



Faculté de médecine

Année 2017/2018

N°

Thèse

Pour le
DOCTORAT EN MEDECINE
Diplôme d'État
Par

Hortense MARRAUD DES GROTTES

Née le 03/02/1991 à Talence (33)

TITRE

Evaluation de la survenue d'encéphalopathie hépatique après mise en place d'un TIPS contraint en comparaison avec un TIPS non contraint.

Présentée et soutenue publiquement le 14 septembre 2018 devant un jury composé de :

Président du Jury :

Professeur Éphrem SALAME, Chirurgie digestive, Faculté de Médecine – Tours

Membres du Jury :

Docteur Louis d'ALTEROCHE, Hépatologie, PH, CHU – Tours

Professeur Thierry LECOMTE, Gastroentérologie, Faculté de médecine – Tours

Docteur Charlotte NICOLAS, Hépatologie, PH, CHU – Tours

Docteur Jean-Marc PERARNAU, Hépatologie, PH, CHU – Tours, directeur de thèse

Professeur Christine SILVAIN, Hépatologie, Faculté de médecine – Poitiers

Titre : Evaluation de la survenue d'encéphalopathie hépatique après mise en place d'un TIPS contraint en comparaison avec un TIPS non contraint.

Résumé :

Introduction : La principale limite à l'utilisation du TIPS est la survenue d'encéphalopathie hépatique (EH). L'utilisation de prothèses couvertes contraintes par un stent nu permet de calibrer le diamètre du shunt en empêchant sa dilatation passive et ainsi serait susceptible de diminuer l'EH post TIPS. L'objectif principal de notre étude était de comparer le taux d'EH chez les patients traités par stent non contraint par rapport à ceux traités par stent contraint pour le traitement des complications de l'hypertension portale.

Méthode : 75 patients traités par TIPS avec un stent non contraint entre janvier 2014 et aout 2015 ont été comparés à 67 patients traités par stent contraint entre septembre 2015 et avril 2017. Le critère de jugement principal était la survie à 1 an sans EH. Les critères de jugement secondaires étaient la mortalité à 1 an, la récurrence clinique, la perméabilité, la chute du gradient, le nombre, la gravité, la spontanéité de l'EH, et le nombre de jours d'hospitalisation dus à l'EH.

Résultats : Les 2 groupes étaient comparables sur l'âge, le sexe, le taux d'EH pré TIPS et le score de CHILD. A 1 an, la survie sans EH n'était pas significativement différente entre les 2 groupes ($p=0,679$). La mortalité et la récurrence clinique n'étaient pas significativement différentes entre les 2 groupes ($p=0,518$ et $p=0,196$). La perméabilité et la chute du gradient étaient significativement supérieure dans le groupe stent non contraint ($p=0,016$ et $p=0,011$) par rapport au groupe stent contraint. Le nombre, la gravité, la spontanéité de l'EH n'étaient significativement pas différents entre les 2 groupes ($p=0.701$, $p=0.686$, $p=0.466$). Le nombre de jours d'hospitalisation dus à l'EH était de 10 jours dans le groupe contraint par rapport à 13 jours dans le groupe non contraint mais cette différence n'était pas significative ($p= 0.533$).

Conclusion : L'utilisation de stent contraint ne permet pas d'améliorer la survie à 1an sans EH. Malgré une légère diminution du nombre de jours d'hospitalisation, l'absence de significativité ne permet pas de conclure à un avantage à utiliser cette technique plus couteuse.

Mots clés : TIPS, stent contraint, encéphalopathie hépatique, perméabilité shunt, gradient porto-systémique

Title: Occurrence of post-TIPS HE evaluation in patients with constrained stent in comparison with patients with non-constrained stent.

Summary:

Introduction: The main drawback of TIPS is the development of hepatic encephalopathy (HE). The use of covered stent constrained by a bare stent allows to calibrate the shunt diameter in order to prevent its passive expansion. It's intended to decrease post-TIPS HE. The aim of this study was to compare post-TIPS HE in patient with constrained stent with patients with non-constrained stent for the treatment of portal hypertension.

Method: 75 patients treated with non-constrained stent between January 2014 and August 2015 were compared to 67 patients treated by constrained stent between September 2015 and April 2017. The primary study end point was one year survival without HE. Secondary end points were one year mortality, clinical relapse, shunt patency, reduction of portosystemic pressure gradient, number, gravity, spontaneity of HE and the number of hospital days for HE.

Results: The two groups were comparable for age, sex, pre-TIPS HE episodes and CHILD class. After one year, survival without HE was not significantly different between the two groups ($p=0,679$). Mortality and clinical relapse was not significantly different between the two groups ($p=0,518$ et $p=0,196$). Shunt patency and reduction of portosystemic pressure gradient were significantly higher in non-constrained stent group ($p=0,016$ et $p=0,011$) compared to constrained stent group. Number, gravity, spontaneity of HE were not significantly different between the two groups ($p=0.701$, $p=0.686$, $p=0.466$). The number of hospital days for HE was 10 days in the constrained stent group versus 13 days in the non-constrained stent group, but this difference was not significance ($p= 0.533$).

Conclusion: The use of constrained stent does not allow to improve the survival without HE. Despite a slight decrease of number of hospital days, the lack of significance does not allow to conclude that use of constrained stent has any advantage.

Key words: TIPS, constrained stent, hepatic encephalopathy, shunt patency, portosystemic pressure gradient

UNIVERSITE FRANCOIS RABELAIS
FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

DOYEN

Pr. Patrice DIOT

VICE-DOYEN

Pr. Henri MARRET

ASSESEURS

Pr. Denis ANGOULVANT, *Pédagogie*
Pr. Mathias BUCHLER, *Relations internationales*
Pr. Hubert LARDY, *Moyens – relations avec l'Université*
Pr. Anne-Marie LEHR-DRYLEWICZ, *Médecine générale*
Pr. François MAILLOT, *Formation Médicale Continue*
Pr. Patrick VOURC'H, *Recherche*

SECRETAIRE GENERALE

Mme Fanny BOBLETER

DOYENS HONORAIRES

Pr. Emile ARON (†) – 1962-1966
Directeur de l'Ecole de Médecine - 1947-1962
Pr. Georges DESBUQUOIS (†) - 1966-1972
Pr. André GOUAZE - 1972-1994
Pr. Jean-Claude ROLLAND – 1994-2004
Pr. Dominique PERROTIN – 2004-2014

PROFESSEURS EMERITES

Pr. Daniel ALISON
Pr. Catherine BARTHELEMY
Pr. Philippe BOUGNOUX
Pr. Pierre COSNAY
Pr. Etienne DANQUECHIN-DORVAL
Pr. Loïc DE LA LANDE DE CALAN
Pr. Noël HUTEN
Pr. Olivier LE FLOCH
Pr. Yvon LEBRANCHU
Pr. Elisabeth LECA
Pr. Gérard LORETTE
Pr. Roland QUENTIN
Pr. Alain ROBIER
Pr. Elie SALIBA

PROFESSEURS HONORAIRES

P. ANTHONIOZ – A. AUDURIER – A. AUTRET – P. BAGROS – G. BALLON – P. BARDOS – J.L. BAULIEU – C. BERGER – J.C. BESNARD – P. BEUTTER – P. BONNET – M. BROCHIER – P. BURDIN – L. CASTELLANI – B. CHARBONNIER – P. CHOUTET – T. CONSTANS – C. COUET - J.P. FAUCHIER – F. FETISSOF – J. FUSCIARDI – P. GAILLARD – G. GINIES – A. GOUAZE – J.L. GUILMOT – M. JAN – J.P. LAMAGNERE – F. LAMISSE – Y. LANSON – J. LAUGIER – P. LECOMTE – G. LELORD – E. LEMARIE – G. LEROY – Y. LHUINTRE – M. MARCHAND – C. MAURAGE – C. MERCIER – J. MOLINE – C. MORAINÉ – J.P. MUH – J. MURAT – H. NIVET – L. POURCELOT – P. RAYNAUD – D. RICHARD-LENOBLE – M. ROBERT – J.C. ROLLAND – D. ROYERE - A. SAINDELLE – J.J. SANTINI – D. SAUVAGE – B. TOUMIEUX – J. WEILL

ANDRES Christian	Biochimie et biologie moléculaire
ANGOULVANT Denis	Cardiologie
ARBEILLE Philippe	Biophysique et médecine nucléaire
AUPART Michel	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BABUTY Dominique	Cardiologie
BALLON Nicolas	Psychiatrie ; addictologie
BARILLOT Isabelle	Cancérologie ; radiothérapie
BARON Christophe	Immunologie
BEJAN-ANGOULVANT Théodora	Pharmacologie clinique
BERNARD Anne	Cardiologie
BERNARD Louis	Maladies infectieuses et maladies tropicales
BODY Gilles	Gynécologie et obstétrique
BONNARD Christian	Chirurgie infantile
BONNET-BRILHAULT Frédérique	Physiologie
BRILHAULT Jean	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BRUNEREAU Laurent	Radiologie et imagerie médicale
BRUYERE Franck	Urologie
BUCHLER Matthias	Néphrologie
CALAIS Gilles	Cancérologie, radiothérapie
CAMUS Vincent	Psychiatrie d'adultes
CHANDENIER Jacques	Parasitologie, mycologie
CHANTEPIE Alain	Pédiatrie
COLOMBAT Philippe	Hématologie, transfusion
CORCIA Philippe	Neurologie
COTTIER Jean-Philippe.....	Radiologie et imagerie médicale
DE TOFFOL Bertrand	Neurologie
DEQUIN Pierre-François.....	Thérapeutique
DESTRIEUX Christophe	Anatomie
DIOT Patrice	Pneumologie
DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague	Anatomie & cytologie pathologiques
DUCLUZEAU Pierre-Henri	Endocrinologie, diabétologie, et nutrition
DUMONT Pascal.....	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
EL HAGE Wissam.....	Psychiatrie adultes
EHRMANN Stephan	Réanimation
FAUCHIER Laurent	Cardiologie
FAVARD Luc	Chirurgie orthopédique et traumatologique
FOUQUET Bernard	Médecine physique et de réadaptation
FRANCOIS Patrick.....	Neurochirurgie
FROMNT-HANKARD Gaëlle	Anatomie & cytologie pathologiques
GOGA Dominique	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
GOUDEAU Alain	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
GOUPILLE Philippe	Rhumatologie
GRUEL Yves	Hématologie, transfusion
GUERIF Fabrice	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
GUYETANT Serge	Anatomie et cytologie pathologiques
GYAN Emmanuel	Hématologie, transfusion
HAILLOT Olivier	Urologie
HALIMI Jean-Michel	Thérapeutique
HANKARD Régis	Pédiatrie
HERAULT Olivier	Hématologie, transfusion
HERBRETEAU Denis	Radiologie et imagerie médicale
HOURIOUX Christophe	Biologie cellulaire
LABARTHE François	Pédiatrie
LAFFON Marc	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence
LARDY Hubert	Chirurgie infantile
LARIBI Saïd	Médecine d'urgence
LARTIGUE Marie-Frédérique.....	Bactériologie-virologie
LAURE Boris	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
LECOMTE Thierry	Gastroentérologie, hépatologie
LESCANNE Emmanuel.....	Oto-rhino-laryngologie
LINASSIER Claude	Cancérologie, radiothérapie
MACHET Laurent	Dermato-vénéréologie
MAILLOT François	Médecine interne
MARCHAND-ADAM Sylvain	Pneumologie
MARRET Henri	Gynécologie-obstétrique
MARUANI Annabel	Dermatologie-vénéréologie

MEREGHETTI Laurent	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
MORINIERE Sylvain	Oto-rhino-laryngologie
MOUSSATA Driffa	Gastro-entérologie
MULLEMAN Denis	Rhumatologie
ODENT Thierry	Chirurgie infantile
OUAISSI Mehdi	Chirurgie digestive
OULDAMER Lobna	Gynécologie-obstétrique
PAGES Jean-Christophe	Biochimie et biologie moléculaire
PAINTAUD Gilles	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PATAT Frédéric	Biophysique et médecine nucléaire
PERROTIN Dominique	Réanimation médicale, médecine d'urgence
PERROTIN Franck	Gynécologie-obstétrique
PISELLA Pierre-Jean	Ophthalmologie
PLANTIER Laurent	Physiologie
QUENTIN Roland	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
REMERAND Francis	Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
ROINGEARD Philippe	Biologie cellulaire
ROSSET Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologique
RUSCH Emmanuel	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
SAINT-MARTIN Pauline	Médecine légale et droit de la santé
SALAME Ephrem	Chirurgie digestive
SAMIMI Mahtab	Dermatologie-vénéréologie
SANTIAGO-RIBEIRO Maria.....	Biophysique et médecine nucléaire
SIRINELLI Dominique	Radiologie et imagerie médicale
THOMAS-CASTELNAU Pierre	Pédiatrie
TOUTAIN Annick	Génétique
VAILLANT Loïc	Dermato-vénéréologie
VELUT Stéphane	Anatomie
VOURC'H Patrick	Biochimie et biologie moléculaire
WATIER Hervé	Immunologie

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

LEBEAU Jean-Pierre
LEHR-DRYLEWICZ Anne-Marie

PROFESSEURS ASSOCIES

MALLET Donatien Soins palliatifs
POTIER Alain Médecine Générale
ROBERT Jean Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

BAKHOS David Physiologie
BARBIER Louise Chirurgie digestive
BERHOUEZ Julien Chirurgie orthopédique et traumatologique
BERTRAND Philippe Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
BLANCHARD-LAUMONNIER Emmanuelle Biologie cellulaire
BLASCO Hélène Biochimie et biologie moléculaire
BRUNAUT Paul Psychiatrie d'adultes, addictologie
CAILLE Agnès Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
CLEMENTY Nicolas Cardiologie
DESOUBEAUX Guillaume Parasitologie et mycologie
DOMELIER Anne-Sophie Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
DUFOUR Diane Biophysique et médecine nucléaire
FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie Anatomie et cytologie pathologiques
GATAULT Philippe Néphrologie
GAUDY-GRAFFIN Catherine Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
GOUILLEUX Valérie Immunologie
GUILLON Antoine Réanimation
GUILLON-GRAMMATICO Leslie Epidémiologie, économie de la santé et prévention
HOARAU Cyrille Immunologie
IVANES Fabrice Physiologie
LE GUELLEC Chantal Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique

MACHET Marie-Christine	Anatomie et cytologie pathologiques
PIVER Éric	Biochimie et biologie moléculaire
REROLLE Camille	Médecine légale
ROUMY Jérôme	Biophysique et médecine nucléaire
TERNANT David	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
ZEMMOURA Ilyess	Neurochirurgie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

AGUILLON-HERNANDEZ Nadia	Neurosciences
BOREL Stéphanie	Orthophonie
DIBAO-DINA Clarisse	Médecine Générale
LEMOINE Maël	Philosophie
MONJAUZE Cécile	Sciences du langage - orthophonie
PATIENT Romuald	Biologie cellulaire
RENOUX-JACQUET Cécile	Médecine Générale

CHERCHEURS INSERM - CNRS – INRA

BOUAKAZ Ayache	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 930
CHALON Sylvie	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 930
COURTY Yves	Chargé de Recherche CNRS – UMR INSERM 1100
DE ROCQUIGNY Hugues	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 966
ESCOFFRE Jean-Michel	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 930
GILOT Philippe	Chargé de Recherche INRA – UMR INRA 1282
GOUILLEUX Fabrice.....	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 7292
GOMOT Marie.....	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 930
HEUZE-VOURCH Nathalie	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
KORKMAZ Brice	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
LAUMONNIER Frédéric	Chargé de Recherche INSERM - UMR INSERM 930
LE PAPE Alain	Directeur de Recherche CNRS – UMR INSERM 1100
MAZURIER Frédéric	Directeur de Recherche INSERM – UMR CNRS 7292
MEUNIER Jean-Christophe	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 966
PAGET Christophe	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
RAOUL William	Chargé de Recherche INSERM – UMR CNRS 7292
SI TAHAR Mustapha	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
WARDAK Claire	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 930

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

Pour l'Ecole d'Orthophonie

DELORE Claire	Orthophoniste
GOUIN Jean-Marie	Praticien Hospitalier
PERRIER Danièle	Orthophoniste

Pour l'Ecole d'Orthoptie

LALA Emmanuelle	Praticien Hospitalier
MAJZOUB Samuel	Praticien Hospitalier

Pour l'Ethique Médicale

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

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.

Remerciements

A Monsieur le Professeur Ephrem Salamé, merci de me faire l'honneur de présider cette thèse et de juger mon travail.

A Monsieur le Professeur Thierry Lecomte, merci de me faire l'honneur de juger mon travail, et de m'avoir accueillie dans votre service pendant ces années d'internat.

A Madame le Professeur Christine Silvain, merci de me faire l'honneur de juger mon travail, et merci d'avoir partagé l'aventure Ig A avec moi.

A Madame le Docteur Charlotte Nicolas, merci d'avoir accepté de juger mon travail. Merci également pour les bons moments passés ensemble dans les couloirs ou les bureaux de l'hôpital Trousseau et surtout merci de m'avoir formé à cette belle discipline dans cette bonne humeur.

A Monsieur le Docteur Louis d'Alteroche, merci d'avoir accepté de faire partie du jury. Merci pour cet accueil, cette spontanéité, cette disponibilité, cette transmission de votre (ou ton : je ne sais toujours pas !) beau travail, allant du prêt d'un matelas jusqu'à la formation à la biopsie transjugulaire. Je vous attends dans le sud-ouest.

A Monsieur le Docteur Jean-Marc Pérarnau, un grand merci de m'avoir proposé de réaliser cette thèse, pour votre confiance et votre disponibilité. J'espère que ce travail sera à la hauteur de vos attentes. Un grand merci pour votre patience et votre travail soigneux. C'est un honneur d'avoir réalisé un travail concernant le TIPS avec vous.

A mes maitres, les Drs Caulet, Moussata, Picon, Aubourg, Bacq, Barbieux, Godart, merci de m'avoir formé à cette belle discipline, travailler avec vous est un plaisir.

Au service de Radiologie de l'hôpital Trousseau, merci de m'avoir accueilli comme l'une des vôtres.

Aux praticiens hospitaliers de gastro-entérologie des hôpitaux de Chartres et Orléans, merci de m'avoir accueillie dans vos services.

A toutes les équipes paramédicales, infirmières, aides-soignants, secrétaires et personnels de l'internat que j'ai côtoyé pendant mon internat, grâce à ces moments passés ensemble dans les couloirs ou dans les salles de pause vous avez allégé et aiguayé ces moments quelquefois difficiles.

A tous mes co-internes et chefs de clinique, qui ont subi mes accès de folie des couloirs de l'hôpital aux journées de DES.

Aux vrais cools de Tours, je ne détaillerai pas les bons et nombreux moments que nous avons passé ensemble de l'hôpital à la place Foire le Roi. Je ne pourrais jamais suffisamment vous remercier d'avoir rendu ce périple à Tours une si merveilleuse aventure.

A mes amis de Bordeaux, FF représente (je ne vous citerai pas tous à cette heure très matinale où j'écris ces belles phrases de fin...). Merci d'avoir rempli ces dures années d'études de merveilleux souvenirs.

Aux Piches et à Juliet je ne m'étendrai pas ici sur une amitié qui mériterait une thèse à elle seule. Vous ne savez probablement pas tout ce que vous avez fait pour moi mais nous avons encore de longues et belles années à vivre ensemble pour que je vous en remercie mille fois.

A Anaïs, du premier jour de l'externat au dernier jour de l'internat, merci d'avoir tant fait pour moi, d'avoir partagé ce rêve d'être HEPATO-gastroentérologue, de m'avoir supporté des journées et nuits entières, telle une amie d'enfance, j'ai eu une chance extraordinaire d'avoir une AMIE d'externat, d'internat et demain de médecin.

A Charlotte et Antoine, une P1 on s'en souvient mais grâce à vous je ne me rappelle que des bons souvenirs.

A ma famille, Maman, Papa, merci pour votre amour et votre soutien infaillible. Chacun à votre façon, vous m'avez permis de traverser toutes ces épreuves dans d'incroyables conditions. Avec toi maman, ta poupée passait des nuits douces avec la tête remplie de tes mots doux. Grâce à toi papa, les vagues étaient belles tous les matins.

A Gonzague, mon cher frère, bien qu'on ait échangé ta sœur à la naissance, je ne t'échangerai pour rien au monde.

Table des matieres

PARTIE 1 : Encéphalopathie hépatique et TIPS : mise au point.....	13
I-TIPS.....	13
1.Historique.....	13
2.Technique.....	15
3.Modifications hémodynamiques.....	16
4.Complications.....	18
II-Encéphalopathie hépatique.....	21
1.Physiopathologie.....	21
2.Formes cliniques et classification.....	24
3.Diagnostic.....	25
4.Prise en charge.....	26
III. Encéphalopathie secondaire au TIPS.....	28
1.Fréquence de survenue.....	28
2.Facteurs favorisants.....	29
3.Relation avec le diamètre du TIPS.....	31
Partie 2 : Evaluation de la survenue d'encéphalopathie hépatique après mise en place d'un TIPS contraint en comparaison avec un TIPS non contraint.....	33
I-Introduction.....	33
II-Matériel et méthode.....	35
1.Population.....	35
2.Déroulement du TIPS.....	35
3.Suivi.....	36
4.Recueil des données.....	37
5.Analyses statistiques.....	37
III-Résultats.....	38
1.Comparabilité des groupes.....	40
2.Critère de jugement principal.....	42
3.Critères de jugement secondaires.....	44
IV-Discussion.....	50
Références.....	55

PARTIE 1 : Encéphalopathie hépatique et TIPS : mise au point

I- TIPS

1.Historique

La prise en charge des complications de l'hypertension portale (HTP), reposait sur l'anastomose porto cave chirurgicale. Seulement en raison de sa morbi-mortalité élevée, notamment lors du traitement des hémorragies digestives chez des patients en insuffisance hépatique sévère [1], cette intervention a été abandonnée au profit d'anastomoses porto cave réalisées par voie transjugulaire (TIPS). Le TIPS consiste en la création d'un canal intra hépatique permanent, fréquemment entre la veine hépatique droite et la branche portale droite, permettant d'éviter le passage du flux sanguin dans les sinusoides hépatiques et ainsi de réduire la pression veineuse portale.

L'accès transjugulaire au foie a été utilisé pour la première fois par Hanafee et Weiner afin de réaliser une cholangiographie [2]. Puis du fait de la proximité du système veineux porte et sus hépatique dans le foie, il a été imaginé de créer une communication directe intra hépatique.

Le TIPS expérimental chez l'animal a été décrit pour la première fois par Rösch en 1969. Le shunt était créé entre les veines hépatique et portale, en faisant un chemin à travers le parenchyme interposé. Ce chemin était ensuite stenté avec un petit tube en téflon [3]. Bien qu'il ait, avec succès, réussi à créer une communication entre les système veineux hépatique et portal, il existait encore des limites à son utilisation comme la migration ou la thrombose du tube en téflon.

Après ce premier travail, plusieurs investigateurs ont essayé de créer ce même shunt par différentes manières : à l'aide d'une foreuse [4], d'une cryosonde [5] ou encore en fabriquant un ballon de dilatation en latex sur une aiguille [6].

Le premier TIPS chez l'homme a été décrit en 1982 avec l'utilisation de cathéter à ballonnet de dilatation [7,8]. Ils créaient un chemin hépatico-porte via un abord transjugulaire selon la technique de Seldinger [9] puis dilataient au ballon de 9mm le trajet du shunt, pendant 12 heures

afin d'obtenir un effet de compression. L'examen anatomopathologique de foie post mortem montrait en réalité une rupture du mur veineux portal et hépatique rendant probablement inutile le maintien de la dilatation plusieurs heures. Ainsi le gradient porto cave diminuait d'environ 10-15mmHg. Les résultats cliniques étaient moins probants puisque le taux de récurrence hémorragique était important en raison d'une fermeture précoce du shunt du fait de l'absence de prothèse endovasculaire. Seulement, les essais de prothèse endovasculaire auparavant réalisés se soldaient quasi systématiquement par une migration et une fermeture précoce du shunt [6,10].

En 1985, Palmaz a décrit, chez l'animal, le premier stent dilatable permettant une recanalisation quand le shunt était occlus [11].

Puis c'est en 1988 que l'équipe de Rössle a réalisé un TIPS par une double voie d'abord transjugulaire et transpariétale chez l'homme avec un stent laissé en place [12,13]. La mortalité restait importante en raison de l'abord transpariétale. C'est en 1990 que le premier shunt intra hépatique totalement transjugulaire a été réalisé en Europe [14]. Cela a été le lancement de l'expansion mondiale de la technique et de nombreuses publications afin de trouver le matériel responsable du moins d'obstruction et permettant une efficacité à moyen et long terme [15–17]. Il y a eu aussi de nombreuses améliorations concernant la technique elle-même : l'aiguille utilisée [18–20], la méthode de ponction dans la veine porte [21,22] et le type de stent utilisé selon leurs caractéristiques : conception, alliage, déploiement, flexibilité et force radiale [23–28].

Les stents couverts de polytétra-fluoroéthylène (PTFE), développés dans les années 2000, afin d'empêcher les sténoses, ont largement prouvé leur supériorité en termes de perméabilité en comparaison avec les stents nus [15,17,29–31]. La plupart des études récentes ont été réalisées avec des stents Viatorr, commercialisés par W.L. Gore & Associates (Flagstaff, AZ, USA). Ce sont des stents en Nitinol recouverts de PTFE, auto-expansibles. Ils sont composés d'une partie non couverte de 2cm qui doit être positionnée dans la veine portale et d'une partie couverte par du PTFE qui doit être positionnée pour couvrir à la fois le parenchyme intra hépatique et la veine hépatique de drainage jusqu'à son ostium cave. La partie couverte est multicouche afin d'augmenter la force radiale du shunt et la couche centrale, imperméable, empêche toute fuite de bile trans-murale. Les couches les plus externes et internes, plus poreuses, n'empêchent pas l'infiltration par du tissu conjonctif fibreux. Ces prothèses existaient en 8 ou 10 mm de diamètre et la partie couverte peut mesurer entre 4 et 8cm de long. Ces stents viennent d'être remplacés par la Viatorr CX[®] (W.L. Gore & Associates, Flagstaff, AZ, USA) (Avril 2018). Ce dernier stent

a l'avantage d'avoir un moyeu central dont le diamètre est paramétrable de 8 à 10mm grâce à des coutures sur le PTFE. Le formatage s'effectue par dilatation de ballons de 8 à 10mm dans le stent.

2. Technique

La mise en place d'un TIPS nécessite environ une heure. Cette procédure doit être réalisée par des radiologues interventionnels ou des gastro-entérologues expérimentés, dans une salle de radiologie interventionnelle. Le patient doit être sous sédation consciente ou mieux sous anesthésie générale.

La première étape consiste à ponctionner la veine porte.

Elle débute, sous contrôle échographique, par le cathétérisme de la veine jugulaire interne, droite de préférence, selon la technique de Seldinger [9], puis par le cathétérisme de la veine hépatique droite. Ensuite, sous contrôle échographique et scopique, avec une aiguille de Ross modifiée trans-septale à biseau inversé de 16 gauges, on ponctionne la branche portale droite à travers le parenchyme hépatique, puis on visualise la veine porte par injection de produit de contraste. Une fois le cathéter dans le système porte on réalise une mesure de la pression portale et une portographie. On utilise l'orifice latéral de l'introducteur veineux pour mesurer la pression au niveau de l'oreillette droite et ainsi obtenir le gradient de pression porto-cave pré TIPS.

La deuxième étape consiste à mettre en place une ou plusieurs endoprothèses.

Pour cela, on introduit sur le fil guide un ballon de dilatation pour dilater le trajet intra hépatique du shunt depuis le mur veineux portal, en remontant, au mur veineux sus-hépatique. Afin de maintenir le trajet créé perméable, on introduit une endoprothèse couverte ou non couverte ou les deux, selon la technique. La longueur de la prothèse est choisie en fonction de la mesure réalisée avec un cathéter bagué d'or, entre le mur portal et l'ostium cave de la veine hépatique. Le diamètre sera adapté par dilatations successives en fonction du gradient résiduel post TIPS souhaité. La prothèse doit être correctement positionnée de sorte que la transition distale entre la partie couverte et non couverte, marquée par un anneau d'or, soit au niveau de la jonction

entre la veine porte et le parenchyme hépatique. Une fois la prothèse mise en place le gradient est à nouveau mesuré selon la technique précédemment décrite et on réalise de nouveau une angiographie [32]. On retire ensuite tous les cathéters et l'introducteur et on réalise un pansement sec au niveau du point de ponction après une compression de quelques minutes. La mise en place d'un pansement compressif type Safeguard® peut être nécessaire si l'hémostase n'est pas obtenue avec la simple compression manuelle. Le patient reste à jeun jusqu'au contrôle échographique du lendemain. Il y aura un contrôle échographique de la perméabilité du TIPS à J5 puis à un mois et tous les 3 mois la première année [14].

3.Modifications hémodynamiques

La pose d'un TIPS va entraîner des modifications hémodynamiques locales, au niveau portal, mais aussi systémiques et cardiaques.

Sur le plan portal, il y a une chute du gradient de pression porto-cave d'environ 30 à 50% qui est durable, à court et long terme, secondaire à une diminution de la pression portale et à une augmentation de la pression sus hépatique.

Le débit sanguin portal augmente d'environ 200% dans les quelques jours suivant le TIPS puis diminue. Le débit sanguin hépatique calculé par la clairance et l'extraction du vert d'indocyanine, diminue de 40% dans les premiers mois puis revient à la normale après 4 mois [33].

Mais concernant le débit dans l'artère hépatique et dans la veine azygos les études sont contradictoires, pour certains ils ne sont pas modifiés [33], pour d'autres ils le sont. Lotterer a ainsi montré que le flux dans la veine azygos, augmente chez les patients avec une hypertension portale et notamment lors de la présence de varices œsophagiennes, puis décline de façon progressive jusqu'à un maximum de 30% environ, à un an du TIPS.

Malgré une diminution immédiate du gradient porto-cave, la réduction du flux dans les collatérales gastro-œsophagiennes est retardé et incomplet avant 1 an après le TIPS [34].

Sur le plan circulatoire, le TIPS provoque une diminution des résistances vasculaires systémiques. Le volume de sang total n'est pas modifié mais le volume de sang efficace l'est. Il y a une augmentation aigue de la pression veineuse centrale, de la pression artérielle

pulmonaire et de la pression artérielle moyenne. La redistribution du sang portal au sang systémique, le passage systémique de certaines substances vaso-actives et l'expansion volémique iatrogène peuvent conjointement y contribuer.

Sur le plan cardiaque, les effets hémodynamiques du TIPS diffèrent en fonction du volume sanguin efficace initial, avant la procédure [35].

Le TIPS corrige la fonction diastolique des patients cirrhotiques avec une hypovolémie relative. Ceci est dû à l'amélioration du volume sanguin central efficace et à la diminution de la pression intra thoracique suite à la disparition de l'ascite.

Ce volume sanguin important qui se déplace rapidement du territoire splanchnique vers la circulation centrale peut exacerber l'hyperdynamisme circulatoire pré existant [36] et mettre à l'épreuve la fonction cardiaque, chez ces patients avec potentiellement une dysfonction cardiaque latente. A l'état de base la fonction systolique est préservée en raison de la diminution de la post charge chez le patient cirrhotique mais cela peut devenir insuffisant lors d'un défi hémodynamique comme le TIPS [35]. Cependant cette aggravation est transitoire. Une étude hémodynamique, réalisée un an après le TIPS, montre un retour à l'état de base [34].

Chez les patients hypovolémiques initialement il y a aussi une modification du profil hormonal avec, après l'intervention, une baisse de la rénine plasmatique et une hausse du facteur natriurétique atrial [35].

Concernant le débit cardiaque, il augmente de façon significative à court terme, 3-4 mois, en réponse à la baisse des résistances vasculaires systémiques, puis après un an, le débit cardiaque retourne à son niveau de base [34]. Il est possible que cette augmentation soit un facteur de bon pronostic comme il l'était après une anastomose porto-cave chirurgicale. Waxman et Shoemaker ont trouvé que les patients survivants à la chirurgie avaient une augmentation significative de l'index cardiaque par rapport aux mesures préopératoires. Ceux qui décédaient n'arrivaient pas à atteindre une telle hausse [35].

Concernant la fréquence cardiaque, elle est inchangée chez les patients hypovolémiques qui augmentent leur volume systolique et est accélérée chez les patients normovolémiques dont le volume systolique est stable.

En contraste avec son apparence non invasive la procédure détériore significativement l'hyperdynamisme préexistant de façon immédiate. Mais le bénéfice de la décompression vaut la peine de ce potentiel risque. Il faut cependant s'assurer auparavant que la réserve cardiaque sera suffisante pour répondre à la demande hémodynamique nécessaire après l'intervention.

4.Complications

Complications liées à la procédure

Les complications fatales (hémorragie intra péritonéale, lacération de l'artère hépatique ou de la veine portale, insuffisance cardiaque droite), lors de la mise en place d'un TIPS, ont été estimées à 1.4% dans les centres expérimentés. Mais ce chiffre a probablement diminué avec l'expérience acquise en plus de 20 ans [37].

Lors de la ponction de la veine jugulaire interne, l'artère carotide interne peut être ponctionnée accidentellement. Cela n'a pas de grande conséquence si l'introducteur n'a pas encore été mis en place.

Lors de l'introduction, à travers le cœur, du système de ponction, il peut survenir des troubles du rythme la plupart bénins. Quelques cas de complications graves ont tout de même été décrits telles qu'une tachycardie ventriculaire, un bloc de branche droit ou encore plus rarement des cas de perforations cardiaques ou de la veine cave inférieure [38].

La veinographie hépatique bloquée (utilisée par certains pour faire une portographie rétrograde) peut entraîner une lacération de la capsule hépatique sans grande conséquence clinique en raison de la faible pression du débit veineux. Le trajet peut alors être embolisé par des coils ou de la gélatine.

Lors de la ponction de la branche portale droite, on peut ponctionner accidentellement sa portion extra hépatique et donc perforer la capsule hépatique, risque d'hémopéritoine. On peut aussi ponctionner l'artère hépatique, mais s'il n'est pas introduit de matériels à gros calibre et que la portion de l'artère est intra hépatique cela reste sans conséquence clinique. Cependant si l'artère hépatique est extra hépatique il peut alors survenir un hémopéritoine. De la même manière on peut aussi ponctionner accidentellement la voie biliaire. Une hémobilie peut alors survenir et éventuellement nécessiter la pose d'un drain nasobilaire ou d'une prothèse [39].

Le cathétérisme de la veine porte peut se compliquer d'une dissection qui est quasi systématiquement responsable d'une obstruction de la prothèse de façon précoce [40].

La dilatation de la paroi de la veine porte peut se compliquer d'une lacération par la sonde à ballonnet si la ponction a été intra péritonéale et non intra hépatique aboutissant à un hémopéritoine massif qui nécessite la pose d'une endoprothèse couverte en urgence.

Le largage de la prothèse se complique rarement d'une migration de la prothèse vers le cœur et

l'artère pulmonaire ou vers le système porte.

La plupart de ces complications seront évitées grâce au guidage échographique de la ponction portale.

Complications précoces propres au TIPS

Une occlusion est dite précoce lorsqu'elle survient dans les 2 ou 3 premières semaines. Elle est généralement due à une thrombose qui peut être secondaire à une couverture inadéquate du trajet, à une plicature de la prothèse, à une fuite de bile au contact du shunt ou encore à une cause plus générale comme la thrombophilie.

Un infarctus hépatique peut survenir lorsque durant la procédure l'artère hépatique a été accidentellement ponctionnée [41] ou lorsque le stent oblitère la veine hépatique [42]. Il est donc conseillé lors de la ponction du parenchyme hépatique afin d'atteindre la branche portale droite de ponctionner la veine hépatique à 1cm environ de son ostium car son diamètre y est plus large, il y aura alors moins de risque que la prothèse, notamment couverte, obstrue la lumière.

Une insuffisance cardiaque secondaire à l'augmentation rapide de la pré charge peut survenir. Il est donc indispensable d'évaluer la fonction cardiaque en pré-TIPS.

L'« endoTIPSite » est une complication très rare, 1 à 2% des cas, prévenue par l'antibioprophylaxie en per procédure. Elle est définie par une bactériémie prolongée avec au moins 2 hémocultures positives au même germe à une semaine d'intervalle sans point d'appel mis en évidence [43].

Complications tardives propres au TIPS

Le dysfonctionnement du shunt est défini par une réduction d'au moins 50% de la lumière du shunt en angiographie ou par un gradient porto-systémique supérieur à 12mmHg [30]. Il est en lien avec une sténose ou plus rarement une thrombose, et est rapidement suspecté en cas de récurrence clinique, ascite ou hémorragie, ou sur les échographies de surveillance. Les critères échographiques de dysfonctionnement du TIPS sont une vitesse dans le tronc porte inférieure à 30cm/sec ou diminuant par rapport aux examens précédents, une vitesse dans le TIPS inférieure à 50cm/sec ou diminuant par rapport aux examens précédents, un aliasing intra shunt ou un gradient de vitesse > 2.5 en faveur d'une sténose intra shunt, une normalisation du sens du flux dans les branches portales alors qu'elles étaient devenues hépatofuges après le TIPS ou la réapparition de l'ascite. Avec l'avènement des prothèses couvertes, la dysfonction du shunt dans la première année est passée d'environ 50% avec les prothèses non couvertes, à environ

15% [30]. Le polytétrafluoroéthylène empêche l'hyperplasie pseudo-intimale du trajet intra parenchymateux ou l'hyperplasie intimale de la veine hépatique de drainage dans sa partie couverte par le shunt. Il a aussi une action anti-thrombotique. Mais il peut alors tout de même survenir une sténose au niveau de la veine hépatique de drainage dans la portion non couverte de la prothèse, zone d'intérêt où il faut rechercher une accélération du flux à l'échographie. Le traitement consiste à réaliser une nouvelle dilatation du stent si la sténose est dans la prothèse ou éventuellement à poser une nouvelle prothèse afin de mieux couvrir la veine hépatique de drainage. Il n'y a actuellement pas de preuve à l'efficacité d'un traitement anticoagulant en prophylaxie.

L'altération de la fonction hépatique est expliquée par le fait que le sang passe en grande partie dans le shunt et avec son débit important il attire le flux des branches portales intra hépatiques qui deviennent alors hépatofuges. Le sang est ainsi très peu filtré par le foie, responsable d'une baisse de ses fonctions bien documentée par la mesure de la clairance de l'indocyanine [44]. Cependant la plupart des séries montrent tout de même une amélioration du score de CHILD en raison de l'amélioration de l'ascite et de l'état nutritionnel grâce au TIPS. De la même manière qu'avec l'EH, l'amélioration de la perméabilité du shunt depuis l'utilisation de prothèses couvertes fait craindre une aggravation de la fonction hépatique mais l'efficacité clinique et la moindre nécessité de ré intervention prime dans la balance bénéfique risque [30].

L'hémolyse est une complication qui peut survenir tardivement et il faut savoir y penser devant une anémie sans extériorisation chez un patient avec un TIPS fonctionnel, elle a toutefois été constatée lors de l'utilisation de stents nus [45].

L'encéphalopathie hépatique est une complication fréquente qui survient principalement dans les premiers mois et qui tend à s'améliorer par la suite. Ce phénomène est décrit avec les stents nus [46] mais aussi avec les stents couverts [47]. Elle est due en partie au vol du flux sinusoidal mais aussi à l'altération de la fonction hépatique décrite précédemment [46].

II- ENCEPHALOPATHIE HEPATIQUE

1. Physiopathologie

L'encéphalopathie hépatique est un ensemble d'anomalies neuropsychiatriques qui peuvent exister chez les patients avec une hépatopathie, en l'absence de maladie neurologique autre sous-jacente. Elle peut survenir dans des situations cliniques différentes comme définies dans la classification de Ferenci : lors d'une hépatite aigüe sévère (EH de type A), lors de la présence d'anastomoses porto-caves (EH de type B) et lors d'une cirrhose avec ou sans anastomose porto-cave (EH de type C) [48]. Dans les 3 situations l'existence de l'EH est à bien prendre en compte pour la prise en charge. Dans le type A, c'est le principal facteur qui intervient dans la décision de réaliser une transplantation hépatique en super urgence sans laquelle le patient peut rapidement décéder en raison d'une hypertension intracrânienne majeure [49]. Dans le type B, elle peut être une indication à une reprise des anastomoses portocave telle qu'une réduction de TIPS ou à une prise en charge radiologique ou chirurgicale des anastomoses [50]. Dans le type C, la survenue du premier épisode d'EH est un tournant évolutif de la maladie ayant une signification pronostique péjorative avec une survie estimée à 42% à 1 an et 23% à 3ans en l'absence de transplantation hépatique [51].

Sur le plan physiopathologique, c'est l'insuffisance hépatique qui est en cause de manière prépondérante dans le type A, ce sont les anastomoses portocaves qui le sont dans le type B et les deux associées à parts variables dans le type C. Le foie est responsable de l'élimination de nombreuses substances toxiques dont certaines neurotoxiques. Ces substances affluent du tube digestif vers le foie à travers la veine porte pour y être éliminées. Lorsqu'il existe une insuffisance hépatique ou des anastomoses portocaves, spontanées ou artificielles (chirurgicale ou TIPS), les toxines affluent dans la circulation systémique et inondent le système nerveux central.

C'est un mécanisme complexe avec une étroite intrication de différents mécanismes qui agissent en synergie, parmi lesquels l'ammoniac joue un rôle clé mais il existe aussi des anomalies de transmission synaptique, une augmentation de la perméabilité de la barrière hématoencéphalique ou encore de l'inflammation.

L'ammoniac est le produit du catabolisme protidique. Il peut être d'origine endogène : rénale, musculaire et cérébrale, ou d'origine exogène : intestinale à partir des protides alimentaires ou du sang et de la désamination oxydative des acides aminés par les bactéries intestinales. Ces bactéries intestinales produisent aussi de l'ammoniac avec l'hydrolyse de l'urée via l'uréase. Chez le sujet sain, l'ammoniac est transformé au niveau du foie en urée selon le cycle de Krebs-Henseleit et éliminé par les reins. Ce catabolisme est alors altéré lorsqu'il existe une insuffisance hépatique ou shunté lorsqu'il existe des voies de dérivation portosystémiques, il en résulte la présence de quantité importante d'ammoniac dans le sang artériel puis dans le système nerveux central (SNC).

Les astrocytes sont les seules cellules du SNC à pouvoir métaboliser l'ammoniac par la transformation de l'acide alphacétoglutarique en acide glutaminique puis en glutamine via la glutamine synthase. Lorsqu'il y a une quantité importante d'ammoniac, l'astrocyte subit alors des modifications structurelles : un accroissement en taille et en nombre [52]. Une exposition chronique à l'ammoniac peut même provoquer des changements morphologiques au niveau des astrocytes, semblable à l'astrocytose de type 2 de la maladie d'Alzheimer. Mais il va aussi subir des modifications fonctionnelles car l'ammoniac, qui s'y accumule, a des propriétés osmotiques responsables d'un œdème astrocytaire important qui altère les fonctions mitochondriales. Cela conduit à un stress oxydatif avec production de dérivés réactifs de l'oxygène et de l'azote. L'œdème cérébral est d'ailleurs la modification structurelle la plus grave avec un retentissement clinique majeur notamment en cas d'hépatite aigue fulminante [53]. Cependant les lésions anatomiques sont généralement modérées permettant la réversibilité des symptômes dans la majorité des cas [54].

Selon l'hypothèse du cheval de Troie, la glutamine cytoplasmique en excès dans le plasma astrocytaire serait transportée dans les mitochondries et transformée en ammoniac et en glutamate conduisant aussi à la libération de dérivés réactifs de l'oxygène et de l'azote [55].

L'hyperammoniémie est aussi responsable d'une carence énergétique cérébrale par la déplétion en acide alphacétoglutarique, consommé pour former la glutamine, substrat du cycle de Krebs essentiel à l'oxydation du glucose. Elle est aussi responsable du défaut de décarboxylation oxydative de l'acide pyruvique, maillon clé du cycle de Krebs, et de la diminution des réserves d'adénosine triphosphate (ATP), la synthèse de glutamine à partir de l'ammoniac en nécessitant 8 molécules.

Les bactéries de la flore digestive produisent d'autres molécules neurotoxiques, telles que des phénols, des mercaptans ou des acides gras à chaînes courtes, qui vont potentialiser la toxicité de l'ammoniac [56].

Des anomalies de la transmission neurosynaptiques ont aussi été décrites dans la physiopathologie de l'EH. Elles sont soutenues par 4 hypothèses qui ne se suffisent pas à elles seules, elles sont donc probablement toutes intriquées pour provoquer les anomalies de transmission.

La première hypothèse est celle des faux neurotransmetteurs de Fisher et Baldessarini en 1971. L'hyperammoniémie induit une hypersécrétion de glucagon responsable d'un hyperinsulinisme qui provoque la captation des acides aminés branchés par les cellules musculaires. Il y a donc une augmentation sérique des acides aminés aromatiques qui traversent la barrière hémato-encéphalique (BHE). Une fois dans le SNC, ces acides aminés aromatiques, en grande quantité, sont préférentiellement transformés en faux neurotransmetteurs qui prennent la place de la noradrénaline et de la dopamine. Il en résulte alors une diminution de la neurotransmission catécholaminergique [57].

La deuxième hypothèse est celle de l'acide gamma-aminobutyrique (GABA) proposé par Schaefer en 1982. Le GABA, synthétisé à partir des protéines par les bactéries coliques est normalement éliminé par le foie. En cas d'insuffisance hépatique ou de voies de dérivation portosystémiques, il n'y a plus de catabolisme hépatique et le GABA en grande quantité plasmatique traverse la BHE et se fixe sur son récepteur. Il en résulte, via un afflux de chlore dans le neurone post-synaptique, une diminution de l'excitabilité neuronale post-synaptique et donc de la neurotransmission [58].

La troisième hypothèse est celle d'une substance « benzodiazépine-like » isolée dans le sang, dans le liquide céphalorachidien et dans le cerveau des patients en EH. Ces benzodiazépines endogènes sont fabriquées par les bactéries commensales digestives à partir des acides aminés alimentaires. La fixation à leurs récepteurs potentialiserait la neurotransmission GABAergique [59,60].

La quatrième hypothèse est une carence en glutamate au niveau cérébral secondaire à l'hyperammoniémie et sa transformation en glutamine. Principal neurotransmetteur exciteur, sa carence pourrait expliquer l'inhibition de la neurotransmission constatée lors de l'EH [61].

Au cours de l'insuffisance hépatique, il existe aussi une augmentation de la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique notamment aux substances en raison d'une modification du système de transport. Il existe une augmentation du transport des acides aminés neutres tandis qu'il y a une diminution de celui du glucose, des corps cétoniques et des acides aminés basiques. Ces anomalies ont été démontrées lors d'imageries cérébrales fonctionnelles mais en pratique clinique leurs conséquences ne sont pas connues [62].

Les travaux expérimentaux récents sont en faveur d'un rôle des bactéries pathogènes dans la survenue de l'EH. En effet l'infection bactérienne est connue comme facteur déclenchant d'encéphalopathie hépatique et une étude montre que sa résolution suffit à améliorer l'état neurologique malgré la persistance d'une hyperammonémie. Les cytokines pro-inflammatoires seraient impliquées dans des modifications de la diffusion de l'ammoniaque mais aussi dans une altération des systèmes de neurotransmission, en particulier l'expression de récepteurs aux benzodiazépines, et des modifications de la circulation sanguine cérébrale [63]. Une étude chez le rat a même montré que le simple fait de réaliser un shunt portocave induisait une inflammation systémique (augmentation de l'interleukine 6 (IL6), de l'activité de la cyclo-oxygénase (COX) et de l'oxyde nitrique (NO) synthase). La mise en place d'un traitement anti-inflammatoire réduisait l'activité de ces enzymes et améliorait l'état cognitif des rats en faveur que l'inflammation exacerbe les anomalies neuropsychiatriques induites par l'hyperammoniémie [64].

2. Formes cliniques et classification

L'encéphalopathie hépatique est caractérisée par une grande hétérogénéité des symptômes cliniques allant du simple trouble psychique au coma. Pour simplifier le diagnostic et l'évaluation de la gravité un consensus a élaboré la classification précédemment citée [48] avec

une sous-catégorie pour la gravité dans les groupes B et C. L'encéphalopathie hépatique peut ainsi être épisodique, persistante ou minime. L'encéphalopathie épisodique peut être précipitée ou spontanée et récurrente (à partir de 2 épisodes en 1 an). L'encéphalopathie persistante peut être modérée (grade 1), sévère (grade 2 à 4) ou traitement dépendante [48]. On distingue l'EH minime où l'état de conscience est normal mais les tests psychométriques sont anormaux de l'EH clinique. Au stade I, il existe une inversion du cycle nyctéméral, une fatigue, des troubles de la personnalité tels que des troubles de la concentration, une confusion minime ou une irritabilité. Cliniquement cela s'exprime par une apraxie et un tremblement des extrémités. Au stade II, il existe un état de léthargie avec des comportements inappropriés, une désorientation et une amnésie. Cliniquement on retrouve un flapping, une diminution des réflexes et une dysarthrie. Au stade III, il existe une somnolence avec une confusion, une agressivité et des troubles majeurs de la communication. A l'examen clinique on retrouve le flapping mais avec une augmentation des réflexes et le signe de Babinski. Puis au stade IV le patient est en coma avec à l'examen clinique une décérébration avec une rigidité [54].

3.Diagnostic

Le diagnostic d'encéphalopathie hépatique repose sur un ensemble de signes neuropsychologiques et une maladie chronique du foie sous-jacente fréquemment une cirrhose mais cela peut être aussi des shunts porto-systémiques spontanés ou artificiels. L'interrogatoire et l'examen clinique sont donc essentiels en première étape. Aucun examen complémentaire n'est spécifique de l'origine hépatique de l'encéphalopathie. Cependant l'ammoniémie est presque toujours augmentée sans qu'il y ait de relation linéaire entre sa concentration et la sévérité de l'EH. L'électroencéphalogramme (EEG) montre des signes d'encéphalopathie métabolique mais n'a pas d'intérêt pour le diagnostic spécifique d'EH. Il peut permettre d'éliminer des crises convulsives infra-cliniques. Le scanner cérébral élimine d'autre cause d'anomalie neurologique mais il n'est pas systématique. La mesure des potentiels évoqués endogènes est un bon marqueur de la gravité de l'EH utile pour juger de l'évolution et de l'efficacité des traitements mais cette technique chère et longue n'est pas utilisée en pratique clinique. A l'imagerie par résonance magnétique (IRM) il existe chez les patients cirrhotiques avec une EH, même minime, une augmentation du signal de manière symétrique au niveau du pallidum sur les images pondérées en T1. Cette hyper intensité se majore plus l'insuffisance hépatique est profonde et régresse après transplantation hépatique [65]. La spectroscopie par

résonance magnétique peut mettre en évidence une élévation du pic glutamine/glutamate couplée à une diminution du signal choline et myo-inositol. Cependant cette technique nécessite une standardisation ce qui n'est pas réalisable dans tous les centres et donc elle n'est pas utilisée en routine.

Concernant l'EH minime il est nécessaire de réaliser des tests psychométriques : tests de connexion de symboles, d'attention et de précision qui évaluent le ralentissement psychomoteur, le déficit attentionnel et l'atteinte des fonctions exécutives. Les résultats sont exprimés en nombre de déviations standard par rapport à une population appariée sur l'âge et le niveau d'éducation. La réalisation de ces tests n'est pas facile en pratique en raison du temps qu'ils nécessitent (au minimum 30 minutes).

4. Prise en charge

Il faut tout d'abord traiter le ou les facteurs précipitants de l'EH car cela peut suffire à amender l'encéphalopathie hépatique [54]. Ensuite s'il persiste une EH ou s'il n'y a pas de facteur identifié il faut mettre en place un traitement spécifique.

Les traitements spécifiques agissent sur les différents axes physiopathologiques détaillés ci-dessus. Ainsi on retrouve des traitements visant à diminuer la production intestinale d'ammoniac. Les disaccharides non absorbables tels que le lactulose et le lactitol diminuent le pH de la lumière colique permettant une diminution de l'absorption d'ammoniac. Ils ont aussi un effet accélérateur de transit permettant d'augmenter l'excrétion azotée fécale [66]. Il est aussi prouvé que dans l'EH minime, le lactulose améliore les résultats des tests psychométriques [67].

En deuxième intention, il peut être utilisé des antibiotiques avec une action ciblée sur les bactéries protéolytiques riches en uréase tels que la néomycine, la vancomycine, le métronidazole et plus récemment la rifaximine. La rifaximine est efficace [66] notamment en cas d'épisodes récurrents [68] mais c'est un traitement coûteux.

Sur le plan nutritionnel, la balance entre un régime pauvre en protéides afin de diminuer l'apport en acides aminés précurseurs de l'ammoniac et un régime riche en protéides afin de favoriser la transformation de l'ammoniac en glutamine au niveau musculaire est plutôt en faveur du régime riche en protéides. Il est recommandé au moins 1,2g/kg d'apport journalier [69]. Il faut éviter les

périodes de jeûne de plus de 6h afin de ne pas fabriquer de glucose à partir des acides aminés alors source d'ammoniac. Il est même conseillé une collation tardive le soir faite de glucides lents qui diminueraient la fréquence et la sévérité des épisodes d'EH. Dans le même objectif de favoriser l'élimination de l'ammoniac, l'apport de L-ornithine-L-aspartate (LOLA) favorisera la transformation de l'ammoniac en urée et en glutamine et serait aussi efficace que le lactulose [70]. Il en est de même pour l'apport de L-carnitine qui en favorisant la production d'urée améliore les tests psychométriques chez les patients avec une encéphalopathie sévère [71]. La supplémentation en zinc en cas de carence a des effets débattus mais la carence semble raisonnable à dépister en raison de la fréquence des carences chez les patients cirrhotiques dénutris et de la simplicité de la prise en charge [54].

Le flumazenil a un effet seulement transitoire sur l'amélioration neurologique.

Le système MARS (Molecular Adsorbents Recirculating System) semble efficace dans certaines situations.

La transplantation hépatique (TH) est le traitement le plus radical mais qu'il faudra envisager rapidement lors d'une encéphalopathie de type A. Concernant l'EH de type C, la décision de TH est plus délicate en raison de potentiels déficits neurologiques irréversibles secondaires aux épisodes répétés d'EH [72].

III- ENCEPHALOPATHIE SECONDAIRE AU TIPS

1. Fréquence de survenue

Après la mise en place d'un TIPS avec un stent nu, la survenue d'EH est d'environ 30% [46,73]. L'étude de Sanyal en 1994 était la première étude prospective randomisée contrôlée à étudier la survenue d'EH après le TIPS chez des patients avec une rupture de varices œsophagiennes. Le risque d'EH chez les patients sans antécédent d'EH était seulement de 12% ce qui n'était pas significativement différent de l'incidence d'EH dans le groupe contrôle bénéficiant d'une sclérothérapie. Ceci souligne deux éléments importants : le rôle du TIPS dans la survenue de l'EH est indéniable mais qu'il y a aussi d'autres facteurs qui entrent en jeu dans la pathogénèse et qu'il faut être vigilant concernant les incidences d'EH post TIPS rapportées dans les études qui excluent les patients avec un antécédent d'EH sous estimant alors le risque réel d'EH.

Depuis les années 2000, l'utilisation de prothèses couvertes a fait craindre l'augmentation du risque d'EH en raison de la réduction du taux de thrombose. La dysfonction progressive des stents nus protège théoriquement de l'encéphalopathie hépatique. Mais en réalité il n'y a pas de différence significative sur la survenue d'EH et des études montrent même une incidence moindre d'EH avec les stents couverts [74].

Les incidences d'EH post TIPS rapportées dans les études sont cependant variables.

Dans les études prospectives la survenue d'EH clinique est aux alentours de 20-25% à 1 an [30,75] et de 33% à 2 ans [74].

Dans les études rétrospectives, ces chiffres augmentent avec environ 30-40% d'EH mais à moins d'un an, probablement en raison de la difficulté à récupérer des données fiables sur un suivi plus long [31,76–79]. L'équipe de Routhu, dans une étude rétrospective de 678 patients, mettait en évidence une différence d'incidence d'EH en fonction de l'étiologie de l'hypertension portale avec seulement 5% d'EH chez les patients avec une HTP non cirrhotique ou vasculaire tandis que 64% des patients avec une cirrhose virale et 65% des patients avec une cirrhose éthylique développaient une EH [76]. Cette étude excluait les patients avec un antécédent d'EH, sous estimant encore probablement le risque.

Tous ces chiffres concernent l'EH clinique. L'équipe de Masson en 2008 montre que l'EH minime après le TIPS survient chez 49% des patients, incidence similaire à ceux sur liste d'attente de transplantation hépatique [77].

2. Facteurs favorisants

Les facteurs de risque d'EH post TIPS indépendants, les plus fréquemment rapportés comme étant significatifs dans les études sont l'antécédent d'EH, l'âge et le score de CHILD [46,47,50,74,76,77,79–82].

L'antécédent d'EH est un robuste facteur prédictif de l'EH post TIPS. Quasiment à chaque fois qu'il a été analysé, il s'est avéré être un facteur de risque indépendant significatif. La méta-analyse de Bai, qui inclue 30 études, montre que l'antécédent d'EH est un facteur de risque d'EH post TIPS avec un odds ratio à 3.07 et un intervalle de confiance à 95% compris entre 1.75 et 5.40 [47].

L'âge avancé est aussi un bon facteur prédictif d'EH. Ceci peut être expliqué par le fait que le cerveau âgé est probablement plus susceptible aux effets néfastes des substances neurotoxiques, telles que l'ammonium, impliquées dans la pathogénèse de l'EH [83].

Le score de CHILD est, suivant les études, soit un facteur protecteur lorsqu'il est A ou B (< 10), soit un facteur de risque lorsqu'il est C (≥ 10). Il est facile de comprendre que les patients avec une fonction hépatique altérée sont plus susceptibles de présenter une EH après la mise en place d'un TIPS. Plus la fonction hépatique se dégradera, plus il y aura de substances toxiques au niveau systémique et donc cérébral [47].

D'autres facteurs prédictifs ont été identifiés mais les résultats peuvent être discordants en fonction des études.

L'origine de la cirrhose, alcoolique ou non, est un facteur de risque débattu. Pour Somberg, avoir une cirrhose non alcoolique est un facteur de risque indépendant d'EH [73] tandis qu'il ne l'est pas pour Nolte [81]. Tandis que Routhu en 2017 montre que, dans son étude, 65% des patients avec une cirrhose alcoolique développent une EH après le TIPS. Il évoque alors

l'éventualité de l'absence de sevrage qui peut être responsable à la fois de l'aggravation de la fonction hépatique et de dommages cérébraux [76].

Le sexe, masculin ou féminin, n'est pas un bon facteur prédictif. Certaines études retrouvent que le sexe féminin est plus à risque [73] tandis que pour d'autres c'est le sexe masculin [82].

L'hypo albuminémie est aussi un facteur de risque débattu car pour certains c'est un facteur de risque indépendant [50,73] et pour d'autres ça ne l'est pas [80]. Il est étudié dans peu d'études et sans définition claire du seuil en deçà duquel c'est un risque.

La fonction rénale altérée, évaluée par la créatininémie, a été identifiée comme étant un facteur de risque indépendant d'EH [50,76]. Ainsi bien que la créatininémie ne soit pas un bon reflet de la fonction rénale des patients cirrhotiques, elle semble être prédictive de la survenue d'EH après un TIPS.

L'indication, ascite réfractaire ou varices œsophagiennes (VO) hémorragiques, n'est pas un facteur prédictif indépendant d'EH post TIPS constant [74,76,77,79,82]. Il est cependant évoqué, dans certaines études, que l'ascite réfractaire est un facteur de risque d'EH post TIPS expliqué par le fait que les patients ayant une cirrhose compliquée d'ascite réfractaire ont des lésions hépatiques plus importantes que les patients ayant une rupture de VO qui peut être due à une hypertension portale non cirrhotique [76,84].

Le diabète est, pour Routhu, un facteur prédictif indépendant d'EH post TIPS. Il explique que la réduction des fonctions psychomotrices, le niveau d'attention plus bas et les troubles de la mémoire dus au diabète expliqueraient la vulnérabilité de ces patients à contracter une EH après la mise en place d'un TIPS [76].

Les données hémodynamiques telles que le gradient porto cave après la mise en place du TIPS semblent influencer la survenue d'EH [74,74]. Le gradient n'est cependant pas un facteur prédictif indépendant car il est retrouvé non significatif dans plusieurs études [46,74,77,79,82]. De même, Nolte montre que la chute du gradient de plus de 50% après le TIPS n'est pas un facteur de risque significatif en analyse univariée [81].

La perte du flux portal par thrombose ou en raison d'un flux hépatofuge a été évoquée comme étant un facteur protecteur d'EH chronique post TIPS malgré une insuffisance hépatique sévère

souvent associée. L'hypothèse de Hassoun était que, chez les patients qui avaient déjà perdu leur flux porte, le TIPS ne provoquait pas de modifications hémodynamiques au niveau hépatique ni d'aggravation de la fonction hépatique et que leur cerveau était déjà probablement protégé de l'EH par une adaptation progressive aux neurotoxines [83].

3. Relation avec le diamètre du TIPS

Le diamètre du shunt est mis en cause dans l'EH survenant après le TIPS depuis la réalisation des shunts portocaves chirurgicaux. Il avait été créé initialement un shunt chirurgical sélectif spléno-rénal distal mais il n'était pas efficace chez les patients cirrhotiques chez qui le flux portal diminuait progressivement avec le temps [85]. En 1994, Sarfeh avait donc réalisé des shunts partiels à l'aide de prothèses de plus petit diamètre (8mm) qui permettaient de maintenir un flux portal hépatopète tout en empêchant l'apparition de collatérales. Tandis que les shunts totaux étaient réalisés avec des prothèses de 12mm ou plus. La variation de diamètre de la prothèse avait un impact direct sur la direction du flux dans le tronc porte. C'était plus l'effet sur le sens du flux que l'effet sur la pression portale qui été rapporté comme ayant un impact sur la survenue d'EH post opératoire [86].

Lors de la création du TIPS, la survenue d'EH au décours, bien que moins fréquente, était toujours une complication invalidante. Rössle en 1994 publie un article concernant 100 patients ayant bénéficié d'un TIPS entre 1990 et 1992, c'est alors que la notion de diamètre est de nouveau introduite comme ayant un impact sur la survenue d'EH post TIPS. Les patients sans EH avaient tendance à avoir des prothèses de plus petit diamètre [26].

Plusieurs études se sont intéressées à regarder si le diamètre du shunt était un facteur prédictif indépendant d'EH, elles n'étaient pas en faveur [81,82].

Les études qui comparent directement la survenue d'EH avec des prothèses de 8 ou 10 mm montrent que l'incidence est moindre avec les prothèses de 8mm [87]. Le problème qui se présente est de pouvoir maintenir une perméabilité satisfaisante et donc une efficacité clinique

tout en diminuant la taille du shunt [88]. En effet le gradient portocave doit être inférieur à 12mmHg au décours du TIPS afin d'éviter une récurrence hémorragique mais cette chute de gradient est associée à un risque plus élevé d'EH d'où la difficulté de trouver un équilibre entre les bénéfices et les risques du TIPS [89].

Une des techniques utilisées afin de réduire le diamètre du TIPS tout en essayant de maintenir une perméabilité correcte était de dilater les prothèses en dessous de leur diamètre nominal. Cette technique montrait un effet sur l'EH post TIPS [90]. Le problème était son efficacité à long terme car les prothèses, faites en Nitinol recouvert de PTFE, retrouvent leurs diamètres nominaux en quelques mois du fait de la mémoire de forme du Nitinol [91].

Par ailleurs le fait de pouvoir traiter l'EH post TIPS chronique en diminuant la taille du shunt par l'interposition d'une nouvelle prothèse dans le TIPS souligne encore une fois que le diamètre du shunt est en lien avec l'incidence de l'EH post TIPS [50].

Partie 2 : Evaluation de la survenue d'encéphalopathie hépatique après mise en place d'un TIPS contraint en comparaison avec un TIPS non contraint.

I. Introduction :

L'hypertension portale (HTP) se définit par une élévation du gradient de pression entre le tronc porte et la veine cave inférieure au-delà de 5 mmHg et/ou par une augmentation de la pression portale au-delà de 15 mmHg [92]. Cette élévation de gradient est secondaire à un obstacle au passage du sang entre le tronc porte et la veine cave inférieure, obstacle situé le plus fréquemment en intrahépatique au niveau sinusoidal comme dans la cirrhose mais il peut être aussi pré-sinusoidal comme dans les maladies vasculaires porto-sinusoidales ou post-sinusoidal comme dans les maladies thrombotiques telles que le syndrome de Budd-Chiari [93]. Les complications de l'HTP sont principalement l'ascite, les varices œsophagiennes et l'hydrothorax responsables d'une morbi-mortalité élevée [94–96].

L'anastomose porto-systémique intra hépatique transjugulaire (TIPS), qui consiste en la création d'un canal entre une veine hépatique et une branche portale, est un traitement usuel des complications de l'HTP en permettant de lever l'obstacle responsable de cette HTP. Il a remplacé, depuis sa conception en 1969, par l'équipe de Rösch [3], le traitement chirurgical de l'HTP par dérivation porto cave en raison de sa morbi-mortalité trop importante [1].

Le TIPS est un traitement efficace pour la prise en charge des varices œsophagiennes hémorragiques [97,98] et de l'ascite réfractaire [99]. Il est aussi efficace pour la prise en charge de l'hydrothorax [100], du syndrome de Budd-Chiari [101] et de la thrombose porte dans la cirrhose [102]. Les principales limites du TIPS sont sa perméabilité, à court et long terme, et la survenue d'encéphalopathie hépatique (EH). Depuis les années 2000, l'utilisation de prothèses couvertes de polytétrafluoroéthylène a permis d'améliorer la perméabilité et l'efficacité du TIPS [17,30]. Cependant la survenue d'EH reste importante allant, selon les études, de 21% à 53% à 1 an [16,30,47,74,103,104] et il n'existe actuellement pas de traitement prophylactique efficace [105]. Dans l'objectif de diminuer ce risque, il est tenté de réaliser des shunts de petit diamètre, suffisant pour réduire la pression portale sans toutefois créer un shunt trop important responsable d'EH [87,89]. Pour cela, des équipes ont sous dilaté les prothèses couvertes de 10mm de diamètre [90] mais il existe une dilatation passive du shunt jusqu'à leur diamètre nominal en quelques mois [91]. Il a donc été imaginé d'utiliser des stents nus pour contraindre

les prothèses couvertes sous dilatées permettant ainsi de calibrer le diamètre du shunt et d'empêcher sa dilatation passive.

Le but de notre étude était de comparer la survenue d'EH chez les patients traités par stents non contraints par rapport à ceux traités par stents contraints pour le traitement des complications de l'hypertension portale.

II. Matériel et méthode

Il s'agit d'une étude rétrospective monocentrique comparant 2 types de procédure de radiologie interventionnelle : un TIPS avec un stent contraint versus un TIPS avec un stent non contraint.

1. Population :

Les critères d'inclusion étaient : avoir bénéficié d'un TIPS au centre hospitalier de Tours entre janvier 2014 et avril 2017 pour le traitement d'une complication de l'hypertension portale et être majeur.

Les critères d'exclusion étaient : avoir une HTP non cirrhotique, avoir bénéficié d'un early-TIPS ou d'un TIPS de sauvetage pour une hémorragie digestive par rupture de varices œsophagiennes, ou ne pas avoir bénéficié d'au moins une consultation de suivi à Tours ou dans un autre centre médical.

Les patients des deux groupes avaient bénéficié d'une échographie hépatique pour évaluer la faisabilité de la procédure et rechercher une contre-indication (carcinome hépato-cellulaire) suivie d'un bilan biologique et d'une échographie cardiaque trans-thoracique (ETT) afin de rechercher une contre-indication (hypertension artérielle pulmonaire, insuffisance cardiaque). Ils avaient tous reçu une information éclairée concernant la procédure et donné leur consentement.

Les critères de sortie de l'étude étaient : une transplantation hépatique, une reprise du TIPS avec une dilatation du shunt supérieur au diamètre initial du shunt, une perte de vue du patient ou un décès.

2. Déroulement du TIPS

L'intervention se déroulait sous anesthésie générale au bloc opératoire sous contrôle scopique et échographique.

Tous les patients recevaient une antibioprophylaxie 1h avant le geste par 1g de céfazoline ou 1g d'érythromycine si allergie connue à la pénicilline.

Après ponction de la veine jugulaire interne, droite de préférence, selon la technique de Seldinger, le cathéter était ensuite placé dans la veine sus-hépatique droite.

On réalisait une ponction de la branche portale droite en intrahépatique sous contrôle échographique à l'aide de l'aiguille de Ross modifiée (Cook®). Une fois dans le tronc porte on mesurait la pression portale et la pression veineuse centrale à l'aide de l'introducteur veineux positionné dans l'oreillette : cela permettait de calculer le gradient porto-cave. On réalisait ensuite une portographie. S'il existait de grosses voies de dérivation elles étaient embolisées à l'aide de plugs ou de coils. S'il existait une thrombopénie sévère (plaquettes < 100G/L) ou une splénomégalie (rate > 12cm), il pouvait être réalisé une embolisation splénique partielle en cathétérisant l'artère fémorale puis en injectant dans l'artère splénique 1 à 2 flacons d'embosphères® 900-1200µm.

On dilatait le trajet intrahépatique à l'aide d'un ballon de 5mm pour les TIPS contraints et de 8 mm pour les TIPS non contraints puis on mettait en place les stents avec :

-dans le cas du stent non contraint : une prothèse couverte auto expansible de type Viatorr® Gore, de 10 mm de diamètre,

-dans le cas du stent contraint : un stent nu expandable type stent de Palmaz® Genesis (Cordis®) puis à l'intérieur de ce stent était mise en place une prothèse couverte auto expansible de type Viatorr® de 10mm de diamètre, l'ensemble étant calibré avec différents ballons de dilatation de 5 à 10mm de façon à obtenir un gradient porto-cave < 12 mmHg.

La longueur des stents était déterminée à l'aide d'un cathéter bagué qui permettait de mesurer la distance entre le mur portal et l'ostium cave de la veine hépatique.

Une fois la prothèse en place, on mesurait à nouveau le gradient de pression porto-cave et on réalisait une nouvelle portographie.

3. Suivi

Suite à la procédure, les patients étaient hospitalisés 5 jours avec un bilan biologique tous les

deux jours ainsi que des échographies de contrôle de la perméabilité du TIPS à J1 et J5.

Les patients étaient ensuite suivis en consultation par un hépatologue tous les 3 mois pendant un an avec un bilan biologique et une échographie doppler hépatique à chaque consultation.

Lorsque le patient était adressé par un autre centre hospitalier, le suivi était réalisé par l'hépatogastro-entérologue du centre initial selon les mêmes modalités.

4. Recueil des données

Une analyse rétrospective des données était réalisée à partir du dossier informatique des patients. Les données démographiques, la cause de l'HTP, le score de CHILD-PUGH, l'indication du TIPS, la créatininémie, l'albuminémie, les antécédents d'EH et la présence d'un diabète étaient recueillis. Après le TIPS, au cours des consultations de suivi, les éléments suivants étaient recueillis : la survenue d'une récurrence clinique définie par une hémorragie nécessitant une endoscopie digestive haute ou par la récurrence d'un épanchement péritonéal ou pleural nécessitant une ponction évacuatrice, la survenue d'une EH dont la gravité était renseignée selon la classification de West Haven, la perméabilité à l'échographie ou à l'angiographie si suspicion d'une sténose et la mortalité.

5. Analyses statistiques

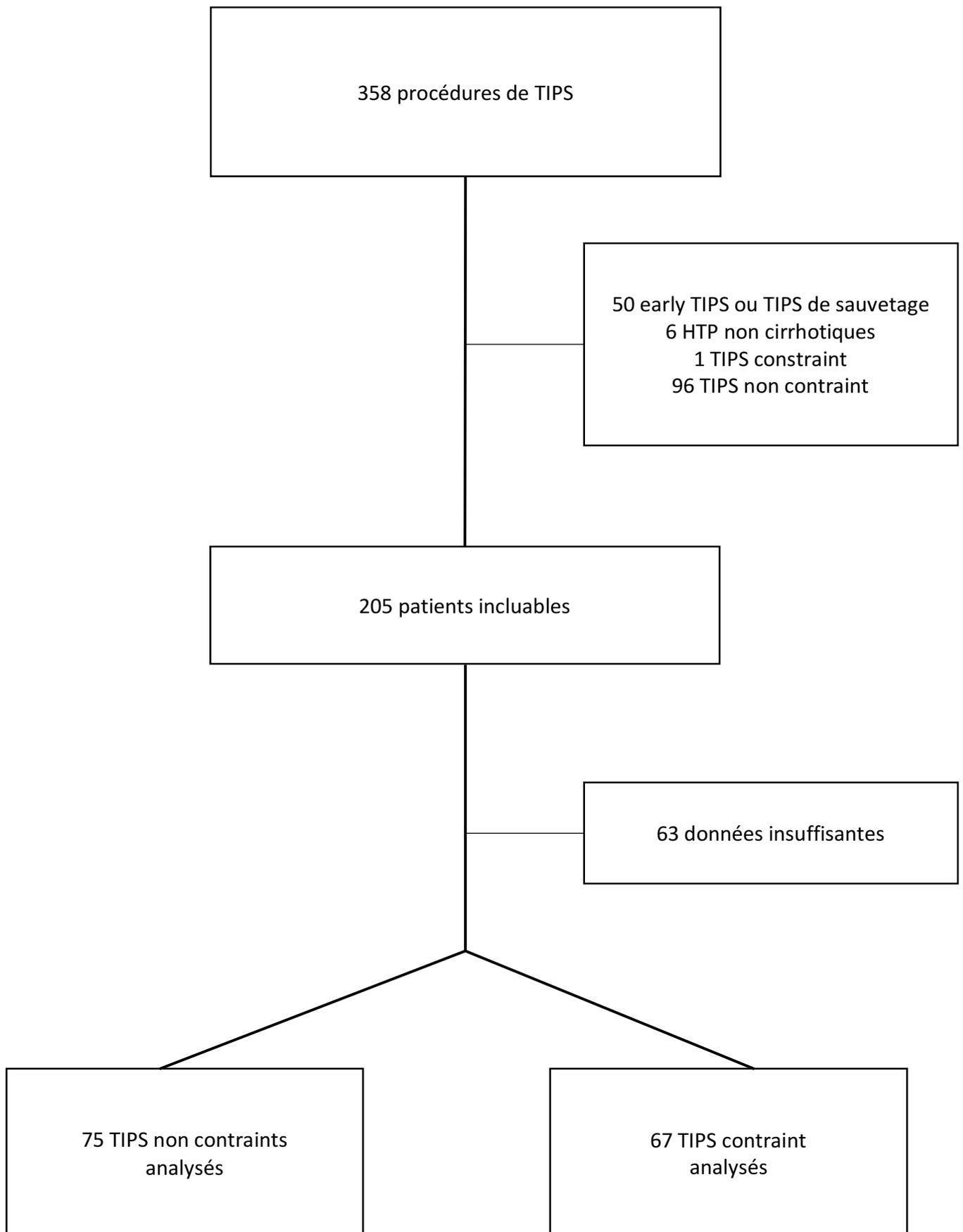
Les variables quantitatives étaient comparées avec le Student's *t*-test. Les résultats étaient exprimés en moyenne. Des courbes de Kaplan-Meier et le test de log-rank étaient utilisés pour comparer les survies sans EH, sans rechute clinique, sans sténose ou thrombose et la mortalité. Une valeur de *p* inférieure à 0.05 était considérée comme statistiquement significative. Les statistiques ont été réalisées avec les logiciels RStudio (Version 1.1.442 – © 2009-2018) et BiostaTGV.

III. Résultats

Entre janvier 2014 et aout 2015, 166 patients ont bénéficié d'un TIPS, 165 d'un TIPS non contraint et 1 d'un TIPS contraint pour le traitement d'une complication de l'HTP. 39 patients ont été exclus car l'indication était un early-TIPS ou un TIPS de sauvetage, 5 patients avaient une HTP non cirrhotique et 46 patients ont été exclus car toutes les données de suivi n'ont pas pu être recueillies. Ce groupe de patient représente le groupe TIPS non contraint, le patient avec le TIPS contraint a donc été exclu.

Entre septembre 2015 et avril 2017, 192 patients ont bénéficié d'un TIPS, 96 d'un TIPS contraint et 96 d'un TIPS non contraint pour le traitement d'une complication de l'HTP. 11 patients ont été exclus car l'indication était un early-TIPS ou un TIPS de sauvetage, 1 patient avait une HTP non cirrhotique et 17 patients ont été exclus car toutes les données de suivi n'ont pu être recueillies. Ce groupe de patient représente le groupe TIPS contraint, les 96 patients avec le TIPS non contraint ont donc été exclu.

Figure 1. Flow chart



1. Comparabilité des groupes

On ne mettait pas en évidence de différence (au risque alpha de 5%) entre les patients des 2 groupes concernant l'âge ($p=0.181$), le sexe ($p=0.963$), le score de CHILD-PUGH ($p=0.702$), la créatinémie ($p=0.129$), l'antécédent (ATCD) d'EH ($p=0.456$), la présence d'un diabète ($p=0.950$) et les étiologies de la cirrhose : alcool ($p=0.132$), dysmétabolique ($p=0.727$), hépatite B (VHB) ($p=0.665$), hépatite C (VHC) ($p=0.428$), biliaire primitive ($p=0.321$), cryptogénique ($p=0.507$), auto-immune ($p=0.159$). Il existait une différence entre les 2 groupes concernant l'albuminémie avec un taux moyen de 34g/l dans le groupe TIPS contraint et de 32g/l dans le groupe TIPS non contraint, $p=0.015$. Les données sont résumées dans le tableau 1.

Concernant la procédure, une embolisation splénique a été associée au TIPS chez 11 patients dans le groupe TIPS contraint et chez 9 patients dans le groupe TIPS non contraint ($p=0.457$).

Concernant les traitements reçus après la mise en place du TIPS, les patients traités par lactulose étaient au nombre de 43 patients dans le groupe TIPS contraint et de 36 dans le groupe TIPS non contraint ($p=0,053$). Les patients traités par rifaximine étaient au nombre de 22 dans le groupe TIPS contraint et 9 dans le groupe TIPS non contraint, enfin 13 patients dans le groupe TIPS non contraint ont été inclus dans le protocole « PRPET » ($p=0.087$).

Le protocole « PRPET » est une étude multicentrique en cours menée par le Professeur Bureau qui compare après la mise en place d'un TIPS, soit un placebo, soit un traitement par rifaximine, en aveugle, dans la prévention de l'EH. L'étude n'étant pas terminée nous n'avons pas pu lever l'aveugle sur le traitement reçu par nos patients. Nous avons donc considéré que la moitié avait reçu le placebo et l'autre moitié la rifaximine, la randomisation dans cette étude étant faite en 1 :1.

Tableau 1

	TIPS contraint	TIPS non contraint	
Nombre de patients	67	75	
Age (ans)	62	60	p= 0.181
Sexe M/F	48/19	54/21	p= 0.963
CHILD-PUGH	8	8	p= 0.702
Créatinine umol/L	85	77	p= 0.129
ATCD EH	15	13	p= 0.456
Albuminémie g/L	34	32	p= 0.015
Diabète	22	25	p= 0.950
Etiologie HTP			
Cirrhose éthylique	56	69	p= 0.132
Cirrhose métabolique	11	14	p= 0.727
Cirrhose VHC	7	6	p= 0.428
Cirrhose VHB	2	1	p= 0.665
Cirrhose auto-immune	2	0	p= 0.159
Cirrhose biliaire Itive	0	1	p= 0.321
Cryptogénique	2	1	p= 0.507

2. Critère de jugement principal

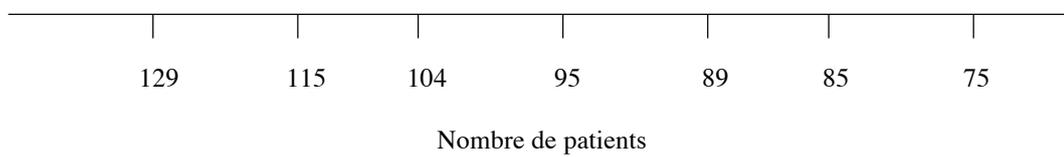
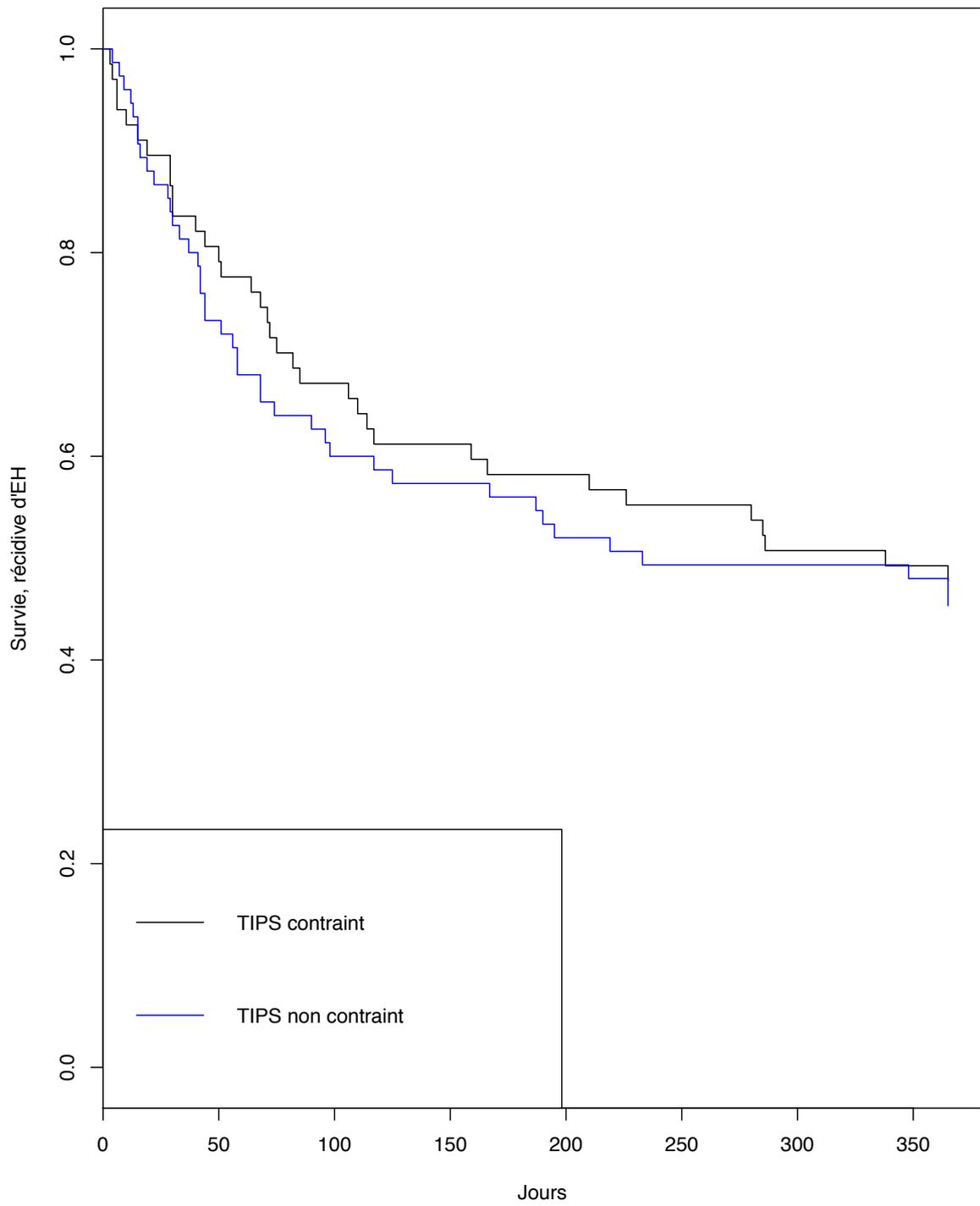
La survenue d'EH dans le groupe TIPS contraint était de 32.8% à 3 mois et dans le groupe TIPS non contraint 37.3% à 3 mois.

La survenue d'EH dans le groupe TIPS contraint était de 50.7% à 1 an et dans le groupe TIPS non contraint 52% à 1 an.

La comparaison des 2 courbes de survie sans EH, par analyse de Logrank, ne montre pas de différence au risque alpha défini $p=0,679$ (Figure 2).

Figure 2

Comparaison des TIPS sur la récidence d'EH



3. Critères de jugement secondaires

La survenue d'une thrombose ou d'une sténose était de 17.9% à 1 an dans le groupe TIPS contraint et de 5.3% à 1 an dans le groupe TIPS non contraint.

La comparaison des 2 courbes de survie sans sténose ou thrombose, par analyse de Logrank, montre une différence significative entre les 2 groupes ($p=0.016$) avec moins de dysfonctionnement dans le groupe TIPS non contraint (figure 3).

Dans le groupe TIPS contraint, chez les 11 patients avec un dysfonctionnement du TIPS, 4 dysfonctions ont été diagnostiquées sur l'échographie de surveillance de la perméabilité et 7 dysfonctions ont été diagnostiquées sur l'échographie ou directement lors de l'angiographie réalisées en raison de la persistance d'ascite et de manière fortuite lors d'un cathétérisme du TIPS à la recherche d'une cause de décompensation pulmonaire chez un patient. Chez ces patients, le calibre du TIPS contraint était de 8mm chez 5 patients, de 7mm chez 5 patients et de 6 mm chez 1 patient.

Le diamètre moyen du shunt dans le groupe TIPS contraint était de 8mm avec une répartition suivante : 1 TIPS de 5mm de diamètre (pas de thrombose), 2 de 6mm (1 thrombose), 28 de 7mm (5 thromboses), 34 de 8mm (5 thromboses), 1 de 9mm (pas de thrombose), et 1 de 10mm (pas de thrombose).

La récurrence clinique était de 22.4% à 1 an dans le groupe TIPS contraint et de 13.3% à 1 an dans le groupe TIPS non contraint. La comparaison des 2 courbes de survie sans récurrence clinique, par analyse de Logrank, ne montre pas de différence au risque alpha défini, $p=0,196$ (figure 4).

Chez les 15 patients avec un TIPS contraint ayant présenté une rechute clinique, 5 patients ne présentaient pas de dysfonction du TIPS. Chez les 11 patients avec un TIPS non contraint ayant présenté une rechute clinique, 8 patients ne présentaient pas de dysfonction du TIPS.

Chez les patients ayant eu de l'EH après la mise en place du TIPS, le nombre d'épisodes d'EH était en moyenne de 2 dans le groupe TIPS contraint et de 2 dans le groupe TIPS non contraint, $p=0.701$. Le nombre d'EH spontanée était en moyenne de 1 épisode dans le groupe TIPS contraint et de 1 épisode dans le groupe TIPS non contraint, $p=0.466$.

La gravité des épisodes d'EH, selon la classification de West Haven, était en moyenne de stade II dans le groupe TIPS contraint et de stade II dans le groupe TIPS non contraint, $p=0.686$.

Sur les 30 patients avec un TIPS contraint ayant présenté un EH, 18 patients ont nécessité une hospitalisation en moyenne à 1 reprise. Sur les 41 patients avec un TIPS non contraint ayant présenté un EH, 21 ont nécessité une hospitalisation en moyenne à 1 reprise.

Le nombre de jours d'hospitalisation dû à l'EH était en moyenne de 10 jours dans le groupe TIPS contraint et de 13 jours dans le groupe TIPS non contraint, $p=0.533$.

Le gradient porto-cave avant la mise en place du TIPS était en moyenne de 14mmHg dans le groupe TIPS contraint et de 15mmHg dans le groupe TIPS non contraint, $p=0.091$.

Le gradient porto-cave après la mise en place du TIPS était en moyenne de 7mmHg dans le groupe TIPS contraint et de 6mmHg dans le groupe TIPS non contraint, $p=0.174$.

La chute du gradient était de 49% dans le groupe TIPS contraint et de 58% dans le groupe TIPS non contraint, $p=0.011$.

Le taux de mortalité à 1 an était de 7.5% dans le groupe TIPS contraint et de 9.3% dans le groupe TIPS non contraint. La comparaison des 2 courbes de survie, par analyse de Logrank, ne montre pas de différence au risque alpha défini, $p=0.518$ (Figure 5).

Les résultats sont résumés dans le tableau 2.

Figure 3

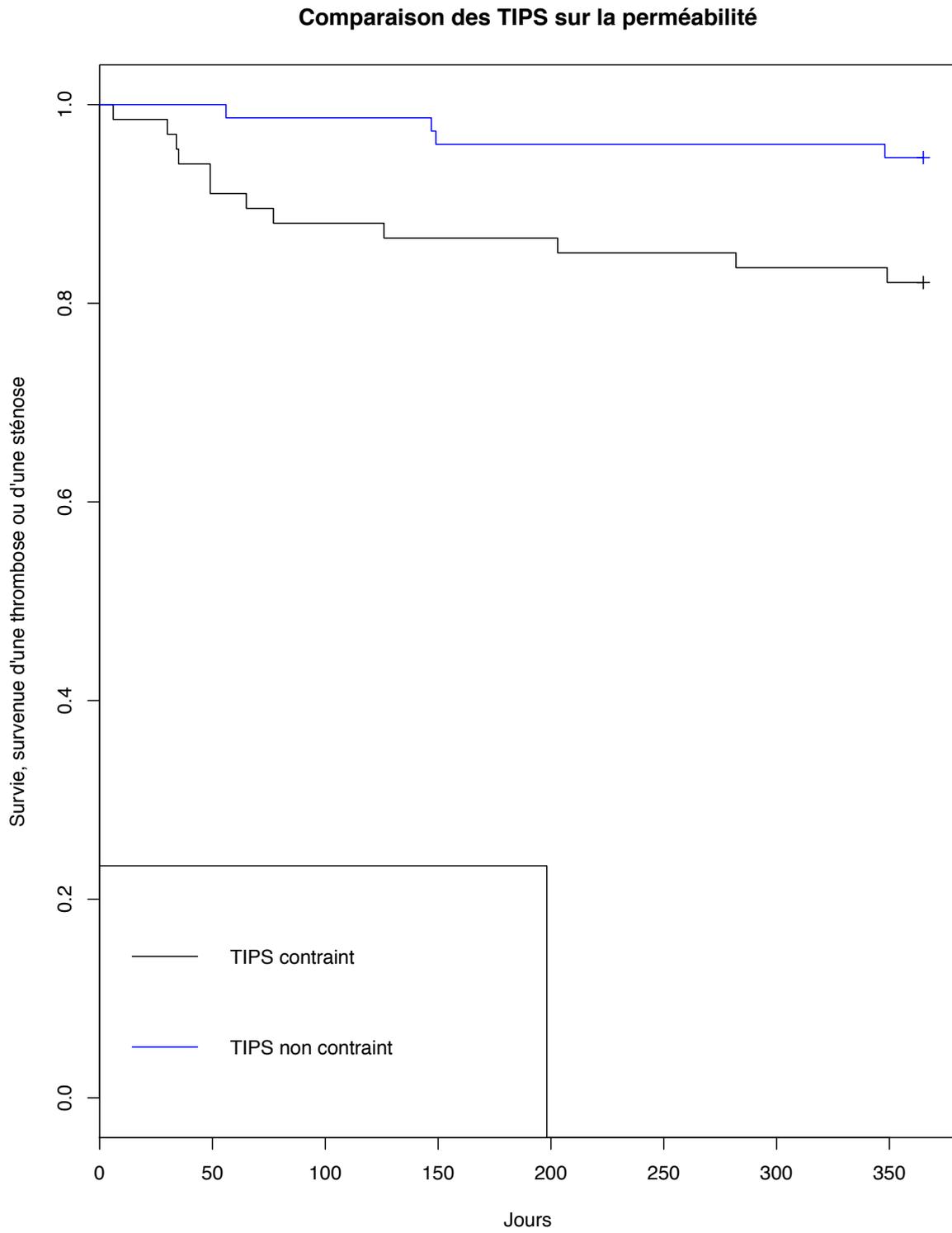


Figure 4

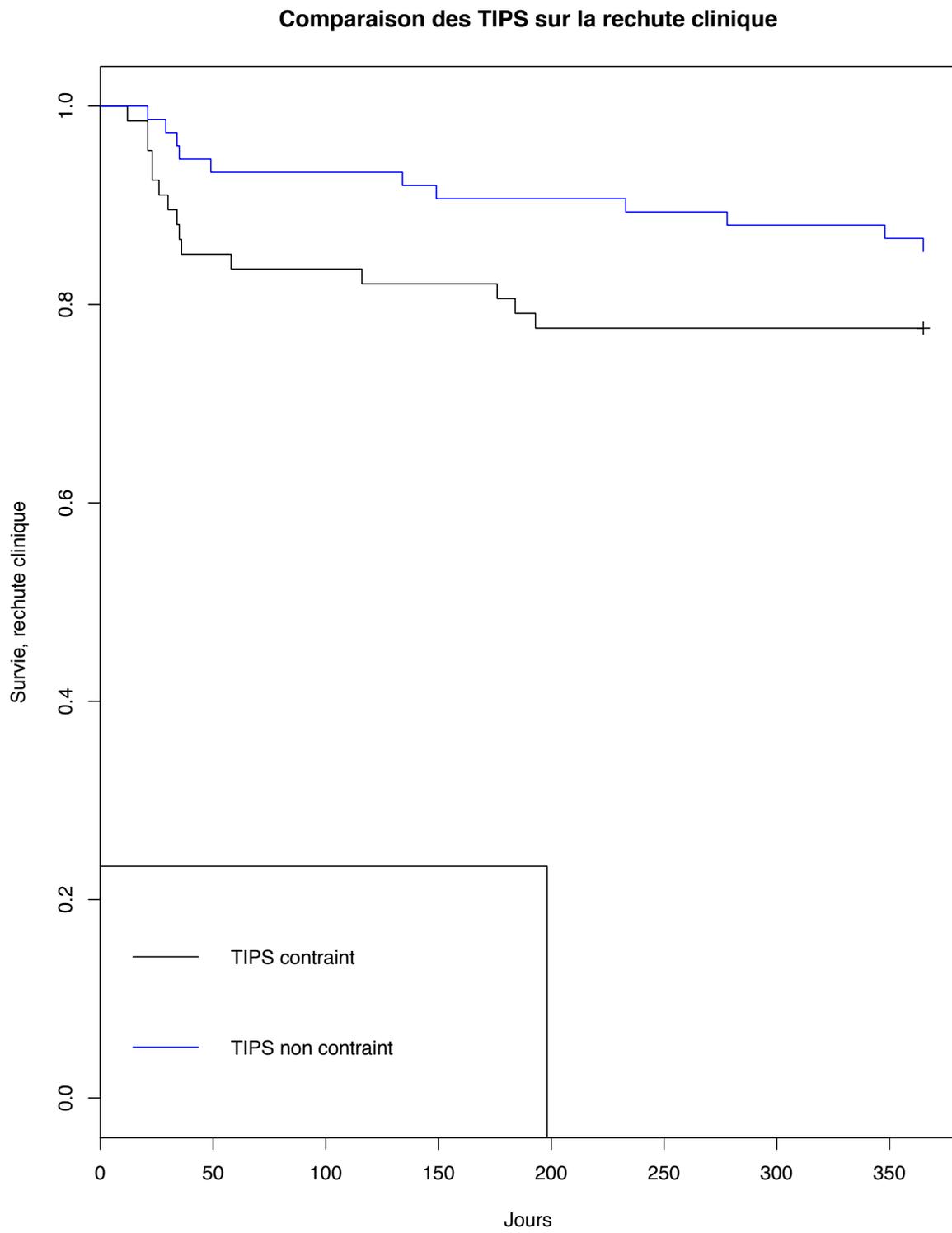


Figure 5

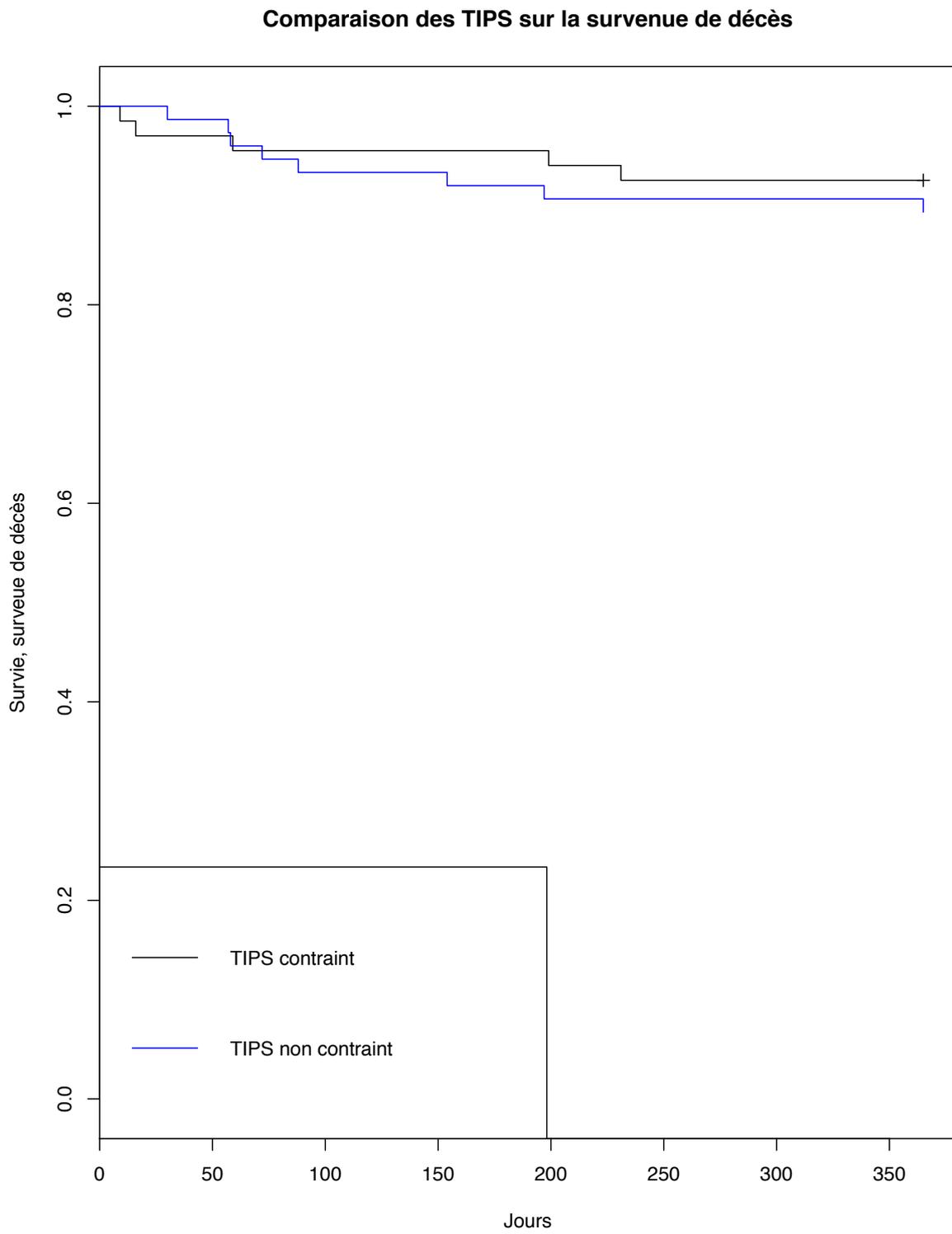


Tableau 2

	TIPS contraint	TIPS non contraint	
Critère de Jugement Principal			
EH à 3 mois (%)	32.8	37.3	p = 0.679
EH à 1 an (%)	50.7	52	p = 0.679
Critères de Jugement Secondaires			
Récidive à 1 an (%)	22.4	13.3	p = 0.196
Thrombose à 1 an (%)	17.9	5.3	p = 0.016
Mortalité à 1an (%)	7.5	9.3	p = 0.518
Episode EH	2	2	p = 0.701
EH spontanée	1	1	p = 0.466
Gravite épisode	2	2	p = 0.686
Hospitalisation (j)	10	13	p = 0.533
Gradient avant (mmHg)	14	15	p = 0.091
Gradient après (mmHg)	7	6	p = 0.174
Chute gradient (%)	49	58	p = 0.011

IV. Discussion

La dysfonction et l'encéphalopathie hépatique sont les principales complications de la mise en place d'un TIPS [30,47]. Ces complications ont amené à réaliser diverses modifications concernant la procédure du shunt intra hépatique, consistant notamment à mettre en place des prothèses couvertes de PTFE pour en améliorer la perméabilité [17,30]. Concernant l'EH, dès la première description de la procédure du TIPS par Rössle en 1994 avec différents diamètres, il mettait en évidence que les patients qui n'avaient pas d'EH avaient tendance à avoir un shunt de plus petit diamètre que ceux qui avaient de l'EH [26]. La relation entre le diamètre du shunt et la survenue d'EH avait déjà été évoquée lors de la réalisation des dérivations porto-caves chirurgicales. Celles réalisées avec des prothèses de plus petit diamètre, 8mm, étaient considérées comme des shunts partiels et permettaient de maintenir un flux portal hépatopète et une pression veineuse mésentérique élevée responsables de moins d'EH en comparaison au shunt total fait avec des prothèses d'au moins 12 mm [86].

Bien que le TIPS conserve un flux portal hépatopète, c'est en intra hépatique que le vol sinusoïdal a lieu et il est facile d'imaginer que plus le shunt est large, plus ce vol est important. Or, sans toutefois que la physiopathologie de l'EH ne soit complètement élucidée, nous savons qu'elle est influencée par le débit du shunt porto-systémique [106]. Ceci est conforté par les résultats des études cliniques qui montrent d'une part qu'en utilisant des stents de plus petit diamètre l'EH est moindre [87,107] et d'autre part que la réduction du diamètre du shunt permet le traitement des EH chroniques post TIPS [50].

Ce qui est actuellement discuté est la manière de réaliser ces stents de petit diamètre. Comme évoqué précédemment, sous dilater les prothèses couvertes n'est pas efficace à long terme car elles sont faites en Nitinol, métal à mémoire de forme thermique, qui à 37° s'auto expand à son diamètre nominal en quelques mois [91]. L'utilisation de prothèses couvertes auto expansibles (type Fluency® ou Viattor®) de 8mm a des résultats contradictoires, selon les études, à propos de leur perméabilité. De plus si la décompression portale n'est pas suffisante, avec ces prothèses, il n'y a pas de possibilité de corriger l'efficacité du shunt hormis en créant un second TIPS en parallèle [88]. Dans notre pratique lors de l'utilisation des prothèses auto expansibles de 8mm (Viattor®) leur re cathéterisation, nécessaire en raison d'une thrombose ou d'une sténose, s'est avérée difficile ayant fait abandonner rapidement leur utilisation.

Il a donc été imaginé de réaliser des shunts avec 2 prothèses : une couverte et une nue comme décrit précédemment. Cette technique a prouvé son efficacité dans l'étude de Cui publiée en février 2018 [108].

Notre étude est la première étude contrôlée à évaluer spécifiquement les bénéfices de cette technique sur l'EH. La mise en place d'un stent contraint permettait de diminuer la survie sans EH à 1 an mais cette différence n'était pas statistiquement significative. Ces résultats sont concordants avec l'étude de Cui qui concluait à l'absence d'amélioration de l'EH post TIPS avec 31,8% d'EH à 3 mois : risque similaire aux anciennes cohortes. Dans notre étude les taux d'EH étaient globalement similaires à l'étude de Cui avec 32,8% d'EH à 3 mois dans le groupe TIPS contraint. Mais notre étude montrait une différence par rapport au groupe contrôle avec 37,5% d'EH à 3 mois dans le groupe TIPS non contraint.

Les taux d'EH retrouvés dans notre étude ne sont pas supérieurs à ceux retrouvés dans l'étude de Cui bien que notre population soit plus âgée, 61 ans en moyenne, et que nous ayons inclus des patients avec des antécédents d'EH (20% des patients).

Nous avons durant cette étude évalué l'impact au quotidien de cette EH en évaluant la fréquence des épisodes, leur sévérité, leur spontanéité et la nécessité d'une hospitalisation. Dans les 2 groupes l'EH survenait en moyenne à 2 reprises avec 1 épisode sans facteur déclenchant retrouvé. La sévérité des épisodes était dans les 2 groupes en moyenne de Stade II selon la classification de West-Haven. Les EH, présentées par les patients avec un TIPS contraint, nécessitaient des hospitalisations plus courtes, de 10 jours en moyenne, tandis que la durée moyenne de séjour était de 13 jours dans le groupe TIPS non contraint.

L'absence de significativité statistique de ces résultats ne nous permet pas de conclure à un avantage à utiliser cette technique. Ceci peut être dû à un manque de puissance bien que notre étude concerne 142 patients ce qui est élevé en comparaison aux autres études sur le sujet. Il existe peut-être un biais de recueil. L'absence de standardisation de l'évaluation de l'EH a pu effacer une différence qui existait. Aussi notre étude est rétrospective se basant sur des comptes rendus de consultation de différents médecins possiblement responsable d'un biais.

Nous avons choisi un groupe contrôle constitué de patients ayant bénéficié de TIPS avant l'avènement du TIPS contraint de façon à avoir une population qui ressemble au maximum à celle chez qui nous avons réalisé les TIPS contraint. Ainsi nous avons exclu les early TIPS ou

les TIPS de sauvetage car la réalisation de TIPS contraint était rarement faite en situation d'urgence. Ainsi les 2 groupes de l'étude ne sont pas différents concernant les facteurs de risque d'EH post TIPS les plus robustes de la littérature tels que : l'âge, l'antécédents d'EH, la sévérité de la maladie hépatique selon le score de CHILD [82]. Ils sont différents concernant l'albuminémie mais c'est un facteur de risque évalué dans des études qui ont des résultats discordants [73,80]. Bien que les concentrations soit significativement différentes, elles restent à des taux supérieurs à 28g/l avec en moyenne 34g/l dans le groupe TIPS contraint et 32g/l dans le groupe TIPS non contraint. Pour cela nous ne l'avons pas considéré comme un facteur de confusion.

Les patients du groupe TIPS contraint étaient plus fréquemment traités par lactulose. Ce traitement n'a cependant pas prouvé son efficacité en prophylaxie de l'EH post TIPS [105]. Il n'influe donc pas sur la survenue de l'EH post TIPS. D'autant plus que du fait du caractère rétrospectif de l'étude, la prise réelle du traitement n'a pu être vérifiée.

A l'inverse de l'étude de Cui, notre étude montre une meilleure perméabilité du TIPS non contraint avec 5.3% de sténose à 1 an dans ce groupe tandis qu'il y avait 17.9% de sténose à 1 an dans le groupe TIPS contraint. Ceci peut être en rapport avec le diamètre du shunt de 8 mm en moyenne dans les TIPS contraints versus 10mm dans les TIPS non contraint. En effet sans en connaître la physiopathologie nous savons que le risque de thrombose augmente avec des shunts de petits diamètres [88].

Cette thrombose n'avait cependant pas de répercussion significative sur la récurrence clinique car bien que notre étude montre une différence entre les 2 groupes avec 22.4% de récurrence clinique à 1 an dans le groupe TIPS contraint et seulement 13.3% dans le groupe TIPS non contraint, cette différence n'était pas statistiquement significative.

La chute du gradient était significativement différente entre les 2 groupes avec une chute plus importante de 58% dans le groupe TIPS non contraint tandis qu'elle était de 49% dans le groupe TIPS contraint. Nous savons qu'un gradient bas est responsable d'une majoration de l'EH [89] mais dans notre étude, dans les 2 groupes, le gradient post TIPS était inférieur à 12mmHg (6.6 mmHg en moyenne dans le groupe TIPS contraint et 6.1 mmHg en moyenne dans le groupe TIPS non contraint) donc à risque d'EH. Cette chute du gradient porto systémique en dessous de 12 mmHg est tout de même l'effet recherché par le TIPS, nécessaire à l'efficacité clinique notamment pour l'hémorragie digestive [109].

Cependant, la diminution de la perméabilité montre que notre technique ne permet pas de trouver le subtil équilibre entre obtenir un diamètre suffisant pour permettre une décompression portale satisfaisante et maintenir une bonne perméabilité, tout en empêchant le patient d'être exposé à un risque trop important d'EH [87].

La mortalité n'était significativement pas différente entre les 2 groupes mais le suivi à 1 an ne permet pas d'évaluer de façon optimale cette donnée.

Ces conclusions font discuter la physiopathologie de l'EH après mise en place d'un TIPS qui reste mal connue. Si une part est due au vol sinusoidal il n'est pas le seul en cause et probablement pas le plus important dans la physiopathologie. Les résultats de notre étude suggèrent que d'autres paramètres existent. Il y avait beaucoup de cirrhoses d'origine alcoolique, nous n'avons pas recueilli la notion de sevrage et l'absence de sevrage n'était pas une contre-indication à la mise en place du TIPS. Ceci a pu fausser l'évaluation de l'EH avec l'existence de confusion secondaire à une intoxication éthylique.

Afin d'évaluer formellement l'intérêt de la mise en place d'un TIPS contraint il serait nécessaire de réaliser une étude contrôlée randomisée avec un recueil standardisé concernant l'EH et notamment avec évaluation de l'EH minime, responsable d'une altération significative de la qualité de vie. Montrer une amélioration de l'EH minime avec le TIPS contraint justifierait une modification de la technique usuelle.

Nous avons évalué, dans notre étude, uniquement les avantages du TIPS contraint concernant l'EH. Cependant, le TIPS en majorant l'hyperdébit présente un impact sur la fonction cardiaque, ce pour quoi l'insuffisance cardiaque est une contre-indication à la mise en place d'un TIPS. Un des avantages du TIPS contraint serait peut-être de limiter l'impact du shunt sur la fonction cardiaque en limitant la pré charge cardiaque.

Par ailleurs l'HTP est la résultante de deux facteurs : une augmentation des résistances intra hépatiques et un hyperdébit splanchnique. Ces deux facteurs, associés de manière variable chez les patients, sont non évaluables avec nos méthodes d'investigation actuelles. Cela explique probablement les différences de résultat des stents contraints : un patient avec une grosse résistance intra hépatique et peu d'hyperdébit sera traité efficacement par un petit shunt alors

qu'un patient avec de petites résistances et un gros hyperdébit nécessitera un gros shunt qui sera probablement moyennement efficace. Pouvoir déterminer à l'avance dans quelle classe se situe notre patient aidera à la décision du type de TIPS à utiliser pour obtenir une meilleure réponse clinique.

Références

- [1] Orloff MJ. Emergency treatment of bleeding esophageal varices in cirrhosis. *Current Problems in Surgery* 1966;3:13–28.
- [2] Hanafee W, Weiner M. Transjugular percutaneous cholangiography. *Radiology* 1967;88:35–39.
- [3] Rösch J, Hanafee WN, Snow H. Transjugular portal venography and radiologic portacaval shunt: an experimental study. *Radiology* 1969;92:1112–1114.
- [4] Koch G, Rigler B, Tentzeris M, Schuy S, Sakulin M, Schmidt-Kloiber H. [The intrahepatic porto-caval shunt (author's transl)]. *Langenbecks Arch Chir* 1973;333:237–44.
- [5] REICH M. Experimental Cryoprobe Production of Intrahepatic Portocaval Shunt. *JOURNAL OF SURGICAL RESEARCH* 1977;23:5.
- [6] Burgener FA, Gutierrez OH. Nonsurgical production of intrahepatic portosystemic venous shunts in portal hypertension with the double lumen balloon catheter. *RöFo-Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und der bildgebenden Verfahren*, vol. 130, \copyright Georg Thieme Verlag KG Stuttgart· New York; 1979, p. 686–688.
- [7] Colapinto RF, Stronell RD, Birch SJ, Langer B, Blendis LM, Greig PD, et al. Creation of an intrahepatic portosystemic shunt with a Grüntzig balloon catheter. *Can Med Assoc J* 1982;126:267–8.
- [8] Colapinto RF, Stronell RD, Gildiner M, Ritchie AC, Langer B, Taylor BR, et al. Formation of intrahepatic portosystemic shunts using a balloon dilatation catheter: preliminary clinical experience. *American Journal of Roentgenology* 1983;140:709–714.
- [9] Seldinger SI. Catheter replacement of the needle in percutaneous arteriography: a new technique. *Acta Radiologica* 1953:368–376.
- [10] Rösch J, Hanafee W, Snow H, Barenfus M, Gray R. Transjugular intrahepatic portacaval shunt an experimental work. *The American Journal of Surgery* 1971;121:588–592.
- [11] Palmaz JC, Sibbitt RR, Reuter SR, Garcia F, Tio FO. Expandable intrahepatic portacaval shunt stents: early experience in the dog. *American Journal of Roentgenology* 1985;145:821–825.
- [12] Rössle M, Richter G., Nöldge G, Palmaz J., Wenz W, Gerok W. NEW NON-OPERATIVE TREATMENT FOR VARICEAL HAEMORRHAGE. *The Lancet* 1989;334:153. doi:10.1016/S0140-6736(89)90201-8.
- [13] Richter GM, Palmaz JC, Nöldge G, Rössle M, Siegerstetter V, Franke M, et al. [The transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt. A new nonsurgical percutaneous method]. *Radiologie* 1989;29:406–11.
- [14] Perarnau JM, Noeldge G, Rössle M. [Intrahepatic portacaval anastomosis by the transjugular approach. Use of the Palmaz endoprosthesis]. *Presse Med* 1991;20:1770–2.
- [15] Haskal ZJ, Brennecke LH. Transjugular intrahepatic portosystemic shunts formed with polyethylene terephthalate-covered stents: experimental evaluation in pigs. *Radiology* 1999;213:853–9. doi:10.1148/radiology.213.3.r99dc24853.
- [16] Yang Z, Han G, Wu Q, Ye X, Jin Z, Yin Z, et al. Patency and clinical outcomes of transjugular intrahepatic portosystemic shunt with polytetrafluoroethylene-covered stents versus bare stents: A meta-analysis: Meta-analysis of TIPS with PTFE stents. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2010;25:1718–25. doi:10.1111/j.1440-1746.2010.06400.x.
- [17] Perarnau JM, Le Gouge A, Nicolas C, d'Alteroche L, Borentain P, Saliba F, et al. Covered vs. uncovered stents for transjugular intrahepatic portosystemic shunt: a randomized controlled trial. *Journal of Hepatology* 2014;60:962–968.
- [18] Rösch J, Uchida BT, Barton RE, Keller FS. Coaxial catheter-needle system for transjugular portal vein entrance. *J Vasc Interv Radiol* 1993;4:145–7.
- [19] Matsui O, Kadoya M, Yoshikawa J, Gabata T, Miyayama S, Takashima T. A new

- coaxial needle system, hepatic artery targeting wire, and biplane fluoroscopy to increase safety and efficacy of TIPS. *Cardiovasc Intervent Radiol* 1994;17:343–6.
- [20] Haskal ZJ, Cope C, Shlansky-Goldberg RD, Soulen MC, Baum RA, Redd DC, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt-related arterial injuries: prospective comparison of large- and small-gauge needle systems. *J Vasc Interv Radiol* 1995;6:911–5.
- [21] Wenz F, Nemcek AA, Tischler HA, Minor PL, Vogelzang RL. US-guided paraumbilical vein puncture: an adjunct to transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) placement. *J Vasc Interv Radiol* 1992;3:549–51.
- [22] Warner DL, Owens CA, Hibbeln JF, Ray CE. Indirect localization of the portal vein during a transjugular intrahepatic portosystemic shunt procedure: placement of a radiopaque marker in the hepatic artery. *J Vasc Interv Radiol* 1995;6:87–9; discussion 89-90.
- [23] Zemel G, Becker GJ, Bancroft JW, Benenati JF, Katzen BT. Technical advances in transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Radiographics* 1992;12:615–22; discussion 623-624. doi:10.1148/radiographics.12.4.1636029.
- [24] Perarnau JM, Raabe JJ, Schwing D, Rucin B, Arbogast J, Rössle M. [Transjugular portacaval shunt. Preliminary experience]. *Ann Chir* 1993;47:407–13.
- [25] Echenagusia AJ, Camúñez F, Simó G, Peiró J, Garay MG, Rodriguez Laiz JM, et al. Variceal hemorrhage: efficacy of transjugular intrahepatic portosystemic shunts created with Strecker stents. *Radiology* 1994;192:235–40. doi:10.1148/radiology.192.1.8208945.
- [26] Rössle M, Haag K, Ochs A, Sellinger M, Nöldge G, Perarnau JM, et al. The transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt procedure for variceal bleeding. *N Engl J Med* 1994;330:165–71. doi:10.1056/NEJM199401203300303.
- [27] LaBerge JM, Ring EJ, Gordon RL, Lake JR, Doherty MM, Somberg KA, et al. Creation of transjugular intrahepatic portosystemic shunts with the wallstent endoprosthesis: results in 100 patients. *Radiology* 1993;187:413–20. doi:10.1148/radiology.187.2.8475283.
- [28] Rousseau H, Vinel JP, Bilbao JI, Longo JM, Maquin P, Zozaya JM, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunts using the Wallstent prosthesis: a follow-up study. *Cardiovasc Intervent Radiol* 1994;17:7–11.
- [29] Otal P, Smayra T, Bureau C, Peron JM, Chabbert V, Chemla P, et al. Preliminary Results of a New Expanded-Polytetrafluoroethylene—Covered Stent-Graft for Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt Procedures. *American Journal of Roentgenology* 2002;178:141–7. doi:10.2214/ajr.178.1.1780141.
- [30] Bureau C, Garcia-Pagan J carlos, Otal P, Pomier-Layrargues G, Chabbert V, Cortez C, et al. Improved clinical outcome using polytetrafluoroethylene-coated stents for tips: Results of a randomized study. *Gastroenterology* 2004;126:469–75. doi:10.1053/j.gastro.2003.11.016.
- [31] Barrio J, Ripoll C, Bañares R, Echenagusia A, Catalina M-V, Camúñez F, et al. Comparison of transjugular intrahepatic portosystemic shunt dysfunction in PTFE-covered stent-grafts versus bare stents. *Eur J Radiol* 2005;55:120–4. doi:10.1016/j.ejrad.2004.10.007.
- [32] Clark TWI. Stepwise Placement of a Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt Endograft. *Techniques in Vascular and Interventional Radiology* 2008;11:208–11. doi:10.1053/j.tvir.2009.04.002.
- [33] Lebrech D, Moreau R. Prise en charge de l’ascite réfractaire par l’anastomose portosystémique intrahépatique (TIPS). *Gastroentérologie Clinique et Biologique* 2008;32:717–20. doi:10.1016/j.gcb.2008.05.006.
- [34] Lotterer E, Wengert A, Fleig WE. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt: Short-term and long-term effects on hepatic and systemic hemodynamics in patients with Cirrhosis. *Hepatology* 1999;29:632–639.
- [35] Salerno F, Cazzaniga M, Pagnozzi G, Cirello I, Nicolini A, Merzagaglia D, et al. Humoral and cardiac effects of TIPS in cirrhotic patients with different “effective” blood volume. *Hepatology* 2003;38:1370–7. doi:10.1016/j.hep.2003.09.030.

- [36] Hollenberg SM, Waldman B. The Circulatory System in Liver Disease. *Critical Care Clinics* 2016;32:331–42. doi:10.1016/j.ccc.2016.02.004.
- [37] Boyer TD, Haskal ZJ. American Association for the Study of Liver Diseases Practice Guidelines: the role of transjugular intrahepatic portosystemic shunt creation in the management of portal hypertension. *J Vasc Interv Radiol* 2005;16:615–29. doi:10.1097/01.RVI.0000157297.91510.21.
- [38] McCowan TC, Hummel MM, Schmucker T, Goertzen TC, Culp WC, Habbe TG. Cardiac perforation and tamponade during transjugular intrahepatic portosystemic shunt placement. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2000;23:298–300.
- [39] Spahr L, Sahai A, Lahaie R, Dufresne MP, Bui BT, Dagenais M, et al. Transient healing of TIPS-induced biliovenous fistula by PTFE-covered stent graft. *Dig Dis Sci* 1996;41:2229–32.
- [40] Petit P, Lazar I, Chagnaud C, Moulin G, Castellani P, Bartoli JM. Iatrogenic dissection of the portal vein during TIPS procedure. *Eur Radiol* 2000;10:930–4. doi:10.1007/s003300051039.
- [41] Haskal ZJ, Pentecost MJ, Rubin RA. Hepatic arterial injury after transjugular intrahepatic portosystemic shunt placement: report of two cases. *Radiology* 1993;188:85–8. doi:10.1148/radiology.188.1.8511322.
- [42] Bureau C, Otal P, Chabbert V, Péron J-M, Rousseau H, Vinel J-P. Segmental liver ischemia after TIPS procedure using a new PTFE-covered stent. *Hepatology* 2002;36:1554. doi:10.1053/jhep.2002.35449.
- [43] Armstrong PK, MacLeod C. Infection of Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt Devices: Three Cases and a Review of the Literature. *Clinical Infectious Diseases* 2003;36:407–12. doi:10.1086/346156.
- [44] Sanyal AJ, Freedman AM, Luketic VA, Purdum PP, Shiffman ML, DeMeo J, et al. The natural history of portal hypertension after transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Gastroenterology* 1997;112:889–98.
- [45] Sanyal AJ, Freedman AM, Purdum PP. TIPS-associated hemolysis and encephalopathy. *Ann Intern Med* 1992;117:443–4.
- [46] Sanyal AJ, Freedman AM, Shiffman ML, Purdum PP, Luketic VA, Cheatham AK. Portosystemic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt: results of a prospective controlled study. *Hepatology* 1994;20:46–55.
- [47] Bai M, Qi X, Yang Z, Yin Z, Nie Y, Yuan S, et al. Predictors of hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt in cirrhotic patients: A systematic review: Predictors of HE after TIPS. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2011;26:943–51. doi:10.1111/j.1440-1746.2011.06663.x.
- [48] Ferenci P. Hepatic encephalopathy—Definition, nomenclature, diagnosis, and quantification: Final report of the Working Party at the 11th World Congresses of Gastroenterology, Vienna, 1998. *Hepatology* 2002;35:716–21. doi:10.1053/jhep.2002.31250.
- [49] Cordoba J, Blei A. Brain Edema and Hepatic Encephalopathy. *Seminars in Liver Disease* 1996;16:271–80. doi:10.1055/s-2007-1007240.
- [50] Riggio O, Angeloni S, Salvatori FM, De Santis A, Cerini F, Farcomeni A, et al. Incidence, Natural History, and Risk Factors of Hepatic Encephalopathy After Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt With Polytetrafluoroethylene-Covered Stent Grafts. *The American Journal of Gastroenterology* 2008;103:2738–46. doi:10.1111/j.1572-0241.2008.02102.x.
- [51] Bustamante J, Rimola A, Ventura PJ, Navasa M, Cirera I, Reggiardo V, et al. Prognostic significance of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 1999;30:890–5.
- [52] Norenberg MD. The role of astrocytes in hepatic encephalopathy. *Neurochem Pathol*

1987;6:13–33.

- [53] Ware AJ, D'Agostino AN, Combes B. Cerebral edema: a major complication of massive hepatic necrosis. *Gastroenterology* 1971;61:877–84.
- [54] Bismuth M, Funakoshi N, Cadranel J-F, Blanc P. Hepatic encephalopathy: from pathophysiology to therapeutic management. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology* 2011;23:8–22. doi:10.1097/MEG.0b013e3283417567.
- [55] Albrecht J, Norenberg MD. Glutamine: A Trojan horse in ammonia neurotoxicity. *Hepatology* 2006;44:788–94. doi:10.1002/hep.21357.
- [56] Williams R. Review article: bacterial flora and pathogenesis in hepatic encephalopathy: REVIEW ARTICLE: BACTERIA AND THE PATHOGENESIS OF HEPATIC ENCEPHALOPATHY. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 2007;25:17–22. doi:10.1111/j.1746-6342.2006.03217.x.
- [57] Fischer JE, Baldessarini RJ. False neurotransmitters and hepatic failure. *Lancet* 1971;2:75–80.
- [58] Schafer DF, Jones EA. Hepatic encephalopathy and the gamma-aminobutyric-acid neurotransmitter system. *Lancet* 1982;1:18–20.
- [59] Mullen KD, Martin JV, Mendelson WB, Bassett ML, Jones EA. Could an endogenous benzodiazepine ligand contribute to hepatic encephalopathy? *Lancet* 1988;1:457–9.
- [60] Mullen KD, Szauter KM, Kaminsky-Russ K. “Endogenous” benzodiazepine activity in body fluids of patients with hepatic encephalopathy. *Lancet* 1990;336:81–3.
- [61] Record CO. Neurochemistry of hepatic encephalopathy. *Gut* 1991;32:1261–3.
- [62] Francoz C, Durand F. Encéphalopathie hépatique : comment optimiser la prise en charge en réanimation ? *Réanimation* 2007;16:498–503. doi:10.1016/j.reurg.2007.09.020.
- [63] Shawcross DL, Davies NA, Williams R, Jalan R. Systemic inflammatory response exacerbates the neuropsychological effects of induced hyperammonemia in cirrhosis. *J Hepatol* 2004;40:247–54.
- [64] Cauli O, Rodrigo R, Piedrafita B, Boix J, Felipe V. Inflammation and hepatic encephalopathy: Ibuprofen restores learning ability in rats with portacaval shunts. *Hepatology* 2007;46:514–9. doi:10.1002/hep.21734.
- [65] Pujol A, Pujol J, Graus F, Rimola A, Peri J, Mercader JM, et al. Hyperintense globus pallidus on T1-weighted MRI in cirrhotic patients is associated with severity of liver failure. *Neurology* 1993;43:65–9.
- [66] Gluud LL, Dam G, Borre M, Les I, Cordoba J, Marchesini G, et al. Lactulose, rifaximin or branched chain amino acids for hepatic encephalopathy: what is the evidence? *Metabolic Brain Disease* 2013;28:221–5. doi:10.1007/s11011-012-9372-0.
- [67] Luo M, Li L, Lu C-Z, Cao W-K. Clinical efficacy and safety of lactulose for minimal hepatic encephalopathy: a meta-analysis. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology* 2011;23:1250–7. doi:10.1097/MEG.0b013e32834d1938.
- [68] Bass NM, Mullen KD, Sanyal A, Poordad F, Neff G, Leevy CB, et al. Rifaximin Treatment in Hepatic Encephalopathy. *New England Journal of Medicine* 2010;362:1071–81. doi:10.1056/NEJMoa0907893.
- [69] Plauth M, Cabré E, Riggio O, Assis-Camilo M, Pirlich M, Kondrup J, et al. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Liver disease. *Clinical Nutrition* 2006;25:285–94. doi:10.1016/j.clnu.2006.01.018.
- [70] Bai M, Yang Z, Qi X, Fan D, Han G. L -ornithine- L -aspartate for hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: A meta-analysis of randomized controlled trials: L -ornithine- L -aspartate for hepatic encephalopathy. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2013;28:783–92. doi:10.1111/jgh.12142.
- [71] Malaguarnera M, Vacante M, Motta M, Giordano M, Malaguarnera G, Bella R, et al. Acetyl-L-carnitine improves cognitive functions in severe hepatic encephalopathy: a

- randomized and controlled clinical trial. *Metabolic Brain Disease* 2011;26:281–9. doi:10.1007/s11011-011-9260-z.
- [72] Garcia-Martinez R, Rovira A, Alonso J, Jacas C, Simón-Talero M, Chavarria L, et al. Hepatic encephalopathy is associated with posttransplant cognitive function and brain volume. *Liver Transpl* 2011;17:38–46. doi:10.1002/lt.22197.
- [73] Somberg KA, Riegler JL, LaBerge JM, Doherty-Simor MM, Bachetti P, Roberts JP, et al. Hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunts: incidence and risk factors. *Am J Gastroenterol* 1995;90:549–55.
- [74] Bureau C, Pagan JCG, Layrargues GP, Metivier S, Bellot P, Perreault P, et al. Patency of stents covered with polytetrafluoroethylene in patients treated by transjugular intrahepatic portosystemic shunts: long-term results of a randomized multicentre study. *Liver International* 2007;27:742–7. doi:10.1111/j.1478-3231.2007.01522.x.
- [75] Vignali C, Bargellini I, Grosso M, Passalacqua G, Maglione F, Pedrazzini F, et al. TIPS with Expanded Polytetrafluoroethylene–Covered Stent: Results of an Italian Multicenter Study. *American Journal of Roentgenology* 2005;185:472–80. doi:10.2214/ajr.185.2.01850472.
- [76] Routhu M, Safka V, Routhu SK, Fejfar T, Jirkovsky V, Krajina A, et al. Observational cohort study of hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS). *Ann Hepatol* 2017;16:140–8. doi:10.5604/16652681.1226932.
- [77] Masson S, Mardini HA, Rose JD, Record CO. Hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt insertion: a decade of experience. *QJM* 2008;101:493–501. doi:10.1093/qjmed/hcn037.
- [78] Fonio P, Discalzi A, Calandri M, Doriguzzi Breatta A, Bergamasco L, Martini S, et al. Incidence of hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) according to its severity and temporal grading classification. *La Radiologia Medica* 2017;122:713–21. doi:10.1007/s11547-017-0770-6.
- [79] Bettinger D, Schultheiss M, Boettler T, Muljono M, Thimme R, Rössle M. Procedural and shunt-related complications and mortality of the transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPSS). *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 2016;44:1051–61. doi:10.1111/apt.13809.
- [80] Jalan R, Elton RA, Redhead DN, Finlayson ND. 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. *Journal of Hepatology* 1995;23:123–128.
- [81] Nolte W, Wiltfang J, Schindler C, Münke H, Unterberg K, Zumhasch U, et al. Portosystemic hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt in patients with cirrhosis: Clinical, laboratory, psychometric, and electroencephalographic investigations: Portosystemic Hepatic Encephalopathy After Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt in Patients With Cirrhosis: Clinical, Laboratory, Psychometri. *Hepatology* 1998;28:1215–25. doi:10.1002/hep.510280508.
- [82] Tripathi D, Ferguson J, Barkell H, Macbeth K, Ireland H, Redhead DN, et al. Improved clinical outcome with transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt utilizing polytetrafluoroethylene-covered stents: *European Journal of Gastroenterology & Hepatology* 2006;18:225–32. doi:10.1097/00042737-200603000-00001.
- [83] Hassoun Z, Deschenes Deschenes M, Lafortune M, Dufresne M-P, Perreault P, Lepanto L, et al. Relationship between pre-TIPS liver perfusion by the portal vein and the incidence of post-TIPS chronic hepatic encephalopathy. *The American Journal of Gastroenterology* 2001;96:1205–9. doi:10.1111/j.1572-0241.2001.03704.x.
- [84] Mamiya Y, Kanazawa H, Kimura Y, Narahara Y, Yamate Y, Nakatsuka K, et al. Hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Hepatol Res*

- 2004;30:162–8. doi:10.1016/j.hepres.2004.09.003.
- [85] Warren WD, Zeppa R, Fomon JJ. Selective trans-splenic decompression of gastroesophageal varices by distal splenorenal shunt. *Ann Surg* 1967;166:437–55.
- [86] Sarfeh IJ, Rypins EB. Partial versus total portacaval shunt in alcoholic cirrhosis. Results of a prospective, randomized clinical trial. *Ann Surg* 1994;219:353–61.
- [87] Wang Q, Lv Y, Bai M, Wang Z, Liu H, He C, et al. Eight millimetre covered TIPS does not compromise shunt function but reduces hepatic encephalopathy in preventing variceal rebleeding. *Journal of Hepatology* 2017;67:508–16. doi:10.1016/j.jhep.2017.05.006.
- [88] Riggio O, Ridola L, Angeloni S, Cerini F, Pasquale C, Attili AF, et al. Clinical efficacy of transjugular intrahepatic portosystemic shunt created with covered stents with different diameters: Results of a randomized controlled trial. *Journal of Hepatology* 2010;53:267–72. doi:10.1016/j.jhep.2010.02.033.
- [89] Casado M, Bosch J, García-Pagán JC, Bru C, Bañares R, Bandi JC, et al. Clinical events after transjugular intrahepatic portosystemic shunt: correlation with hemodynamic findings. *Gastroenterology* 1998;114:1296–303.
- [90] Thalheimer U, Leandro G, Samonakis DN, Triantos CK, Senzolo M, Fung K, et al. TIPS for refractory ascites: a single-centre experience. *J Gastroenterol* 2009;44:1089–95. doi:10.1007/s00535-009-0099-6.
- [91] Borghol S, Perarnau JM, Pucheux J, D’Alteroche L, Ayoub J, Trillaud H. Short- and long-term evolution of the endoluminal diameter of underdilated stents in transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Diagnostic and Interventional Imaging* 2016;97:1103–7. doi:10.1016/j.diii.2016.06.008.
- [92] Sanyal AJ, Bosch J, Blei A, Arroyo V. Portal Hypertension and Its Complications. *Gastroenterology* 2008;134:1715–28. doi:10.1053/j.gastro.2008.03.007.
- [93] Sarin SK, Khanna R. Non-cirrhotic portal hypertension. *Clin Liver Dis* 2014;18:451–76. doi:10.1016/j.cld.2014.01.009.
- [94] D’Amico G, Morabito A, Pagliaro L, Marubini E. Survival and prognostic indicators in compensated and decompensated cirrhosis. *Dig Dis Sci* 1986;31:468–75.
- [95] Ginés P, Quintero E, Arroyo V, Terés J, Bruguera M, Rimola A, et al. Compensated cirrhosis: Natural history and prognostic factors. *Hepatology* 1987;7:122–8. doi:10.1002/hep.1840070124.
- [96] Stokkeland K, Brandt L, Ekbohm A, Hulterantz R. Improved prognosis for patients hospitalized with esophageal varices in Sweden 1969-2002. *Hepatology* 2006;43:500–5. doi:10.1002/hep.21089.
- [97] de Franchis R. Expanding consensus in portal hypertension. *Journal of Hepatology* 2015;63:743–52. doi:10.1016/j.jhep.2015.05.022.
- [98] Garcia-Pagán JC, Di Pascoli M, Caca K, Laleman W, Bureau C, Appenrodt B, et al. Use of early-TIPS for high-risk variceal bleeding: Results of a post-RCT surveillance study. *Journal of Hepatology* 2013;58:45–50. doi:10.1016/j.jhep.2012.08.020.
- [99] Salerno F, Cammà C, Enea M, Rössle M, Wong F. Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt for Refractory Ascites: A Meta-analysis of Individual Patient Data. *Gastroenterology* 2007;133:825–34. doi:10.1053/j.gastro.2007.06.020.
- [100] Ditah IC, Al Bawardy BF, Saberi B, Ditah C, Kamath PS. Transjugular intrahepatic portosystemic stent shunt for medically refractory hepatic hydrothorax: A systematic review and cumulative meta-analysis. *World J Hepatol* 2015;7:1797–806. doi:10.4254/wjh.v7.i13.1797.
- [101] Garcia-Pagán JC, Heydtmann M, Raffa S, Plessier A, Murad S, Fabris F, et al. TIPS for Budd-Chiari Syndrome: Long-Term Results and Prognostics Factors in 124 Patients. *Gastroenterology* 2008;135:808–15. doi:10.1053/j.gastro.2008.05.051.
- [102] Luca A, Miraglia R, Caruso S, Milazzo M, Sapere C, Maruzzelli L, et al. Short- and

- long-term effects of the transjugular intrahepatic portosystemic shunt on portal vein thrombosis in patients with cirrhosis. *Gut* 2011;60:846–52. doi:10.1136/gut.2010.228023.
- [103] Angeloni S, Merli M, Salvatori FM, De Santis A, Fanelli F, Pepino D, et al. Polytetrafluoroethylene-covered stent grafts for TIPS procedure: 1-year patency and clinical results. *Am J Gastroenterol* 2004;99:280–5.
- [104] Holster IL, Tjwa ETTL, Moelker A, Wils A, Hansen BE, Vermeijden JR, et al. Covered transjugular intrahepatic portosystemic shunt versus endoscopic therapy + β -blocker for prevention of variceal rebleeding. *Hepatology* 2016;63:581–9. doi:10.1002/hep.28318.
- [105] Riggio O, Masini A, Efrati C, Nicolao F, Angeloni S, Salvatori FM, et al. Pharmacological prophylaxis of hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt: a randomized controlled study. *Journal of Hepatology* 2005;42:674–9. doi:10.1016/j.jhep.2004.12.028.
- [106] Butterworth R. The Neurobiology of Hepatic Encephalopathy. *Seminars in Liver Disease* 1996;16:235–44. doi:10.1055/s-2007-1007236.
- [107] Sauerbruch T, Mengel M, Dollinger M, Zipprich A, Rössle M, Panther E, et al. Prevention of Rebleeding From Esophageal Varices in Patients With Cirrhosis Receiving Small-Diameter Stents Versus Hemodynamically Controlled Medical Therapy. *Gastroenterology* 2015;149:660-668.e1. doi:10.1053/j.gastro.2015.05.011.
- [108] Cui J, Smolinski SE, Liu F, Xu D, Dulaimy K, Irani Z. Incrementally Expandable Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunts: Single-Center Experience. *AJR Am J Roentgenol* 2017:1–9. doi:10.2214/AJR.17.18222.
- [109] Tripathi D, Therapondos G, Jackson E, Redhead DN, Hayes PC. The role of the transjugular intrahepatic portosystemic stent shunt (TIPSS) in the management of bleeding gastric varices: clinical and haemodynamic correlations. *Gut* 2002;51:270–4.

Vu, le Directeur de Thèse :

A handwritten signature in black ink, consisting of several overlapping loops and lines, positioned below the text 'Vu, le Directeur de Thèse :'. The signature is somewhat stylized and difficult to decipher.

Vu, le Doyen
De la faculté de médecine de Tours
Tours, le

Marraud des Grottes Hortense

64 pages – 2 tableaux – 5 figures

Résumé :

Introduction : La principale limite à l'utilisation du TIPS est la survenue d'encéphalopathie hépatique (EH). L'utilisation de prothèses couvertes contraintes par un stent nu permet de calibrer le diamètre du shunt en empêchant sa dilatation passive et ainsi serait susceptible de diminuer l'EH post TIPS. L'objectif principal de notre étude était de comparer le taux d'EH chez les patients traités par stent non contraint par rapport à ceux traités par stent contraint pour le traitement des complications de l'hypertension portale.

Méthode : 75 patients traités par TIPS avec un stent non contraint entre janvier 2014 et août 2015 ont été comparés à 67 patients traités par stent contraint entre septembre 2015 et avril 2017. Le critère de jugement principal était la survie à 1 an sans EH. Les critères de jugement secondaires étaient la mortalité à 1 an, la récurrence clinique, la perméabilité, la chute du gradient, le nombre, la gravité, la spontanéité de l'EH, et le nombre de jours d'hospitalisation dus à l'EH.

Résultats : Les 2 groupes étaient comparables sur l'âge, le sexe, le taux d'EH pré TIPS et le score de CHILD. A 1 an, la survie sans EH n'était pas significativement différente entre les 2 groupes ($p=0,679$). La mortalité et la récurrence clinique n'étaient pas significativement différentes entre les 2 groupes ($p=0,518$ et $p=0,196$). La perméabilité et la chute du gradient étaient significativement supérieures dans le groupe stent non contraint ($p=0,016$ et $p=0,011$) par rapport au groupe stent contraint. Le nombre, la gravité, la spontanéité de l'EH n'étaient significativement pas différents entre les 2 groupes ($p=0,701$, $p=0,686$, $p=0,466$). Le nombre de jours d'hospitalisation dus à l'EH était de 10 jours dans le groupe contraint par rapport à 13 jours dans le groupe non contraint mais cette différence n'était pas significative ($p=0,533$).

Conclusion : L'utilisation de stent contraint ne permet pas d'améliorer la survie à 1 an sans EH. Malgré une légère diminution du nombre de jours d'hospitalisation, l'absence de significativité ne permet pas de conclure à un avantage à utiliser cette technique plus coûteuse.

Jury :

Président du Jury : Professeur Éphrem SALAME, Chirurgie digestive, Faculté de Médecine – Tours

Membres du Jury :

Docteur Louis d'ALTEROCHE, Hépatologie, PH, CHU – Tours

Professeur Thierry LECOMTE, Gastroentérologie, Faculté de médecine – Tours

Docteur Charlotte NICOLAS, Hépatologie, PH, CHU – Tours

Docteur Jean-Marc PERARNAU, Hépatologie, PH, CHU – Tours, directeur de thèse

Professeur Christine SILVAIN, Hépatologie, Faculté de médecine – Poitiers

: Date de soutenance : 14 septembre 2018