	LE GUELLEC Chantal	Pharmacologie fondamentale ; Pharmacologie clinique
	MACHET Marie-Christine	Anatomie et Cytologie pathologiques
MM.	MARCHAND-ADAM Sylvain	Pneumologie
	MEREGHETTI Laurent	Bactériologie-Virologie ; Hygiène hospitalière
M.M	PIVER Eric	Biochimie et biologie moléculaire
Mme	SAINT-MARTIN Pauline	Médecine légale et Droit de la santé
M.	VOURC'H Patrick	Biochimie et Biologie moléculaire

MAITRES DE CONFERENCES

Mlle	BOIRON Michèle	Sciences du Médicament
	ESNARD Annick	Biologie cellulaire
M.	LEMOINE Maël	Philosophie
Mlle	MONJAUZE Cécile	Sciences du langage - Orthophonie
M.	PATIENT Romuald	Biologie cellulaire

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE

M.	ROBERT Jean	Médecine Générale
----	-------------	-------------------

CHERCHEURS C.N.R.S. - INSERM

MM.	BIGOT Yves	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 6239
	BOUAKAZ Ayache	Chargé de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM 930
Mmes	BRUNEAU Nicole	Chargée de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM 930
	CHALON Sylvie	Directeur de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM 930
MM.	COURTY Yves	Chargé de Recherche CNRS – U 618
	GAUDRAY Patrick	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 6239
	GOUILLEUX Fabrice	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 6239
Mmes	GOMOT Marie	Chargée de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM 930
	HEUZE-VOURCH Nathalie	Chargée de Recherche INSERM – U 618
MM.	LAUMONNIER Frédéric	Chargé de Recherche INSERM - UMR CNRS-INSERM 930
	LE PAPE Alain	Directeur de Recherche CNRS – U 618
Mmes	MARTINEAU Joëlle	Chargée de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM 930
	POULIN Ghislaine	Chargée de Recherche CNRS – UMR CNRS-INSERM 930

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

Pour l'Ecole d'Orthophonie

Mme	DELORE Claire	Orthophoniste
M	GOUIN Jean-Marie	Praticien Hospitalier
M.	MONDON Karl	Praticien Hospitalier
Mme	PERRIER Danièle	Orthophoniste

Pour l'Ecole d'Orthoptie

Mme	LALA Emmanuelle	Praticien Hospitalier
M.	MAJZOUB Samuel	Praticien Hospitalier

Pour l'Ethique Médicale

Mme	BIRMELE Béatrice	Praticien Hospitalier
-----	------------------	-----------------------

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Étienne Danquechin-Dorval, vous me faites l'honneur de présider et de juger cette thèse. Je vous remercie de m'avoir accueilli dans votre équipe dans un moment d'incertitude.

A Monsieur le Professeur Éphrem Salamé, votre présence au sein de ce jury m'a parue indispensable, merci de juger mon travail.

A Monsieur le Professeur Thierry Lecomte, merci de m'avoir guidé et de m'avoir prodigué tant de conseils.

A Monsieur le Docteur Louis D'Alteroche, un grand merci pour m'avoir transmis un peu de votre savoir. Vous m'avez donné le goût de l'hépatologie.

A Monsieur le Docteur Pérarnau, merci d'avoir accepté de diriger ce travail. Votre humilité m'impressionne.

A l'ensemble des praticiens du service d'Hépatogastro-Entérologie du CHU de Tours. Votre disponibilité et votre expérience m'ont toujours aidé à progresser.

A l'équipe du service d'Hépatogastro-Entérologie du CH de Dreux, merci de m'avoir initié à l'endoscopie.

A Monsieur le Professeur Damien Lucidarme, merci de m'avoir accordé beaucoup de votre temps et de m'avoir guidé dans la méthodologie pour l'aboutissement de ce travail. Un grand merci pour votre confiance et de m'avoir accueilli au sein de votre équipe.

A Monsieur le Professeur Gérard Forzy, merci de m'avoir aidé à accomplir ce travail.

A toutes les secrétaires du service d'Hépatogastro-Entérologie du CHU de Tours, merci pour votre gentillesse et votre aide.

A ma chère et tendre Fanny, ta patience et ton encouragement pendant toutes ces années n'ont pas de prix. Tu étais présente à mes côtés pendant une période difficile. Merci de nous avoir donné Noah et Elie. Je t'aime...

A Noah et Elie, vous avez bouleversé ma vie. Restez gais comme vous êtes, je suis très fier de vous deux.

A ma famille qui m'a soutenu pendant toutes mes études de médecine, je ne serai jamais assez reconnaissant.

A ma mère qui m'a donné beaucoup. C'est grâce à toi que je suis arrivé là aujourd'hui.

A ma grand-mère Eva qui n'est plus de ce monde, ce travail t'est dédié Téta, repose-toi en paix.

A mes co-internes à Tours comme à Lille, merci pour les bons moments passés ensemble.

A Marie, Emma et Hélène, je suis ravi d'avoir fait votre connaissance. Vous allez me manquer.

A tous ceux que j'oublie et qui, je l'espère, ne m'en voudront pas.

TABLE DES MATIÈRES

Le TIPS dans le cadre de l'ascite réfractaire: Revue de la littérature	10
I. Physiopathologie et pronostic de l'ascite réfractaire	10
A. Hypertension portale.....	10
B. Physiopathologie de l'ascite dans la cirrhose	10
C. Définition de l'ascite réfractaire	11
D. Pronostic de l'ascite réfractaire.....	12
II. Prise en charge de l'ascite réfractaire hors transplantation hépatique	13
A. Le traitement médical	13
B. Le TIPS.....	13
III. Les modifications physiopathologiques du TIPS dans l'ascite réfractaires.....	14
A. Modifications hémodynamiques.....	14
B. Modifications humorales.....	14
IV. Positions des sociétés savantes	15
A. International Ascites Club	15
B. AASLD	15
C. EASL	16
V. TIPS et facteurs pronostiques.....	16
A. Facteurs pronostiques à court terme.....	16
B. Indications électives:.....	17
1. Facteurs pronostiques toutes indications confondues.....	17
2. Facteurs pronostiques dans le cadre d'une ascite réfractaire.....	17
3. Apport de l'endoprothèse couverte en polytetrafluoroéthylène.....	18
VI. TIPS et dénutrition dans le cadre de l'ascite réfractaire.....	19
VII. TIPS et encéphalopathie hépatique.....	20
A. Cirrhose et encéphalopathie hépatique.....	20
B. TIPS et encéphalopathie hépatique: facteurs prédictifs	20
VIII. TIPS et âge:	21
A. Foie et âge.....	21
B. Comorbidités cardiaques et rénales:	21

1. Epidémiologie	22
2. Physiopathologie.....	22
C. Cerveau et âge	23
IX. Age et transplantation hépatique	23
Les facteurs prédictifs de mortalité et d'encéphalopathie hépatique du shunt intrahépatique porto-systémique par voie transjugulaire (TIPS) pour ascite réfractaire et leurs influences sur l'âge	25
I. Introduction.....	25
II. But de l'étude.....	26
III. Patients et méthodes	26
A. Patients	26
B. Analyses statistiques	27
IV. Résultats	28
V. Discussion	36
VI. Conclusion	41
RÉFÉRENCES	43
SERMENT D'HIPPOCRATE.....	49

LE TIPS DANS LE CADRE DE L'ASCITE RÉFRACTAIRE ET LA PARTICULARITÉ DU SUJET ÂGÉ: REVUE DE LA LITTÉRATURE

I. PHYSIOPATHOLOGIE ET PRONOSTIC DE L'ASCITE RÉFRACTAIRE:

A. HYPERTENSION PORTALE :

L'hypertension portale (HTP) est l'une des principales complications de la cirrhose. Elle est définie par un gradient porto-cave (HVPG : Hepatic Vein-Portal pressure Gradient)) supérieur à 5 mmHg. Cliniquement, une HTP significative est définie par un HVPG supérieur ou égal à 10 mmHg. A partir de ce seuil, l'histoire naturelle de la cirrhose prend un tournant ; ainsi on voit apparaître des varices œsophagiennes (VO), et des tableaux de décompensation clinique telle que l'encéphalopathie hépatique (EH), l'hémorragie digestive par rupture de varices digestives, et l'apparition d'une ascite pouvant conduire à une ascite réfractaire (AR) et au syndrome hépato-rénal (SHR).

B. PHYSIOPATHOLOGIE DE L'ASCITE DANS LA CIRRHOSE :

La vasodilatation artérielle splanchnique semblerait le facteur prépondérant contribuant à la formation de l'ascite. Sur le plan hépatique, il existe une désorganisation architecturale et une fibrose hépatique d'une part et une constriction sinusoidale de l'autre.¹ Parallèlement, se fait une hypersécrétion locale au niveau des artérioles splanchniques de substances vasodilatatrices telles que le monoxyde d'azote (NO).² Ceci conduit à une vasodilatation artérielle splanchnique modérée puis sévère et à une augmentation du débit artériel et portal d'une part, et à une hypercinésie circulatoire systémique et à une vasodilatation artérielle systémique de l'autre.³ Les conséquences

de la vasodilatation systémique sont une diminution du volume artériel efficace et de la pression artérielle qui résulte en une activation des barorécepteurs artériels, la stimulation réflexe des systèmes rénine-angiotensine-aldostérone et nerveux sympathiques. Il résulte une rétention rénale hydrosodée et la formation d'ascite.⁴ S'y associe une stimulation réflexe de la sécrétion hypophysaire de vasopressine et par conséquent une rétention d'eau libre.⁵ Au stade de cirrhose décompensée avancée, telle que l'AR, la rétention hydrosodée est intense du fait de l'hyperactivation neurohumorale très prononcée, et les tubules rénaux ne répondent plus à l'effet des peptides natriurétiques endogènes (ANP, BNP). Le maintien de la pression artérielle dépend de l'activation vasoconstrictrice des vasopresseurs endogènes (angiotensine II, noradrénaline, vasopressine). La circulation artérielle splanchnique est hyporéactive à l'effet vasoconstricteur de ces vasopresseurs en raison d'une surproduction locale de vasodilatateurs. Le maintien de la pression artérielle est dû à une vasoconstriction dans les territoires vasculaires extra-splanchniques incluant les reins, les membres et le cerveau.^{6,7} Les malades présentant une AR ont une vasoconstriction rénale associée à une diminution du débit sanguin rénal, une pression artérielle basse et une pression veineuse rénale élevée. Par conséquent, il existe une diminution de la pression de perfusion rénale.⁸ Les mécanismes d'autorégulation qui permettent de maintenir le débit de filtration glomérulaire dans un premier temps, seront dépassés ultérieurement. Se développe alors un syndrome hépatorénal de type 2.⁹ La diminution du débit de filtration glomérulaire et donc de la charge filtrée de sodium et d'eau contribue à la rétention hydrosodée des malades atteints de SHR de type 2.

C. DÉFINITION DE L'ASCITE RÉFRACTAIRE :

L'AR est une ascite qui ne peut être mobilisée ou dont la récurrence précoce après paracentèse évacuatrice ne peut être prévenue de façon satisfaisante. Elle peut prendre deux aspects : l'ascite résistante aux diurétiques et l'ascite non traitable par les diurétiques.

L'AR résistante aux diurétiques est une ascite persistante ou récidivante après une restriction sodée associée à un traitement diurétique pendant au moins une semaine et comprenant une posologie quotidienne de 400 mg de spironolactone et de 160 mg de

furosémide. Le critère de non-réponse est défini par une perte pondérale moyenne inférieure à 0,8 Kg par jour sur quatre jours et une natriurèse inférieure à l'apport sodé. Le critère de récurrence est défini par la réapparition d'ascite de grade 2 ou 3 dans les quatre semaines qui suivent la mobilisation initiale. Cette forme d'AR est la moins fréquente.

En revanche, l'ascite non traitable par les diurétiques est la forme la plus fréquente. Elle est définie par une ascite qui ne peut être mobilisée ou dont la récurrence précoce après paracentèse évacuatrice ne peut être prévenue de façon satisfaisante en raison du développement de complications induites par les diurétiques et contre-indiquant leur utilisation à dose efficace. Ces complications sont les suivantes : apparition d'une EH en l'absence d'autres facteurs précipitants, dégradation de la fonction rénale définie par une augmentation de la concentration sérique de créatinine de 100% pour atteindre une valeur supérieure à 177 $\mu\text{mol/l}$, hyponatrémie définie par une diminution de plus de 10 mmol/l de la concentration sérique de sodium pour atteindre une natrémie inférieure à 125 mmol/l, hypokaliémie inférieure à 3 mmol/l ou hyperkaliémie supérieure à 6 mmol/l malgré la prise de mesures appropriées.¹⁰

D. PRONOSTIC DE L'ASCITE RÉFRACTAIRE :

La survenue d'une ascite au cours de la cirrhose constitue un pronostic sombre puisque la survie à 5 ans est de 50%. Le pronostic du patient au stade d'AR est seulement de 50% à 1 an.¹¹ Les facteurs associés à un mauvais pronostic à court terme sont un plus grand âge, l'absence de traitement étiologique disponible, la sévérité de la cirrhose, le degré d'hyponatrémie et l'existence de diabète.¹¹⁻¹³

II. PRISE EN CHARGE DE L'ASCITE RÉFRACTAIRE HORS TRANSPLANTATION HÉPATIQUE

A. LE TRAITEMENT MÉDICAL :

Le traitement de première intention de l'AR consiste à réaliser des paracentèses à répétition, en association avec les diurétiques et la restriction sodée. Ce traitement a longtemps été considéré comme le seul traitement possible avant d'envisager une transplantation hépatique. La principale complication de ce traitement reste l'hypovolémie effective et sa conséquence, l'insuffisance rénale. Vila et al. ont démontré une relation entre la diminution des résistances vasculaires systémiques au sixième jour après une paracentèse évacuatrice et le développement de l'hypovolémie effective, qui joue un rôle primordial dans le SHR de type 2.¹⁴ Le risque de survenue d'une hypovolémie est réduit par la compensation volumique, notamment par l'administration d'albumine.¹⁵

B. LE TIPS :

Dans le cadre de l'AR, Ochs et al. ont montré que l'insertion d'un shunt intrahépatique porto-systémique par voie transjugulaire (TIPS) permettait un contrôle total ou partiel de l'ascite dans respectivement 74% et 18% des cas. A cette époque, les endoprothèses étaient non couvertes.¹⁶ Depuis, cinq études randomisées ont comparé le TIPS à la paracentèse.¹⁷⁻²¹ Une méta-analyse des données individuelles portant sur les quatre dernières études a montré une supériorité du TIPS en termes de survie globale, de survie sans transplantation hépatique et d'efficacité, puisque la récurrence d'ascite dans le groupe TIPS était de 42% contre 89% dans le groupe paracentèse.¹³

III. LES MODIFICATIONS PHYSIOPATHOLOGIQUES DU TIPS DANS L'ASCITE RÉFRACTAIRE

A. LES MODIFICATIONS HÉMODYNAMIQUES :

Immédiatement après la pose d'un TIPS, le débit cardiaque augmente d'une façon significative (en moyenne de 30%). Cette augmentation persiste trois à quatre mois, même pour les malades chez qui existe déjà une hypercinésie circulatoire. L'élévation du débit cardiaque est essentiellement secondaire à une augmentation du retour sanguin veineux. Chez ces patients, la pression artérielle n'est le plus souvent pas modifiée et la résistance vasculaire systémique, basse chez ces malades, diminue donc après la pose d'un TIPS ; la diminution de la résistance est secondaire à l'augmentation du débit cardiaque. Les pressions pulmonaires et la pression auriculaire droite augmentent modérément et transitoirement durant les douze premiers jours suivant la création du TIPS mais ne sont pas significativement modifiés à quatre mois. Le TIPS ne modifie pas le volume sanguin total, mais augmente le volume sanguin efficace. Au niveau splanchnique, la pression dans la veine porte et le gradient de pression hépatique diminue de plus de 30% immédiatement après le shunt. Le débit sanguin porte augmente de plus de 200% puis diminue dans les mois qui suivent. Le débit de l'artère hépatique et le débit sanguin azygos ne sont pas modifiés par le shunt intrahépatique. Le débit sanguin hépatique total, mesuré par la clairance et l'extraction du vert d'indocyanine (ICG), diminue de 40% dans les premiers mois et retourne à sa valeur initiale au quatrième mois après le TIPS.^{17,22,23}

B. LES MODIFICATIONS HUMORALES :

Le TIPS a des effets bénéfiques sur la natriurèse ; ces effets apparaissent dès les premiers jours et persistent plusieurs mois. La diurèse augmente et la fraction de filtration n'est pas modifiée par le TIPS. La natrémie et la créatininémie s'améliorent sans qu'il n'y ait de modifications significatives. Enfin, le débit sanguin rénal diminue

légèrement dans les premières semaines, et cette diminution disparaît après quelques mois. La filtration glomérulaire augmente progressivement, cette augmentation n'est, toutefois, pas significative à quatre mois.^{17,23,24} Les facteurs plasmatiques neurohumoraux, comme la rénine, la norépinéphrine et la vasopressine, diminuent de façon significative et progressive après la pose d'un TIPS. Ces résultats sont difficiles à comprendre puisque la pose d'un TIPS augmente la vasodilatation systémique et devrait encore hyperactiver la production de facteurs vasoconstricteurs endogènes.

En résumé, le TIPS diminue de façon continue le degré d'HTP et a des effets transitoires sur la circulation systémique et splanchnique, ces modifications ont des effets bénéfiques sur la prévention de la formation de l'ascite. Il améliore également la fonction rénale des malades atteints de cirrhose et d'une AR, ces effets peuvent expliquer en partie l'efficacité du TIPS sur la prévention de la reconstitution de l'ascite.

IV. POSITIONS DES SOCIÉTÉS SAVANTES

A. INTERNATIONAL ASCITES CLUB :

La conférence de consensus de l'International Ascites Club en 2003 recommandait la mise en place du TIPS en cas d'AR chez les patients nécessitant plus de trois paracentèses mensuelles, ou en cas d'intolérance, d'inefficacité ou de contre-indication à la paracentèse. Selon les auteurs, ses contre-indications sont : une EH préexistante, l'âge supérieur à 70 ans, l'insuffisance cardiaque et un score de Child-Pugh supérieur à 12.²⁵

B. AASLD

L'American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) recommande l'utilisation du TIPS chez les seuls patients présentant une intolérance à la paracentèse, compte-tenu de l'incertitude de son impact sur la survie et du risque de survenue d'EH. Cette conférence soulignait également son efficacité dans le contrôle de l'AR qui est de

l'ordre de $62 \pm 19,2\%$ contre seulement $23,6 \pm 18,5\%$ en cas de traitement par paracentèse.²⁶

C. EASL

Plus récemment, l'Association Européenne pour l'Etude du Foie (EASL) recommande le recours au TIPS en cas de paracentèses fréquentes, ou en cas d'inefficacité de ces dernières. Par contre, elle déconseille son utilisation en cas d'insuffisance hépatique sévère (bilirubinémie supérieure à 5 mg/dl, INR supérieur à 2, score de Child-Pugh supérieur à 11, EH de grade supérieur ou égal à 2 ou EH chronique), en cas d'infection concomitante active, d'insuffisance rénale progressive ou de maladie cardio-pulmonaire sévère.²⁷

V. TIPS ET FACTEURS PRONOSTIQUES

A. FACTEURS PRONOSTIQUES À COURT TERME

La mortalité précoce à 30 jours après la pose d'un TIPS semble similaire dans l'indication d'une AR et d'une hémorragie digestive due à l'HTP.²⁸ Les facteurs prédictifs de mortalité précoce ont fait l'objet de plusieurs études. D'après Forster et al., la survie globale à 1 an est de 72% avec une mortalité péri-interventionnelle de 10% (4 patients), dont deux patients ayant bénéficié d'un TIPS en urgence pour rupture de varices œsophagiennes.²⁹ Le même auteur poursuit sa série jusqu'en 1995 et retrouve une survie à 30 jours de 95% pour les patients traités électivement, contre une survie à 30 jours de 31% pour ceux traités en urgence.³⁰ Par conséquent, l'indication urgente en cas d'hémorragie est un facteur impliqué dans la mortalité précoce après TIPS.

L'hyperbilirubinémie avant³¹ et après TIPS³² constituent deux autres facteurs prédictifs de mortalité précoce. Jalan et al. ont montré qu'une natrémie inférieure à 135 meq/l, ainsi qu'un score de Child-Pugh C prédisaient également la mortalité à 30 jours.³³ Chalasani et al. ont retrouvé que la mortalité précoce était corrélée au score de MELD et préconisait la prudence en cas d'un score de MELD supérieur à 24. Dans cette même

étude, et contrairement au score de MELD, le score de Child-Pugh ne constituait pas un facteur prédictif de mortalité précoce.³⁴

En résumé, la mortalité précoce après TIPS est largement influencée par les fonctions hépatique et rénale, et le caractère urgent en cas d'hémorragie digestive.

B. INDICATIONS ÉLECTIVES

1. FACTEURS PRONOSTIQUES TOUTES INDICATIONS CONFONDUES

Dans les principales indications électives chez les patients cirrhotiques, la survie globale à 1 an toutes indications confondues est de 68%.³⁵ Cette survie varie selon l'indication, elle est plus longue dans l'indication hémorragique qu'en cas d'AR, qui constitue l'un des facteurs prédictifs de mortalité.³⁶ Cette différence disparaît en prenant le sous-groupe possédant un score de Child-Pugh supérieur à 10.²⁸ Il faut préciser que les premières études de survie à moyen et long terme ont souvent regroupé les indications hémorragiques et non hémorragiques du TIPS.

2. FACTEURS PRONOSTIQUES DANS LE CADRE D'UNE ASCITE RÉFRACTAIRE

En cas d'AR, Ochs et al. ont montré que la survie à 1 an était significativement associée à un âge inférieur à 60 ans, une bilirubinémie inférieure à 1,3 mg/dl, et une réponse complète au traitement.¹⁶ Rossle et al. ont retrouvé que le TIPS constituait un des facteurs de survie sans transplantation hépatique chez les patients cirrhotiques présentant une AR. Dans la même étude, et contrairement à ce qui a été rapporté dans la littérature, il n'existait pas de différence entre la paracentèse et le TIPS en termes d'EH. Selon l'auteur, ceci pourrait être la conséquence de l'amélioration en termes d'hypovolémie, d'insuffisance rénale et d'équilibre électrolytique.¹⁸ Ginès et al. ont montré que la survie globale était similaire dans les deux groupes, et que la fréquence des formes sévères d'EH, ainsi que le coût étaient significativement plus élevés dans le groupe TIPS. Par contre, il existait une supériorité du TIPS à la paracentèse dans le

contrôle de l'AR. De plus, le risque d'apparition d'un syndrome hépato-rénal était significativement moins important dans le groupe TIPS.¹⁹ De même, Sanyal et al. ont montré l'égalité du TIPS et de la paracentèse dans l'AR en termes de survie et de qualité de vie, et la supériorité du TIPS en termes de contrôle de l'AR. L'EH modérée à sévère restait le principal facteur limitant son utilisation. Les auteurs ont suggéré une meilleure sélection des patients pouvant bénéficier de ce traitement.²⁰ Dans la méta-analyse réalisée par Salerno et al., l'allocation à la paracentèse, un âge avancé, une hyperbilirubinémie, un score de MELD élevé et une hyponatrémie constituent des facteurs prédictifs de mortalité. Il a été montré également que la probabilité de développer un premier épisode d'EH durant le suivi, de même qu'une encéphalopathie sévère, étaient identiques dans les deux groupes, contrairement au nombre d'épisodes d'EH, qui était significativement supérieur dans le groupe TIPS. De plus, un âge avancé et une pression artérielle moyenne basse constituent des facteurs prédictifs de développement d'un premier épisode d'EH durant le suivi et ceci dans les deux groupes de patients. Les facteurs prédictifs de survenue d'une EH dans le groupe attribué au TIPS étaient la pression artérielle moyenne pré-TIPS, le score de MELD pré-TIPS et le gradient porto-systémique post-TIPS.¹³ Récemment, Bureau et al. ont proposé un modèle combinant une thrombopénie inférieure à 75×10^9 par litre et une hyperbilirubinémie supérieure à $50 \mu\text{mol}$ par litre comme modèle prédictif de la survie à 1 an chez les patients cirrhotiques bénéficiant d'une pose de TIPS pour AR. Le point fort de leur étude comporte une validation du modèle par une cohorte prospective et une autre externe.³⁷

3. APPORT DE L'ENDOPROTHESE COUVERTE EN POLYTÉTRAFLUOROÉTHYLÈNE

L'utilisation d'une endoprothèse couverte en polytétrafluoroéthylène (PTFE) a modifié l'histoire naturelle du TIPS. Les premières séries de TIPS utilisant les endoprothèses non couvertes type Wallstent dans les années 90 ont rapporté un taux de dysfonctionnement élevé de l'ordre de 50% à 12 mois ³⁸ et plus de 80% des TIPS ont nécessité une révision dans les deux premières années suivant leur création.^{39,40} Outre la thrombose crurorique, l'occlusion du stent se fait naturellement selon deux modèles décrits dans la littérature :⁴¹ la sténose précoce résulte de la transection des canaux biliaires

entraînant des fistules bilio-vasculaires d'une part, et l'hyperplasie néo-intimale de l'autre, qui peut se développer en amont du stent, au niveau des veines sus-hépatiques et contribuer au dysfonctionnement du shunt. Bureau a montré que l'utilisation d'un stent couvert en PTFE améliorerait significativement la perméabilité du shunt de même que le risque de survenue d'EH, sans que l'on puisse avoir un impact sur la mortalité.⁴² Angermayr a trouvé que le stent couvert améliorerait également la survie des patients par le biais d'une diminution du dysfonctionnement du TIPS.⁴³ Ceci a incité l'AASLD à réviser sa conférence de consensus de 2005 pour inclure la citation suivante : « les endoprothèses couvertes en PTFE sont préférées aux endoprothèses non couvertes afin de diminuer le risque de dysfonctionnement du shunt ».²⁶

VI. TIPS ET DÉNUTRITION DANS LE CADRE DE L'ASCITE RÉFRACTAIRE

La malnutrition est une conséquence fréquente de la cirrhose, notamment en cas d'AR. Cette affection conduit à un risque plus élevé de complications, de décès et de suites lourdes après la transplantation hépatique. Si le TIPS est efficace dans le contrôle de l'AR, il semblerait intéressant sur le plan nutritionnel chez ce groupe de patients. Les hypothèses physiopathologiques sont diverses et variées. Ainsi, après la création d'un shunt porto-systémique chez un patient ascitique, il existe une augmentation de l'absorption glucidique, une diminution de la fréquence respiratoire et des dépenses énergétiques qui pourraient participer à l'augmentation du métabolisme de base et au catabolisme. Trotter et al. ont montré que durant les deux premiers mois après la pose d'un TIPS dans le cadre d'une AR, il existait une perte de poids de 6 Kg, parallèlement à l'amélioration de l'ascite et du score de Child-Pugh. Au sixième mois après le geste, il existe une reprise pondérale de 5,5 Kg malgré l'absence d'ascite. Ils conclurent que les patients présentant une AR et bénéficiant d'un TIPS pourraient avoir un meilleur état général traduit par une augmentation de la masse corporelle et une amélioration du score de Child-Pugh.⁴⁴ En se basant sur des méthodes plus fiables telles que l'anthropométrie, la bio-impédance et la masse potassique corporelle, Plauth et al. ont trouvé que le TIPS améliorerait le métabolisme de base de 9,5%, la composition corporelle par augmentation de la masse musculaire de 18%, et l'état nutritionnel global avec une

augmentation de 26% des apports totaux et de 33% des apports protidiques.⁴⁵ Montomoli et al. ont montré également que le TIPS augmentait la masse protidique et l'index de masse corporel chez les patients non obèses, et une augmentation des acides gras libres par aggravation de l'insulino-résistance chez les patients obèses.⁴⁶

VII. TIPS ET ENCÉPHALOPATHIE HÉPATIQUE

A. CIRRHOSE ET ENCÉPHALOPATHIE HÉPATIQUE :

L'EH représente l'un des facteurs limitant l'utilisation répandue du TIPS dans le traitement des complications de l'HTP chez le patient cirrhotique. Cette complication survient dans environ 30% des cas.⁴⁷ Plusieurs études ont analysé les facteurs impliqués dans l'EH chez les patients cirrhotiques. En l'absence de TIPS, Guevara a pu montrer qu'une natrémie inférieure à 130 meq/l, en plus de la bilirubinémie, de la créatininémie et d'un antécédent d'EH sont les quatre facteurs prédictifs de survenue d'EH avérée.⁴⁸

En cas d'AR, D'Amico et al. ont montré que l'EH était plus fréquente et plus sévère en cas de TIPS qu'en cas de paracentèse.⁴⁹ Cette complication apparaît surtout dans les trois premiers mois suivant le TIPS.^{40,50,51} puis diminue progressivement pour rejoindre l'incidence générale à partir du sixième mois.⁵² Carbera et al. ont montré que l'évolution de l'EH est de caractère chronique à partir de l'âge de 60 ans. Cependant l'échantillon des patients âgés de plus de 60 ans était de petite taille.⁵³

B. TIPS ET EH: FACTEURS PREDICTIFS

Le TIPS constitue donc un facteur de risque de survenue d'EH, et les candidats doivent être bien sélectionnés afin de réduire ce risque qui pourrait avoir un retentissement non négligeable sur la qualité de vie de ces patients. Vignali et al. ont également montré une surmortalité chez les patients ayant développé cette complication post-TIPS.⁵⁴

Les principaux facteurs indépendants comprennent un antécédent d'EH non contrôlé avant le TIPS, un score de Child-Pugh élevé, et un âge supérieur à 60 ans.^{33,51,53,55} D'autres facteurs plus discutés ont été proposés tels que l'étiologie non alcoolique et l'hypoalbuminémie.^{56,57} L'hémodynamique hépatique joue un rôle important dans le développement de l'EH après le TIPS à savoir qu'un flux portal hépatopète avant TIPS est un autre facteur hémodynamique important prédictif de l'EH post-TIPS.^{58,59}

VIII. TIPS ET ÂGE

A. FOIE ET ÂGE

Avec l'âge, le volume hépatique et le flux sanguin hépatique diminuent, de même que le nombre d'hépatocytes. Parallèlement, on assiste à une accumulation de lipofuschine, à une altération du cytochrome P450, à un déclin progressif de la fonction hépato-biliaire et une baisse de la réponse au stress oxydatif.⁶⁰

Le sujet âgé cirrhotique présente un risque augmenté de mortalité spécifique à sa maladie ainsi qu'un risque thérapeutique accru. L'évaluation de ces comorbidités et leur prise en charge spécifique sont donc des mesures indispensables.

B. COMORBIDITÉS CARDIAQUES ET RÉNALES

1. ÉPIDÉMIOLOGIE

Les comorbidités du sujet âgé sont surtout représentées par l'insuffisance rénale et cardiaque. Environ un tiers de la population de plus de 70 ans présentent une insuffisance rénale modérée. Cette dernière est majoritairement d'origine vasculaire.⁶¹ Les comorbidités cardiaques représentent un problème majeur pour le patient pouvant bénéficier de TIPS. L'hypertension artérielle pulmonaire sévère et l'insuffisance

cardiaque représentent une contre-indication à ce traitement. En l'absence de cirrhose, la prévalence de l'insuffisance cardiaque diastolique dans la population générale est de 33% entre 50 et 70 ans et s'élève à 50% à partir de 70 ans, celle de l'hypertension artérielle pulmonaire est de 28% à partir de l'âge de 65 ans.^{68,69}

2. PHYSIOPATHOLOGIE

La circulation systémique chez les patients présentant une cirrhose décompensée est caractérisée par une augmentation de la fréquence et du débit cardiaques, une diminution des résistances vasculaires systémiques et une pression artérielle normale basse ou basse. La fraction d'éjection du ventricule gauche au repos est normale, mais augmente faiblement à l'exercice par rapport au sujet normal. L'étude du remplissage ventriculaire diastolique en cas de cirrhose met en évidence un dysfonctionnement diastolique infra-clinique avec une diminution du rapport de la vélocité maximale de remplissage ventriculaire précoce sur la vélocité maximale de remplissage ventriculaire tardive (E/A), qui semble s'améliorer chez les patients ascitiques après la paracentèse.⁶² D'un point de vue fonctionnel et en cas de cirrhose, le cœur est en même temps hyperdynamique et dysfonctionnel puisqu'il existe une insuffisance cardiaque latente avec des réponses anormales au stress physiologique. L'insertion du TIPS entraîne une augmentation immédiate de la pré-charge ventriculaire et il en résulte une aggravation de la circulation hyperdynamique avec une élévation du débit cardiaque, de la pression de l'oreillette droite, de la pression artérielle pulmonaire et de la pression capillaire pulmonaire.^{63,64} Les pressions et le débit cardiaques tendent à se normaliser deux à trois mois après le TIPS.⁶⁵ Van Der Linden a montré que malgré la normalisation des résistances artérielles pulmonaires un mois après le TIPS, la pression artérielle pulmonaire restait élevée et résulte en une aggravation de l'état hyperkinétique chez les patients cirrhotiques.⁶⁴

Le rapport E/A a été étudié par les équipes de Milan et de Toronto. En effet, un rapport E/A inférieur à 1 signe le dysfonctionnement cardiaque diastolique et est plus prévalent en cas de cirrhose avancée. Ce rapport constitue également un facteur prédictif d'efficacité du TIPS en cas d'AR et même de mortalité à 28 jours et à 1 an post-TIPS, probablement par aggravation du dysfonctionnement hémodynamique induit par la

procédure.^{66,67} Il est donc indispensable d'évaluer la fonction cardiaque du sujet âgé et de rechercher la dysfonction diastolique asymptomatique et l'hypertension artérielle pulmonaire.

C. CERVEAU ET ÂGE

Il a été démontré que la perméabilité de la barrière hémato-méningée augmente avec l'âge.^{70,71} De plus, le transport pinocytaire diminue à cause d'une altération du système enzymatique⁷², une dilatation des ventricules cérébraux entraînant un ralentissement de la circulation du liquide céphalo-rachidien⁷³ et une diminution de la production d'hormones sexuelles qui semblent interférer avec l'action de quelques neurotransmetteurs.^{74,75} Enfin, il a été trouvé que la création d'un shunt porto-cave entraînait une baisse significative de l'utilisation du glucose intra-cérébral chez les vieux rats.⁷⁶ Tous ces facteurs peuvent expliquer le risque d'EH accru avec l'âge.

IX. ÂGE ET TRANSPLANTATION HÉPATIQUE

L'AR représente un tournant dans le pronostic du patient atteint de cirrhose puisqu'elle est accompagnée d'une mortalité de 50% à 1 an. La transplantation doit donc être considérée comme le traitement de référence de l'AR. Toutefois, elle reste limitée d'une part, par le manque de donneurs et la durée d'attente, et de l'autre par les contre-indications parmi lesquelles des comorbidités constituant un risque opératoire majeur, des antécédents néoplasiques ou l'absence d'abstinence vis-à-vis de l'alcool. De plus, la transplantation hépatique est actuellement régie par le score de MELD, et il existe un sous-groupe de candidats à la transplantation qui ont une cirrhose, une AR et un score de MELD inférieur à 20 et ne peuvent, sauf dérogation, bénéficier de ce traitement.

La pénurie des greffons hépatiques a poussé la plupart des équipes à récuser les patients à partir de l'âge de 65 ans. Pourtant, l'âge chronologique n'est qu'une contre-indication relative. En effet, la littérature présente des résultats divergents dans ce contexte. Bilbao et al. ont montré que la survie à 1 an, 3 ans et 5 ans était respectivement de l'ordre de 82, 75 et 72% chez les patients de moins de 65 ans et de 77, 66, et 55% respectivement

chez les sujets de plus de 65 ans.⁷⁷ A contrario, Montalti et al. n'ont pas trouvé de différence significative entre ces deux populations.⁷⁸ Il faut noter toutefois que la probabilité de survie après transplantation hépatique des sujets âgés est significativement moins élevée en cas de comorbidités cardio-pulmonaires et rénales associées, d'insuffisance hépatique avancée et d'hospitalisation précédant la transplantation hépatique.⁷⁹ Selon le Registre Européen pour la Transplantation Hépatique, le pourcentage de patients transplantés après l'âge de 60 ans a progressé de moins de 10 % en 1990 à 20% en 2008 et ne cesse de progresser.

LES FACTEURS PRÉDICTIFS DE MORTALITÉ ET D'ENCÉPHALOPATHIE HÉPATIQUE DU SHUNT INTRAHEPATIQUE PORTO-SYSTÉMIQUE PAR VOIE TRANSJUGULAIRE (TIPS) POUR ASCITE RÉFRACTAIRE ET LEURS INFLUENCES SUR L'ÂGE

I. INTRODUCTION :

L'ascite réfractaire (AR) survient chez 5 à 10% des malades atteints de cirrhose compliquée d'une ascite.⁸⁰ La cirrhose décompensée au stade d'AR s'accompagne de 50% de mortalité à 1 an.¹¹ Le shunt intra-hépatique porto-systémique par voie transjugulaire (TIPS) constitue l'une des options thérapeutiques pour lutter contre l'AR. Plusieurs études randomisées ont prouvé sa supériorité à la paracentèse dans le contrôle de l'AR.^{17,18,19,20,21} Néanmoins, le risque d'encéphalopathie hépatique (EH) encouru après la pose de TIPS varie entre 30 et 50%.^{47, 81,82} Dans le but de sélectionner les bons candidats à ce traitement, de nombreuses études ont été réalisées afin de déterminer les facteurs prédictifs de mortalité précoce, tardive, et d'EH. L'âge est l'un des facteurs prédictifs de survie, mais également d'EH. Les données actuelles concernant l'âge sont imprécises et parfois conflictuelles. Tandis que certains auteurs fixent le seuil à 60 ans, d'autres ont trouvé qu'un seuil à 65 ans était plus prédictif de la survie et du risque de survenue d'EH. Récemment, Bureau et al. ont montré qu'un modèle incluant la bilirubinémie et le taux de plaquettes était le plus prédictif de la survie à 1 an. Cependant, l'âge ne figurait pas parmi les facteurs prédictifs de survie mais l'auteur préconisait la prudence chez les sujets âgés.³⁷ L'AR est une indication à la transplantation hépatique. Cette indication est régie actuellement par le score de MELD (Model for End stage Liver Disease). La transplantation hépatique est envisageable à partir d'un score de MELD supérieur à 20. Or ce score ne prend ni en compte la présence ni de l'AR, ni celle de la natrémie, et il existe donc un sous-groupe de patients qui présentent une AR avec un score de MELD inférieur au seuil de 20 et ne pouvant bénéficier de la transplantation hépatique dans cette indication. De plus, même si les

données sur l'âge du receveur restent controversées et que l'âge ne représente qu'une contre-indication relative à la transplantation hépatique, la pénurie des greffons hépatiques et les comorbidités associées chez le sujet âgé incitent à fixer un âge seuil à 65-70 ans en fonction des équipes.

II. BUT DE L'ÉTUDE

L'objectif de notre étude était d'analyser rétrospectivement les facteurs prédictifs de mortalité à 1 an et à 3 ans et leurs impacts sur l'âge (objectif primaire) et de survenue d'EH instable et non contrôlée à tout moment du suivi (objectif secondaire) dans une cohorte de 102 patients ayant bénéficié d'une pose de shunt intra-hépatique porto-systémique par voie transjugulaire pour AR dans un centre tertiaire.

III. PATIENTS ET METHODES

A. PATIENTS

Tous les patients présentant une AR dans le cadre d'une cirrhose et traités par la pose d'un TIPS dans notre centre (Centre Hospitalier Régional et Universitaire de Tours, France) entre septembre 2004 et décembre 2010 ont été sélectionnés. L'AR est définie, selon les critères de l'International Ascites Club, par une ascite non mobilisable par un traitement associant une restriction sodée et des doses élevées de diurétiques (jusqu'à 400 mg de spironolactone et 160 mg de furosémide par jour) (« ascite résistante aux diurétiques ») ou par une ascite ne pouvant bénéficier d'un traitement maximal par diurétiques en raison de l'apparition de complications liées au traitement (« ascite non traitable par les diurétiques »). Les critères d'exclusion de l'étude étaient les contre-indications absolues du TIPS à savoir: une insuffisance cardiaque congestive, une hypertension artérielle pulmonaire modérée à sévère, un antécédent d'EH chronique et mal contrôlée, une insuffisance hépatique sévère, une polykystose hépatique, une infection systémique ou un sepsis non contrôlés, et une obstruction biliaire non résolutive. Nous avons exclu également les patients présentant un antécédent de carcinome hépatocellulaire ou de cancers évolutifs avant le TIPS.

Au total, les données de 112 patients consécutifs ayant bénéficié d'une pose de TIPS réussie ont été collectées. Dix patients présentant une des contre-indications citées ci-dessus ont été exclus de l'étude. Ils ont été suivis rétro-prospectivement jusqu'en août 2012, et censurés en cas de perte de vue, au moment du décès ou en cas de transplantation hépatique. Le recueil des données a été réalisé à partir du dossier médical de la période intra-hospitalière péri-interventionnelle, durant les cinq premiers jours suivant la pose de TIPS, ainsi que des compte-rendus des consultations programmées à 1 et 3 mois, puis tous les 3 mois pendant 2 ans, puis tous les 6 mois. Les données des patients adressés par d'autres centres hospitaliers ont été recueillies à partir des dossiers médicaux dans les centres référents. Les médecins traitants des patients perdus de vue ont été contactés pour recueillir la date de la dernière visite médicale, ainsi que la date et la cause du décès le cas échéant.

B. ANALYSES STATISTIQUES

Un test t non apparié de Student (t), un test exact de Fischer (F) ou de Chi deux (χ^2) ont été réalisés pour analyser les données quantitatives et qualitatives. Les probabilités de survie sans transplantation hépatique à 1 an et de survie hépatique à 1 et 3 ans ont été calculées selon la méthode de Kaplan-Meier et comparées par le test du log-rank. Les patients ayant bénéficié d'une transplantation hépatique ont été censurés au moment de la transplantation. Dans l'analyse de la mortalité hépatique, les patients décédés de causes non hépatiques ont été censurés au moment du décès. Les valeurs seuils des variables quantitatives ayant une valeur $p < 0,1$ ont été déterminées sur la courbe ROC, et à partir de la valeur maximale de l'index de Youden. Ces variables ont été ensuite analysées dans un modèle de Cox afin de déterminer les facteurs indépendants de survie hépatique et sans transplantation hépatique à 1 an et à 3 ans. Dans le but d'éviter l'effet de colinéarité, le score de MELD n'a pas été inclus dans le modèle multi varié en cas de présence de l'un de ses composantes (bilirubine sérique, INR, créatinine sérique). Les variables significatives en analyse uni-variée ont été analysées dans une régression logistique afin de déterminer les facteurs prédictifs de survenue d'EH instable et non contrôlée à tout moment. Une valeur $p \leq 0,05$ a été considérée comme significative. Toutes les analyses statistiques ont été réalisées par le logiciel Statistica version 9.0 et vérifiées par le logiciel SPSS version 19.

IV. RESULTATS

A. CARACTERISTIQUES ET EVOLUTION DES PATIENTS

Les principales caractéristiques des patients sont représentées dans le Tableau 1. La moyenne d'âge était de 59 ans et 31 patients avaient un âge >65 ans. La majorité des patients présentaient une cirrhose alcoolique (81%). 8 patients (8%) présentaient un hydrothorax réfractaire et 5 patients (5%) présentaient un syndrome hépatorénal type 2 associé à l'AR. La classe B du score de Child-Pugh était prédominante (68%) et la moyenne du score de MELD était de 14. Jusqu'en 2008, la majorité des endoprothèses posées étaient métalliques type Wallstent® (BSC, MA,USA) ou Palmaz® (Palmaz Scientific, TX,USA). Ceci a changé à partir de 2009, et la plupart des endoprothèses posées étaient couvertes en polytétrafluoroéthylène (ePTFE) type Viatorr® (Gore, AZ,USA) Environ 20% des patients ont présenté une EH, dont 3 patients à l'occasion d'un sepsis ou d'une prise d'anxiolytiques. Pour les autres, l'EH était absente ou bien contrôlée depuis plus de 6 mois.

Les principales données relevées concernant l'évolution des patients après la pose de TIPS sont représentées dans le Tableau 2. La durée du suivi est de 825 ± 670 jours. Une poursuite de la consommation alcoolique a été notée chez 35% des patients. Les complications à moyen et long terme sont principalement dominées par l'EH (58%) et le dysfonctionnement du TIPS (35%). La persistance ou la récurrence de l'ascite après la création du shunt était de 18%. On note une augmentation de l'indice de masse corporelle (IMC) des patients 6 mois après le TIPS de $24,7 \pm 5,2$ à $26,1 \pm 4,5$ Kg/m² ($p < 0,001$). Douze patients ont présenté un carcinome hépatocellulaire (CHC) au cours du suivi et 6 patients ont bénéficié d'une transplantation hépatique dont 1 patient pour CHC et 5 patients pour insuffisance hépatique terminale.

B. ANALYSE DE LA SURVIE

La probabilité de survie sans transplantation hépatique chez les 102 patients de la cohorte est de 68, 53 et 40% à 1, 2 et 3 ans respectivement. La survie à 1, 2 et 3 ans des

patients ≤ 65 ans est de 74, 61 et 50% respectivement contre 58, 38 et 23% pour ceux > 65 ans ($p=0,01$) (Figure 1).

La probabilité de survie hépatique chez les 102 patients de la cohorte est de 70, 55 et 45% à 1, 2 et 3 ans respectivement. La survie à 1, 2 et 3 ans des patients ≤ 65 ans est de 76, 64 et 55% respectivement contre 59, 36 et 27% pour ceux > 65 ans ($p=0,015$)

1. ANALYSE DE LA SURVIE SANS TRANSPLANTATION HEPATIQUE À 1 AN :

Tous les paramètres listés dans le tableau 1 ont été comparés entre les patients décédés à 1 an et ceux qui ont survécu.

En analyse uni-variée, un âge peu avancé et un gradient porto-cave pré-TIPS (HVPG) élevé étaient significativement associés à la survie sans transplantation hépatique à 1 an. La diminution de la créatinine tendait à être significative. (Tableau 3). En analyse multi-variée, les facteurs indépendants et prédictifs de la survie sans transplantation hépatique à 1 an étaient un âge peu avancé, un gradient porto-cave pré-TIPS élevé et une créatinine sérique basse.

L'aire sous la courbe ROC (AUROC) pour l'âge, la créatinine sérique et le HVPG pour la prédiction de la survie sans transplantation hépatique à 1 an étaient de 0,670 [0,535-0,805] ($p=0,01$), 0,620 [0,482-0,758] ($p=0,06$) et 0,630 [0,246-0,495] ($p=0,08$) respectivement. Les sensibilités et spécificités correspondant aux valeurs seuils de l'âge, la créatinine sérique et le HVPG figurent dans le tableau 4. La survie sans transplantation hépatique à 1 an en fonction des facteurs prédictifs est représentée sur la figure 2 et les survies sans transplantation hépatique à 1 an et en fonction de chaque facteur sont listées dans le tableau 5.

Les patients âgés de plus de 68 ans et n'ayant aucun des deux autres facteurs avaient une survie sans transplantation hépatique à 1 an de 100%. Ceux qui avaient un HVPG inférieur à 15,5 mmHg ou une créatinine sérique supérieure à 116 $\mu\text{mol/L}$ associés à un âge de plus de 68 ans avaient une survie sans transplantation hépatique à 1 an de 57 et 33% respectivement. Les patients présentant les trois facteurs péjoratifs avaient une survie sans transplantation hépatique à 1 an de 17% ($p=0,004$). (Figure 3)

2. ANALYSE DE LA SURVIE HEPATIQUE A 1 AN :

Parmi les 23 patients décédés à 1 an, 4 sont décédés de causes non hépatiques. Les mêmes paramètres ont été repris et comparés afin de déterminer les facteurs prédictifs de mortalité hépatique à 1 an. Un âge peu avancé ($p=0,03$), une faible créatinine sérique ($p=0,04$), un HVPG élevé ($p=0,03$), et l'étiologie alcoolique de la cirrhose ($p=0,04$) étaient les variables présentant une différence significatives en analyse uni-variée. Le score de MELD bas avait une tendance à la significativité ($p=0,05$). (Tableau 6)

	n=102
Age (ans)	59,11 ± 10,18 (37-80)
Sexe Masculin	80 (78%)
Etiologies	
Alcool	83 (81%)
Viral	2 (2%)
NASH	12 (12%)
CBP	3 (3%)
Hémochromatose	1 (1%)
Autres	1 (1%)
Score de Child-Pugh	9,1 ± 1,5 (7-13)
Class de Child-Pugh B/C	69 (68%) / 33 (32%)
Score de MELD	14,2 ± 4,9 (6,9-30,9)
Encéphalopathie hépatique contrôlée avant TIPS	20 (20%)
IMC (Kg/m ²)	24,7 ± 5,2 (15,9-44,2)
Concentration ascitique des protides (g/l)	17,4 ± 8 (3-39)
Bilirubine sérique (µmol/l)	34,2 ± 25,9 (7-145)
Albumine sérique (g/l)	31 ± 5 (17-50)
Créatinine sérique (µmol/l)	103,2 ± 44,2 (46-306)
Taux de prothrombine (%)	62,6 ± 15,5 (22-98)
INR	1,53 ± 0,5 (1-4,4)
Numération des plaquettes (x10 ⁹ /L)	181 ± 99,1
Sodium sérique (mmol/l)	133 ± 5,2 (115-146)
TIPS Couvert	50 (49%)
Gradient porto-systémique avant TIPS (mmHg)	15,3 ± 4,3 (7-24)
Gradient porto-systémique après TIPS (mmHg)	5,7 ± 2,4 (2-13)

Tableau 1: Caractéristiques des patients avant TIPS.

Durée du suivi	825,90 ± 669,6 (10-2672)
IMC à 6 mois après TIPS (Kg/m ²)	26,1 ± 4,5 (19-38)
Intoxication alcoolique après TIPS	36 (35%)
Complications:	
Encéphalopathie hépatique	59 (58%)
Dysfonctionnement du TIPS	36 (35%)
Insuffisance hépatique aiguë	3 (3%)
TIPSite	1 (1%)
Cardiaques	7 (7%)
Etranglement herniaire	6 (6%)
Persistance ou récurrence ascitique	18 (18%)
CHC post-TIPS	12 (12%)
Transplantation hépatique	6 (6%)
Décès	
causes hépatiques	44 (43%)
causes non hépatiques	8 (8%)

Tableau 2: Evolution des patients après TIPS (n= 102)

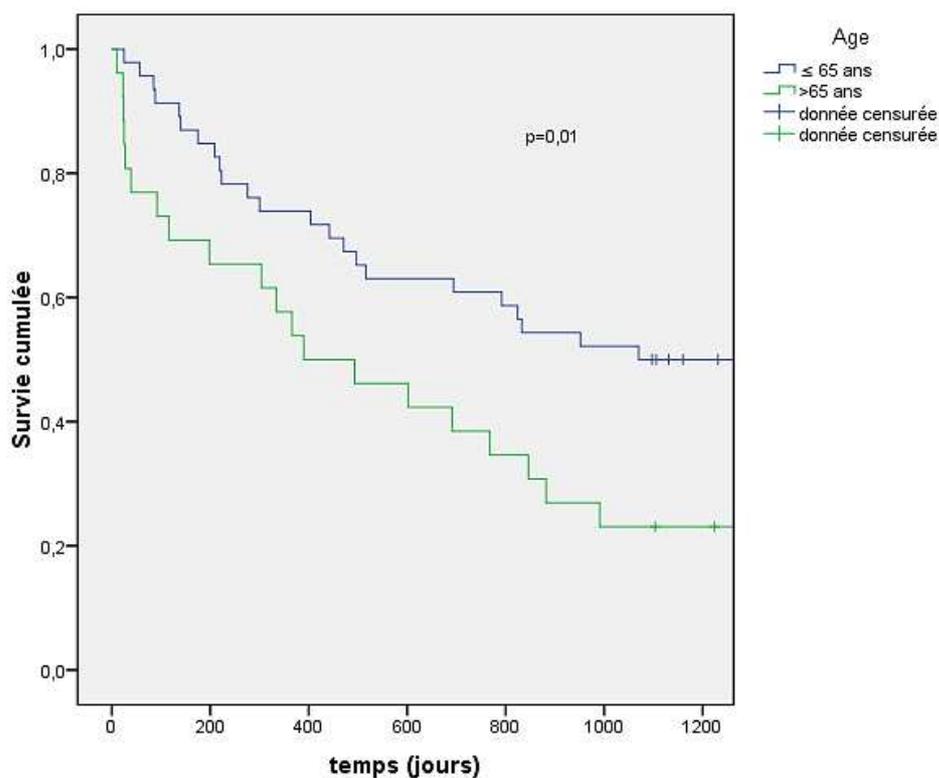


Figure 1 : Probabilité de survie des 102 patients au cours du suivi en fonction de l'âge.

En incluant toutes ces variables sauf le score de MELD en analyse multi variée, les facteurs indépendants et prédictifs de la survie hépatique à 1 an étaient un âge peu avancé, un HVPG élevé et une faible créatinine sérique.

L'AUROC pour la prédiction de la survie hépatique à 1 an pour l'âge, la créatinine sérique et le HVPG étaient de 0,658 [0,510-0,806]($p=0,03$), 0,666 [0,525-0,808]($p=0,02$) et 0,649 [0,220-0,481]($p=0,04$) respectivement. La valeur seuil du HVPG était de 16,5 mmHg. Celles de l'âge et de la créatinine sérique étaient à 68 ans et 116 $\mu\text{mol/l}$ respectivement. Les sensibilités et spécificités correspondant aux valeurs seuil sont de 42 et 86% pour l'âge, de 42 et 90% pour le HVPG et de 58 et 74% pour la créatinine sérique respectivement. La survie hépatique à 1 an en fonction des valeurs seuils de chaque facteur est représentée dans le tableau 7.

	Vivants à 1 an n=72	Décédés à 1 an n=23	<i>p</i>
Age (ans)	58 ± 9	64 ± 11	0,01
Hommes/Femmes	54/18	19/4	NS
Etiologie alcoolique/non-alcoolique	62/10	16/7	NS
Score de Child-Pugh	8,8 ± 1,3	9,3 ± 1,7	NS
Score de MELD	13,3 ± 3,9	15,4 ± 5,6	NS
IMC	24,4 ± 5,4	25,6 ± 5,3	NS
Encéphalopathie hépatique contrôlée avant TIPS	14	3	NS
Concentration ascitique des protides (g/l)	17,5 ± 8,2	19,1 ± 7,6	NS
Bilirubine sérique ($\mu\text{mol/l}$)	30,4 ± 21,5	38 ± 28,5	NS
Albumine sérique (g/l)	31,2 ± 4,4	29,6 ± 5,3	NS
Créatinine sérique ($\mu\text{mol/l}$)	96,8 ± 32,9	126,4 ± 67	0,05
Taux de prothrombine (%)	63 ± 14	64 ± 16	NS
INR	1,47 ± 0,3	1,48 ± 0,4	NS
Numération des plaquettes ($\times 10^9/\text{L}$)	185 ± 89	195 ± 130	NS
Sodium sérique (mmol/l)	133 ± 5	134 ± 4	NS
TIPS Couvert/Non-couvert	37/35	12/11	NS
Gradient porto-systémique avant TIPS (mmHg)	16 ± 4	14 ± 4	0,03

Tableau 3: Les caractéristiques des 102 patients en fonction de leur survie sans transplantation hépatique à 1 an

	Seuil	Se %	Sp %
Age (ans)	68,5	44	86
Créatinine sérique ($\mu\text{mol/L}$)	116	52	74
HVGP (mmHg)	15,5	51	74

Tableau 4: Les valeurs seuil, la sensibilité et la spécificité des trois facteurs prédictifs de la survie sans transplantation hépatique à 1 an.

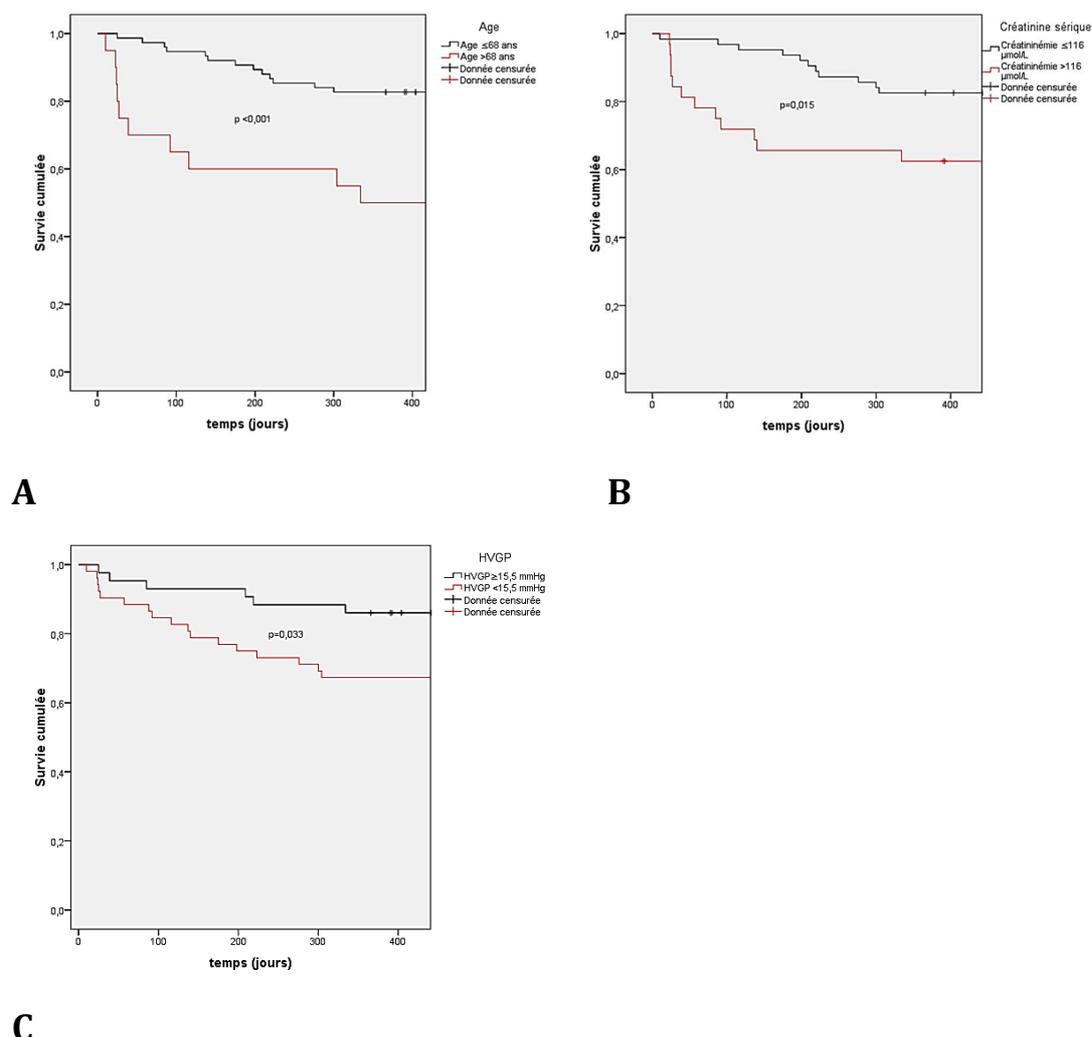


Figure 2 : La survie sans transplantation hépatique à 1 an en fonction des 3 facteurs prédictifs.

	Age ≤ 68 ans	Age > 68 ans	Créatininémie ≤ 116 $\mu\text{mol/L}$	Créatininémie > 116 $\mu\text{mol/L}$	HVGP $\geq 15,5$ mmHg	HVGP $< 15,5$ mmHg
Survie à 1 an (%)	83	50	83	63	86	67

Tableau 5: Survie sans transplantation hépatique à 1 an en fonction des facteurs prédictifs de mortalité.

Pour un âge >68 ans, la survie hépatique à 1 an en l'absence des deux autres facteurs est de 100%. Les patients ayant un HVPG inférieur à 16,5 mmHg ou une créatinine sérique supérieure à 116 µmol/L associés à un âge de plus de 68 ans avaient une survie hépatique à 1 an de 80 et 50% respectivement. Les patients présentant les 3 facteurs péjoratifs avaient une survie hépatique à 1 an de 14% ($p=0,003$). (Figure 5)

3. ANALYSE DE LA SURVIE HEPATIQUE A 3 ANS :

L'analyse univariée des paramètres à 3 ans a montré une différence significative au niveau de l'âge, du score de Child-Pugh, de la bilirubine sérique et de l'INR entre les patients survivants et décédés d'une cause hépatique à 3 ans. L'albumine sérique, l'étiologie de la cirrhose et le type d'endoprothèse utilisé (couverte ou métallique) avaient une tendance à être significatifs (Tableau 8). Tous ces paramètres ont été inclus dans le modèle de Cox. Le seul facteur prédictif indépendant de la mortalité hépatique à 3 ans était l'âge avancé. La valeur seuil de l'âge était de 67 ans avec une sensibilité de 34% et une spécificité de 97%. La survie hépatique à 3 ans pour un âge ≤ 67 ans était de 56% contre 13% pour un âge >67 ans ($p < 0,001$).

C. ANALYSE DE L'ENCEPHALOPATHIE HEPATIQUE :

Un antécédent d'EH contrôlée a été noté chez 20 patients (19,6%) avant la pose de TIPS (Tableau 1). Parmi les 102 patients de la cohorte, 59 (58%) ont présenté au moins un épisode d'EH après le TIPS. Les caractéristiques de l'EH après TIPS sont représentées dans le tableau 8.

Durant tout le suivi, 30 patients (29%) ont présenté une EH instable et non contrôlée. En analyse uni variée, un âge avancé ($p = 0,03$), le sexe masculin ($p = 0,04$), et une créatinine sérique élevée ($p = 0,03$) étaient les seuls facteurs impliqués dans l'EH instable et non contrôlée après le TIPS. En analyse multi variée, l'âge et le sexe étaient les seules variables déterminantes.

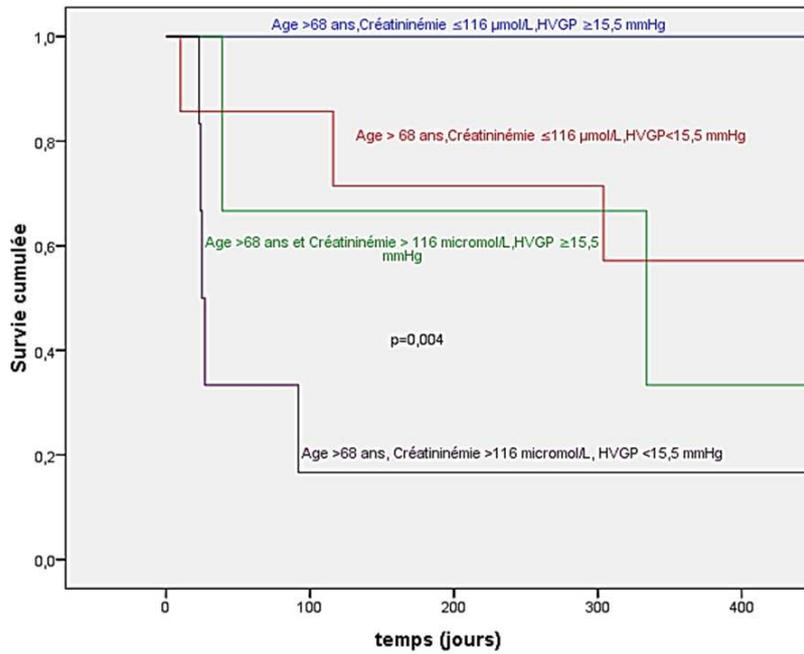


Figure 3 : La survie sans transplantation hépatique à 1 an après 68 ans et en fonction des deux autres facteurs prédictifs.

	Vivants à 1 an n=72	Décédés à 1 an n=19	<i>p</i>
Age (ans)	58 ± 9	64 ± 11	0,03
Hommes/Femmes	54/18	15/4	NS
Etiologie alcoolique/non-alcoolique	62/10	16/7	0,04
Score de Child-Pugh	8,8 ± 1,3	9,5 ± 1,8	NS
Score de MELD	13,3 ± 3,9	16,3 ± 6,1	0,05
IMC	24,4 ± 5,4	26,4 ± 5,3	NS
Encéphalopathie hépatique contrôlée avant TIPS	14	2	NS
Concentration ascitique des protides (g/l)	17,5 ± 8,2	20,1 ± 7,5	NS
Bilirubine sérique (µmol/l)	30,4 ± 21,5	42 ± 29,7	NS
Albumine sérique (g/l)	31,2 ± 4,4	30 ± 5,7	NS
Créatinine sérique (µmol/l)	96,8 ± 32,9	134 ± 70	0,04
Taux de prothrombine (%)	63 ± 14	63 ± 17	NS
INR	1,47 ± 0,3	1,48 ± 0,4	NS
Numération des plaquettes (x10 ⁹ /L)	185 ± 89	198 ± 139	NS
Sodium sérique (mmol/l)	133 ± 5	134 ± 4	NS
TIPS Couvert/Non couvert	37/35	9/10	NS
Gradient porto-systémique avant TIPS (mmHg)	15,9 ± 4,2	13,5 ± 3,7	0,03

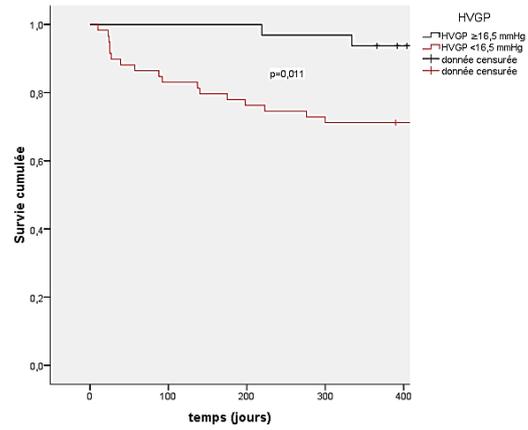
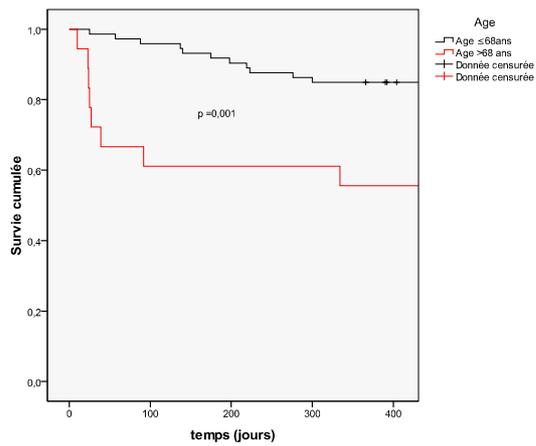
Tableau 6 : Les caractéristiques des 102 patients en fonction de la survie hépatique à 1 an.

	Age ≤68 ans	Age >68 ans	HVPG >16,5 mmHg	HVPG ≤16,5 mmHg	Créatinine sérique ≤116µmol/l	Créatinine sérique >116µmol/l
Survie hépatique à 1 an (%)	85	56	94	71	87	63

Tableau 7: Survie hépatique à 1 an en fonction de la valeur seuil des facteurs prédictifs.

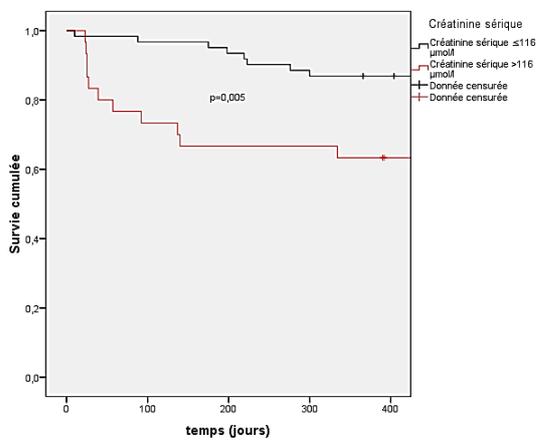
V. DISCUSSION

Depuis l'utilisation du TIPS dans le traitement de l'AR dès les années 90, plusieurs facteurs prédictifs de mortalité ont été déterminés dont quelques-uns restent incertains. L'âge supérieur à 60 ans constitue un facteur prédictif de mortalité à 1 an.^{16,18} A partir de 65 ans, et en fonction des équipes, l'accès à la transplantation hépatique devient de plus en plus difficile. Dans notre série, l'âge maximal des patients transplantés était de 61 ans. Chez le sujet âgé, la pose de TIPS représente donc un traitement palliatif et symptomatique, contrairement au sujet jeune qui pourrait toujours bénéficier de la transplantation hépatique. Le TIPS en cas d'hémorragie digestive due à l'HTP représente dans certains cas une indication absolue, puisqu'il permet un meilleur contrôle de l'hémorragie et de sa récurrence d'une part et une baisse du besoin transfusionnel par rapport au traitement endoscopique de l'autre.⁸³ Garcia-Pagan et al. ont montré que l'utilisation précoce du TIPS chez des patients sélectionnés en cas d'hémorragie digestive améliorerait significativement la survie.⁹¹ A contrario, le TIPS dans l'AR ne représente qu'une alternative à la paracentèse. Mis à part un meilleur contrôle de l'ascite, la survie ne semble pas affectée par le TIPS, son coût est plus important, et le risque d'EH est non négligeable.¹⁹ De plus, Sanyal et al. ont montré que la qualité de vie des patients présentant une AR était également comparable entre le groupe bénéficiant d'un TIPS et celui bénéficiant d'un traitement médical.²⁰ Cependant, une méta-analyse récente a pu démontrer la supériorité du TIPS par rapport à la paracentèse en termes de survie.¹³ En présence d'une alternative thérapeutique, et afin de mieux sélectionner les



A

B



C

Figure 4 : La survie hépatique actuarielle à 1 an en fonction des trois facteurs prédictifs.

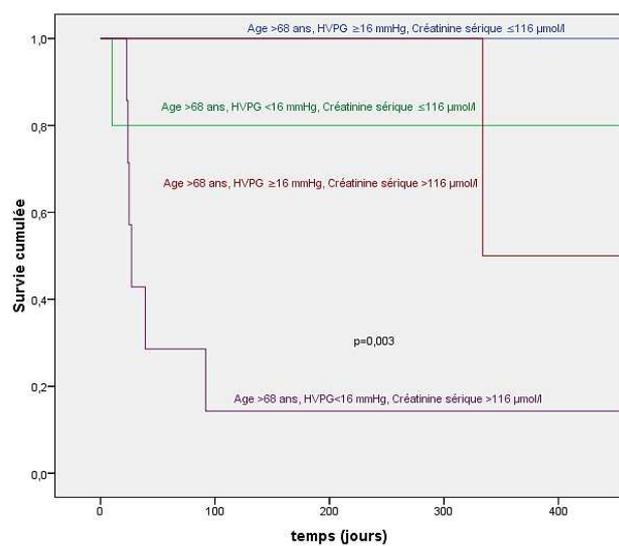


Figure 5 : La survie hépatique à 1 an après 68 ans et en fonction des deux autres facteurs prédictifs.

sujets âgés candidats à ce traitement, nous avons tenté de déterminer l'influence des autres facteurs prédictifs sur l'âge.

La probabilité de survie à 1 an des patients de notre cohorte est légèrement supérieure à celles rapportées dans la littérature.^{13,18,19,20,37} Nous avons pu démontrer que l'âge, la fonction rénale et le gradient porto-systémique avant la pose de TIPS étaient les trois facteurs prédictifs de mortalités sans transplantation hépatique et hépatique à 1 an. Le score de MELD était également impliqué dans la prédiction de la mortalité hépatique à 1 an mais son implication était surtout la conséquence de la créatinine sérique puisque les deux autres facteurs (la bilirubine et l'INR) que comporte ce score étaient statistiquement identiques entre les patients survivants et décédés à 1 an.

Dans notre cohorte, l'âge était donc un facteur prédictif de mortalité à 1 an après TIPS, et le seuil de 68 ans était le plus représentatif de la prédiction de cette mortalité. Bien que

	Vivants à 3 ans n=29	Décédés à 3 ans n=35	<i>p</i>
Age (ans)	57 ± 9	63 ± 10	0,02
Hommes/Femmes	21/8	25/10	NS
Etiologie alcoolique/non alcoolique	25/4	22/13	0,07
Score de Child-Pugh	8,4 ± 1,1	9,3 ± 1,6	0,02
Score de MELD	13,1 ± 4,1	14,9 ± 5,3	NS
IMC	25,1 ± 4,8	26 ± 6,5	NS
Encéphalopathie hépatique contrôlée avant TIPS	2	6	NS
Concentration ascitique des protides (g/l)	20 ± 8,8	18 ± 8	NS
Bilirubine sérique (µmol/l)	26,2 ± 14,7	37,5 ± 26,8	0,04
Albumine sérique (g/l)	32 ± 4,1	30 ± 4,8	0,08
Créatinine sérique (µmol/l)	103 ± 37	117 ± 57	NS
Taux de prothrombine (%)	67 ± 12	62 ± 18	NS
INR	1,37 ± 0,2	1,55 ± 0,5	0,04
Numération des plaquettes (x10 ⁹ /L)	186 ± 80	186 ± 119	NS
Sodium sérique (mmol/l)	132 ± 5	134 ± 5	NS
TIPS Couvert/Non-couvert	8/21	20/15	0,07
Gradient porto-systémique avant TIPS (mmHg)	15,4 ± 4	14,6 ± 4	NS

Tableau 8 : Les caractéristiques des 102 patients en fonction de leur survie hépatique à 3 ans

Encéphalopathie hépatique post-TIPS
n=59

Stade	
1	10 (17%)
2	14 (24%)
3	18 (30%)
4	17 (29%)
EH Avérée	50 (85%)
EH Stable	45 (76%)
Facteur(s) déclenchant(s)	26 (44%)
Contrôlée par un traitement médical	26 (44%)
EH nécessitant un recalibrage du shunt	5 (9%)
Nb d'hospitalisation pour EH post-TIPS	1,7 ± 1,6 (0-7)

Tableau 9 : Caractéristiques de l'EH présentée par les patients après TIPS.

les caractéristiques de notre cohorte soient identiques à celle de Bureau et al³⁷, nous n'avions pu valider le modèle combinant la bilirubine et le taux de plaquettes, puisque ces deux facteurs étaient statistiquement identiques dans les deux groupes.

Plusieurs études ont montré que chez les patients présentant une AR, le TIPS améliorait la fonction rénale. Néanmoins, l'efficacité du TIPS dans le syndrome hépato-rénal (SHR) a été peu étudiée. Or le SHR accompagne un stade ultime de l'insuffisance hépatique, et une hyperbilirubinémie sévère (> 50 mg/l) accompagne souvent l'insuffisance rénale et contre-indique le TIPS. Chez 31 patients non-transplantables, Brensing et al. ont montré une amélioration de la fonction rénale après le TIPS. La survie à 1 an était de 20% et de 70% respectivement pour le SHR de types 1 et 2.⁸⁴ A contrario, Angermayr et al. ont montré que la fonction rénale était le facteur le plus prédictif de la survie après TIPS.⁸⁵ La créatinine sérique constitue un autre facteur prédictif dans notre étude avec un seuil à 116 µmol par litre. Trois des 5 patients (60%) présentant un SHR type 2 étaient décédés d'une cause hépatique dans l'année. Les autres patients présentaient une insuffisance rénale organique.

Enfin, nous avons pu démontrer que le gradient porto-systémique avant la pose d'un TIPS jouait un rôle important dans la prédiction de la survie à 1 an. Ripoll et al. ont montré qu'un HVPG élevé était un facteur prédictif indépendant de mortalité chez les patients cirrhotiques.⁸⁶ Une étude récente a montré qu'un HVPG supérieur à 16 mmHg était indépendamment lié à la première décompensation et à la mortalité chez le patient cirrhotique.⁸⁷ La valeur pronostique de l'HVPG est bien établie dans l'hémorragie

digestive due à l'HTP. Il est connu que l'hémorragie digestive due à l'HTP se produit à partir d'un HVPG ≥ 12 mmHg, et qu'un HVPG ≥ 20 mmHg était lié à la récurrence hémorragique précoce.⁸⁸ Dans l'indication hémorragique, l'objectif du TIPS est donc de réduire le HVPG à une valeur inférieure à 12 mmHg. Par contre, le HVPG cible dans le cadre de l'AR est moins bien établi. Dans l'étude de Sanyal et al, il a été suggéré de réduire le HVPG post-TIPS à une valeur inférieure à 8 mmHg puisque l'ascite se formerait à partir de ce seuil.^{20,89} La création d'un shunt porto-systémique entraîne des modifications hémodynamiques splanchniques et systémiques d'une part, et une modification des facteurs humoraux de l'autre. Tout cela résulte en une augmentation du débit de filtration glomérulaire et par conséquent, en une amélioration de la fonction rénale.^{17,22,23,90} Nous avons montré dans notre étude qu'un HVPG initial inférieur à 16 mmHg était un facteur indépendant de mortalité à 1 an chez les patients ayant bénéficié d'une pose de TIPS pour AR, notamment lorsqu'on l'associe à un âge plus avancé et à une créatinine sérique accrue. Ceci pourrait être expliqué par l'absence d'amélioration significative du gradient après TIPS, et donc une modification modérée des facteurs hémodynamiques et humoraux. De plus, il a été montré que le TIPS induisait une endotoxémie qui aggrave la vasodilatation systémique chez le patient présentant une ascite réfractaire.⁹² Par conséquent, l'effet du TIPS chez ces patients pourrait être délétère. Une autre hypothèse est celle d'une insuffisance cardiaque sous-jacente qui pourrait être responsable à la fois de l'insuffisance rénale et en partie de l'ascite. En cas d'insuffisance cardiaque, le gradient porto-systémique est diminué initialement du fait d'une pression sus-hépatique élevée. Dans cette hypothèse, la pose de TIPS induirait une défaillance cardiaque qui ne pourra assurer l'hypercinésie souhaitée. Par conséquent, il existe une aggravation de la fonction cardiaque et une augmentation de la pression portale. Le débit rénal diminue davantage du fait de l'insuffisance cardiaque d'une part, et de l'aggravation de l'hypertension portale et de la vasodilatation systémique de l'autre. Or, en analysant les données cardiaques des patients de notre série, il n'existait aucune différence significative, concernant la fraction d'éjection du ventricule gauche et le rapport E/A, entre les patients présentant les trois facteurs prédictifs de mortalité et les patients âgés de plus de 68 ans et ne présentant aucun des deux autres facteurs prédictifs.

Les patients âgés de plus de 68 ans et possédant un facteur péjoratif au plus gardaient une survie hépatique à 1 an supérieure ou égale à 50% ; l'équivalent de la survie des

patients cirrhotiques au stade d'AR et n'ayant pas bénéficié de TIPS. A contrario, la survie des patients présentant les trois facteurs prédictifs associés ne dépassait pas les 15% à 1 an. Il faudrait donc reconsidérer l'indication du TIPS chez les patients présentant un âge supérieur à 68 ans, associé à une créatinine sérique supérieure à 116 μmol par litre et à un gradient inférieur à 16 mmHg. Toutefois, ces constatations doivent être interprétées avec prudence du fait du faible effectif des patients comparés. D'autres études prospectives et à plus grande échelle seraient nécessaires pour valider nos résultats.

Dans notre étude, la survie hépatique à 3 ans n'est affectée que par l'âge des patients. Ceci montre la faible valeur prédictive de la créatininémie et de l'HVPG à long terme. Ce résultat est concordant avec la littérature puisque l'âge avancé constitue un facteur de risque de mortalité dans la cirrhose.¹²

Enfin, l'incidence de l'EH de novo dans notre série était de 29%, et concordait avec celle décrite dans la littérature.⁸² L'âge est un facteur prédictif connu de cette complication au décours du TIPS.⁵¹ Carbera et al. ont montré que l'évolution de cette EH est de caractère chronique à partir de l'âge de 60 ans.⁵³ Dans notre étude, nous avons montré également qu'à partir de 60 ans, le risque de survenue d'EH instable et non contrôlée était significatif. L'âge constitue dans notre étude un facteur prédictif indépendant de la survenue d'EH instable et non contrôlée. Le sexe masculin était un autre facteur prédictif de cette complication.

CONCLUSION :

Dans notre étude, nous avons pu montrer que l'âge en lui-même ne semble pas contre-indiquer le TIPS dans l'indication de l'AR. Cependant, une mauvaise fonction rénale et un gradient porto-systémique bas avant la pose de TIPS aggrave le pronostic du sujet âgé. Il faut donc tenir compte de ces deux paramètres avant de considérer ce traitement chez le sujet de plus de 68 ans. A long terme, le pronostic hépatique est surtout affecté par l'âge qui constitue un facteur de mauvais pronostic de la cirrhose indépendamment du TIPS. L'effet délétère éventuel du TIPS s'atténue donc avec le temps. De plus, l'âge avancé et le sexe masculin sont des facteurs prédictifs du développement de l'encéphalopathie

instable et non contrôlée. Tout cela reste à démontrer sur de plus grandes séries et d'une manière prospective.

RÉFÉRENCES

1. Gatta A, Bolognesi M, Merkel C. Vasoactive factors and hemodynamic mechanisms in the pathophysiology of portal hypertension in cirrhosis. *Mol Aspects Med* 2008;8:1151-7
2. Moreau R, Lebrech D. Molecular and structural basis of portal hypertension. *Clin Liver Dis* 2006;10:445-57
3. Fernandez-Seara J, Prieto J, Quiroga J, et al. Systemic and regional hemodynamics in patients with liver cirrhosis and ascites with and without functional renal failure. *Gastroenterology* 1989;97:1304-12
4. Moreau R, Lebrech D. Transduction of antinatriuretic in renal proximal tubular cells in cirrhosis. Introduction to novel approaches to the treatment of sodium retention. *J Hepatol* 1998;28:1064-69
5. Adrogue HJ, Madias NE. Hyponatremia. *N Engl J Med* 2000;342:1581-9
6. Moreau R, Lebrech D. Endogenous factors involved in the control of arterial tone in cirrhosis. *J Hepatol* 1995;22:370-6
7. Ginès P, Guevara M, Arroyo V, et al. Hepatorenal syndrome. *Lancet* 2003;362:1819-27
8. Moreau R, Gaudin C, Hadengue A, et al. Renal hemodynamics in patients with cirrhosis: relationship with ascites and liver failure. *Nephron* 1993;65:359-63
9. Moreau R. Hepatorenal syndrome in patients with cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2002;17:739-47
10. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *J Hepatol* 2010;53:397-417
11. Moreau R, Delègue P, Pressione F, et al. Clinical characteristics and outcome of patients with cirrhosis and refractory ascites. *Liver Int* 2004;24:457-64
12. Luca A, Angermayr B, Bertolini G, et al. An integrated MELD model including serum sodium and age improves the prediction of early mortality in patients with cirrhosis. *Liver Transpl* 2007;13:1174-80
13. Salerno F, Camma C, Enea M, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt for refractory ascites: a meta-analysis of individual patient data. *Gastroenterology* 2007;133:825-34
14. Vila MC, Solà R, Molina L, et al. Hemodynamic changes in patients developing effective hypovolemia after total paracentesis. *J Hepatol* 1998;28:639-45
15. Ginès P, Tito LL, Arroyo V, et al. Randomized comparative study of therapeutic paracentesis with and without intravenous albumin in cirrhosis. *Gastroenterology* 1988;94:1493-1502
16. Ochs A, Rossle M, Haag K, et al. The transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt procedure for refractory ascites. *N Engl J Med* 1995;332:1192-7
17. Lebrech D, Giuily N, Hadengue A, et al. Transjugular intrahepatic shunts: Comparison with paracentesis in patients with cirrhosis and refractory ascites: A randomized trial. *J Hepatol* 1996;25:135-44
18. Rossle M, Ochs A, Gulberg V, et al. A comparison of paracentesis and transjugular intrahepatic portosystemic shunt in patients with ascites. *N Engl J Med* 2000;342:1701-7

19. Ginès P, Uriz J, Calahorra B, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunting versus paracentesis plus albumin for refractory ascites in cirrhosis. *Gastroenterology* 2002;123:1839-47
20. Sanyal A, Genning C, Rajender Reddy K, et al. The North American study for the treatment of refractory ascites. *Gastroenterology* 2003;124:634-41
21. Salerno F, Merli M, Riggio O et al. Randomized controlled study of TIPS versus paracentesis plus albumin in cirrhosis with severe ascites. *Hepatology* 2004;40:629-35
22. Colombato LA, Spahr L, Martinet JP, et al. Haemodynamics adaptation two months after transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) in cirrhotic patients. *Gut* 1996;39:600-4
23. Salerno F, Cazzaniga M, Pagnozzi G, et al. Humoral and cardiac effects of TIPS in cirrhotic patients with different "effective" blood volume. *Hepatology* 2003;38:1370-7
24. Gerbes AL, Gulberg V, Waggerhauser T, et al. Renal effects of transjugular intrahepatic portosystemic shunt in cirrhosis: Comparison of patients with ascites, with refractory ascites, or without ascites. *Hepatology* 1998;28:683-8
25. Moore K, Wong F, Ginès P, et al. The management of ascites in cirrhosis: Report on the consensus conference of the International Ascites Club. *Hepatology* 2003;38:258-66
26. Boyer T, Haskal Z. The role of transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) in the management of portal hypertension: Update 2009. *Hepatology* 2009;51:1-16
27. European Association for the study of the Liver. EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis, *J Hepatol* 2010;53:397-417
28. Membreno F, Baez A, Pandula R, et al. Differences in long-term survival after transjugular intrahepatic portosystemic shunt for refractory ascites and variceal bleed. *J Gastroenterol Hepatol* 2005;20 :474-81
29. Forster J, Delcore R, Payne M, et al. The role of transjugular intrahepatic portosystemic shunts in the management of patients with end-stage liver disease. *Am J Surg* 1994;168 :592-7
30. Forster J, Siegel E, Delcore R, et al. Is the role of transjugular intrahepatic portosystemic shunts limited in the management of patients with end-stage liver disease? *Am J Surg* 1996;172:536-40
31. Chalasani N, Scott Clark W, Martin L, et al. Determinants of mortality in patients with advanced cirrhosis after transjugular intrahepatic portosystemic shunting. *Gastroenterology* 2000;118 :138-44
32. Rouillard S, Bass N, Roberts J, Dohert C, et al. Severe hyperbilirubinemia after creation of transjugular intrahepatic portosystemic shunts: Natural history and predictors of outcome. *Ann Intern Med* 1998;128 :374-7
33. Jalan R, Elton R, Redhead D, et al. Analysis of prognostic variables in the prediction of mortality, shunt failure, variceal rebleeding and encephalopathy following the transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt for variceal haemorrhage. *J Hepatol* 1995;23:123-8
34. Chalasani N, Kahi C, Francois F, et al. Model for end-stage liver disease (MELD) for predicting mortality in patients with acute variceal bleeding. *Hepatology*. 2002;35:1282-4

35. Zhuang Z, Teng G, Jeffery R, et al. Long-term results and quality of life in patients treated with transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *AJR* 2002;179:1597-603
36. Angermayr B, Cejna M, Karnel F, et al. Child-Pugh versus MELD score in predicting survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Gut* 2003;52:879-85
37. Bureau C, Métivier S, D'Amico M, et al. Serum bilirubin and platelet count: A simple predictive model for survival in patients with refractory ascites treated by TIPS. *J Hepatol* 2011;54:901-7
38. Nazarian GK, Ferral H, Castañeda-Zúñiga WR, et al. Development of stenoses in transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Radiology* 1994;192:231-4
39. Sanyal A, Freedman A, Luketic V, et al. The natural history of portal hypertension after transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Gastroenterology* 1997;112 :889-98
40. Casado M, Bosch J, Garcia-Pagan JC, et al. Clinical events after transjugular intrahepatic portosystemic shunt: Correlation with hemodynamic findings. *Gastroenterology* 1998;114:1296-303
41. Haskal ZJ. Improved patency of transjugular intrahepatic portosystemic shunts in humans: creation and revision with PTFE stent-grafts. *Radiology* 1999;213:759-66
42. Bureau C, Garcia-Pagan JC, Layrargues GP, et al. Patency of stents covered with polytetrafluoroethylene in patients treated by transjugular intrahepatic portosystemic shunts: long-term results of a randomized multicenter study. *Liver Int* 2007;27:7427
43. Angermayr B, Cejna M, Koenig F, et al. Survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunt : ePTFE-covered stentgrafts versus bare stents. *Hepatology* 2003;38:1043-50
44. Trotter J, Suhocki P, Rockey D. Transhepatic portosystemic shunt (TIPS in patients with refractory ascites : Effect on body weight and Child-Pugh score. *Am J Gastroenterol* 1998;93:1891-4
45. Plauth M, Schutz T, Buckendahl D, et al. Weight gain after transjugular intrahepatic portosystemic shunt is associated with improvement in body composition in malnourished patients with cirrhosis and hypermetabolism. *J Hepatol* 2004;40:228-33
46. Montomoli J, Holland-Fischer P, Bianchi G, et al. Body composition changes after transjugular intrahepatic portosystemic shunt in patients with cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2010;16:348-53
47. Ginès P, Cardenas A. The management of ascites and hyponatremia in cirrhosis. *Semin Liver Dis* 2008;28:43-58
48. Guevara M, Baccaro M.E, Torre A, et al. Hyponatremia is a risk factor of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: A prospective study with time-dependant analysis. *Am J Gastroenterol* 2009;104:1382-9
49. D'Amico G, Luca A, Morabito A, et al. Uncovered transjugular intrahepatic portosystemic shunt for refractory ascites: A meta-analysis. *Gastroenterology* 2005;129:1282-93
50. Rossle M, Haag K, Ochs A, et al. The transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt procedure for variceal bleeding. *N Engl J Med* 1994;330:165-71

51. Bai M, Qi X, Yang Z, et al. Predictors of hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt in cirrhotic patients: A systematic review. *J Gastroenterol Hepatol* 2011;26:943-51
52. Nolte W, Wiltfang J, Schindler C, et al. Portosystemic hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt in patients with cirrhosis : Clinical, laboratory, psychometric, and electroencephalographic investigations. *Hepatology* 1998;28:1215-25
53. Carbera J, Maynar M, Granados R, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt versus sclerotherapy in the elective treatment of variceal hemorrhage. *Gastroenterology* 1996;110:832-9
54. Vignali C, Bargellini I, Grosso M, et al. TIPS with expanded polytetrafluoroethylene-covered stent: Results of an italian multicenter study. *AJR* 2005;185:472-80
55. Sauer P, Theilmann L, Stremmel W, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic stent shunt versus sclerotherapy plus propranolol for variceal rebleeding. *Gastroenterology* 1997;113:1623-31
56. ter Borg P, Hollemans M, van Buuren H, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunts: Long-term patency and clinical results in a patient cohort observed for 3-9 years. *Radiology* 2004 ;231 :537-45
57. Guevara M, Baccaro M, Rios J, et al. Risk factors for hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis and refractory ascites: relevance of serum sodium concentration. *Liver Int* 2010;30:1137-42
58. Hassoun Z, Deschenes M, Lafortune M, et al. Relationship between pre-TIPS liver perfusion by the portal vein and the incidence of post-TIPS chronic hepatic encephalopathy. *Am J Gastroenterol* 2001;96:1205-9
59. Deng D, Liao MS, Qin JP, et al. Relationship between pre-TIPS hepatic hemodynamics and postoperative incidence of hepatic encephalopathy. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2006;5:232-6
60. Wynne HA, Cope LH, Mutch E, et al. The effect of age upon liver volume and apparent liver blood flow in healthy man. *Hepatology* 1989;9:297-301
61. Coresh. Prevalence of chronic kidney diseases in the United States. *JAMA* 2007; 298:2038-2047
62. Pozzi. Evidence of functional and structural cardiac abnormalities in cirrhotic patients with and without ascites. *Hepatology* 1997;26:1131-7
63. Azoulay. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt worsens the hyperdynamic circulatory state of the cirrhotic patient: preliminary report of a prospective study. *Hepatology* 1994;19:129-32
64. Van Der Linden. Pulmonary hypertension after transjugular intrahepatic portosystemic shunt, effects on right ventricular function. *Hepatology* 1996;23:982-7
65. Lotterer. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt: short-term and long-term effects on hepatic and systemic hemodynamics in patients with cirrhosis. *Hepatology* 1999;29:632-639
66. Cazzaniga M, Salerno F, Pagnozzi G, et al. Diastolic dysfunction is associated with poor survival in patients with cirrhosis with transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Gut* 2007;56:869-75
67. Rabie RN, Cazzaniga M, Salerno F, et al. The use of E/A ratio as a predictor of outcome in cirrhotic patients treated with transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Am J Gastroenterol* 2009;104:2458-66

68. Zile MR. New concepts in diastolic dysfunction and diastolic heart failure: Part I: diagnosis, prognosis and measurements of diastolic function. *Circulation* 2002; 105:1387-93
69. Rich. The prevalence of pulmonary hypertension in the United States: adult population estimates obtained from measurements of chest roentgenograms from the NHANES II Survey. *Chest* 1989;96:236-41
70. Garton MJ, Keir G, Vijaya Lakshmi M, et al. Age-related changes in cerebro-spinal fluid protein concentration. *J Neurol Sci* 1991;104:74-80
71. Pakulski C, Drobnik L, Millo B. Age and sex as factors modifying the function of the blood cerebrospinal fluid barrier. *Med Sci Monit* 2000;6:314-8
72. Phleps ME, Huang SC, Hoffman EJ et al. Cerebral extraction of N 13 ammonia, its dependence on cerebral blood flow and capillary permeability surface-area product. *Stroke* 1981;12:607-19
73. May C, Kaye JA, Atack JR, et al. Cerebrospinal fluid production is reduced in healthy aging. *Neurology* 1990;40:500-3
74. Betz AL, Coester HC. Effect of steroid therapy on ischaemic brain edema and blood to brain sodium transport. *Acta Neurochir Suppl Vienna*,1990;51:256-8
75. Smith SS. Female sex steroid hormones: from receptors to networks to performance – actions on the sensorimotor system. *Prog Neurobiol*, 1994;44:55-86
76. Audet R, Butterworth R. Portocaval anastomosis results in more widespread alterations of cerebral metabolism in old versus young adult rats: Implications for post-shunt encephalopathy. *Metab Brain Dis* 1998;13:69-78
77. Bilbao I, Dopazo C, Lazaro JL, et al. Our experience in liver transplantation in patients over 65 yrs of age. *Clin Transplant* 2008;22:82-88
78. Montalti R, Rompianesi G, Benedetto F, et al. Liver transplantation in patients aged 65 and over: a case-control study. *Clin Transplant* 2010;24:E188-93
79. Collins. Long-term results of liver transplantation in patients 60 years of age and older. *Transplantation*, 2000, 70: 780-783
80. Stanley MM, Ochi S, Lee KK, et al. Peritoneovenous shunting as compared with medical treatment in patients with alcoholic cirrhosis and massive ascites. *N Engl J Med* 1989;321:1632-8
81. Riggio O, Merli M, Pedretti G, et al. Hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt. Incidence and risk factors. *Dig Dis Sci* 1996 ;41:578-84
82. Sanyal AJ, Freedman AM, Shiffman ML, et al. Portosystemic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt: results of a prospective controlled study. *Hepatology* 1994;20:46-55
83. Luca A, D'Amico G, La Galla R, et al. TIPS for prevention of recurrent bleeding in patients with cirrhosis: Meta-analysis of randomized clinical trials. *Radiology* 1999;212 :411-21
84. Brensing KA, Textor J, Perez J, et al. Long term outcome after transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt in non-transplant cirrhotics with hepatorenal syndrome: a phase II study. *Gut* 2000;47:288-95
85. Malinchoc M, Kamath PS, Gordon FD, et al. A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Hepatology* 2000;31:864-71

86. Ripoll C, Banares R, Rincon D, et al. Influence of hepatic venous pressure gradient on the prediction of survival of patients with cirrhosis in the MELD era. *Hepatology* 2005;42:793-801
87. Berzigotti A, Rossi V, Tiani C, et al. Prognostic value of a single HVPG measurement and doppler-ultrasound evaluation in patients with cirrhosis and portal hypertension. *J Gastroenterol* 2011;46:687-95
88. Garcia-Tsao G, Groszmann RJ, Fisher RL, et al. Portal pressure, presence of gastroesophageal varices and variceal bleeding. *Hepatology* 1985;5:419-24
89. Rector WG Jr. Portal hypertension: a permissive factor only in the development of ascites and variceal bleeding. *Liver* 1986;6:221-6
90. Stadlbauer V, Wright G, Banaji M, et al. Relationship between activation of the sympathetic nervous system and renal blood flow autoregulation in cirrhosis. *Gastroenterology* 2008;134:111-9
91. Garcia-Pagan JC, Caca K, Bureau C, et al. Early use of TIPS in patients with cirrhosis and variceal bleeding. *N Engl J Med* 2010;362:2370-9.
92. Jalan R, Olde Damink SW, Ter Steege JC, et al. Acute endotoxemia following transjugular intrahepatic stent-shunt insertion is associated with systemic and cerebral vasodilatation with increased whole body nitric oxide production in critically ill cirrhotic patients. *J Hepatol* 2011;54:265-71.

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté,
de mes chers condisciples
et selon la tradition d'Hippocrate,
je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur
et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent,
et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux
ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira
les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas
à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres,
je rendrai à leurs enfants
l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime
si je suis fidèle à mes promesses.
Que je sois couvert d'opprobre
et méprisé de mes confrères
si j'y manque.

Vu, le Directeur de Thèse

**Vu, le Doyen
de la Faculté de médecine de
TOURS**

Résumé :

But de l'étude : La transplantation hépatique étant peu indiquée après 65 ans, seul le TIPS peut être proposé en traitement des complications de l'HTP. Les données actuelles de survie après TIPS et sujet âgé sont rares. Le but de cette étude est d'identifier les facteurs prédictifs de mortalité et d'encéphalopathie après la pose d'un TIPS chez le patient âgé.

Méthodes : Cent-deux patients consécutifs dont 31 patients de plus de 65 ans présentant une cirrhose compliquée d'une ascite réfractaire et traités par TIPS ont été étudiés afin d'identifier les facteurs associés à la survie hépatique à 1 et 3 ans. Les variables prédictives ont été identifiées et leur interaction avec l'âge a été analysée. Un modèle de Cox a été utilisé pour identifier les variables indépendantes, la probabilité cumulée de survie a été estimée par la méthode de Kaplan-Meier et la différence analysée par le test du log-rank. Les variables indépendantes de l'encéphalopathie hépatique ont été identifiées par un modèle de régression logistique.

Résultats : La survie hépatique à 1,2 et 3 ans était respectivement de 70, 55 et 45% et de 59, 36 et 27% au-delà de 65 ans. En analyse multivariée un âge peu avancé, une créatininémie $\leq 116 \mu\text{mol/l}$ et un gradient porto-systémique $>16 \text{ mmHg}$ avant TIPS étaient indépendamment associés à la survie à 1 an. A partir de 68 ans, la survie hépatique à 1 an était de 100% en l'absence de ces deux facteurs, et de 14% en présence de ces facteurs. Les facteurs prédictifs de l'encéphalopathie hépatique instable et non contrôlée sont l'âge avancé et le sexe masculin.

Conclusion : Les patients âgés de plus de 68 ans peuvent toujours bénéficier d'un TIPS pour ascite réfractaire. Cependant, la présence d'une insuffisance rénale et d'un gradient porto-systémique bas doivent le faire récuser.

Summary

Background and Aims: Because liver transplantation is little indicated in patients older than 65 years, TIPS remains the only option left to treat those with cirrhosis and portal hypertension. Recent data regarding survival in older patients undergoing TIPS procedure are scarce. The aim of the study was to identify predictive factors of mortality and hepatic encephalopathy following TIPS in older patients.

Methods: One hundred and two consecutive patients with cirrhosis and refractory ascites treated with TIPS of whom 31 patients above 65 years were used to assess parameters associated with 1-year and 3-years liver-related survivals. Independent predictive variables were identified and their interaction with age was analyzed. Cox regression was used to identify independent variables, and cumulative survival was estimated by the Kaplan-Meier method and differences assessed by log-rank test. Parameters for unstable hepatic encephalopathy were analyzed according to a logistic regression model.

Results: The 1, 2 and 3-years survival were respectively 70, 55 and 45% and 59, 36 and 27% for those above 65 years. Using multivariate analysis, lower age, serum creatinine $\leq 116 \mu\text{mol/l}$ and portal pressure gradient $> 16\text{mmHg}$ prior to TIPS were independently associated with 1-year liver-related survival. Patients above 68 years and having none of the other factors had a 1-year liver-related survival of 100%, whereas those who had the two other factors associated had a 1-year liver-related survival of 14%. 3-years liver-related survival was independently predicted by lower age. Unstable uncontrolled hepatic encephalopathy was predicted by advanced age and male sex.

Conclusion: Patients aged more than 68 years can still benefit from TIPS for refractory ascites. However, TIPS indication should be reconsidered in older patients with higher creatinine and lower portal pressure gradient prior to TIPS.