



Faculté de médecine

Année 2017/2018

N°

Thèse

Pour le
DOCTORAT EN MEDECINE
Diplôme d'État
Par

Anaïs JAILLAIS
Née le 20/12/1990 à Toulouse (31)

TITRE

Prévalence et facteurs associés à la cirrhose prouvée histologiquement dans une cohorte de patients opérés d'une dérivation cavo-pulmonaire totale pour cardiopathie congénitale.

Présentée et soutenue publiquement le 5 juillet 2018 devant un jury composé de :

Président du Jury :

Professeur Alain CHANTEPIE, Cardio pédiatrie, Faculté de Médecine – Tours

Membres du Jury :

Professeur Thierry LECOMTE, Gastroentérologie, Faculté de médecine – Tours

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

Docteur Anne DE MURET, Anatomie et cytologie pathologiques, PH, CHU – Tours

Docteur Bruno LEFORT, Cardio pédiatrie, PHU, CHU– Tours

Docteur Louis d'ALTEROCHE, Hépatologie, PH, CHU – Tours, directeur de thèse.

Titre : Prévalence et facteurs associés à la cirrhose prouvée histologiquement dans une cohorte de patients opérés d'une dérivation cavo-pulmonaire totale pour cardiopathie congénitale.

Résumé :

Introduction : La prévalence et les facteurs favorisant de l'atteinte hépatique secondaire à la dérivation cavo-pulmonaire totale (DCPT) sont encore mal définis. L'objectif de notre étude était de déterminer la prévalence de la cirrhose prouvée histologiquement et de rechercher des facteurs associés à partir d'une cohorte de patients suivis prospectivement.

Méthode : Analyse de données des patients suivis au CHU de Tours pour ventricule unique ayant été évalués selon un bilan hépatologique prédéfini (clinique, biologique, radiologique et histologique). Différents paramètres étaient comparés entre les groupes avec et sans cirrhose (score METAVIR F4).

Résultats : 24 patients ont été inclus. La DCPT était réalisée en moyenne à 10,7 ans et le bilan hépatologique 16,4 ans plus tard. Tous les patients présentaient une dilatation et une fibrose sinusoidale d'intensité variable. Une fibrose extensive était présente chez 15 patients (65%) et une cirrhose chez 9 patients (39%). La pression veineuse centrale (PVC) évaluée dans les premières années après la DCPT était significativement plus élevée dans le groupe cirrhose (11 vs 10 mmHg, $p=0,04$). Aucune différence significative n'était retrouvée entre les deux groupes concernant le type de ventricule fonctionnel, l'ancienneté de la DCPT ou la PVC mesurée au moment de la biopsie.

Conclusion : Plus d'un tiers des patients avaient une cirrhose prouvée histologiquement et deux tiers une fibrose extensive. Les patients ayant l'évolution la plus sévère pourraient être repérés par la PVC mesurée précocement.

Mots clés : cardiopathie congénitale, dérivation cavo-pulmonaire totale, Fontan, fibrose hépatique, cirrhose, foie cardiaque

Title: Prevalence and associated factors of histologically proven cirrhosis in patients treated by total cavopulmonary connection for congenital heart disease.

Summary :

Introduction: The prevalence and factors associated with liver injury following total cavopulmonary connection (TCPC) are still poorly defined. The objective of our study was to determine the prevalence of histologically proven cirrhosis and to look for associated factors from a cohort of prospectively followed patients.

Method: Analysis of the data of the patients followed at Tours CHU for a single ventricle having been established according to a predefined hepatological assessment (clinical, biological, radiological and histological). Different parameters were compared between groups with and without cirrhosis (defined as F4 METAVIR score).

Results: 24 patients were included. TCPC was performed on average at 10.7 years and the hepatological assessment 16.4 years later. All patients had dilation and sinusoidal fibrosis of varying intensity. Extensive fibrosis was present in 15 patients (65%) and cirrhosis in 9 patients (39%). Central venous pressure (CVP) assessed in the first years after TCPC was significantly higher in the cirrhosis group (11 vs. 10 mmHg, $p = 0.04$). No significant differences were found between the two groups with respect to the type of functional ventricle, the age of the TCPC, or the CVP measured at the time of the biopsy.

Conclusion: More than one-third of patients had histologically proven cirrhosis and two-thirds had extensive fibrosis. Patients with the most severe course can be identified by precocious CVP.

Key words: congenital heart disease, total cavopulmonary connection, Fontan, hepatic fibrosis, cirrhosis, heart related hepatic failure

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 VOUREC'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 – JC. 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

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

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
FROMONT-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 Said	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-vénérologie
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	Ophtalmologie
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-vénérologie
SANTIAGO-RIBEIRO Maria.....	Biophysique et médecine nucléaire
SIRINELLI Dominique	Radiologie et imagerie médicale
THOMAS-CASTELNAU Pierre	Pédiatrie
TOUTAIN Annick	Génétique
VAILLANT Loïc	Dermato-vénérologie
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 médical 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 médical 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
GUILLEUX 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 Alain Chantepie, 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, j'espère ne pas vous décevoir.

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

A Madame le Docteur Anne De Muret, merci d'avoir accepté de juger mon travail. Merci également pour le temps que vous m'avez accordé au laboratoire d'anatomopathologie, pour votre aide sur les aspects histologiques de cette étude et pour vos explications. Merci également à Matthias Tallegas pour son aide à la relecture des lames.

A Monsieur le Docteur Bruno Lefort, merci d'avoir accepté de faire partie du jury. Merci également pour votre aide et votre disponibilité pour m'expliquer certains points de cette pathologie cardiaque difficile.

A Monsieur le Docteur Louis d'Alteroche, un grand merci de m'avoir proposé de réaliser cette thèse, pour ta confiance et ta disponibilité. J'espère que ce travail sera à la hauteur de tes attentes. Merci également pour ton dynamisme et le savoir que tu nous transmets au quotidien. Tu es à mes yeux un excellent médecin, et j'espère un jour faire aussi bien que toi.

A mes maitres, les Drs Moussata, Picon, Caulet, Nicolas, Perarnau, Bacq, Barbieux, Godart, Aubourg merci de m'avoir formé à cette belle discipline, travailler avec vous est un plaisir. Un merci tout particulier à Charlotte et Alexandre, pour ce dernier semestre d'interne à Tours qui fut l'un de mes préférés.

Aux praticiens hospitaliers de gastro entérologie des hôpitaux de Dreux et Nantes, merci de m'avoir accueillie dans vos services dans lesquels j'ai passé deux semestres exceptionnels. Je remercie notamment Monsieur le Docteur Landau, pour m'avoir suivie et conseillée tout au long de mon internat.

A toutes les équipes paramédicales, infirmières, aides-soignants et secrétaires, que j'ai côtoyé pendant mon internat, aux merveilleuses rencontres que l'on peut faire dans une salle de soins. Une pensée toute particulière à l'équipe de l'hôpital de jour notamment Lindsay, Hélène, Anne-Sophie, Françoise et Fatima.

A mes co-internes, à l'ambiance que vous savez mettre pendant chaque semestre et qui ne m'a jamais déçue. Merci particulièrement à Mélodie et Dior, à Clarisse, Olivia, Widad, Laura, Eva, Benoit et Romain. Aux « vielles » qui ne sont plus internes, Julie, Hortie et Maud, ni même chefs de clinique, Clémence et Clémentine. Merci à mes tyranniques chefs de clinique David et Benjamin.

A mes co-internes de Nantes et d'Orléans.

A Jess et Marie, la preuve que Dreux ça peut-être la folie.

Aux cools de Tours, Camille, Margaux, Axelle, Irène, Myriam, Ophélie, Matthieu, Victor, Pierre et Pierre, Théo. On croit arriver à Tours à reculons mais avec vous on passe rapidement au moon walk en avant. Merci pour tous ces bons moments.

A mes copains de Bordeaux, Jules, Fanny, Nathalie, Marine, Juliette, Camille, Alix, Lucas, Martin, Sigis, Fabien, Alex et j'en oublie pour ces folles années dans le sud-ouest.

A mes amies du 16/17, Nathalie, Lisa, Lou, depuis longtemps maintenant, toujours présentes au rendez-vous. Loin des yeux mais près du cœur.

A Nicomou, néointerne qui a tout d'un grand,

A Charline et Anne-Lise, pour l'Erasmus et au-delà,

A Antoine, mon plus vieux copain de médecine mais pas des moins frais.

A Morgane, bourlinage + danse + physique-chimie + burgers = une amitié précieuse.

A Minouz, cette RCP valait le coup de choisir son forfait.

A Hortense, de co-P2 à co-locataire jusqu'à co-interne. C'est rare de trouver quelqu'un avec qui on peut passer des journées entières, du déjeuner à l'internat jusqu'au bout de la nuit. Merci d'être ma co-amie.

A ma famille, Maman, Papa, merci pour votre amour et votre soutien indéfectible. Vous êtes des modèles pour moi.

A Blandine, ma sœur, merci pour tout.

A mes grands-parents, Mamou, Nany, Papou, Papé. Merci d'avoir fait de ma famille adorée ce qu'elle est.

A Fanfan, Seynan, Luc, Delphine, Marie, Antoine, Margaux, Geoffrey, Sarah.

A Nicolas, elles ont été longues ces études de médecine mais elles m'ont permis de te rencontrer, puis que tout passe plus vite. Peut -importe où l'avenir nous mènera tant que tu es à mes côtés.

Table des matières

- <i>Partie 1 : Atteinte hépatique liée au Fontan, mise au point</i>	13
- <i>Partie 2: Étude de la prévalence et facteurs associés à la cirrhose prouvée histologiquement dans une cohorte de patients opérés d'une dérivation cavo-pulmonaire totale pour cardiopathie congénitale</i>	25
- <i>Références</i>	44

Atteinte hépatique liée au Fontan, mise au point :

- I. Le concept de ventricule unique
 - a. Types de cardiopathies congénitales
 - b. Interventions palliatives
 - c. Intervention finale
- II. Complications extra-hépatiques
 - a. Cardiaques
 - b. Extracardiaques
 - c. Survie
- III. Atteinte hépatique liée au Fontan (FALD, Fontan Associated Liver Disease)
 - a. Physiopathologie
 - b. Manifestations cliniques
 - c. Biologie
 - d. Imagerie
 - e. Histologie
 - f. Complications
 - g. Prise en charge de l'atteinte hépatique
 - i. Dépistage et suivi
 - ii. Traitements médicaux
 - iii. Transplantation

I. Le concept de ventricule unique

a. Types de cardiopathies congénitales

Le concept de ventricule unique regroupe plusieurs malformations cardiaques dont le dénominateur commun est la présence d'un seul ventricule fonctionnel qui assure en parallèle la circulation systémique et pulmonaire. Il en résulte une surcharge volumique avec risque de dysfonction myocardique, et shunt droit-gauche responsable d'une désaturation en oxygène du flux sanguin systémique.

Ces malformations sont de 3 types :

- Le « vrai » ventricule unique, à double entrée (de type droit ou gauche)
- Hypoplasie d'un des deux ventricules
- Présence de 2 ventricules mais avec large communication inter ventriculaire ou atrésie des valves auriculo ventriculaires.

D'autres anomalies complexes peuvent leur être associées comme un syndrome d'hétérotaxie (situs inversus ou ambigu), un retour pulmonaire anormal avec une ou plusieurs veines pulmonaires qui se drainent dans la circulation veineuse systémique, une anomalie de retour des veines systémiques (absence de veine cave inférieure remplacée par la veine azygos...)¹.

Ces malformations sont rares, leur incidence est de 5 pour 10 000 naissances, avec seulement 30% de viabilité soit finalement 1,5 pour 10 000 nouveau-nés vivants.²

De plus, la survie à 1 an est de l'ordre de 50%. Compte tenu du nombre de naissances en France qui est d'environ 800 000/an au cours de ces 30 dernières années on peut estimer que 120 enfants à ventricule unique rentrent dans la file active chaque année et peut être moins de 60 interventions sont réalisées chaque année sur le territoire.

Pour estimer le nombre de patients suivis après dérivation cavo-plumonaire totale (DCPT), on peut aussi assez grossièrement extrapoler notre file active qui est de 50 patients environ suivis régulièrement au CHU de Tours³, seul établissement à réaliser l'intervention dans la région Centre-Val de Loire (2,56 millions d'habitants), à l'ensemble du territoire et penser qu'en France la file active des patients ayant eu une DCPT et donc soumis au risque de complications hépatiques est de l'ordre de 1 300 patients.

Jusqu'au début des années 1970 le seul moyen de traiter ces enfants était de réaliser des anastomoses vasculaires qui ne permettaient qu'une amélioration clinique partielle, avec persistance d'un mélange de sang veineux et oxygéné.

En 1968, à Bordeaux, le Dr Fontan propose une nouvelle technique chirurgicale qui permet d'amener le sang veineux cave aux poumons, avec un retour au cœur gauche uniquement de sang oxygéné. Pour ce faire, l'auricule droit est utilisée pour diriger le sang de la veine cave inférieure vers l'artère pulmonaire gauche, et l'artère pulmonaire droite est anastomosée à la veine cave supérieure. Il fait à l'époque remarquer que cette intervention s'adresse à des enfants suffisamment développés, et que ceux dont les artères pulmonaires sont trop petites doivent d'abord passer par des interventions « palliatives » afin de recalibrer les artères pulmonaires ou rétablir une pression pulmonaire compatible avec la réalisation de l'intervention finale de « dérivation cavo-pulmonaire totale »⁴.

b. Interventions palliatives

Afin de permettre le passage non pulsé du sang veineux vers l'auricule gauche, il faut qu'il n'y ait pas d'obstacle pulmonaire c'est-à-dire que les pressions pulmonaires, auriculaire gauche, et le gradient trans-pulmonaire soient bas, et que les branches pulmonaires ne soient ni hypoplasiques ni sténosées.

Ainsi, on peut être amené, en néonatal, à réaliser soit un shunt entre l'aorte et l'artère pulmonaire en cas d'hypodébit pulmonaire (ventricule unique avec obstacle droit, ou atrésie pulmonaire), soit un cerclage de l'artère pulmonaire en cas d'hyperdébit pulmonaire (ventricule unique sans obstacle droit), soit une néo aorte avec le tronc de l'artère pulmonaire ou une anastomose entre le tronc de l'artère pulmonaire et l'aorte ascendante, ou entre l'artère sous clavière droite et l'artère pulmonaire droite en cas d'hypoplasie du cœur gauche ou d'obstacle à l'éjection aortique.

c. Intervention finale

Entre 4 et 6 mois de vie, on peut être amené, pour permettre au ventricule unique de s'adapter aux nouvelles conditions de charge (baisse de la pré-charge par suppression du retour cave), à réaliser une anastomose entre la veine cave supérieure et l'artère pulmonaire

droite (dérivation cavo-pulmonaire partielle ou historiquement intervention de « Glenn »), associé à une suppression de la palliation initiale.

Vers l'âge de 2 à 4 ans, on supprime totalement le shunt droit-gauche en totalisant la dérivation cavo-pulmonaire par anastomose entre la veine cave inférieure et l'artère pulmonaire gauche.

A la fin des années 80, deux modifications concernant l'anastomose entre la veine cave inférieure et l'artère pulmonaire droite ont fait évoluer la technique. La tunnelisation atriale (de Leval, 1988)⁵ et le tube extra cardiaque (Marcelletti, 1990)⁶ qui ont permis de diminuer le risque thrombo-embolique, d'améliorer le débit cardiaque et de faire diminuer les pressions veineuses⁷.

II. Complications extrahépatiques

a. Complications cardiaques :

Les troubles du rythme (flutter ou fibrillation atriale) sont les complications les plus fréquentes et concernent 29% de patients à 10 ans⁸. Elles semblent favorisées par l'association de la cardiopathie à une hétérotaxie⁹.

Les autres complications cardio-vasculaires sont la nécessité d'implantation de pace maker, la dysfonction diastolique, la stase veineuse, la circulation collatérale systémico-pulmonaire et l'intolérance à l'effort.

A 10 ans, moins d'un patient sur 3 échappent à ces complications cardio-vasculaires¹⁰.

b. Complications extracardiaques :

Un à 11% des patients présentent une entéropathie exsudative avec un délai médian de 2,5 ans. Elle se manifeste par des œdèmes et de l'ascite dans la plupart des cas, plus rarement par une diarrhée¹¹. Elle est authentifiée par un dosage de l'alpha1 antitrypsine dans les selles > 100 ml/24h. Elle est responsable d'un syndrome de malabsorption avec dénutrition par fuite d'albumine, hypocalcémie, déficit de facteurs de coagulation, hypogammaglobulinémie et lymphopénie.

La bronchite plastique ne concerne que 6% des patients opérés et se caractérise par la formation de moules bronchiques composés de mucosités épaisses, responsables d'obstruction bronchiques avec risque d'asphyxie ¹¹.

Notons également que ces patients sont plus à risque d'infections respiratoires basses, de microalbuminurie, d'érythrocytose liée à l'hypoxie chronique, d'anxiété, de dépression, de déficits neuropsychologiques et qu'enfin ont un taux d'emploi plus faible par rapport à la population générale¹².

c. Survie :

L'amélioration des techniques chirurgicales et réanimatoires ainsi que la meilleure sélection des patients ont permis d'améliorer considérablement le pronostic à long terme des patients opérés, qui atteint désormais 95% à 10 ans pour les patients opérés après 2001 *versus* 69% pour ceux opérés entre 1973 et 1990 ⁸.

III. Atteinte hépatique liée au montage de Fontan (FALD Fontan associated liver disease)

Identifiée au début des années 2000, c'est désormais la complication extra cardiaque la plus fréquente.

a. Physiopathologie

En temps normal, le foie reçoit 25% du débit cardiaque, via la veine porte en majeure partie (70-80%). La perfusion veineuse du foie est liée à l'existence d'un gradient porto-sushépatique qui à l'état normal est inférieur à 5mmHg. La pression normale dans les sinusoides hépatiques est de 5 mmHg. Une augmentation isolée de la pression des veines sus hépatiques (bloc post sinusoidal) s'accompagne d'une diminution de la pression de perfusion hépatique et donc de diminution du débit sanguin portal.

L'apport portal est lui-même dépendant de l'apport artériel splanchnique (artère splénique, mésentérique supérieure et inférieure). En cas de chute du débit sanguin portal, il existe une autorégulation avec augmentation du flux sanguin artériel, qui peut augmenter de 30 à 60%.

En revanche la chute du débit sanguin artériel n'est pas compensée par une augmentation du flux portal.

Les hépatocytes contiennent de nombreuses mitochondries et nécessitent donc une grande quantité d'oxygène. Le sang circule de la région portale vers les veines centrolobulaires, il est moins oxygéné lorsqu'il parvient aux hépatocytes périveinulaires qui sont donc plus sensibles à l'hypoxie.

S'il existe des similitudes avec la physiopathologie des hépatopathies congestives sur insuffisance cardiaque, la survenue de lésions hépatiques après DCPT est probablement multifactorielle.

En fin de grossesse, la présence d'une cardiopathie chez le fœtus diminue la pression systémique et augmente la pression veineuse centrale provoquant des dommages hépatiques précoces.

En post natal, la survenue de collapsus hémodynamique ou d'une insuffisance cardiaque peut entraîner des lésions hépatiques ischémiques.

Le foie peut également être lésé par des phénomènes d'ischémie-reperfusion induits par les perturbations hémodynamiques survenant en période péri et post opératoire.

Une fois la DCPT réalisée, la pression veineuse centrale augmente de 2 à 6 fois par rapport à la valeur normale, et le débit cardiaque diminue.

Les sinusoides hépatiques n'ayant pas de valves, la pression portale augmente proportionnellement à l'augmentation de la pression cave, ce qui diminue l'apport veineux hépatique. L'augmentation de la pression veineuse centrale est un facteur profibrotique reconnu¹³.

La diminution du flux porte est compensée en partie par l'hyperarterialisation, cependant quand la pression veineuse dépasse les 20-25 mmHg, l'artère hépatique n'est plus suffisante à la suppléance et la perfusion sanguine hépatique chute.

Par ailleurs, il est possible que le flux sanguin, qui perd son caractère pulsatile après la DCPT contribue à aggraver la surcharge hépatique.

En plus de la congestion veineuse il existe une surcharge lymphatique qui participe à la dilatation sinusoidale. En effet la décompression du canal thoracique par déversement dans le tronc veineux innominé est compromise par l'augmentation de pression dans ce dernier.

Il en résulte les lésions hépatiques qui seront détaillées dans le paragraphe histologie.

Il existe aussi une diminution de la circulation artérielle mésentérique en lien avec la diminution du débit cardiaque, mais sans que l'on observe de lésions ischémiques en anatomopathologie.

b. Clinique

Les symptômes en lien avec la FALD sont rares, frustrés et parfois difficiles à différencier des autres complications de la DCPT comme l'entéropathie exsudative ou l'insuffisance cardiaque. Une hépatomégalie est présente dans 50% des cas¹⁴.

Bien que plus rares, œdèmes et ascite exsudative sont possibles comme dans tout foie cardiaque, toutefois sans reflux hépato-jugulaire en raison de l'absence de contraction du ventricule droit.

Des hémorragies digestives par rupture de varices œsophagiennes ont été exceptionnellement décrites¹⁵.

c. Biologie

Le bilan hépatique est perturbé 9 fois sur 10, le plus souvent à type de cholestase modérée. Les transaminases n'augmentent que dans un tiers des cas, et restent en général inférieures à 3 fois la normale. La bilirubine peut être augmentée, mais est rarement supérieure à 50 $\mu\text{mol/L}$.

L'albumine peut être basse mais de manière non spécifique car possiblement en rapport avec une entéropathie exsudative.

Le TP et l'INR ne devraient pas être utilisés pour évaluer la capacité de synthèse du foie en raison de l'usage courant d'anticoagulants anti-vitamine K.

Le facteur V et l'ensemble des facteurs coagulants ou anticoagulants sont abaissés chez les patients sans complications thrombotiques ou hémorragiques, témoignant de la création d'un nouvel équilibre dans la cascade de coagulation¹⁶.

A noter qu'aucun paramètre biologique et en particulier aucun biomarqueur de fibrose n'est corrélé à la gravité de la FALD¹⁷⁻¹⁹.

d. Imagerie

L'échographie montre un parenchyme hétérogène dans plus de la moitié des cas, une augmentation de la taille du segment I dans 50%^{17,20}, une splénomégalie dans 20 à 40% et rarement une ascite. En IRM et TDM, le rehaussement est souvent hétérogène^{17,21}. Il n'y a pas de corrélation entre la présence d'anomalies radiologiques et la présence d'une fibrose histologique¹⁷. Dans 20 à 25% des cas il existe des nodules hyper vasculaires qui se révèlent être le plus souvent des hyperplasies nodulaires focales ou des CHC²⁰⁻²². Ces anomalies sont observées dans d'autres pathologies impliquant une hyper artérialisation du foie comme le syndrome de Budd-Chiari. Néanmoins elles surviennent tardivement et ne permettent donc pas la détection précoce de la FALD.

La mesure de l'élastométrie par Fibroscan® ou par Shear Wave Elastography (SWE) retrouve constamment une augmentation de la dureté hépatique sans témoigner d'une fibrose avancée^{23,24}. En effet, la diminution de l'élasticité hépatique peut être tout aussi bien le fait d'une fibrose hépatique que de l'élévation de la pression veineuse centrale.

En revanche l'élastométrie mesurée par IRM pourrait être une option intéressante dans la détection de la FALD. Une petite étude (n=8) a mis en évidence une corrélation entre la présence d'une fibrose histologique et la dureté hépatique mesurée par IRM²⁰. L'IRM étant par ailleurs très performante dans la détection des CHC elle pourrait trouver sa place dans l'avenir sous réserve d'une confirmation de cette corrélation dans de plus larges études.

e. Histologie

Les tests non invasifs ont supplanté la biopsie pour le diagnostic de cirrhose d'origine virale, alcoolique ou métabolique. Néanmoins, en l'absence de tests validés dans le cadre de la FALD, la biopsie hépatique reste le gold standard pour l'évaluation de la fibrose.

Elle peut être réalisée par voie transpariétale après arrêt des anticoagulants ou, en toute sécurité, par voie transjugulaire, permettant également l'évaluation simultanée des pressions sus-hépatiques libres et bloquées ainsi que de la PVC.

La plupart des descriptions histologiques ont été faites à partir de séries autopsiques ou sur des prélèvements effectués plusieurs années après l'intervention chirurgicale.

La dilatation sinusoidale est constante et apparait rapidement après l'intervention chirurgicale, Ghaferi et col. dans l'une des premières séries de cas, publiée en 2005, retrouvait

des signes de congestion chronique dès le 14^{ème} jour chez un des patients²⁵. Elle débute dans la zone centro-lobulaire pour s'étendre vers les espaces portes.

Une hyperplasie des hépatocytes peut être retrouvée dans les zones périportales sous la forme de travées épaisses formant des petits nodules. Il s'agit d'hyperplasie nodulaire régénérative (HNR), qu'on peut retrouver dans d'autres pathologies hépatiques avec bloc post-sinusoïdal, comme le syndrome de Budd-Chiari.

Il existe également une fibrose sinusoïdale constamment retrouvée dans des degrés divers. Elle se dépose dans les espaces de Disse, de façon péricellulaire. Le marquage à l'orcéine (qui fixe l'élastine et le collagène réticulaire) quand il est positif pourrait constituer un facteur pronostic et témoigner de l'incapacité de régénération²⁶.

Comme dans les cirrhoses cardiaques, la fibrose débute dans la région centro-lobulaire pour s'étendre vers les espaces portes avec, à terme, la constitution d'une « fibrose annulaire inversée », centrée sur les espaces portes ou improprement dite « cirrhose cardiaque ». La fibrose en pont et la cirrhose sont retrouvées dans des proportions très variables allant de 5,4 à 58% des cas, sur des prélèvements réalisés en général 10-15 ans après la chirurgie^{27,28}.

En l'absence de score de fibrose validé pour les foies cardiaques c'est le score METAVIR, établi pour grader la fibrose de l'hépatite C, qui est le plus souvent utilisé dans cette indication.

Notons enfin l'existence d'une autre méthode d'analyse, proposée par l'équipe de Philadelphie, qui détermine de manière quantitative et automatisée le pourcentage de dépôts de collagène coloré au rouge sirius²⁹. Son caractère automatisé la rend très intéressante mais elle mérite d'être évaluée par d'autres équipes.

Il n'a jamais été observé d'inflammation, et rarement une prolifération ductulaire, ce qui participe au diagnostic différentiel avec la cirrhose d'origine hépatique.

f. Complications

Si l'incidence annuelle du CHC chez les patients atteints de cirrhose est de 1 à 8%³², aucune donnée n'est disponible dans le cas particulier de la cirrhose cardiaque. Les rares cas rapportés après DCPT sont survenus chez des patients âgés de 19 à 51 ans, soit 14 à 25 ans après l'intervention.^{30, 35-38} Un cas de cholangiocarcinome a également été décrit³⁰. Le diagnostic différentiel peut être difficile en raison de la présence fréquente de nodules hypervasculaires, en lien avec l'hyper artérialisation hépatique.

Les autres complications telles que l'encéphalopathie hépatique ou les hémorragies digestives par rupture de varices œsophagiennes ont été très rarement décrites après DCPT.

g. Prise en charge de l'atteinte hépatique

i. Dépistage et suivi

En 2008 pour la première fois, le collège américain de cardiologie cite la cirrhose dans les complications de la DCPT mais n'émet pas de recommandations sur le suivi³¹.

La société cardiovasculaire canadienne recommande ensuite en 2009 une surveillance hépatique biologique sans en préciser la fréquence³². Les recommandations européennes de 2010 soulignent l'importance d'une surveillance hépatique morphologique dont le rythme est à discuter au cas par cas³³.

C'est en 2012 que les premières recommandations concernant le suivi hépatique ont été proposées, dans les suites d'un symposium multidisciplinaire organisé par l'équipe de Philadelphie³⁴. Cette surveillance comporte une biopsie hépatique 10 ans après l'intervention, associée à un cathétérisme et une IRM cardiaque. Elle permettrait de sélectionner les patients à risque qui pourraient bénéficier d'éventuels essais thérapeutiques, d'une transplantation cardiaque ou en tous cas d'une surveillance adaptée par un hépatologue.

En 2017, a eu lieu une conférence organisée par le collège américain de cardiologie afin d'établir des recommandations de bonnes pratiques concernant la FALD¹². Ils soulignent l'importance de prendre en compte les facteurs aggravants de l'hépatopathie (alcool, virus, surpoids...) et notamment la correction des dysfonctions cardiaques liées à l'intervention (obstruction de circuit...). Le suivi recommandé doit être adapté, et pourrait comporter pour les adultes un examen clinique et biologique une fois par an, associé à une imagerie hépatique tous les 1 à 3 ans. En cas d'atteinte hépatique (sans préciser exactement le stade), la surveillance par imagerie devra être faite tous les 6 mois, et une biopsie est recommandée si elle peut changer la prise en charge.

ii. Traitements médicaux

Il n'existe aucun traitement médical spécifique de la FALD.

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et les antagonistes du récepteurs de l'angiotensine I (ARA1) ainsi que les anti aldostérones ont montré (principalement sur modèles

in vitro et animaux) qu'ils pouvaient inhiber la prolifération des cellules étoilées du foie et réduire la fibrose³⁵, aussi leur prescription pour des raisons cardiaques pourrait éventuellement être bénéfique sur la FALD.

Les vasodilatateurs pulmonaires comme le sildénafil pourraient être théoriquement indiqués, en contribuant à diminuer la congestion veineuse et donc hépatique, mais il n'existe à ce jour aucune donnée. L'équipe de Philadelphie les recommandent néanmoins en cas de mise en évidence d'une fibrose avancée associée à une élévation de la pression artérielle pulmonaire. Il est recommandé comme pour toute hépatopathie chronique de limiter les facteurs aggravant tels que l'alcool, les infections virales hépatotropes (intérêt d'une vaccination anti virus de l'hépatite A et B), le surpoids et les médicaments hépatotoxiques.

iii. Transplantation

La transplantation cardiaque est pratiquée chez les patients opérés d'une DCPT qui présentent une dysfonction cardiaque. La survie est la même que chez les transplantés pour cardiopathies non congénitales³⁶.

La transplantation cardiaque chez les patients ayant une cirrhose hépatique comporte une surmortalité liée à l'insuffisance hépatique³⁷. Cependant une étude réalisée spécifiquement chez les patients opérés d'une DCPT ne trouvait pas de surmortalité à un an chez les patients considérés comme cirrhotiques sur les données du scanner³⁸.

La transplantation combinée cœur-foie doit être discutée quand en plus de l'indication cardiaque existe également une dysfonction hépatique ou un CHC répondant aux critères de Milan. C'est une intervention complexe dont l'indication la plus commune est l'amylose. Aux États Unis, entre 1987 et 2010, 97 doubles transplantations ont été réalisées, dont 17 pour des patients atteints de cardiopathies congénitales, dont des ventricules uniques. La survie à 1 et 5 ans était de 84 et 72%, équivalente à la survie pour transplantation mono organe³⁹. Une étude plus récente rapporte une survie similaire chez les patients atteints de cardiopathie congénitale ou non congénitale recevant une double transplantation. A noter une mortalité précoce plus élevée dans le groupe atteint de cardiopathie congénitale mais une meilleure survie à long terme⁴⁰.

Il n'existe à ce jour aucun score permettant de prédire la décompensation hépatique et la mortalité chez les patients atteints de FALD.

Le score de MELD n'est pas pertinent pour prédire la décompensation hépatique ou la mortalité chez les patients recevant une transplantation cardiaque^{36,41}. Une étude rétrospective récente propose un nouveau score de risque associant le MELD XI (MELD eXcluding INR) et la présence de fibrose histologique qui pourrait permettre de prédire une mortalité plus importante à un an⁴². Néanmoins aucun outil ne permet à ce jour de prédire les évènements hépatiques secondaires à la transplantation cardiaque.

Plusieurs questions restent en suspens : la transplantation cardiaque peut-elle permettre la régression de la fibrose hépatique d'origine cardiaque, comme cela a déjà été montré⁴³ ? A quel moment les patients atteints de FALD pourraient bénéficier de la transplantation cardiaque ? Quand devient-elle une contre-indication à la transplantation cardiaque seule ? Au total, il reste beaucoup d'interrogations concernant ces transplantations dont les indications doivent être discutées de façon pluri disciplinaire, au cas par cas.

Étude de la prévalence et facteurs associés à la cirrhose prouvée histologiquement dans une cohorte de patients opérés d'une dérivation cavo-pulmonaire totale pour cardiopathie congénitale.

- I. Introduction
- II. Matériel et méthode
 - a. Population
 - b. Recueil de données
 - c. Analyse statistique
- III. Résultats
- IV. Discussion
- V. Conclusion

I. Introduction

Un certain nombre de malformations cardiaques, regroupées sous le terme de cardiopathies congénitales à ventricule fonctionnel unique, ont pour conséquence une dysfonction myocardique liée à une surcharge volumique et une cyanose chronique par shunt droit-gauche. Leur pronostic a été radicalement modifié par une intervention mise au point par le Dr Fontan en 1968, la dérivation cavo-pulmonaire totale (DCPT).

Elle permet de rétablir un système circulatoire « en série », par anastomose entre la veine cave et l'artère pulmonaire. Elle est pratiquée le plus souvent entre l'âge de 2 et 4 ans, généralement précédée dans la petite enfance d'autres interventions palliatives.

Grace à l'amélioration des techniques chirurgicales et réanimatoires, la survie post opératoire est désormais de 95% à 10 ans.

Néanmoins, le montage chirurgical induit des changements hémodynamiques importants notamment une augmentation de la pression veineuse centrale et une diminution du débit cardiaque, dont on commence à percevoir les conséquences sur d'autres organes. Ainsi, depuis les années 1980, un certain nombre de complications hépatiques sévères (cirrhose, CHC) ont été rapportées. Dans les années 2000 a été décrite une atteinte hépatique appelée FALD pour Fontan Associated Liver Disease, marquée par l'apparition d'une fibrose extensive d'origine sinusoïdale. Sa prévalence exacte n'est cependant pas connue compte tenu de la rareté des cardiopathies à ventricule unique et de critères diagnostiques mal définis, souvent radiologiques dans les séries les plus anciennes avant de faire intervenir des critères histologiques mais qui ne sont pas standardisés^{17,44}.

Le but de notre travail est de décrire précisément la prévalence et la présentation de la FALD dans notre cohorte de patients opérés d'une DCPT à partir d'un recueil prospectif standardisé des données hépatologiques cliniques, biologiques, radiologiques et histologiques et de rechercher ensuite des paramètres associés à la présence d'une cirrhose constituée. Ce travail s'inscrit par ailleurs dans une démarche clinique visant à proposer à nos patients un programme de surveillance précis, adapté aux données de la littérature.

II. Matériel et méthode

a. Population

Il s'agit d'une analyse rétrospective d'un recueil prospectif de données concernant des patients âgés de plus de 15 ans atteints de cardiopathie congénitale de type ventricule fonctionnel unique, ayant été opéré d'une DCPT puis suivis au CHU de Tours et adressés en consultation d'hépatologie.

Les patients ont tous reçu lors de la consultation initiale une information orale et écrite sur l'objectif du recueil des données les concernant. L'étude a reçu l'approbation du groupe d'éthique du CHU de Tours (N°2018 029).

b. Recueil de données

Patients

Les données épidémiologiques (âge, sexe) et les antécédents cardiologiques ont été extraits du dossier informatique du patient. Les données d'un cathétérisme cardiaque précoce, réalisé dans les premières années suivant la DCPT était également récupérées à partir du dossier informatisé. Ce cathétérisme avait été réalisé au CHU de Tours, par le même opérateur, sous anesthésie générale pour les moins de 16 ans, sinon à l'appréciation du patient. Les pressions étaient mesurées dans les veines caves inférieure et supérieure, les artères pulmonaires et le tube extracardiaque ou chenal intra-auriculaire. Une angiographie était réalisée dans le même temps.

Consultation d'hépatologie

La consultation d'hépatologie était proposée systématiquement par l'équipe de cardiologie pédiatrique lors d'une consultation de suivi. Elle était réalisée par le même hépatologue en consultation externe d'hépatologie du CHU de Tours. La présence d'une hépatomégalie, d'une splénomégalie, d'ascite, d'œdèmes des membres inférieurs, d'encéphalopathie hépatique, d'une circulation veineuse collatérale, d'angiomes ou d'ictère étaient recherchés.

Une mesure de l'élastométrie impulsionnelle hépatique par Fibroscan® était réalisée au décours de cette consultation par l'hépatologue ayant assuré la consultation. Au moins 10 mesures valides étaient exigées avec une dispersion des résultats inférieure à 20% (critères habituels de validité de l'examen).

Les patients étaient informés qu'une fibroscopie œsogastroduodénale (FOGD) leur serait proposée si le bilan aboutissait au diagnostic de cirrhose constituée.

Bilan biologique

Un bilan biologique était proposé à tous les patients lors de la consultation d'hépatologie initiale et était donc réalisé dans les laboratoires d'hématologie, de biochimie, de virologie et d'immunologie du CHU de Tours. Il comprenait des paramètres visant à décrire l'atteinte hépatique et en évaluer la sévérité (numération formule sanguine, temps de prothrombine, Facteur V, International Normalized Ratio (INR), albuminémie, aspartate-aminotransférase (ASAT), alanine-aminotransférase (ALAT), gamma glutamyl-transférase, phosphatases alcalines, bilirubine, alpha-foetoprotéine, acide hyaluronique, glycémie, Fibromètre®) et d'autres visant à éliminer les autres causes d'hépatopathie (sérologies des hépatites B et C, auto-anticorps, ferritine, N Terminal pro brain natriuretic peptide (NT-proBNP), céruléoplasmine, alpha1antitrypsine).

Imagerie

Une échographie hépatique avec examen doppler était proposée à chaque patient lors de la consultation initiale. Elle était réalisée par un opérateur expérimenté, spécialisé dans l'hypertension portale, du service des ultrasons du CHU de Tours. Les paramètres systématiquement recherchés étaient la présence d'une hépatomégalie, d'une splénomégalie, d'une hypertrophie du segment I, d'une ascite, et enfin de nodules hépatiques. Si un ou plusieurs nodules étaient détectés, une imagerie en coupe par tomodensitométrie et/ou par imagerie par résonance magnétique était réalisée.

Biopsie hépatique

Une biopsie hépatique était proposée en cas d'intervention datant de plus de 10 ans ou si les paramètres clinico-biologiques suggéraient la présence d'une hépatopathie chronique.

Elle était faite par voie transjugulaire avec une aiguille de 15 gauge sous anesthésie locale ou générale selon les souhaits du patient, par un opérateur entraîné. Par rapport à la procédure habituelle, le montage chirurgical pouvait nécessiter l'emploi d'un guide J téfloné et d'une sonde Cobra préformée pour franchir l'anastomose et éventuellement d'une aiguille

automatique pour tenter d'améliorer la qualité du prélèvement. Au cours de la même procédure étaient mesurées la pression veineuse centrale, la pression hépatique libre et la pression hépatique bloquée, de façon à en déduire le gradient porto sus-hépatique

Analyse histologique.

Le prélèvement hépatique était immédiatement fixé dans le formol et adressé au laboratoire d'anatomopathologie du CHU de Tours. Les colorations utilisées étaient l'hématoxyline éosine safran (HES), le trichrome de Masson, le rouge Sirius, le Gordon Sweet, le Perls, et le periodic acid schiff (PAS). Les lames étaient lues et interprétées initialement dans le flux habituel des biopsies hépatiques réalisées au CHU mais ont été ensuite relues par deux médecins du service d'anatomopathologie de l'hôpital, habitués à la lecture des biopsies hépatiques et informés de l'objectif de l'étude. La fibrose était classée selon différents scores de fibrose, le METAVIR, un score de fibrose et de dilatation sinusoidale ayant été proposé par Kendall et col. pour la FALD⁴⁵ et le score Congestive Hepatic Fibrosis Score (CHFS) développé par Dai et col. pour l'analyse de la fibrose hépatique d'origine cardiaque⁴⁶. Ces différents scores sont détaillés dans le tableau 1. Afin de rechercher des paramètres associés à la survenue d'une cirrhose, les patients étaient ensuite classés en deux groupes, en fonction de la présence ou non d'une cirrhose, définie par une fibrose F4, selon le score METAVIR.

La présence éventuelle d'une réaction ductulaire, d'une cholestase, de dépôts de fer, d'une HNR, de cellules inflammatoires ou encore de dommages hépatocytaires étaient notés.

c. Analyse statistique

Les paramètres servant à décrire la population sont exprimés en effectif et pourcentage pour les valeurs non numériques et en moyenne \pm écart type, en précisant les extrêmes pour les valeurs numériques. Pour rechercher des paramètres associés à la survenue d'une cirrhose, deux groupes de patients ont été constitués, ceux ayant atteint un stade de cirrhose dans le score METAVIR (F4) et ceux sans cirrhose (METAVIR \leq F3). Des comparaisons d'effectifs et de moyennes ou une recherche de corrélation ont été établies pour les paramètres nous semblant les plus pertinents : test de Mann Whitney pour comparer le délai depuis la chirurgie, la PVC précoce (mesurée lors du cathétérisme cardiaque) et tardive (mesurée lors

de la biopsie hépatique), test du Chi² avec correction de Yates pour le type de ventricule fonctionnel, corrélation de Spearman entre le score METAVIR et la PVC.

Les données ont été colligées sur Microsoft Excel[®] et les statistiques ont été réalisées avec le logiciel en ligne BioStaTGV. Une valeur de p < 0,05 a été considérée comme statistiquement significative.

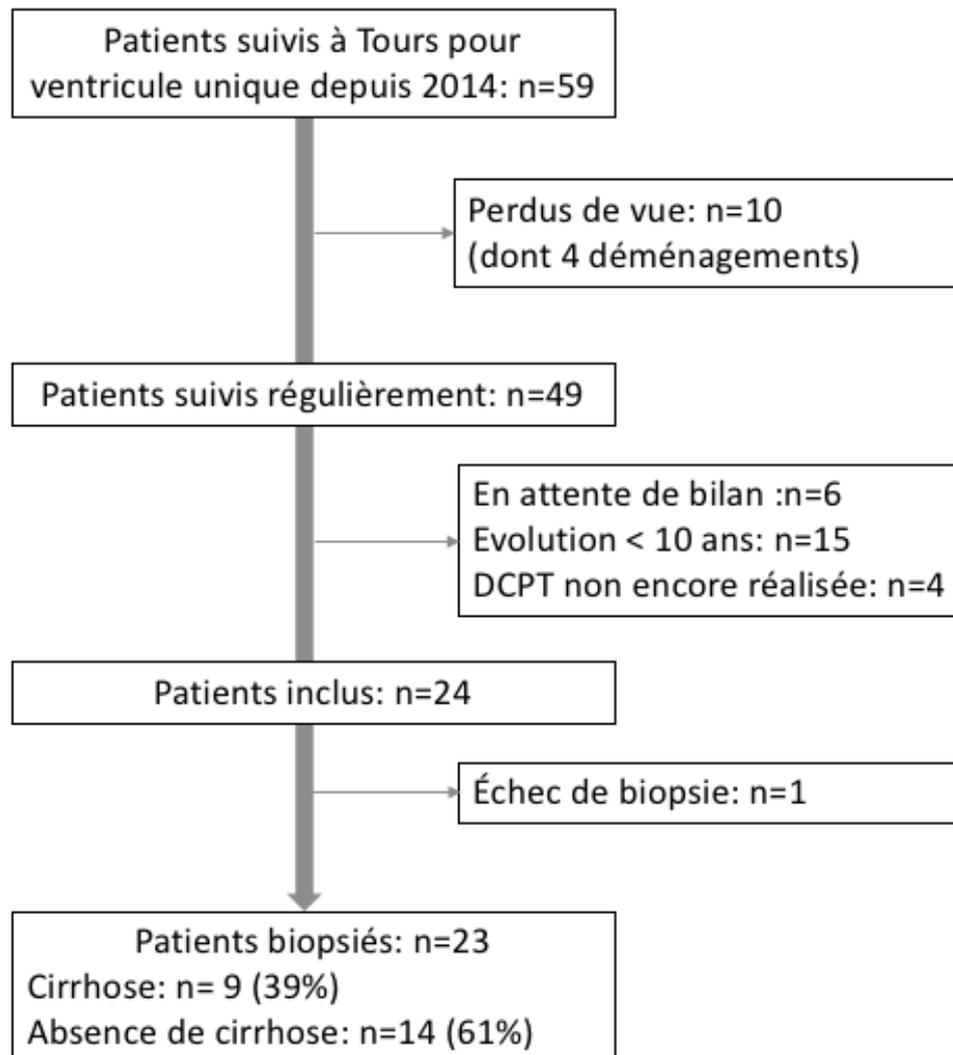
Tableau 1 : Scores histologiques

Nom du score	Score	Description
METAVIR	F0	Absence de fibrose
	F1	Fibrose portale minime sans septa
	F2	Fibrose portale légère avec septa rares
	F3	Fibrose portale modérée avec septa incomplets
	F4	Cirrhose
Congestive Hepatic Fibrosis Score	0	Absence de fibrose
	1	Fibrose veineuse centrale
	2A	Fibrose veineuse centrale associée à une fibrose portale modérée et une accentuation de la zone centrale
	2B	Fibrose centrale et portale modérées avec accentuation de la zone portale
	3	Fibrose en pont
	4	Cirrhose
Dilatation sinusoïdale	0	Absence de dilatation sinusoïdale
	1	Dilatation sinusoïdale concernant < 1/3 des sinusoïdes
	2	Dilatation sinusoïdale concernant 1/3 à 2/3 des sinusoïdes
	3	Dilatation sinusoïdale concernant > 2/3 des sinusoïdes
Fibrose sinusoïdale	0	Absence de fibrose sinusoïdale
	1	Fibrose sinusoïdale concernant < 1/3 des sinusoïdes
	2	Fibrose sinusoïdale concernant 1/3 à 2/3 des sinusoïdes
	3	Fibrose sinusoïdale concernant > 2/3 des sinusoïdes

III. Résultats

Au total, à ce jour 24 patients ont pu être inclus et bénéficier de l'ensemble des explorations hépatologiques (figure 1).

Figure 1. Flowchart



Il est à noter que pendant la période de recrutement 2 autres patients opérés d'une DCPT ont été pris en charge à cette même consultation d'hépatologie mais non inclus car adressés pour décompensation hépatique au décours d'une transplantation cardiaque donc sortant du cadre du suivi standardisé de la cohorte. L'un d'eux présentait un CHC.

Les caractéristiques de ces 24 patients sont résumées dans le tableau 2.

Tableau 2. Caractéristiques de la population

Variables	n (%) ou moyenne \pm écart type (valeur max-min)
Sexe ratio : Hommes / Femmes	12 (50%) / 12 (50%)
Age lors du bilan (ans)	26,7 (13,7-53,6)
Ventricule fonctionnel : Gauche / Droit	17 (74%) / 6 (26%)
Age au moment de la DCPT (ans)	10,4 \pm 10 (1,8-41,6)
Tunnel intra atrial	16 (70%)
Cathétérisme cardiaque (n=20)	
Age au moment du cathétérisme (ans)	11,4 \pm 11 (2,8-49,2)
Délai depuis la DCPT (ans)	2,7 \pm 5 (0-23,5)
PVC (mmHg)	10,7 \pm 2,7 (6-19)
Biologie (n=24)	
ALAT (UI/L)	26 \pm 11 (14-60)
GGT (UI/L)	83 \pm 47 (27-200)
PAL (UI/L)	124 \pm 102 (51-486)
Bilirubine totale (μ mol/l)	17,9 \pm 10 (2-37)
Albumine (g/l)	48,9 \pm 2,7 (43-53)
Plaquettes (G/L)	181 \pm 499 (97-320)
Facteur V (%)	70 \pm 0,2 (40-100)
NT-proBNP (ng/l) (n=23)	155 \pm 174 (16-657)
Fibromètre® (n=23)	0,1 \pm 0,2 (0-0,6)
FibroScan® (kPa) (n=23)	24,8 \pm 11,8 (10,7-48)
Imagerie (n=24)	
Hypertrophie du segment 1	12 (52%)
Hépatomégalie	9 (39%)
Splénomégalie	4 (17%)
Nodules	4 (17%) dont 1 CHC (4%)
Ascite	3 (13%)
PBH (n=23)	
Délai depuis la DCPT (années)	16,4 \pm 6,5 (3-26,9)
PVC (mmHg)	10,8 \pm 3,1 (4-17)
Gradient porto-sushépatique (mmHg)	1,3 \pm 1,4 (0-6)

Le sexe ratio était équilibré (12/12). Trois quarts des patients avaient été opérés pour un ventricule unique fonctionnel de type gauche et un tunnel atrial avait été réalisé dans 70% des cas. L'âge moyen des patients au moment de la DCPT était de 10,4 ans \pm 10.

Un cathétérisme cardiaque avait été réalisé chez 20 patients, en moyenne 2,7 ans \pm 5 (0-23,5) après la DCPT. La PVC moyenne à ce moment-là était de 10,7 mmHg \pm 2,7 (6-19).

Données hépatologiques

Le bilan hépatologique était réalisé en moyenne 16,3 ans \pm 6,5 plus tard si bien qu'à cette date les patients avaient en moyenne 26,7 ans \pm 11,3.

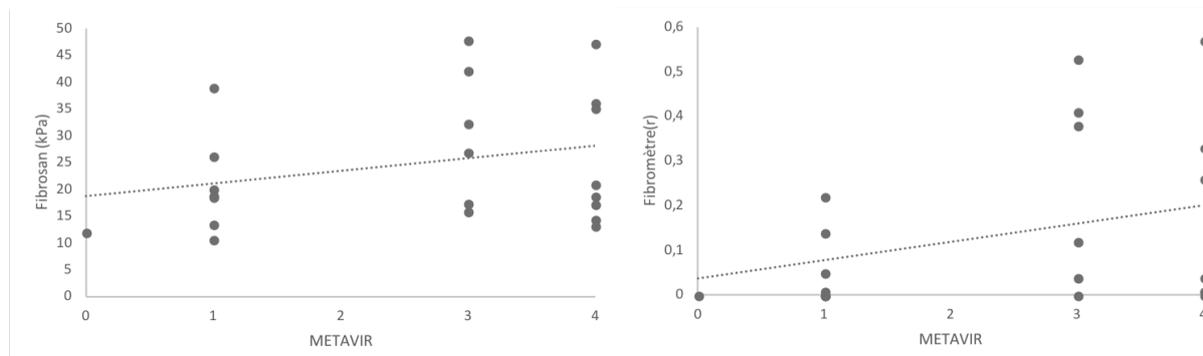
Sur le plan clinique, les patients étaient peu symptomatiques, des anomalies cliniques étaient notées chez 5 patients (ascite, hépatomégalie).

Sur le plan biologique, le bilan hépatique était très peu perturbé avec des transaminases le plus souvent normales, et une cholestase modérée. Il n'y avait pas d'hypoalbuminémie ni de thrombopénie. Aucune autre cause d'hépatopathie n'était suspectée sur les données biologiques, notamment pas d'hépatite virale.

Sur le plan de l'imagerie, l'écho-doppler hépatique retrouvait une ascite chez 2 patients (9%), une splénomégalie chez 4 (17%), une hépatomégalie chez 8 (35%) et une hypertrophie du segment I chez 12 (52%). Six patients ont eu une IRM hépatique motivée par un foie nodulaire ou simplement hétérogène en échographie, montrant des nodules hépatiques chez 4 patients. Le comportement de ces nodules (non biopsiés) était en faveur d'hyperplasie nodulaire focale (HNF) chez deux patients, d'adénomes chez deux patients (un patient présentait les 2 types de lésions hépatocytaires bénignes), et d'un CHC chez le dernier.

L'évaluation non invasive de la fibrose par FibroScan[®] montrait une élastométrie hépatique moyenne à 24 kPa \pm 11,8 soit un équivalent de fibrose sévère (METAVIR F3F4) chez tous les patients. A l'inverse le Fibromètre[®] montrait un score moyen à 0,1 \pm 0,2 avec un équivalent METAVIR F3 chez 4 patients (17%) tous les autres étant classés F0 ou F1. Les valeurs de ces deux mesures non invasives de la fibrose en fonction du METAVIR histologique sont présentées dans la figure 2.

Figure 2. Répartition des valeurs du FibroScan[®] et du Fibromètre[®] en fonction du stade METAVIR de fibrose



La biopsie hépatique a pu être réalisée chez tous les patients sauf un en raison de l'impossibilité de franchir l'anastomose cavo-pulmonaire. Aucune complication n'est survenue pendant ou au décours de la procédure.

Données histologiques

Les prélèvements mesuraient en moyenne 6,7 mm \pm 4,2 (1-15). Ils étaient souvent fragmentés, et comportaient en moyenne 5 espaces portes \pm 2,7 (2-10). Une dilatation sinusoidale et une fibrose sinusoidale étaient retrouvées sur toutes les biopsies.

Des noyaux glycogéniques étaient notés chez 9 patients (39%) ; une réaction ductulaire chez 7 patients (30%) ; un certain degré d'inflammation avec présence de quelques lymphocytes chez 5 (21%) ; des dépôts (modérés) de fer chez un patient, et aucun ne présentait d'altération hépatocellulaire (nécrose, apoptose, ballonnisation). Plusieurs exemples de coupes histologiques sont présentés dans la figure 3.

La fibrose était classée selon le score METAVIR en : F0 chez un patient (4%), F1 chez 7 patients (30%), F2 chez aucun patient, F3 chez 6 patients (26%) et F4 chez 9 patients (39%). Dans le score CHFS, aucun patient n'était classé en stade 0, 2 patients ont été classés en stade 1 (9%), 3 en stade 2A (13%), 1 en stade 2B (4%), 5 en stade 3 (21%) et 10 en stade 4 (43%). La répartition des différents scores de fibrose est représentée dans la figure 4.

Figure 3. Coupes histologiques :

A : Coloration rouge Sirius : fibrose périnusoïdale et dilatation congestive des sinusoides. **B :** Coloration rouge Sirius : Prélèvement fragmenté et de petite taille montrant une fibrose annulaire. **C :** Coloration trichrome de Masson : fibrose extensive. **D :** Coloration HES : espace porte (flèche) préservé ; dilatation congestive sinusoidale marquée centro et mediolobulaire avec peu voire pas de fibrose.

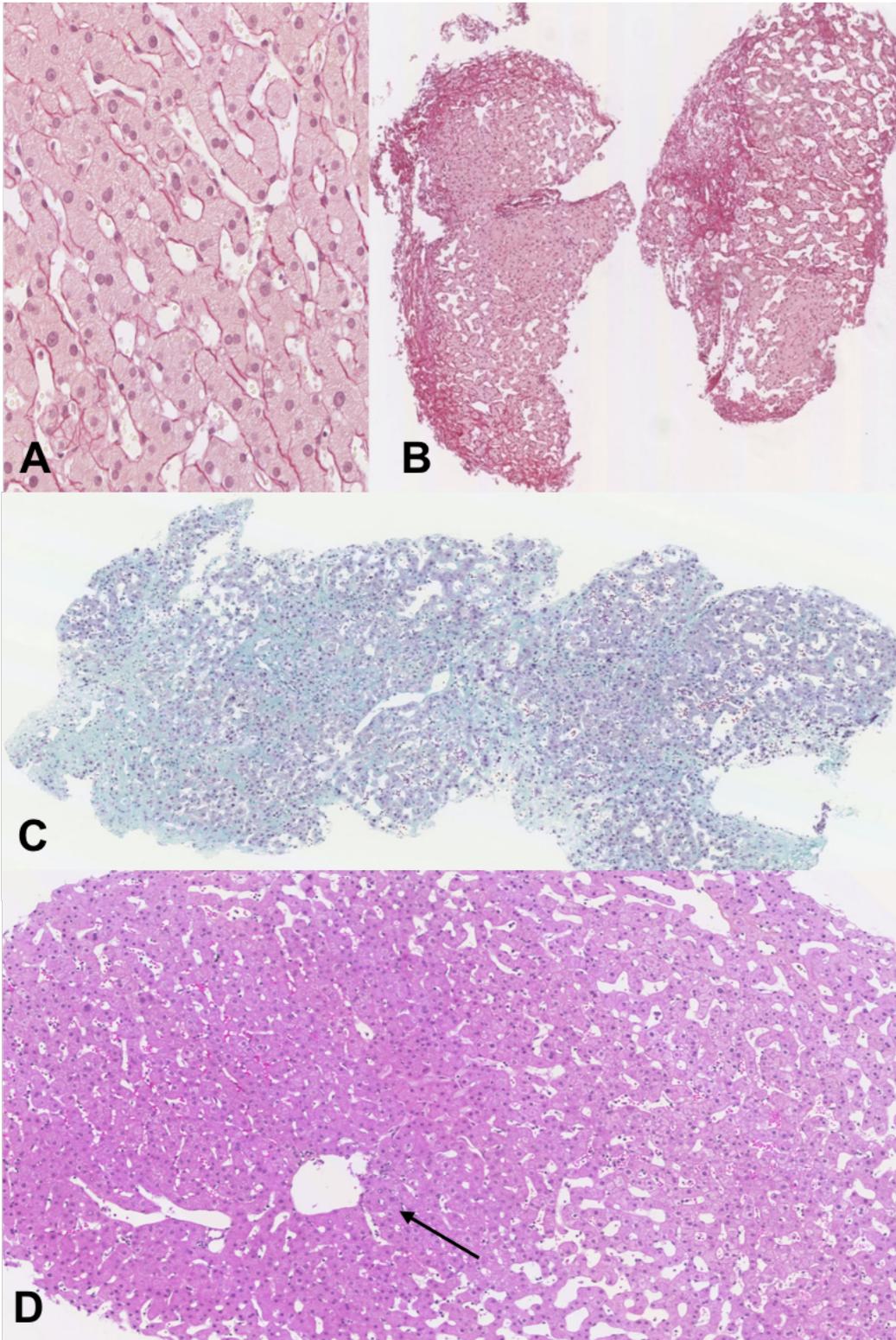
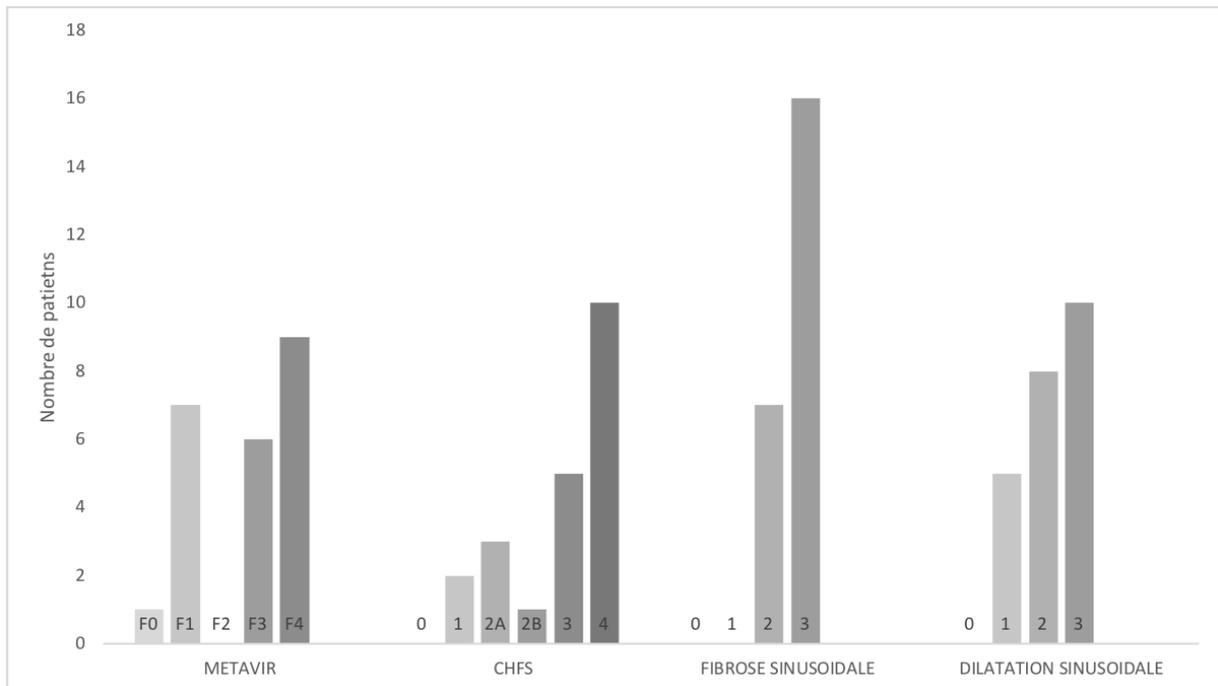


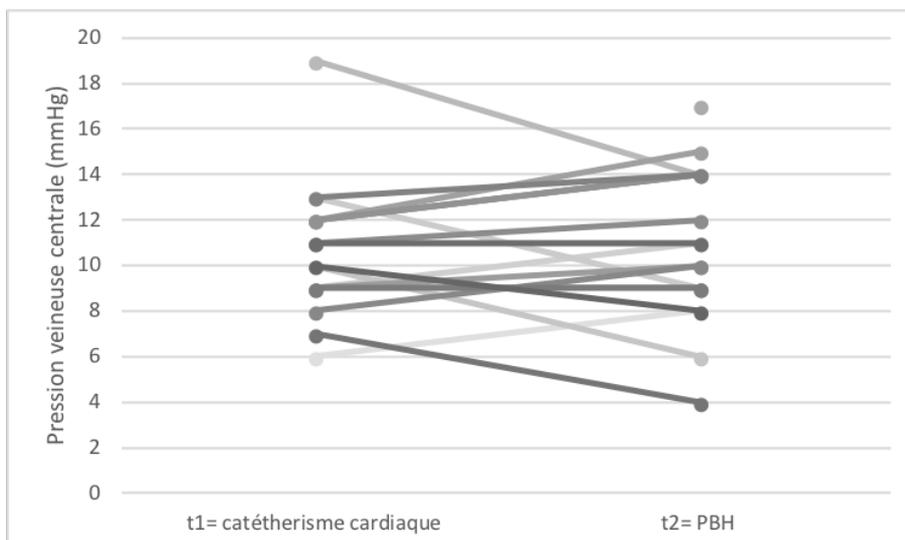
Figure 4. Répartition des différents scores histologiques



Les mesures de pression réalisées au décours de la biopsie montraient une PVC moyenne à $10,8 \text{ mmHg} \pm 3,1$ (4-17), sans gradient porto sus-hépatique significatif.

Si les PVC mesurées lors de la biopsie étaient en moyenne comparables à celles mesurées lors du cathétérisme cardiaque réalisé plus précocement après la DCPT, il pourrait y avoir à l'échelon individuel des variations de plusieurs mmHg (de + 5 à - 4 mm Hg) (figure 5).

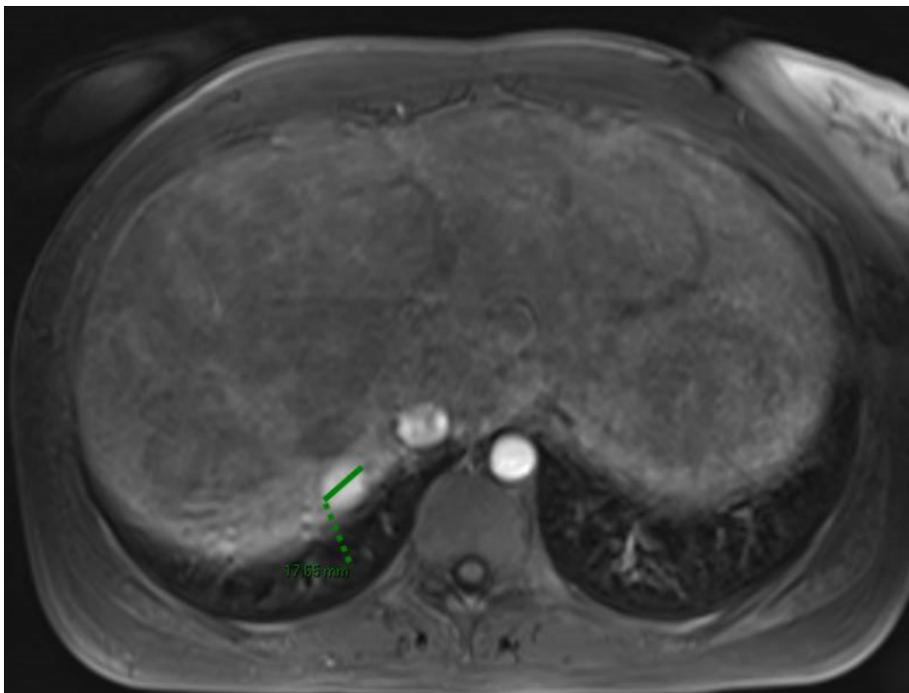
Figure 5. Évolution des valeurs de la PVC entre la mesure réalisée précocement après la DCPT et celle réalisée lors de la PBH



Sur le plan des complications de la FALD, un patient présentait dès la première consultation de suivi, un CHC bifocal (patiente de 23 ans traitée par cyberknife, figure 6), deux autres des adénomes hépatiques à surveiller, et un dernier des varices œsophagiennes de grade II (à noter que parmi les 9 patients cirrhotiques seuls 2 ont eu une fibroscopie à ce jour).

Figure 6. IRM hépatique

IRM hépatique injectée T1, nodule suspect (wash in / wash out) de 18mm du segment VII, au sein d'un parenchyme hétérogène. En l'absence de possibilité de ponction du fait de sa localisation le nodule a été considéré comme un CHC et traité par cyberknife après implantation de fiduciaire par voie transjugulaire.



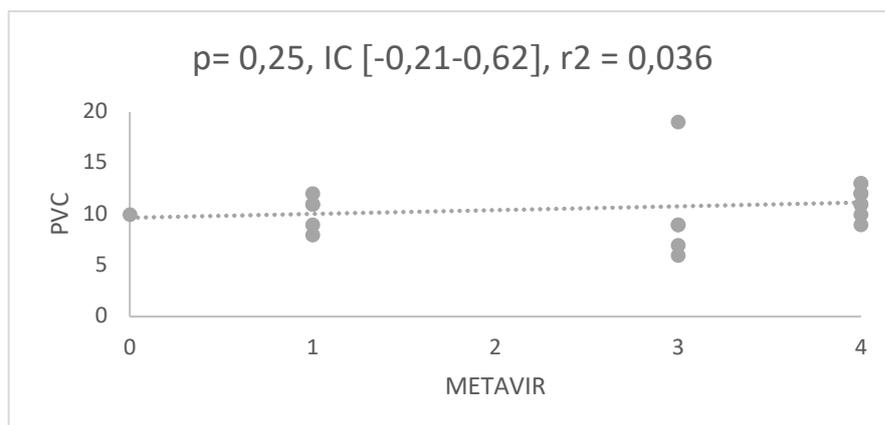
Le groupe cirrhose comporte donc 9 patients soit 39% de la population. Les valeurs moyennes ou la répartition des patients dans ces 2 groupes pour chaque paramètre sont résumées dans le tableau 3.

Tableau 3. Caractéristiques de la population en fonction de l'existence d'une cirrhose

Variable	Cirrhose (n=9, 39%)	Absence de cirrhose (n=14, 61%)	p
Sexe ratio : Hommes / Femmes	7 (78%) / 2 (22%)	5 (36%) / 9 (64%)	
Ventricule fonctionnel : gauche / droit	6 (67%) / 3 (33%)	11 (79%) / 3 (21%)	0,88
Age au moment de la DCPT	7,5 ± 7,9 (1,8-25,2)	12,8 ± 10,9 (3,4-41,6)	
Cathétérisme cardiaque	n=9	n=11	
PVC (mmHg)	11,4±1,3 (9-13)	10,1±3,4 (6-19)	0,04
Biologie	n=9	n=14	
ALAT (UI/L)	31 ± 12,7 (14-60)	24 ± 9 (16-43)	
GGT (UI/L)	94 ± 44 (34-183)	80 ± 50 (27-200)	
Bilirubine totale (µmol/l)	21 ± 12 (7-37)	16 ± 9 (2-36)	
Albumine (g/l)	50 ± 2 (46-53)	48 ± 3 (43-52)	
Plaquettes (G/L)	167 ± 48 (97-259)	193 ± 50 (134-320)	
Fibromètre®	0,2 ± 0,2 (0-0,6)	0,1 ± 0,2 (0-0,5)	
FibroScan® (kPa)	25,5 ± 12,5 (13-47)	24,5 ± 11,8 (10,7-48)	
Imagerie	n=9	n=14	
Hypertrophie du segment 1	6 (66%)	6 (44%)	
Hépatomégalie	4 (44%)	4 (56%)	
Splénomégalie	4 (44%)	0 (0%)	
Nodules	2 (22%)	1 (7%)	
Ascite	2 (22%)	0 (0%)	
PBH	n=9	n=14	
Délai depuis la DCPT (années)	13,9 ± 6,8 (3-22)	18,1 ± 6,1 (10,3-26,9)	0,29
PVC (mmHg)	11,3 ± 2,9 (6-14)	10,5 ± 3,3 (4-17)	0,50
Gradient sus-hépatique bloqué (mmHg)	1,3 ± 1,2 (0-4)	1,3 ± 1,5 (0-6)	

Seule la PVC moyenne évaluée précocement lors du cathétérisme cardiaque était significativement différente entre les 2 groupes (p=0,04), plus élevée chez les patients du groupe cirrhose. En revanche, nous n'avons pas retrouvé de corrélation linéaire entre les valeurs de la PVC précoce et la sévérité de la fibrose exprimée en stade METAVIR (p=0,25, IC [-0,21-0,62]) (figure 7).

Figure 7. Corrélation entre PVC au moment du cathétérisme cardiaque et METAVIR



Il n'a pas été retrouvé de différence significative entre les deux groupes concernant l'ancienneté de la chirurgie ($p=0,29$), le type de cardiopathie ($p=0,88$), ou la PVC mesurée au moment de la biopsie hépatique ($p=0,36$).

IV. Discussion

Nous avons observé dans notre population une prévalence de la cirrhose histologiquement prouvée de 39% et de fibrose extensive de 65%.

Il s'agit, à notre connaissance, de la première expérience rapportée en langue française, qui arrive en complément de l'étude menée par l'équipe de cardio-pédiatrie alertant sur la fréquence des anomalies hépatiques après DCPT³, et qui apporte en plus une évaluation hépatologique standardisée avec analyses hémodynamique et histologique concomitantes.

Si l'on veut se comparer aux données de la littérature, il est important de prendre en compte les facteurs de variabilité qui apparaissent à l'analyse des résultats rapportés jusque-là. Ainsi, les premières études se sont contentées d'une définition radiologique de la FALD et même de la cirrhose⁴⁷ que l'on sait désormais inadaptée et mal corrélée à l'atteinte histologique²⁷. Il a fallu attendre la fin des années 2000 pour que la prévalence de la FALD soit enfin estimée sur des données histologiques d'abord issues de séries autopsiques^{48,49} puis à partir de biopsies hépatiques^{23,24,50-53}.

La plupart des équipes réalisent leur biopsie par voie transjugulaire, privilégiant, comme nous, d'une part la mesure concomitante de la PVC, d'autre part la sécurité en réduisant le risque hémorragique de la ponction d'un foie congestif par rapport à la qualité du

prélèvement. Dans notre série, nous avons observé un échec de biopsie (4%) et la taille de nos prélèvements était en moyenne inférieure à celle requise pour éviter l'effet d'échantillonnage (> 10 mm et/ou > 6 espaces portes, pour les biopsies transpariétales que l'on sait de meilleure qualité que les transjugulaires), si bien qu'un biais d'évaluation portant sur le critère de jugement principal ne peut être éliminé.

Dans des études très récentes^{19,28} la voie transpariétale a été préférée pour privilégier la qualité des prélèvements. Néanmoins, les patients étaient gardés en surveillance 24h et on observait une perte d'en moyenne 1,3 points d'hémoglobine 6 à 12 heures plus tard chez près de 15% des patients. Quoiqu'il en soit, l'association Française pour l'étude du foie (AFEF), recommande la voie transjugulaire pour les foies vasculaires même s'il n'existe pas de données référencées sur un éventuel sur risque hémorragique.

Dans notre expérience, le franchissement de l'anastomose posait peu de problème car en cas d'accrochage au niveau de l'anastomose il suffisait à l'aide d'un guide J téfloné et d'une sonde Cobra de s'engager légèrement dans l'artère pulmonaire gauche avant de basculer vers le bas et légèrement plus à droite dans la veine cave inférieure ou le tube atrial. En revanche, la ponction du parenchyme se faisant à partir d'une veine sus-hépatique dilatée et plus verticale que dans les hépatopathies cirrhogènes, la pénétration dans le parenchyme se faisait de façon relativement tangentielle expliquant probablement la relative mauvaise qualité de nos prélèvements. L'utilisation d'aiguilles automatiques type Tru-Cut qui donne des prélèvements habituellement moins fragmentés et que nous testons depuis quelques mois pourrait pallier à ce problème.

L'analyse des prélèvements peut faire appel à différents scores. En 2008 Kendall et col. proposent de grader la fibrose et la dilatation sinusoïdale, mais elles sont finalement constantes et ne permettent pas de statuer sur la sévérité de l'atteinte histologique. Le METAVIR est le score conventionnel de quantification de la fibrose, développé dans le cadre des hépatites chroniques C. Il est cependant souvent pris en défaut quand la fibrose prédomine au niveau centro lobulaire comme c'est le cas chez ces patients. Le CHFS a été développé plus récemment par l'équipe de Seattle pour décrire plus spécifiquement les fibres d'origine cardiaque. Mais finalement pour Surrey et col. qui comme nous ont testé les 2 scores, les stades 4 du METAVIR et du CHFS, définissant la cirrhose, étaient parfaitement superposables et pour la fibrose extensive (stades 3 et 4) moins de 3% séparaient l'estimation

du METAVIR (37%) de celle du CHFS (39%). Dans notre étude, la proportion de fibrose extensive restait la même quel que soit le score utilisé (65%) et pour la définition de la cirrhose seul 1 patient passait d'un stade F3 METAVIR à un stade 4 CHFS. L'équipe de Philadelphie a publié récemment deux études où la fibrose était analysée par une méthode de quantification automatisée et exprimée en pourcentage de dépôt de collagène^{19,28}. Leurs résultats étaient bien corrélés au score METAVIR et au CHFS et présentaient l'avantage pour les auteurs de prendre en compte l'ensemble de la fibrose, qu'elle soit péri-portale ou centro lobulaire. Bien que séduisant ce mode d'évaluation fait appel à des logiciels spécifiques qui en limitent l'utilisation.

Comme dans toutes les études rapportées jusque-là, les prélèvements tissulaires ont été effectués à des dates très variables par rapport à l'intervention si bien que nous ne pouvons décrire l'évolution de cette fibrose dans le temps. Nous ne pouvons pas d'avantage faire la part des choses entre les lésions imputables au stress pré ou péri-opératoire, la fibrose sinusoidale pouvant être présente très précocement après la DCPT²⁵ et celles liées aux conséquences hémodynamiques du montage chirurgical.

Au total, s'il est difficile de situer la prévalence de la cirrhose observée dans notre série (39%) par rapport à celles rapportées dans la littérature du fait de la grande disparité des modes d'évaluation de la fibrose, l'élément le plus important, et que l'on retrouve de façon plus constante dans la littérature, est que plus de deux tiers des patients présentent une fibrose extensive et sont donc exposés aux complications cliniques de la FALD. Sur le plan physiopathologique, bien que tous les auteurs s'accordent à penser que l'exposition à des pressions veineuses élevées est un facteur prépondérant dans le développement de la FALD, il n'est le plus souvent retrouvé aucune corrélation entre l'intensité des lésions et la PVC mesurée lors de la biopsie^{19,28}. Il existe donc vraisemblablement des facteurs individuels qui expliquent que soumis pendant des années à des pressions équivalentes, certains patients développent une fibrose extensive et d'autres non. Le seul facteur très régulièrement associé à cette fibrose extensive, et que nous n'avons pas retrouvé, probablement du fait de notre faible effectif, est le temps écoulé entre la DCPT et la biopsie hépatique, soit la durée d'exposition à une PVC élevée^{19,28,49}. Ceci explique peut-être que dans notre étude ce soit la PVC mesurée précocement après la DCPT qui soit associée aux stades les plus sévères de fibrose et non celle mesurée lors de la biopsie c'est-à-dire laissant plus de 15 ans à d'éventuels

facteurs individuels pour limiter les effets de cette hyperpression. Il faut néanmoins rester prudent dans l'interprétation de ce résultat car nous sommes en limite de significativité, avec un faible effectif, et la période d'évaluation précoce de la PVC lors du cathétérisme cardiaque s'est étalée sur un assez grand laps de temps (écart type de 5 ans). De plus, il pouvait exister des variations importantes de PVC entre les 2 dates d'évaluation sans explication univoque.

Notre population ne présentait par ailleurs aucune particularité épidémiologique avec, comme c'est l'habitude dans les autres séries, une évaluation réalisée au milieu de la troisième décennie, ne retrouvant que peu de symptômes, une cholestase modérée et des anomalies échographiques fréquentes mais aspécifiques. Même si nous disposions d'un recueil prospectif, sans données manquantes, notre effectif est insuffisant pour chercher à extraire des paramètres non invasifs associés à une évolution cirrhogène. Néanmoins, jusque-là aucune étude, y compris celles ayant des effectifs trois fois supérieurs au nôtre¹⁷, n'a permis de mettre en évidence d'autres moyens diagnostiques que l'histologie pour la recherche d'une cirrhose. Les techniques d'évaluation de la fibrose qui ont supplanté la biopsie dans l'évaluation des hépatites virales ne sont en effet pas adaptées à cette situation et montrent les mêmes dispersions de valeurs que celles que nous avons observées pour l'élastométrie ou les scores biochimiques de fibrose. L'élastométrie est trop directement liée à la congestion vasculaire hépatique pour avoir un intérêt²⁴.

En termes de complications, si nous avons déjà pu observer la présence d'ascite, de varices œsophagiennes ou encore d'une transformation carcinomateuse, que ce soit dans le cadre de cette première évaluation hépatologique ou du fait de notre recrutement de centre habilité à la transplantation, nous ne pourrions évaluer correctement l'impact de la FALD qu'avec la pérennisation de cette cohorte et son suivi régulier. En effet, il n'existe aucune donnée sur l'évolutivité de la FALD, une fois la cirrhose constituée, ni sur les risques de décompensations hépatiques qui sont les seules à vraiment impacter la qualité ou la durée de vie des patients. Si on estime que tous les ans 1 à 8% des patients ayant une cirrhose développeront un CHC, pour la FALD, seule une quinzaine de cas de CHC ont été rapportés, survenant entre 14 et 34 ans après l'intervention^{54,55}. Ce travail de suivi de cohorte, qui fait suite à l'évaluation initiale, devrait permettre de mieux apprécier le poids réel de la FALD et a posteriori de justifier le bilan initial nécessaire. S'il n'est pas certain que l'endoscopie digestive soit indispensable car les varices sont rares et leur rupture encore plus exceptionnelle¹⁵ (nous l'avons pour l'instant

réservée aux cas de cirrhose prouvée) il nous semble utile d'être plus systématique dans l'exploration radiologique notamment en proposant systématiquement une imagerie injectée (TDM ou IRM). En effet, un certain nombre de nodules, potentiellement carcinomateux, n'étaient pas repérés par l'échographie et dans notre expérience comme dans la littérature près d'un quart des patients développent des nodules et plus de la moitié un foie hétérogène. Nous préférons désormais réaliser systématiquement une imagerie de référence.

V. Conclusion

Du fait du faible effectif inhérent à la pathologie et de l'évaluation encore incomplète de notre file active, il s'agit là de résultats très préliminaires à considérer avec circonspection compte tenu de la faible puissance statistique. Pour pallier à cela nous aimerions arriver rapidement à une évaluation exhaustive de notre file active puis à fusionner nos données avec celles d'autres centres, notre population ne représentant probablement que 5% des patients à risque de FALD en France.

La question se posera ensuite soit de persévérer dans la réalisation d'un bilan initial invasif avec une biopsie systématique pour classer au mieux les patients et leur proposer une surveillance à la carte, (ce qui suggère d'optimiser la qualité des prélèvements, de valider un score histologique pertinent, ou encore d'affiner le lien entre la PVC précoce et l'évolution cirrhogène à distance), soit au contraire d'alléger le bilan initial en considérant toute DCPT comme potentiellement cirrhogène et donc à risque de CHC et proposer un dépistage échographique semestriel du CHC, par exemple 10 ans après l'intervention puisqu'il n'y a pas eu de cas décrit dans la première décennie. La biopsie hépatique pourrait alors être réservée aux situations nécessitant une évaluation hépatique plus précise comme avant une transplantation cardiaque ou si l'on décide, dans le cadre d'essais thérapeutiques, d'évaluer le retentissement hémodynamique et histologique de nouveaux traitements, notamment ceux de l'HTAP.

Références :

1. Filippo SD. Ventricule unique. EMC Elsevier Masson SAS Paris, Cardiol 2010;11-940-E-60.
2. Khoshnood B, Lelong N, Houyel L, et al. Prevalence, timing of diagnosis and mortality of newborns with congenital heart defects: a population-based study. *Heart Br Card Soc* 2012;98(22):1667–73.
3. Aupy B. Prévalence et facteurs prédictifs des anomalies du bilan biologique hépatique au cours du suivi des patients ayant une dérivation cavo-pulmonaire totale. Thèse: médecine: Tours, 2015;
4. Fontan F, Baudet E. Surgical repair of tricuspid atresia. *Thorax* 1971;26(3):240–8.
5. de Leval MR, Kilner P, Gewillig M, Bull C. Total cavopulmonary connection: a logical alternative to atriopulmonary connection for complex Fontan operations. *Experimental studies and early clinical experience. J Thorac Cardiovasc Surg* 1988;96(5):682–95.
6. Marcelletti C, Corno A, Giannico S, Marino B. Inferior vena cava-pulmonary artery extracardiac conduit. A new form of right heart bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1990;100(2):228–32.
7. Yoshikawa Y, Uemura H, Yagihara T, Kawahira Y, Ohuchi H, Kitamura S. Functional status in adolescents and adults with Fontan circulation. *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg Off Publ Jpn Assoc Thorac Surg* 2002;50(4):141–5.
8. Pundi KN, Johnson JN, Dearani JA, et al. 40-Year Follow-Up After the Fontan Operation: Long-Term Outcomes of 1,052 Patients. *J Am Coll Cardiol* 2015;66(15):1700–10.
9. Kim S-J, Kim W-H, Lim H-G, Lee J-Y. Outcome of 200 patients after an extracardiac Fontan procedure. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008;136(1):108–16.
10. d’Udekem Y, Iyengar AJ, Galati JC, et al. Redefining expectations of long-term survival after the Fontan procedure: twenty-five years of follow-up from the entire population of Australia and New Zealand. *Circulation* 2014;130(11 Suppl 1):S32-38.
11. Schumacher KR, Stringer KA, Donohue JE, et al. Fontan-associated protein-losing enteropathy and plastic bronchitis. *J Pediatr* 2015;166(4):970–7.
12. Daniels CJ, Bradley EA, Landzberg MJ, et al. Fontan-Associated Liver Disease: Proceedings from the American College of Cardiology Stakeholders Meeting, October 1 to 2, 2015, Washington DC. *J Am Coll Cardiol* 2017;70(25):3173–94.
13. Goto T, Mikami K-I, Miura K, et al. Mechanical stretch induces matrix metalloproteinase 1 production in human hepatic stellate cells. *Pathophysiol Off J Int Soc Pathophysiol* 2004;11(3):153–8.
14. Camposilvan S, Milanese O, Stellin G, Pettenazzo A, Zancan L, D’Antiga L. Liver and cardiac function in the long term after Fontan operation. *Ann Thorac Surg* 2008;86(1):177–82.
15. Kiesewetter CH, Sheron N, Vettukattill JJ, et al. Hepatic changes in the failing Fontan circulation. *Heart Br Card Soc* 2007;93(5):579–84.
16. van Nieuwenhuizen RC, Peters M, Lubbers L, Trip M, Tijssen J, Mulder B. Abnormalities in liver function and coagulation profile following the Fontan procedure. *Heart* 1999;82(1):40–6.
17. Wu FM, Kogon B, Earing MG, et al. Liver health in adults with Fontan circulation: A multicenter cross-sectional study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2017;153(3):656–64.

18. Pundi K, Pundi KN, Kamath PS, et al. Liver Disease in Patients After the Fontan Operation. *Am J Cardiol* 2016;117(3):456–60.
19. Goldberg DJ, Surrey LF, Glatz AC, et al. Hepatic Fibrosis Is Universal Following Fontan Operation, and Severity is Associated With Time From Surgery: A Liver Biopsy and Hemodynamic Study. *J Am Heart Assoc* 2017;6(5).
20. Poterucha JT, Johnson JN, Qureshi MY, et al. Magnetic Resonance Elastography: A Novel Technique for the Detection of Hepatic Fibrosis and Hepatocellular Carcinoma After the Fontan Operation. *Mayo Clin Proc* 2015;90(7):882–94.
21. Bae JM, Jeon TY, Kim JS, et al. Fontan-associated liver disease: Spectrum of US findings. *Eur J Radiol* 2016;85(4):850–6.
22. Bryant T, Ahmad Z, Millward-Sadler H, et al. Arterialised hepatic nodules in the Fontan circulation: hepatico-cardiac interactions. *Int J Cardiol* 2011;151(3):268–72.
23. Wu FM, Opotowsky AR, Raza R, et al. Transient elastography may identify Fontan patients with unfavorable hemodynamics and advanced hepatic fibrosis. *Congenit Heart Dis* 2014;9(5):438–47.
24. Kutty SS, Peng Q, Danford DA, et al. Increased hepatic stiffness as consequence of high hepatic afterload in the Fontan circulation: a vascular Doppler and elastography study. *Hepatol Baltim Md* 2014;59(1):251–60.
25. Ghaferi AA, Hutchins GM. Progression of liver pathology in patients undergoing the Fontan procedure: Chronic passive congestion, cardiac cirrhosis, hepatic adenoma, and hepatocellular carcinoma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005;129(6):1348–52.
26. Issa R, Zhou X, Constandinou CM, et al. Spontaneous recovery from micronodular cirrhosis: evidence for incomplete resolution associated with matrix cross-linking. *Gastroenterology* 2004;126(7):1795–808.
27. Lindsay I, Johnson J, Everitt MD, Hoffman J, Yetman AT. Impact of liver disease after the fontan operation. *Am J Cardiol* 2015;115(2):249–52.
28. Surrey LF, Russo P, Rychik J, et al. Prevalence and characterization of fibrosis in surveillance liver biopsies of patients with Fontan circulation. *Hum Pathol* 2016;57:106–15.
29. Goldberg DJ, Surrey LF, Glatz AC, et al. Hepatic Fibrosis Is Universal Following Fontan Operation, and Severity is Associated With Time From Surgery: A Liver Biopsy and Hemodynamic Study. *J Am Heart Assoc Cardiovasc Cerebrovasc Dis [Internet]* 2017 [cited 2017 Aug 15];6(5). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5524062/>
30. Wang D, Marshall D, Veldtman G, et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma after Fontan procedure in an adult with visceral heterotaxy. *Pathol Res Pract* 2018;214(6):914–8.
31. Warnes CA, Williams RG, Bashore TM, et al. ACC/AHA 2008 Guidelines for the Management of Adults with Congenital Heart Disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (writing committee to develop guidelines on the management of adults with congenital heart disease). *Circulation* 2008;118(23):e714-833.
32. Silversides CK, Oechslin E, Schwerzmann M, et al. Canadian Cardiovascular Society 2009 Consensus Conference on the management of adults with congenital heart disease: Complex congenital cardiac lesions. *Can J Cardiol* 2010;26(3):98–117.
33. Baumgartner H, Bonhoeffer P, De Groot NMS, et al. ESC Guidelines for the management of grown-up congenital heart disease (new version 2010). *Eur Heart J* 2010;31(23):2915–57.
34. Rychik J, Veldtman G, Rand E, et al. The precarious state of the liver after a Fontan operation: summary of a multidisciplinary symposium. *Pediatr Cardiol* 2012;33(7):1001–12.

35. Warner FJ, Lubel JS, McCaughan GW, Angus PW. Liver fibrosis: a balance of ACEs? *Clin Sci Lond Engl* 1979 2007;113(3):109–18.
36. Bhama JK, Shulman J, Bermudez CA, et al. Heart transplantation for adults with congenital heart disease: results in the modern era. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant* 2013;32(5):499–504.
37. Hsu R-B, Chang C-I, Lin F-Y, et al. Heart transplantation in patients with liver cirrhosis. *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg* 2008;34(2):307–12.
38. Simpson KE, Esmaeeli A, Khanna G, et al. Liver cirrhosis in Fontan patients does not affect 1-year post-heart transplant mortality or markers of liver function. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant* 2014;33(2):170–7.
39. Cannon RM, Hughes MG, Jones CM, Eng M, Marvin MR. A review of the United States experience with combined heart-liver transplantation. *Transpl Int Off J Eur Soc Organ Transplant* 2012;25(12):1223–8.
40. Bradley EA, Pinyoluksana K, Moore-Clingenpeel M, Miao Y, Daniels C. Isolated heart transplant and combined heart-liver transplant in adult congenital heart disease patients: Insights from the united network of organ sharing. *Int J Cardiol* 2017;228:790–5.
41. Louie CY, Pham MX, Daugherty TJ, Kambham N, Higgins JP. The liver in heart failure: a biopsy and explant series of the histopathologic and laboratory findings with a particular focus on pre-cardiac transplant evaluation. *Mod Pathol* 2015;28(7):932–43.
42. Farr M, Mitchell J, Lippel M, et al. Combination of liver biopsy with MELD-XI scores for post-transplant outcome prediction in patients with advanced heart failure and suspected liver dysfunction. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant* 2015;34(7):873–82.
43. Crespo-Leiro MG, Robles O, Paniagua MJ, et al. Reversal of cardiac cirrhosis following orthotopic heart transplantation. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg* 2008;8(6):1336–9.
44. Rychik J. The Relentless Effects of the Fontan Paradox. *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu* 2016;19(1):37–43.
45. Kendall TJ, Stedman B, Hacking N, et al. Hepatic fibrosis and cirrhosis in the Fontan circulation: a detailed morphological study. *J Clin Pathol* 2008;61(4):504–8.
46. Dai D-F, Swanson PE, Krieger EV, Liou IW, Carithers RL, Yeh MM. Congestive hepatic fibrosis score: a novel histologic assessment of clinical severity. *Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc* 2014;27(12):1552–8.
47. Baek JS, Bae EJ, Ko JS, et al. Late hepatic complications after Fontan operation; non-invasive markers of hepatic fibrosis and risk factors. *Heart Br Card Soc* 2010;96(21):1750–5.
48. Schwartz MC, Sullivan L, Cohen MS, et al. Hepatic pathology may develop before the Fontan operation in children with functional single ventricle: an autopsy study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012;143(4):904–9.
49. Johnson JA, Cetta F, Graham RP, et al. Identifying predictors of hepatic disease in patients after the Fontan operation: a postmortem analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2013;146(1):140–5.
50. Schwartz MC, Sullivan LM, Glatz AC, et al. Portal and sinusoidal fibrosis are common on liver biopsy after Fontan surgery. *Pediatr Cardiol* 2013;34(1):135–42.
51. Evans WN, Winn BJ, Yumiaco NS, et al. Transvenous hepatic biopsy in stable Fontan patients undergoing cardiac catheterization. *Pediatr Cardiol* 2014;35(7):1273–8.
52. Wu FM, Jonas MM, Opotowsky AR, et al. Portal and centrilobular hepatic fibrosis in Fontan circulation and clinical outcomes. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart*

Transplant 2015;34(7):883–91.

53. Ofei SY, Gariepy C, Hanje J, Sisk T, Daniels CJ, Zaidi AN. Liver fibrosis in adults with Fontan palliation: Do common screening studies predict disease severity? *Int J Cardiol* 2015;181:174–5.

54. Rajoriya N, Clift P, Thorne S, Hirschfield GM, Ferguson JW. A liver mass post-Fontan operation. *QJM Mon J Assoc Physicians* 2014;107(7):571–2.

55. Josephus Jitta D, Wagenaar LJ, Mulder BJM, Guichelaar M, Bouman D, van Melle JP. Three cases of hepatocellular carcinoma in Fontan patients: Review of the literature and suggestions for hepatic screening. *Int J Cardiol* 2016;206:21–6.

Vu, le Directeur de Thèse :



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

Jaillais Anaïs

50 pages – 3 tableaux – 7 figures

Résumé :

Introduction : La prévalence et les facteurs favorisant de l'atteinte hépatique secondaire à la dérivation cavo-pulmonaire totale (DCPT) sont encore mal définis. L'objectif de notre étude était de déterminer la prévalence de la cirrhose prouvée histologiquement et de rechercher des facteurs associés à partir d'une cohorte de patients suivis prospectivement.

Méthode : Analyse de données des patients suivis au CHU de Tours pour ventricule unique ayant été évalués selon un bilan hépatologique prédéfini (clinique, biologique, radiologique et histologique). Différents paramètres étaient comparés entre les groupes avec et sans cirrhose (score METAVIR F4).

Résultats : 24 patients ont été inclus. La DCPT était réalisée en moyenne à 10,7 ans et le bilan hépatologique 16,4 ans plus tard. Tous les patients présentaient une dilatation et une fibrose sinusoidale d'intensité variable. Une fibrose extensive était présente chez 15 patients (65%) et une cirrhose chez 9 patients (39%). La pression veineuse centrale (PVC) évaluée dans les premières années après la DCPT était significativement plus élevée dans le groupe cirrhose (11 vs 10 mmHg, $p=0,04$). Aucune différence significative n'était retrouvée entre les deux groupes concernant le type de ventricule fonctionnel, l'ancienneté de la DCPT ou la PVC mesurée au moment de la biopsie.

Conclusion : Plus d'un tiers des patients avaient une cirrhose prouvée histologiquement et deux tiers une fibrose extensive. Les patients ayant l'évolution la plus sévère pourraient être repérés par la PVC mesurée précocement.

Jury :

Président du Jury : Professeur Alain CHANTEPIE, Pédiatrie, Faculté de Médecine – Tours

Membres du Jury :

Professeur Thierry LECOMTE, Gastroentérologie, Faculté de médecine – Tours

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

Docteur Anne DE MURET, Anatomie pathologique, PH, CHU – Tours

Docteur Bruno LEFORT, Pédiatrie, PHU, Faculté de Médecine – Tours

Docteur Louis d'ALTEROCHE, Hépatologie, PH, CHU – Tours, directeur de thèse.

: Date de soutenance : 05 juillet 2018