



Université Lille 2
Droit et Santé

UNIVERSITE DU DROIT ET DE LA SANTE - LILLE 2
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG
Année : 2014

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Histoire naturelle des patients bénéficiant d'une reprise de TIPS couvert

Présentée et soutenue publiquement le 14 Octobre 2014 à 18h
au Pôle Recherche
Par **LESAGE Benoit**

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Philippe MATHURIN

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Alexandre LOUVET

Madame le Docteur Valérie CANVA-DELCAMBRE

Madame le Docteur Géraldine SERGENT

Directeur de Thèse :

Monsieur le Professeur Sébastien DHARANCY

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

TABLE DES MATIERES

I.	INTRODUCTION	11
II.	PATIENTS ET METHODE	12
a.	Caractéristique de l'étude	
b.	Protocole de mise en place du TIPS	
c.	Protocole de suivi et définition des complications post-TIPS et de la reprise	
III.	ANALYSE STATISTIQUE	15
IV.	RESULTATS	16
a.	Description de la population étudiée	
b.	Taux et résultat de la reprise	
c.	Etude hémodynamique	
d.	Histoire naturelle des patients après reprise	
V.	DISCUSSION	19
VI.	CONCLUSION	20

INTRODUCTION

Le shunt intrahépatique transjugulaire (TIPS) est un dispositif utilisé en pratique quotidienne pour traiter les complications de l'hypertension portale. Ses principales indications sont : l'hémorragie digestive récidivante après échec du traitement médical et endoscopique optimal, l'hémorragie digestive aiguë avec critères de gravité dans les heures suivant le saignement (« early TIPS ») et l'ascite/hydrothorax réfractaire du cirrhotique (1-6).

Depuis 2005 une cohorte prospective de suivi des patients bénéficiant d'un TIPS couvert a été constituée dans notre centre. Un travail précédent a mis en évidence que la survie globale sans transplantation de ces patients était de $82\pm 3\%$ à 1 an, de $59\pm 4\%$ à 3 ans et de $45\pm 5\%$ à 5 ans. Après un suivi moyen de 32,5 mois, au moins un événement clinique et/ou scannographique était mis en évidence chez 80 patients (42,8% des cas). Ces événements étaient une thrombose du TIPS pour 33 patients (thrombose précoce dans 11,2% des cas; thrombose tardive dans 6,4%), une dysfonction du TIPS dans 20,7% des cas et une encéphalopathie hépatique clinique chronique dans 6,6% des cas). Dans ces situations de complications post-TIPS, une reprise du dispositif est discutée sous la forme soit d'un recalibrage (diminution du diamètre de la prothèse) soit d'une dilatation de la prothèse. Dans la littérature, les résultats et l'histoire naturelle des patients ayant bénéficié d'une reprise de leur TIPS n'ont pas été spécifiquement étudiés. Une étude s'est intéressée à l'intérêt de la mise en place d'un TIPS couvert après thrombose du dispositif avec des résultats encourageants (7).

Les objectifs de ce travail ont été 1) de décrire la population de patients ayant présenté une complication justifiant d'une reprise du TIPS, 2) d'étudier les modalités de reprise et 3) de préciser l'histoire naturelle de ces patients.

PATIENTS ET METHODES

Caractéristique de l'étude

Il s'agit d'une étude prospective non contrôlée observationnelle réalisée dans les services des Maladies de l'Appareil Digestif et de la Nutrition (Professeur P Mathurin) et de Radiologie Digestive et Interventionnelle Vasculaire (Professeur O Ernst) de l'hôpital Claude Huriez du Centre Hospitalier Régional et Universitaire de Lille.

A partir de février 2005, tous les patients cirrhotiques candidats à la mise en place d'un TIPS couvert ont été inclus et suivi prospectivement. La présence d'une cirrhose était documentée : par biopsie hépatique, par tests non invasifs de fibrose (élastométrie hépatique-Fibrotest), ou par un faisceau de signes cliniques et paracliniques concordant avec le diagnostic de cirrhose. Les indications de pose de TIPS reposaient sur les recommandations de la conférence de consensus sur l'HTP (2) et sur la littérature récente (8) :

- ascite réfractaire, intraitable ou récidivante +/- hydrothorax
- hémorragie digestive récidivante sur HTP
- hémorragie digestive active (sauvetage hémorragique)
- « Early TIPS » selon les critères définis par Garcia Pagan et Al (8).

Un bilan pré-TIPS était systématiquement réalisé afin de valider la faisabilité et l'absence de contre indication à sa mise en place, comportant un électroencéphalogramme, une échographie cardiaque et un scanner abdominal avec injection. Avant la mise en place du TIPS, les patients bénéficiaient d'une consultation d'information par le radiologue sur les modalités de l'examen et les risques et complications potentiels avec signature d'un consentement éclairé, l'indication de pose du TIPS était discutée et validée au cours d'une réunion de concertation pluridisciplinaire.

Les critères d'inclusion étaient les suivants :

- âge entre 18 et 75 ans

- une ascite réfractaire/intraitable/hydrothorax et/ou la prévention d'une récurrence hémorragique après échec d'un traitement optimal pharmacologique et endoscopique
- syndrome hépatorénal

Les critères d'exclusion étaient :

- MELD > 30 et/ou Child-Pugh > C11
- Bilirubine totale > 150 µmol/L
- épisodes d'encéphalopathie hépatique spontanée
- présence d'un carcinome hépatocellulaire
- sepsis non contrôlé
- insuffisance cardiaque et/ou d'hypertension artérielle pulmonaire
- thrombose de la veine porte
- dilatation des voies biliaires intra hépatiques

Protocole de mise en place du TIPS

Le patient était hospitalisé la veille de la mise en place du TIPS jusqu'à la réalisation du premier scanner à J5 s'assurant de la perméabilité de ce shunt et de l'absence de complications. La mise en place du TIPS était réalisée par l'un des deux radiologues séniors (Docteur Géraldine SERGENT, Docteur Olivier DELEMAZURE) chez un patient sous anesthésie générale en décubitus dorsal dans le service de radiologie vasculaire. La voie d'abord était la veine jugulaire interne droite afin de cathétériser la veine sus-hépatique puis une ponction transhépatique afin d'atteindre la veine porte. Une mesure du gradient portosystémique avant et après pose était systématiquement réalisée. Deux endoprothèses étaient utilisées, la première non couverte couvrant le trajet veineux porte et la deuxième couverte couvrant le trajet transhépatique et veineux sus-hépatique. Un contrôle de perméabilité du TIPS par opacification était réalisé avec embolisation éventuelle en cas d'opacification de varices oesocardiocavitaires dans le cadre du TIPS pour sauvetage hémorragique.

Tous les patients, en absence d'effraction capsulaire et de contre-indication,

bénéficiaient en post-TIPS immédiat et jusqu'au 5^{ème} jour d'une anticoagulation à dose isocoagulante par de l'héparine non fractionnée intraveineuse. Après réalisation du contrôle scannographique de perméabilité du TIPS au 5^{ème} jour, un relais par une HBPM à dose préventive, une injection sous cutanée par jour pour une durée d'un mois était réalisée.

En cas d'apparition d'une thrombose précoce (<30 jours) du TIPS après sa mise en place, il était réalisé un bilan de thrombophilie comportant un bilan de coagulation complet avec le temps de thrombine (TT), le temps de prothrombine (TP), le temps de céphaline activée (TCA), le dosage du facteur V , II, de l'antithrombine III, de la protéine C et S, la recherche d'un anticoagulant circulant, d'une anticardiolipine (IgG et IgM) et anti beta2GP1, d'une mutation du facteur V et II Leiden, la mutation MTHFR, la mutation Jak2, le dosage de l'érythropoïétine (EPO), une homocystéinémie et enfin le dosage de la vitamine B6.

Protocole de suivi et définition des complications post-TIPS et de la reprise

Tous les patients traités par un TIPS ont été inclus et prospectivement suivis par une évaluation systématique clinico-biologique et radiologique par scanner abdominal (à J5, M1, M6 et M12 puis annuellement).

Le dysfonctionnement du TIPS était défini cliniquement par la persistance et/ou la récurrence de l'ascite et/ou d'une récurrence hémorragique. Pour les patients traités pour ascite réfractaire/intraitable une période d'observation de 3 mois était retenue avant de retenir le diagnostic de dysfonctionnement. La thrombose du TIPS était définie scannographiquement lors du suivi radiologique systématisé. On parlait de thrombose précoce lorsque celle-ci survenait dans le premier mois suivant la mise en place. Un « événement » correspondait à la survenue d'une dysfonction et/ou d'une thrombose et/ou d'une encéphalopathie hépatique symptomatique chronique post-TIPS.

En fonction du type de complication, de la date de survenue et de l'état clinique du patient et de sa fonction hépato-cellulaire, une reprise technique du TIPS était discutée

et proposée. Plusieurs tentatives ou procédures étaient parfois nécessaires. Trois types de reprise étaient proposés en fonction de la complication :

1) recalibrage du TIPS par insertion d'une nouvelle prothèse couverte dans la première en cas d'encéphalopathie hépatique clinique afin de réduire le calibre.

2) dilation simple du TIPS pour réduire le gradient porto-systémique en cas de dysfonction définie par la persistance d'un gradient porto-systémique supérieur à 12 mmHg.

3) mise en place d'une nouvelle prothèse dans la première suivie d'une dilatation en cas de thrombose.

Analyse Statistique

Les variables suivantes étaient collectées à l'inclusion : l'âge, le sexe, l'IMC, l'étiologie de la cirrhose, l'indication de la reprise TIPS, le score MELD, les données de survie, les complications post-reprise, les variables biologiques (hémoglobine, plaquettes, INR, TP, bilirubine, créatinine), les données hémodynamiques, les données scannographiques. Les variables continues étaient exprimées en moyenne \pm déviation standard. L'analyse statistique reposait sur les tests du Chi-square et Mann-Whitney pour comparer les variables qualitatives et quantitatives. La survie post-reprise sans transplantation a été étudiée à 12 mois. Les patients vivants et/ou transplantés étaient codés zéro jusqu'à la transplantation hépatique et 1 en cas de décès ou de greffe. En analyse univariée, la survie était estimée par la méthode de Kaplan-Meier et comparée par le test du log-rank. Les survies étaient exprimées en pourcentage \pm SE. Les variables significativement associées à la survie à 1 an en analyse par Kaplan Meier ont été ensuite, une par une, vérifiées par régression de Cox puis, si toujours avec une significativité $<0,05$, intégrées dans un modèle de survie de Cox. L'analyse statistique a été réalisée avec le logiciel NCSS 4.0 2001. Pour l'ensemble des comparaisons testées les différences entre les groupes étaient considérées comme significatives si le p était inférieur à 0,05.

RESULTATS

Description de la population étudiée

Entre février 2005 et juillet 2014, 220 patients cirrhotiques (55% hommes /45% femmes) ont bénéficié de la mise en place d'un TIPS couvert en PTFE de type Viatorr® au sein de notre centre. Dans cette cohorte, 90 patients ont présenté un événement post-TIPS (40%). Parmi ces patients, 24 (10.9% de la cohorte) ont bénéficié d'une reprise du TIPS et constitue le groupe analysé.

L'indication initiale de la mise en place du TIPS était une ascite réfractaire/intraitable ou un hydrothorax réfractaire pour 14 patients (58%), une prévention de récurrence hémorragique sur hypertension portale pour 5 patients (21%), un épisode d'hémorragie digestive active sur hypertension portale (TIPS de sauvetage) pour 4 patients (17%) et dans 1 cas (4%) le TIPS était préparatoire à une chirurgie bariatrique. Brièvement, l'âge moyen des patients était de 58,7 ans, le suivi moyen post-reprise était de 27,7 mois et le suivi médian était de 23,2 mois. Le score Child moyen au moment de la reprise était de $7,7 \pm 2,4$. La répartition était de 7 cas Child A, 14 cas Child B et 3 cas Child C. Les motifs de reprise étaient une thrombose du TIPS dans 12 cas (50%), une dysfonction dans 8 cas (34%) et une encéphalopathie hépatique clinique dans 4 cas (17%). Les principales caractéristiques de la population étudiée et des 3 sous-groupes figurent dans le tableau 1.

Au moment de la reprise, il existait une différence significative entre les trois groupes sur les différentes caractéristiques biologiques, on retrouvait des valeurs significativement plus basses d'albumine et de TP dans le groupe encéphalopathie par rapport aux deux autres groupes. Le score de Child était significativement différent entre les 3 groupes avec un score de Child Pugh significativement plus élevé dans le groupe encéphalopathie hépatique. D'un point de vue des paramètres cliniques à l'admission, comme attendu, les patients repris pour encéphalopathie hépatique avaient significativement plus d'encéphalopathie à l'admission que les deux autres groupes et les patients repris pour dysfonction du shunt avaient, à l'admission, significativement plus

d'ascite. Les principales données cliniques et biologiques des patients au moment de la reprise du shunt sont résumées dans tableau 2.

Taux et résultat de la reprise

Dans la cohorte initiale de 220 patients ayant bénéficié de la mise en place d'un TIPS, 48 patients avaient présenté une dysfonction, 30 patients avaient présenté une encéphalopathie hépatique symptomatique et 34 une thrombose du TIPS. Au sein de ces 3 groupes, seuls 8 (13%), 4 (17%) et 12 (35%) ont été repris respectivement (tableau 3).

La reprise a permis une résolution initiale de l'événement dans 54% des cas (13 patients), cependant un nouvel événement succédait à la reprise dans 70% des cas (17 patients). Plusieurs procédures de reprise étaient nécessaires dans 17% des cas (3 patients ayant été repris 2 fois et un patient ayant été repris 3 fois), l'indication de la première reprise était une thrombose de la prothèse pour les trois patients et les reprises suivantes étaient également effectuées en raison d'une re-thrombose, un patient a été repris pour encéphalopathie hépatique clinique suite à une dilatation de TIPS.

En termes d'événements post-reprise, 7 patients ont présenté une dysfonction de la prothèse (4 patients ayant eu une reprise pour thrombose et 3 pour dysfonction), 7 patients ont présenté une thrombose de la nouvelle prothèse (6 patients repris pour thrombose et 1 repris pour dysfonction) et 6 patients ont présenté des épisodes d'encéphalopathie hépatique (4 patients ayant bénéficié d'une réduction de calibre pour encéphalopathie hépatique, un patient repris pour thrombose et un patient pour dysfonction), il existait significativement plus d'encéphalopathie hépatique chronique symptomatique chez les patients qui ont bénéficié d'une diminution du calibre de la prothèse et plus de thrombose chez les patients repris pour thrombose de leurs 1^{er} TIPS (Tableau 4).

Etude hémodynamique

Sur le plan hémodynamique, les mesures de gradient de pression porto-systémique (GPS) ont été effectuées chez 21 patients (tableau 5). Les mesures de GPS avant reprise n'étaient pas significativement différentes entre les trois groupes. Les GPS

mesurés après la reprise du TIPS et la différence de gradient de pression après versus avant reprise étaient, comme attendu, significativement différents en fonction des groupes dysfonction, thrombose et encéphalopathie (respectivement 6,5mmHg vs 8,5 mmHg vs 14,75mmHg; $p=0,01$ et $-37,6\%$ vs $-50,3\%$ vs $+149\%$; $p=0,04$).

Histoire naturelle des patients après reprise

Au cours du suivi, 6 patients (25%) ont bénéficié d'une transplantation hépatique et 7 (29%) sont décédés. La principale cause de décès était un sepsis sévère sur cirrhose terminale dans 57% des cas (4 cas), les autres causes étaient : 1 cas de CHC, 1 cas de coma hépatique et 1 cas de syndrome de glissement.

En analyse univariée, les facteurs associés à la survie à 1 an sans TH étaient (tableau 6) : 1) l'indication de la reprise (100% groupe dysfonction vs 82,5% groupe thrombose vs 25% groupe encéphalopathie hépatique, $p=0,01$) (fig 1) ; 2) le taux de créatinine au moment de la reprise (taux créatinine <9.3 : 100% versus taux créatinine $>9,3$: $63\pm 12\%$, $p=0,034$) (fig 2) ; 3) le délai entre la mise en place du TIPS et la reprise de la prothèse (>3 mois 100% vs <3 mois $58\pm 14\%$, $p=0,015$) (fig 3) ; 4) le score de Child (Score de CHILD < 8 : 100% vs score de CHILD ≥ 8 : $61\pm 13\%$, $p=0,026$) (fig 4) ; 5) l'apparition d'une encéphalopathie hépatique chronique suite à la reprise du TIPS (Absence d'EH : $96\pm 6\%$ vs présence d'une EH : $33\pm 2\%$, $p=0,016$) (fig 5). Il existait une tendance en faveur d'une différence de survie sans transplantation à 1 an pour le taux de bilirubine à l'admission et la présence d'une ascite ($p=0,06$).

Les variables significativement associées à la survie à 1 an en analyse par Kaplan Meier ont été, une par une, vérifiées par régression de Cox puis intégrées dans un modèle de Cox. En analyse multivariée, il existait une tendance en faveur du caractère pronostique indépendant du score de Child (en variable continue) au moment de la reprise (coefficient de régression 0,6 IC95%: $-0,05/1,3$ $p=0,07$) et du motif de la reprise sur la survie (en 2 catégories : groupe encéphalopathie hépatique + groupe Thrombose vs groupe dysfonction) (coefficient de régression 3,6 IC95% : $-0,2/7,6$ $p=0,06$).

DISCUSSION

L'efficacité du TIPS dans le traitement et la prévention des complications de l'hypertension portale chez les patients cirrhotiques a été clairement démontrée dans la littérature (5-8), cependant, malgré l'utilisation de prothèse couverte nous avons préalablement mis en évidence les taux de complications à type de dysfonction, thrombose ou d'encéphalopathie hépatique clinique chronique à court et à long termes (9-10).

La fréquence et les modalités de prise en charge des complications après TIPS couvert ne sont actuellement que ponctuellement décrite dans la littérature (quelques observations, aucune étude prospective) et il n'existe pas de recommandations claires sur le sujet. Il a été proposé, lors de dysfonction après TIPS non couvert, d'effectuer une reprise du shunt en cas de manifestations cliniques (récidive ascite et/ou hémorragie digestive) visant à réduire le gradient porto-systémique résiduel par une dilatation de la prothèse et/ou par la mise en place d'un TIPS couvert (11). Cette stratégie donnait de meilleurs résultats que la réalisation d'une angioplastie ou la mise en place d'une nouvelle prothèse non couverte (7-12-13). Cependant, l'histoire naturelle et le résultat des patients ayant bénéficié d'une reprise d'un TIPS couvert n'ont jamais été spécifiquement étudiés.

A partir de notre série initiale de 220 de patients ayant bénéficié de la mise en place d'un TIPS pour cirrhose décompensée, un événement (récidive d'une ascite clinique, hémorragie digestive, thrombose ou encéphalopathie hépatique) était retrouvé dans 40% des cas, cependant il était proposé une reprise que pour une minorité de patients (15 à 30% des cas). En effet, l'indication de reprise du TIPS reste une décision complexe car techniquement difficile et nécessite une discussion collégiale entre les équipes d'hépatologie et de radiologie. Souvent, la complication post-TIPS est associée à une décompensation importante de la fonction hépatocellulaire, apparition d'une insuffisance cardiaque et d'autres défaillances d'organe. Si le patient est éligible en termes d'âge et de comorbidités et de pronostic à un projet de transplantation hépatique, cette solution sera privilégiée d'emblée ou dans un second temps. Des mesures médicales comme par

exemple une anti coagulation à dose curative en cas de thrombose peuvent être proposées. Ce travail met clairement en évidence que la nature de la complication a un impact sur la décision avec un taux de reprise plus élevé en cas de thrombose.

Un autre résultat clé de notre étude a été d'observer un taux d'événement post-reprise plus élevé qu'après la pose initiale de la prothèse (70% vs 40%) malgré la résolution dans 50% des cas environ de l'événement initial. Ce résultat confirme la difficulté technique et amène à déterminer plus précisément des profils de complications et/ou de patients candidats à la reprise par rapport à la transplantation ou la prise en charge médicale. En revanche, lorsque la reprise est décidée, les résultats des mesures hémodynamiques confirment une efficacité de la procédure avec une augmentation du GPS en cas de recalibrage de TIPS pour encéphalopathie hépatique et une diminution > 50% du GPS en cas de dysfonction. Nous devons souligner que les valeurs de gradients étaient manquantes chez 3 patients.

La survie à un an sans transplantation était très variable en fonction de l'indication de la reprise, celle-ci était significativement meilleure dans le groupe dysfonction alors qu'elle était moins bonne lors d'une reprise pour encéphalopathie hépatique. De même pour la première fois, il est décrit des facteurs prédictifs négatifs sur la survie en cas de reprise d'un TIPS : un taux de créatinine sérique à l'admission pour la reprise inférieur à 9,3mg/dL, une reprise survenant dans les trois mois suivant la mise en place du TIPS initial et un score de CHILD supérieur ou égal à B8, Il pourrait éventuellement être proposé de sélectionner ces patients en cas d'évènement post TIPS pour un projet de transplantation hépatique. L'analyse multivariée identifie une tendance en faveur du caractère pronostique indépendant du Child et de l'indication de la reprise.

Au total, la reprise des TIPS reste un challenge pour les cliniciens tant sur le plan de la décision et la sélection des candidats que sur le plan technique. L'encéphalopathie hépatique clinique comme motif de reprise apparaît comme un facteur défavorable et devrait faire privilégier la transplantation hépatique chez les patients éligibles.

TABLEAU 1. Caractéristiques générales de la population et des reprises

Variabes	Population Totale	Groupe thrombose	Groupe dysfonction	Groupe encéphalopathie hépatique	p
Nombre de cas	24	12 (50%)	8 (33%)	4 (17%)	
Démographie					
Sexe (Homme/Femme)	13/11 (55%/45%)	8/4 (67%/33%)	3/5(37%/63%)	2/2 (50%/50%)	ns
Age (ans) ± SE	58,7±6	59±2	58±2	60±3	ns
IMC (kg/m ²) ± SE	26,3±6,1	29±1,5	24±2	22±3	ns
Etiologie de la cirrhose (%)					
Alcool	23 (95%)	12 (100%)	8 (100%)	3 (75%)	0,07
Virus	1 (5%)			1 (25%)	
Sévérité de la cirrhose					
Score Child	7,7	6,4	8,4	10,2	0,007
Suivi post reprise (mois)					
Moyenne ± SEM	27,7±4,5	30,6±6,5	30,5±7	13,5±10	ns
Médiane	23,2	23,1	26	5	
Nombre de reprise					
1	20 (83,3%)	9 (75%)	7 (87,5%)	4 (100%)	ns
2	3(12,5%)	2 (17%)	1 (12,5%)	0	
3	1(4,1%)	1 (8%)	0	0	
Résultat reprise (%)					
Succès	13 (54,2%)	7 (58%)	4 (50%)	2 (50%)	ns
Echec	11 (45,8%)	5 (42%)	4 (50%)	2 (50%)	
DelaiTIPS/Reprise (jours)					
Moyenne	242±298`	198±309	373±320	114±124	ns
Médiane	90	73,5	262	62	

TABLEAU 2. Caractéristiques cliniques et biologiques au moment de la reprise

Variables	Population totale (n=24)	Groupe thrombose (n=12)	Groupe dysfonction (n=8)	Groupe encéphalopathie hépatique (n=4)	p
Paramètres cliniques					
Encéphalopathie hépatique					
Stade 1	21 (88%)	12 (100%)	8 (100%)	1 (25%)	0,04
Stade 2	1 (4%)	0	0	1 (25%)	
Stade 3	2 (8%)	0	0	2 (50%)	
Ascite					
Absence	9 (37%)	7 (58%)	2 (25%)	0	0,003
Modérée	5 (21%)	3 (25%)	0	2 (50%)	
Réfractaire	10 (42%)	2 (17%)	6 (75%)	2 (50%)	
OMI	9 (37%)	2 (16%)	4 (50%)	3 (75%)	0,07
Epanchement pleural	2 (8%)	0	2 (25%)	0	ns
Paramètres biologiques					
TP (%)	71±18	79±4	65±6	40,5±9	0,006
Plaquettes (G/L)	137±73	152±21	143±26	83±35	ns
Hémoglobine (g/dL)	10,4±2,7	10,6±0,8	10,5±1	9,3±1	ns
Bilirubine (mg/L)	26±28	25±9	21±11	42±16	ns
ASAT (UI/L)	39±24	30±7	53±9	38±10	ns
Créatinine (mg/L)	11,9±9	11,7±2,7	10±4	15±5	ns
Albumine (g/L)	32±6	35±2	30±2	23,8±4	0,03

TABLEAU 3. Nombre de reprise suite à une dysfonction du TIPS.

Variables	Population Totale TIPS (n=220)	Groupe reprise (n=24)
Dysfonctions	48	8 (17%)
Encéphalopathies hépatiques	30	4 (13%)
Thromboses	34	12 (35%)

TABLEAU 4. Complications post reprise TIPS.

	Dysfonctions (n=7)	Encéphalopathies hépatiques (n=6)	Thromboses (n=7)
Groupe thrombose N=12	4 (57%)	1 (17%)	6 (85%)
Groupe dysfonction N=8	3 (43%)	1 (17%)	1 (14%)
Groupe encéphalopathie hépatique N=4	0	4 (66%)	0
P	Ns	0,006	0,07

TABLEAU 6. Facteurs prédictifs associés à la survie sans transplantation à

M12 après reprise (analyse unvariée)

Variables	Survie à M12	P
Sexe Femme Homme	90±8% 69±12%	Ns
Age médian < 58,7 ans > 58,7 ans	83±10% 73±13%	Ns
Age < 65 ans > 65 ans	83±8% 60±21%	Ns
BMI médian (kg/m²) >26,4 <26,4	82±11% 72±13%	Ns
Indication reprise Dysfonction TIPS Thrombose TIPS EH clinique	100% 82,5±12% 25±22%	0,011
Délais TIPS/Reprise > 3 mois < 3 mois	100% 58±14%	0,015
Score de Child-Pugh < 8 ≥ 8	100% 61±13%	0,026
Ascite Non Oui	100% 66±12%	0,06
Bilirubine à admission <30 mg/L ≥30 mg/L	86±9% 50±20%	0,06
Créatinine (mg/L) < 9,3 > 9,3	100% 63±12%	0 ,034
EH post TIPS Non Oui	94±6% 33±2%	0,016

TABLEAU 5. Mesures hémodynamiques avant et après la reprise du TIPS

Variables	Groupe thrombose n=9	Groupe dysfonction n=8	Groupe Encéphalopathie hépatique n=4	p
Gradient portosystémique avant reprise (mmHg)	14,9	15,3	10	ns
Gradient portosystémique Après reprise (mmHg)	8,5	6,5	14,75	0,01
Delta GPS (%)	- 37,6%	- 50,3%	+ 149%	0,04

FIGURE 1. Survie sans transplantation à M12 en fonction de l'indication de reprise du TIPS

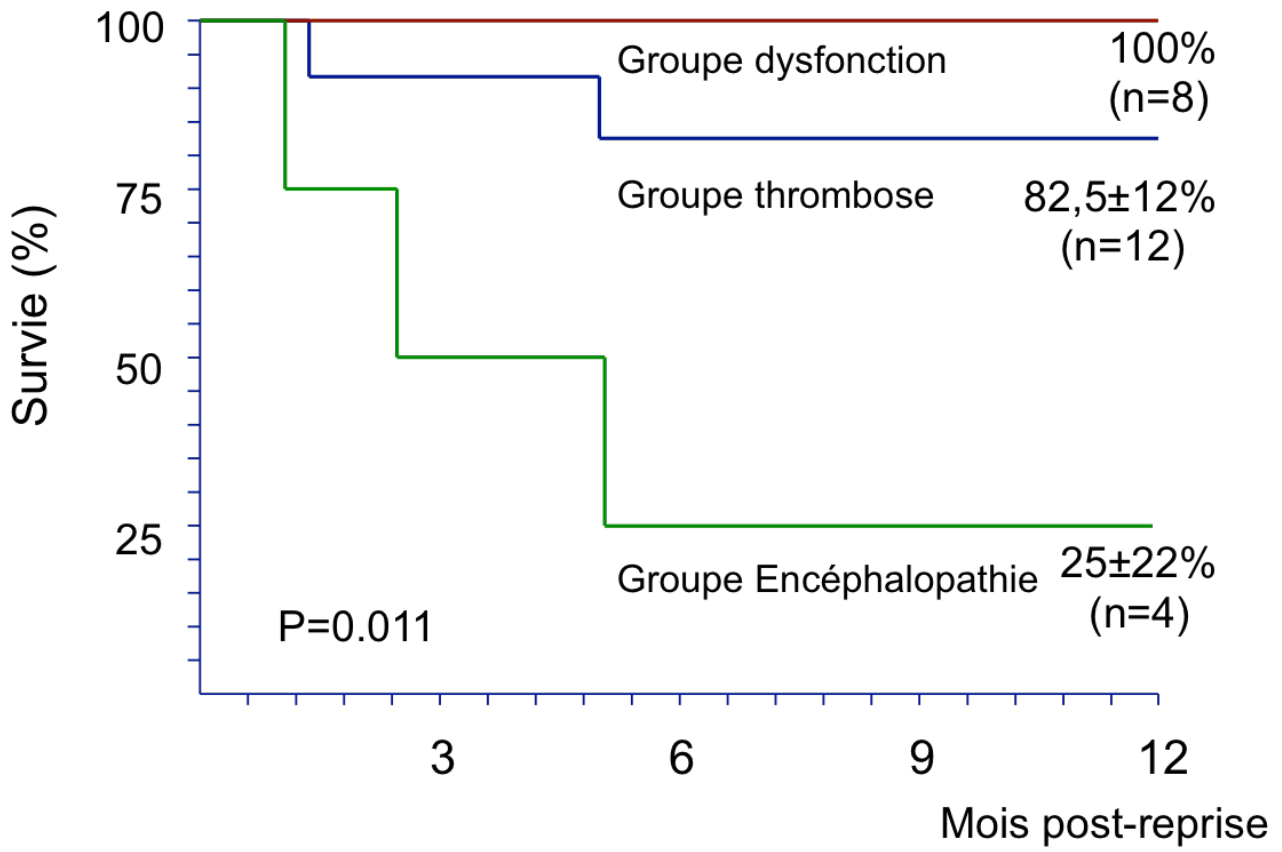


FIGURE 2. Survie sans transplantation à 12 mois en fonction du taux de créatinine sérique avant la reprise.

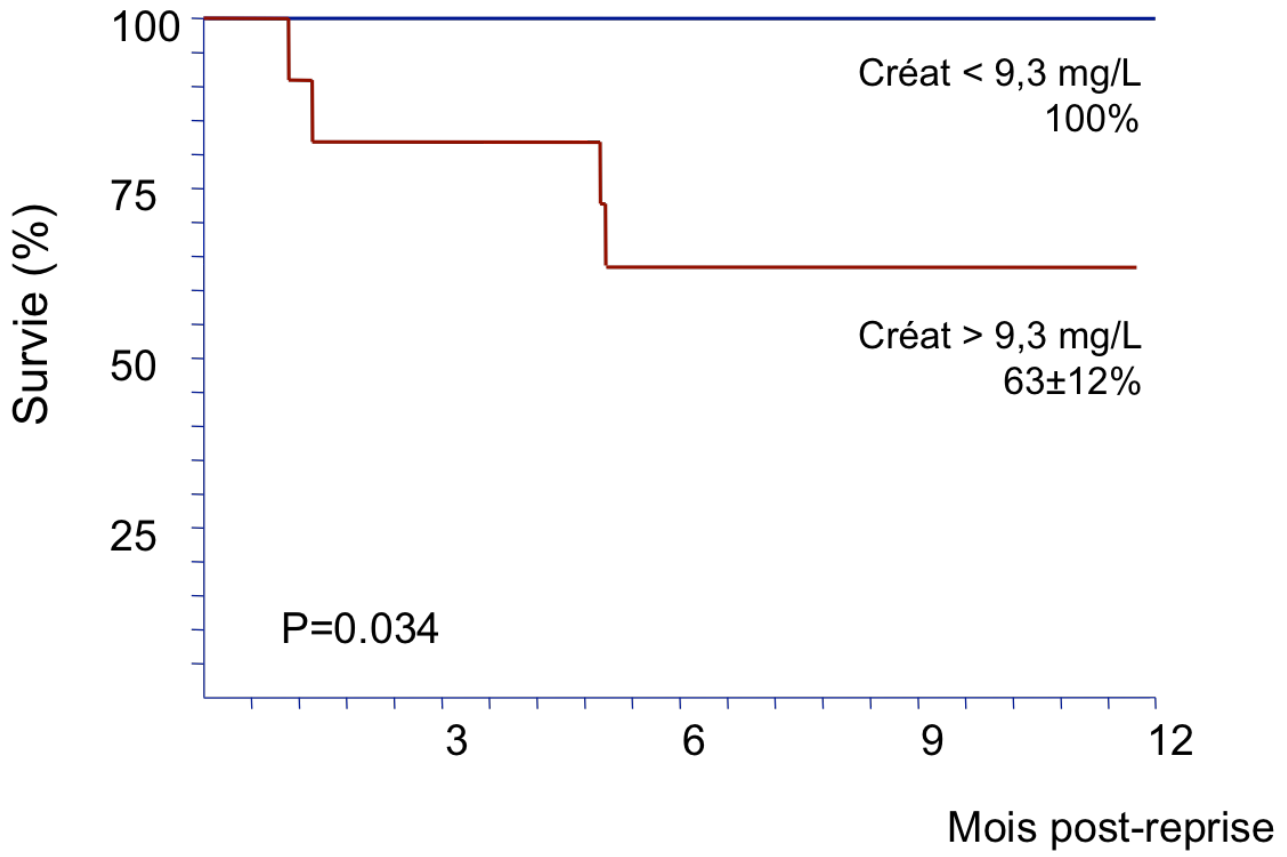


FIGURE 3. Survie sans transplantation à M12 en fonction du délai entre la mise en place du TIPS et la reprise.

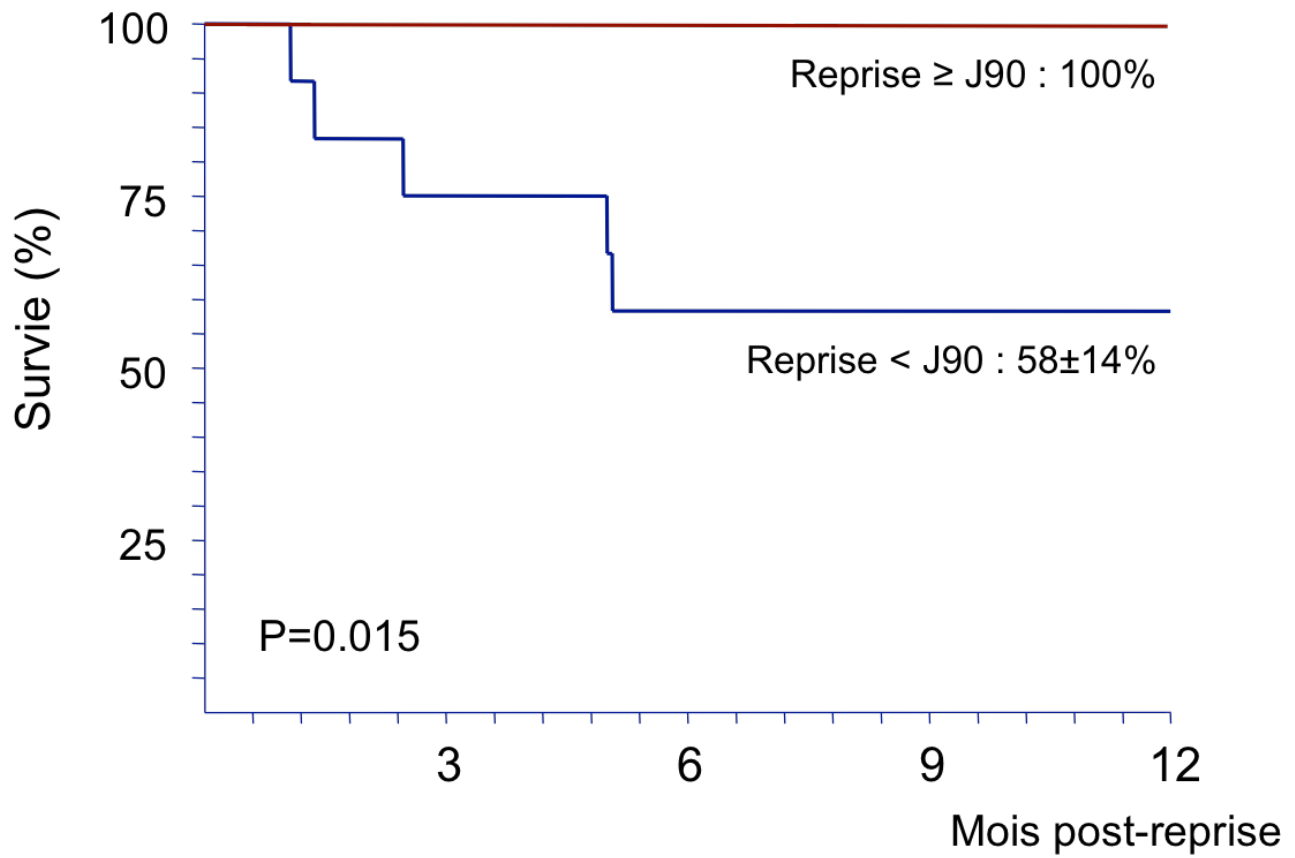


FIGURE 4. Survie sans transplantation à M12 en fonction du score de CHILD

PUGH.

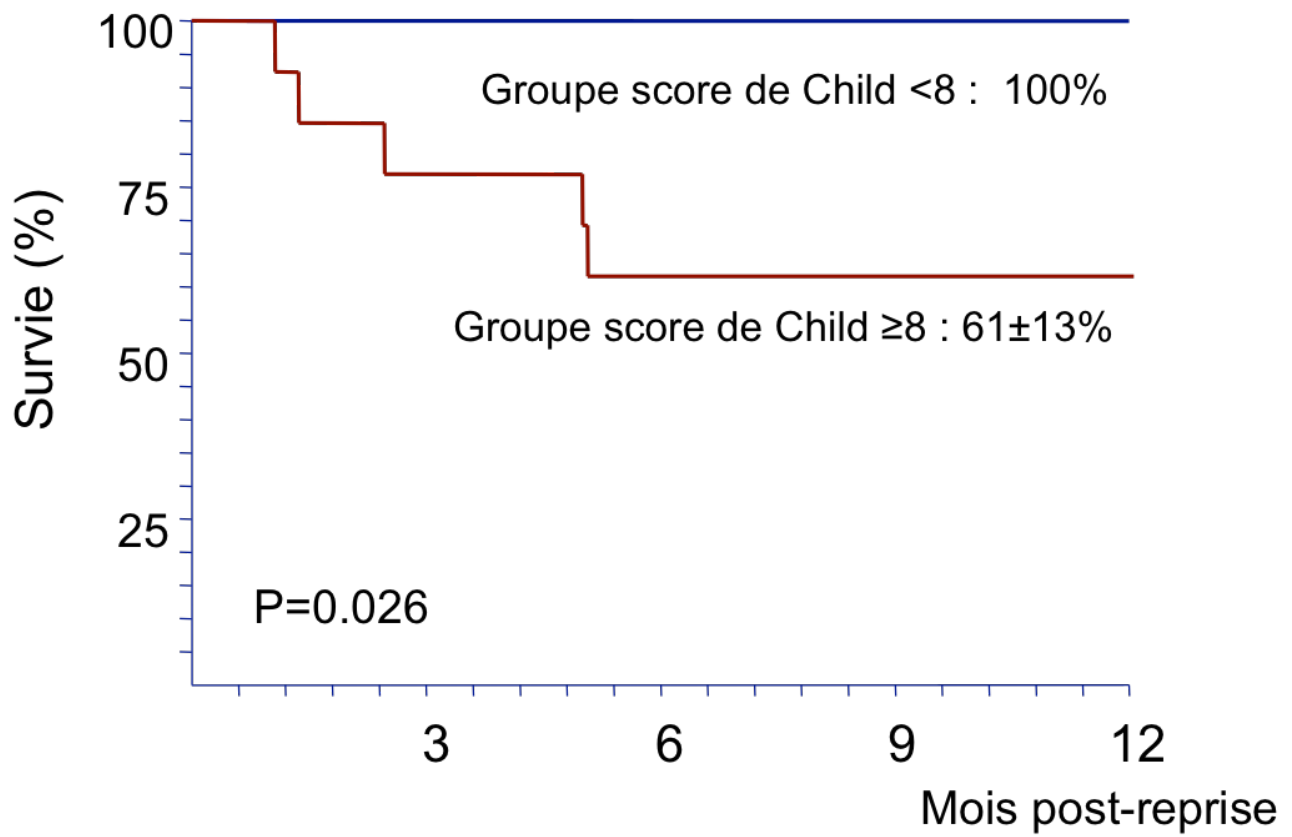
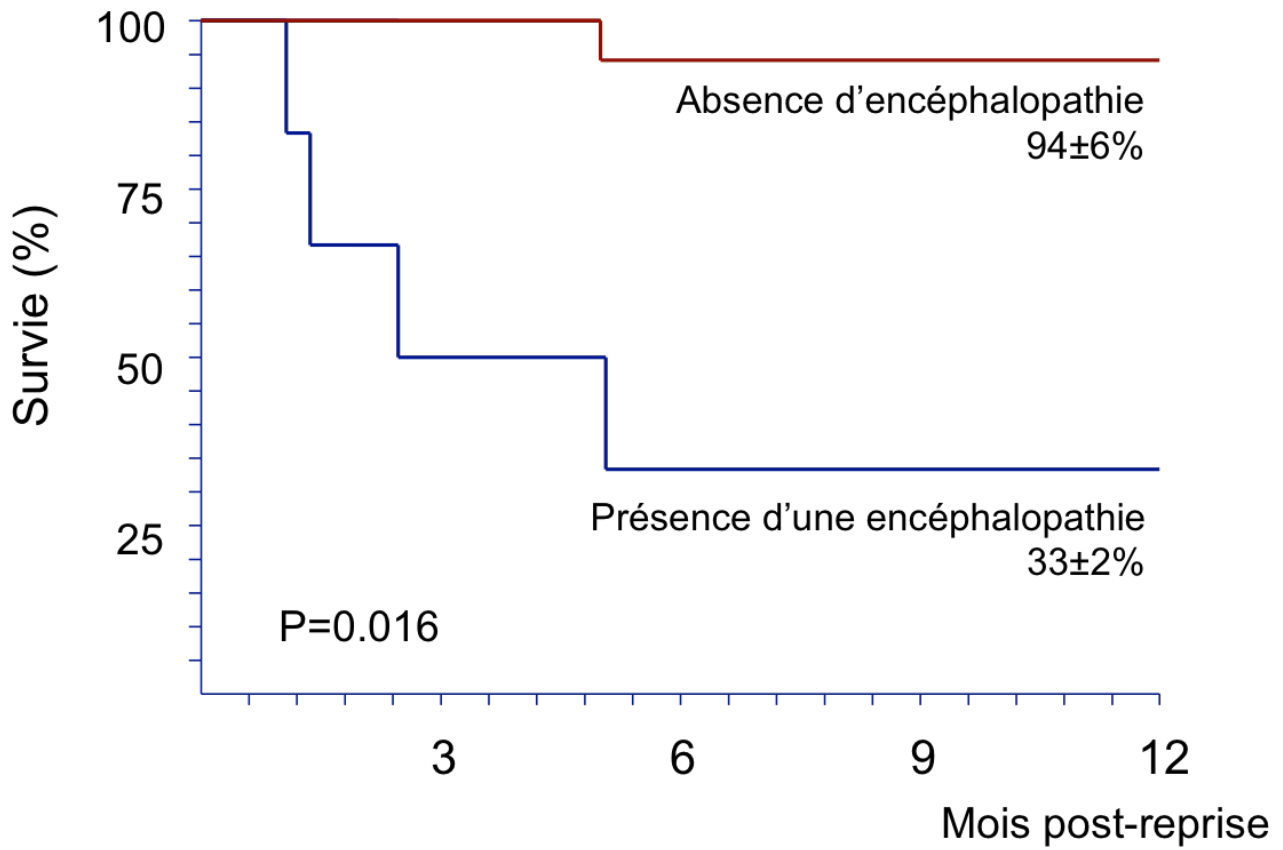


FIGURE 5. Survie sans transplantation à M12 en fonction de la présence d'une encéphalopathie hépatique chronique post reprise du TIPS



BIBLIOGRAPHIE

1. Société Nationale Française de Gastro Entérologie. Complications de l'hypertension portale chez l'adulte. conférence de consensus 2003, 4 et 5 décembre 2003.
2. De Franchis, Roberto, et Baveno V Faculty. « Revising Consensus in Portal Hypertension: Report of the Baveno V Consensus Workshop on Methodology of Diagnosis and Therapy in Portal Hypertension ». *Journal of Hepatology*. 2010
3. T.D. Boyer, Z.J. Haskal, The role of transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) in the management of portal hypertension: update 2009, *Hepatology*, 2010
4. Khurram Bari, Guadalupe Garcia-Tsao, Treatment of portal hypertension, *World J Gastroenterol*, 2012
5. Salerno F, Camma C, Enea M, Rossle M, Wong F. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt for refractory ascites: a meta-analysis of individual patient data. *Gastroenterology*, 2007.
6. Khan S, Tudur Smith C, Williamson P, Sutton R. Portosystemic shunts versus endoscopic therapy for variceal rebleeding in patients with cirrhosis. *Cochrane database of systematic reviews (Online)*. 2006.
7. V. Jirkovsky, T. Fejfar, V. Safka, P. Hulek, A. Krajina, V. Chovanec, *et al.* Influence of the secondary deployment of expanded polytetrafluoroethylene-covered stent grafts on maintenance of transjugular intrahepatic portosystemic shunt patency, *J Vasc Interv Radiol*, 2011
8. García-Pagán JC¹, Caca K, Bureau C, Laleman W, Appenrodt B, Luca A, Abraldes JG, Nevens F, Vinel JP, Mössner J, Bosch J; Early TIPS (Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt) Cooperative Study Group, Early use of TIPS in patients with cirrhosis and variceal bleeding, *N Engl J Med*, 2010
9. Bureau C, Garcia Pagan JC, Layrargues GP, Metivier S, Bellot P, Perreault P, et al. Patency of stents covered with polytetrafluoroethylene in patients treated by transjugular portosystemic shunts: long-term results of a randomized multicentre study, *Liver Int* 2007

10. Riggio O, Angeloni S, Salvatori FM, De Santis A, Cerini F, Farcomeni A, Attili AF, Merli M. Incidence, natural history, and risk factors of hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt with polytetrafluoroethylene-covered stent grafts. *Am J Gastroenterol*. 2008
11. Rossle M. TIPS : 25 years later, *J Hepatol*. 2013
12. Cejna M, Peck-Radosavljevic M, Thurnher S, Schoder M, Rand T, Angermayr B, Lammer J. ePTFE-covered stent-grafts for revision of obstructed transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2002 Sep-Oct;25(5):365-72.
13. Echenagusia M, Rodriguez-Rosales G, Simo G, Camuñez F, Bañares R, Echenagusia A. Expanded PTFE-covered stent-grafts in the treatment of transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) stenoses and occlusions. *Abdom Imaging*. 2005 Nov-Dec;30(6):750-4.

AUTEUR : LESAGE Benoit

Date de Soutenance : 14 octobre 2014

Titre de la Thèse : Histoire naturelle des patients bénéficiant d'une reprise de TIPS couvert

Thèse - Médecine - Lille 2014 (2015, 2016...etc)

Cadre de classement : Hépatologie

DES : Hépatogastroentérologie

Mots-clés : Cirrhose, hypertension portale, TIPS couvert.

Résumé :

Contexte : Le shunt portosystémique intrahépatique transjugulaire couvert (TIPS) est un traitement efficace des complications de l'hypertension portale, cependant, les complications post TIPS (thrombose, encéphalopathie hépatique (EH) et dysfonction) existent et peuvent faire l'objet d'une reprise du TIPS.

Objectifs : Ce travail avait pour but de décrire la population de patients ayant présenté une complication justifiant d'une reprise du TIPS, d'étudier les modalités de reprise et de préciser l'histoire naturelle de ces patients.

Méthode : Tous les patients traités par TIPS couvert ont été inclus et prospectivement suivis par une évaluation systématique clinicobiologique et radiologique par scanner abdominal (à J5, M1, M6 et M12 puis annuellement). Si il existait une complication, et en absence de contre-indication, il était proposé une dilatation en cas de dysfonction, une réduction de calibre en cas d'EH symptomatique ou la mise en place d'un nouveau TIPS en cas de thrombose.

Résultats : Entre février 2005 et juillet 2014, 220 patients cirrhotiques (55% hommes /45% femmes) ont bénéficié de la mise en place d'un TIPS, 90 patients (42%) ont présenté un événement post-TIPS, 24 (10.9%) ont bénéficié d'une reprise du TIPS et constitue le groupe analysé. L'indication de reprise était une thrombose dans 12 cas (50%), une dysfonction dans 8 cas (34%) et une EH clinique dans 4 cas (17%). La reprise a permis une résolution initiale de l'événement dans 54% des cas, cependant un nouvel événement succédait à la reprise dans 70% des cas. Au cours du suivi (suivi médian de 23,2 mois), 6 patients (25%) ont bénéficié d'une transplantation hépatique et 7 (29%) sont décédés. Les facteurs associés à la survie à 1 an sans TH étaient l'indication de la reprise, le taux de créatinine au moment de la reprise, le délai entre la mise en place du TIPS et la reprise de la prothèse, le score de Child et l'apparition d'une encéphalopathie hépatique chronique suite à la reprise du TIPS. En analyse multivariée, il existait une tendance en faveur du caractère pronostique indépendant du score de Child (en variable continue) au moment de la reprise et du motif de la reprise sur la survie.

Conclusion : La reprise des TIPS reste un challenge pour les cliniciens tant sur le plan de la décision et la sélection des candidats que sur le plan technique. L'encéphalopathie hépatique clinique comme motif de reprise apparaît comme un facteur défavorable et devrait faire privilégier la transplantation hépatique chez les patients éligibles.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur Philippe MATHURIN
Assesseurs : Monsieur le Professeur Alexandre LOUVET
Madame le Docteur Valérie CANVA
Madame le Docteur Géraldine SERGENT
Monsieur le Professeur Sébastien DHARANCY