



*Université Lille 2
Droit et Santé*

UNIVERSITE LILLE 2 DROIT ET SANTE
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2015

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

Entéropathie exsudative après intervention de Fontan

Présentée et soutenue publiquement le 2 février 2015 à 18 heures
au Pôle Formation

Par Mathilde BONNET

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Frédéric GOTTRAND

Assesseurs :

Monsieur le Docteur Francis JUTHIER (MCU – PH)

Madame le Docteur Sophie LUCIDARME – ROSSI

Madame le Docteur Daniela LAUX

Directeur de Thèse :

Monsieur le Professeur François GODART

Avertissement

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

Liste des abréviations

α 1AT	Alpha1 antitrypsine
AP	Artère(s) pulmonaire(s)
AVC	Accident vasculaire cérébral
AVK	Anti vitamines K
CEC	Circulation extracorporelle
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
CMV	Cytomégalovirus
DCPP	Dérivation cavopulmonaire partielle
DCPT	Dérivation cavopulmonaire totale
EBV	Epstein Barr Virus
ECG	Électrocardiogramme
EE	Entéropathie exsudative
FE VU	Fraction d'éjection du ventricule unique
FR VU	Fraction de raccourcissement du ventricule unique
HBPM	Héparine de bas poids moléculaire
HNF	Héparine non fractionnée
IC95%	Intervalle de confiance à 95%
IEC	Inhibiteurs de l'enzyme de conversion
IgG	Immunoglobulines G
IGIV	Immunoglobulines polyvalentes par voie injectable
IRM	Imagerie par résonance magnétique
IM	Intramusculaire
IV	Intraveineux (ou intraveineuse(s))
NYHA	New York Heart Association (stades de dyspnée)
PAo	Pression aortique
PAPm	Pression artérielle pulmonaire moyenne
PAPs	Pression artérielle pulmonaire systolique
PFC	Plasma frais congelé
PM	Pacemaker
POD	Pression dans l'oreillette droite
POGm	Pression moyenne dans l'oreillette gauche

Pcap	Pression capillaire pulmonaire
PTDVU	Pression télédiastolique du ventricule unique
PVC	Pression veineuse centrale
RVP	Résistances vasculaires pulmonaires
SpO2	Saturation périphérique en oxygène
TEC	Tube extracardiaque
TIC	Tube intracardiaque
TSV	Tachycardie supraventriculaire
VAV	Valve atrio-ventriculaire
VD-AP	Ventricule droit – artère pulmonaire
VTDVU	Volume télédiastolique du ventricule unique
VU	Ventricule unique
VVG	Veine verticale gauche

Table des matières

RÉSUMÉ.....	1
INTRODUCTION.....	3
I.Contexte et objectifs de l'étude.....	3
II.Rappels sur le cœur « univentriculaire ».....	4
A.Généralités.....	4
B.Les techniques chirurgicales.....	6
1.Dérivations cavopulmonaires totales.....	6
2.Programme chirurgical « univentriculaire ».....	10
III.Entéropathie exsudative : épidémiologie, définition, conséquences, prise en charge thérapeutique.....	14
A.Epidémiologie.....	14
B.Définition.....	14
C.Conséquences cliniques et biologiques de l'entéropathie exsudative.....	15
1.Rétention hydrosodée.....	15
2.Déficit immunitaire et infections.....	15
3.Anomalies de la coagulation.....	15
4.Carences vitaminiques.....	16
5.Hypocalcémie.....	16
D.Prise en charge thérapeutique.....	16
MATÉRIELS ET MÉTHODES.....	19
I.Caractéristiques de l'étude.....	19
A.Type d'étude.....	19
B.Critères d'inclusion.....	19
C.Critères d'exclusion.....	20
D.Recueil des données.....	20
E.Données étudiées.....	21
II.Analyses statistiques.....	22
RÉSULTATS.....	23
I.Caractéristiques de la population.....	23
II.Données préopératoires.....	27
III.Chirurgie de Fontan.....	30

IV.Diagnostic de l'entéropathie exsudative.....	34
V.Prise en charge thérapeutique de l'entéropathie exsudative.....	38
A.Traitements médicamenteux.....	38
B.Mesures diététiques.....	38
C.Traitements percutanés.....	41
D.Traitements chirurgicaux.....	41
VI.Évolution clinique et biologique après diagnostic et prise en charge de l'entéropathie exsudative.....	44
A.Devenir des patients.....	44
B.Efficacité des traitements médicamenteux.....	50
C.Prise en charge diététique et nutrition parentérale.....	51
D.Efficacité des traitements percutanés ou chirurgicaux.....	51
1.Traitements percutanés.....	51
2.Traitements chirurgicaux.....	53
E.Autres mesures thérapeutiques.....	53
VII.Comparaison des patients décédés et des patients non décédés.....	54
A.Description générale des deux populations.....	54
B.Données péri-opératoires.....	54
C.Diagnostic d'entéropathie exsudative.....	55
D.Prise en charge thérapeutique.....	56
DISCUSSION.....	59
I.Devenir des patients.....	59
II.Mécanismes et physiopathologie de l'entéropathie exsudative.....	59
III.EE et profil immunitaire.....	62
IV.Facteurs de risque d'entéropathie exsudative après intervention de Fontan.....	63
V.Thérapeutiques proposées dans la littérature.....	66
A.Traitements médicamenteux.....	66
1.Corticothérapie.....	66
2.Héparine non fractionnée.....	67
3.Octréotide.....	68
4.Anti-hypertenseurs pulmonaires.....	69
5.Immunoglobulines polyvalentes.....	69
6.Lopéramide.....	70

7.Spirolactone.....	70
8.Perfusions d'albumine.....	70
B.Mesures diététiques.....	71
C.Cathétérisme interventionnel.....	72
D.Chirurgie.....	72
VI.Transplantation cardiaque.....	73
CONCLUSION.....	74
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	77
ANNEXES.....	85
Annexe 1 : Les autres complications de la chirurgie de Fontan et des « cœurs univentriculaires ».....	85
I.Mortalité.....	85
II.Dysfonction du ventricule unique.....	86
III.Troubles du rythme.....	86
IV.Shunts résiduels.....	87
V.Capacité diminuée à l'effort.....	87
VI.Troubles de la coagulation et événements thrombo-emboliques.....	88
VII.Troubles de la fonction hépatique.....	88
VIII.Dysfonction aiguë ou chronique du montage de Fontan.....	88
IX.Épanchements chyleux.....	89
X.Bronchite plastique.....	89
Annexe 2 : Mortalité après Fontan.....	90
Annexe 3 : Entéropathie exsudative après Fontan dans la littérature.....	92
Annexe 4 : Données recherchées pour chaque patient.....	94
Annexe 5 : Exemples de traitements médicamenteux proposés dans la littérature en cas d'entéropathie exsudative dans les suites d'une réparation univentriculaire de type Fontan.....	96
Annexe 6 : Entéropathie exsudative et transplantation cardiaque.....	99
Annexe 7 : Classification fonctionnelle de la New York Heart Association (NYHA) de l'insuffisance cardiaque.....	100

RÉSUMÉ

Contexte : L'entéropathie exsudative (EE), complication rare de la chirurgie de Fontan, est à l'origine d'une mortalité et d'une morbidité importantes.

Méthode : Une étude descriptive rétrospective a été menée dans seize centres français et a inclus les patients chez qui était diagnostiquée une EE entre mars 1988 et novembre 2014 dans les suites d'une chirurgie de Fontan.

Résultats : Trente-cinq patients étaient inclus. L'âge médian au diagnostic était de 9,7 ans [2,6 – 41,5], avec un délai médian de 3,6 ans [0,3 – 28,4] après la chirurgie de Fontan. Le ventricule unique était majoritairement de type gauche (51%, n=18). Le montage chirurgical initial consistait en un tube extracardiaque chez 21 patients (60%), une anastomose atrio-pulmonaire chez 7 patients (20%), une dérivation cavopulmonaire totale avec tube intracardiaque chez 5 patients (14%), et une anastomose atrio-ventriculaire chez 2 patients (6%) ; 7 montages (20%) étaient fenestrés. La corticothérapie systémique, le Budésonide et l'Héparine calcique étaient les traitements médicamenteux montrant la plus grande efficacité. La nutrition parentérale n'était instaurée que dans les cas sévères et réfractaires aux autres thérapeutiques. La greffe cardiaque était proposée chez 8 patients (23%), dont 5 (14%) étaient effectivement greffés. Trois des patients greffés décédaient au cours du suivi (un décès précoce et deux décès tardifs), un seul guérissait de son EE et un autre avait une normalisation transitoire de son albuminémie mais décédait tardivement après la fin de la période de suivi. Huit patients (23%) décédaient dans

notre cohorte à un âge médian de 18,5 ans [3,7 – 32,4] et un délai médian avec le diagnostic d'EE de 6,9 ans [0,6 – 21,7]. La survie à 5 et 10 ans était respectivement estimée à 89,7% (IC95% : $\pm 11,3\%$) et 68,7% (IC95% : $\pm 22,7\%$) pour une durée médiane de suivi de 4,5 ans [0,5 – 21,7]. Au dernier suivi, sept patients (20%) étaient considérés comme guéris.

Conclusion : Malgré une amélioration de la survie, les traitements de l'EE demeurent lourds et rarement spectaculaires. L'intérêt grandissant porté à cette complication permettra sans doute d'en améliorer encore le pronostic vital et fonctionnel dans les années à venir.

INTRODUCTION

I. Contexte et objectifs de l'étude

Certaines malformations cardiaques ne sont réparables que sur un ventricule, par une procédure palliative communément appelée intervention de Fontan. L'entéropathie exsudative, complication rare de ce type de montage, alourdit le pronostic fonctionnel et vital des patients qui en sont atteints. Bien que de nombreux auteurs s'y soient intéressés, son mécanisme physiopathologique reste encore très hypothétique et sa prise en charge thérapeutique s'avère souvent décevante. Plusieurs stratégies ont montré une certaine efficacité, mais celles-ci sont grevées de nombreux effets indésirables non négligeables.

En raison de la faible prévalence de cette complication, seule une grande cohorte internationale existe à ce jour (1). Elle étudie l'incidence, l'hémodynamique, la stratégie thérapeutique et le devenir des patients atteints d'entéropathie exsudative après intervention de Fontan. Aucune cohorte française n'a pour le moment été établie. L'objectif principal de notre étude était donc de décrire, sur les plans clinique, hémodynamique, diagnostique et thérapeutique, un échantillon de patients traités en France métropolitaine pour entéropathie exsudative après réparation chirurgicale palliative de type Fontan. Les objectifs secondaires étaient d'étudier l'efficacité des stratégies thérapeutiques employées et leurs effets indésirables potentiels dans cet échantillon.

II. Rappels sur le cœur « univentriculaire »

A. Généralités

Francis Fontan pratique sa première « intervention de Fontan » le 25 avril 1968 à l'Hôpital du Tondu à Bordeaux, chez une patiente de douze ans ayant une atrésie tricuspide avec des artères pulmonaires de bonne taille et des pressions pulmonaires basses, et la décrit pour la première fois dans la littérature en 1971 (2).

L'indication de cette intervention palliative est ensuite étendue à toutes les malformations cardiaques « univentriculaires » ou non réparables sur deux ventricules.

Le « ventricule unique » à proprement parler, ou ventricule à double entrée, est un ventricule (ou une cavité ventriculaire principale) d'anatomie droite ou gauche dans lequel s'ouvrent les deux valves atrio-ventriculaires ou une valve atrio-ventriculaire commune (3). Lorsqu'il s'agit d'un ventricule fonctionnellement « unique », il peut être de type anatomique gauche, comme pour l'atrésie tricuspide, de type droit, par exemple dans les syndromes d'hypoplasie du cœur gauche, ou « indéterminé », dans certains syndromes d'hétérotaxie. Quelquefois, une stratégie « univentriculaire » est appliquée malgré l'existence de deux ventricules, comme lorsqu'il existe une très large communication interventriculaire ou lorsque l'anatomie intracardiaque est d'une particulière complexité.

Choussat et al. décrivent en 1977 les « dix commandements » permettant de mieux sélectionner pour cette réparation les patients, âgés de 4 à 15 ans, atteints d'atrésie tricuspide (4). Ces recommandations évoluent avec le temps, notamment pour s'étendre à tous les patients éligibles à une réparation univentriculaire. Gewillig et al. préconisent maintenant les critères suivants (5) :

- l'absence d'obstacle à l'entrée du ventricule : valves atrio-ventriculaires continentes et non sténosées ;
- une fonction ventriculaire « correcte » ;
- l'absence d'obstacle à la sortie du ventricule : absence de sténose sous-aortique, d'hypertension artérielle ou de coarctation ;
- une connexion non restrictive entre les veines systémiques et les artères pulmonaires ;
- des artères pulmonaires de bonne taille et régulières ;
- un lit vasculaire pulmonaire distal bien développé ;
- des résistances vasculaires pulmonaires proches de la normale, inférieures à 2,5 Unités Wood/m² ;
- l'absence d'obstruction au retour veineux pulmonaire.

A noter qu'un rythme sinusal n'est plus un critère « obligatoire », mais que des troubles de conduction ou des troubles du rythme présents en préopératoire nécessitent une prise en charge préalable (par cathétérisme) ou concomitante à la chirurgie (intervention de « Cox – Maze », ablation d'un isthme droit, pose d'un pacemaker) pour assurer une bonne hémodynamique à la dérivation cavopulmonaire (6).

B. Les techniques chirurgicales

1. Dérivations cavopulmonaires totales

De nombreuses techniques ont été développées pour pallier ces cardiopathies « univentriculaires ». Elles consistent à rétablir une circulation cardiaque en série en dérivant la circulation veineuse cave directement vers les artères pulmonaires via une anastomose directe, ou par un tube prothétique intra ou extracardiaque. Le ventricule anatomiquement ou fonctionnellement « unique » assure alors la circulation systémique. La Figure 1 schématise un ventricule à double entrée pallié par une dérivation cavopulmonaire totale avec tube extracardiaque (3). La Figure 2 reprend les différents types de montages chirurgicaux décrits ci-après (7).

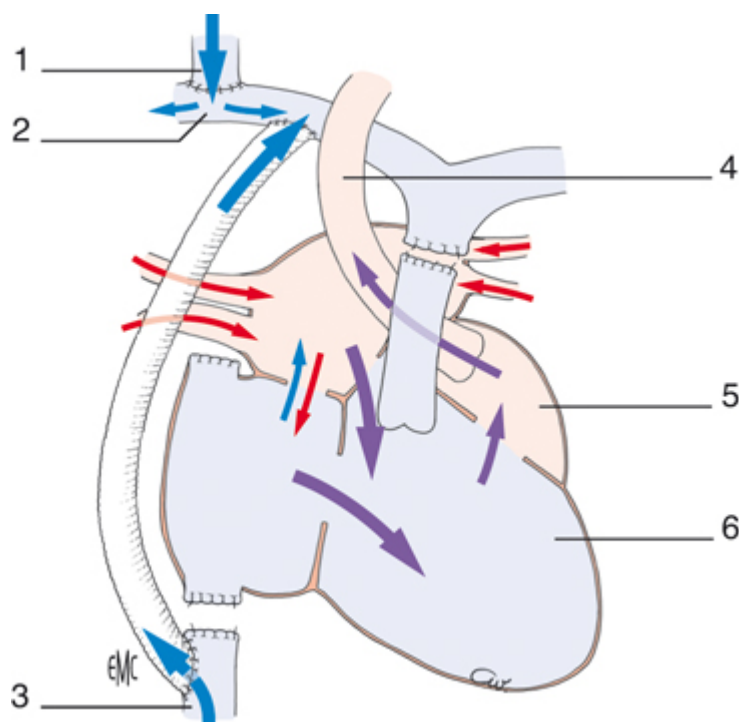


Figure 1 : Dérivation cavopulmonaire totale avec tube extracardiaque ; 1. Veine cave supérieure, 2. Artère pulmonaire droite, 3. Veine cave inférieure, 4. Aorte ascendante, 5. Cavité accessoire, 6. Ventricule principal.

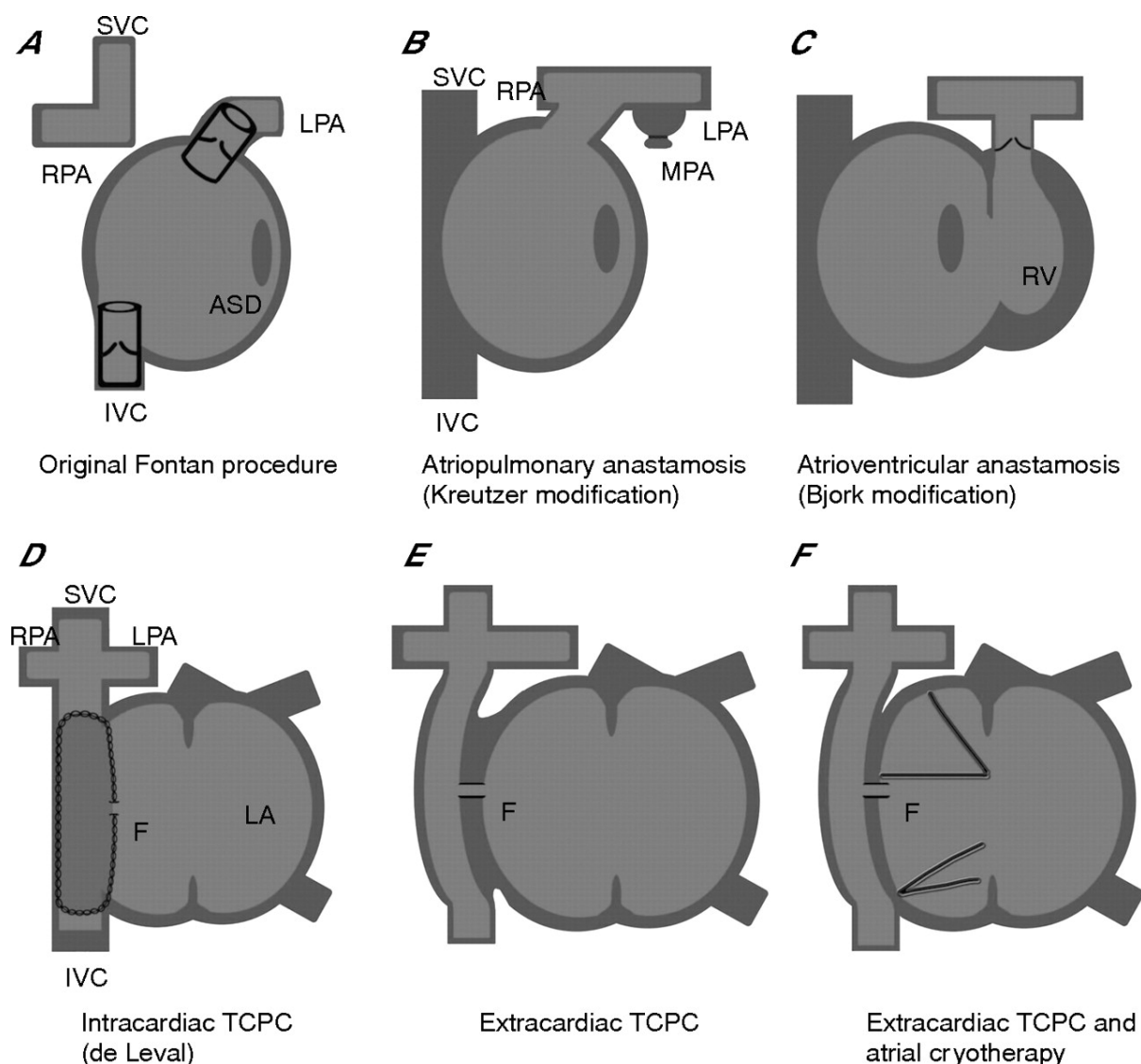


Figure 2 : Différents montages de circulation de Fontan : A. Intervention de Fontan, B. Anastomose atrio-pulmonaire (modification de Kreutzer), C. Anastomose atrio-ventriculaire (modification de Björk), D. Dérivation cavopulmonaire totale avec tunnellisation intracardiaque (de De Leval), E. Dérivation cavopulmonaire totale avec tube extracardiaque, F. Dérivation cavopulmonaire totale avec tube extracardiaque et cryothérapie atriale ;

ASD Atrial Septal Defect (communication interauriculaire), **F** Fenestration, **IVC** Inferior Vena Cava (veine cave inférieure), **LA** Left Atrium (oreillette gauche), **LPA** Left Pulmonary Artery (artère pulmonaire gauche), **MPA** Main Pulmonary Artery (tronc artériel pulmonaire), **RPA** Right Pulmonary Artery (artère

pulmonaire droite), RV Right Ventricle (ventricule droit), SVC Superior Vena Cava (veine cave supérieure), TCPC Total CavoPulmonary Connection (dérivation cavopulmonaire totale).

L'intervention de Fontan « classique » (2), décrite en 1971, consiste à réaliser une anastomose termino-terminale entre l'auricule droite et l'extrémité proximale de l'artère pulmonaire droite au moyen d'une homogreffe de valve aortique, une anastomose de type Glenn entre la veine cave supérieure et l'artère pulmonaire droite distale, la fermeture de la communication interauriculaire, l'insertion d'une homogreffe de valve pulmonaire à la jonction de la veine cave inférieure à l'oreillette droite et la ligature du tronc artériel pulmonaire. La circulation cave supérieure est ainsi dérivée vers l'artère pulmonaire droite, et la circulation cave inférieure vers l'artère pulmonaire gauche.

Kreutzer et al. (8) réalisent dès 1971 une anastomose atriopulmonaire non valvée, termino-terminale, avec ou sans matériel prothétique.

En 1979, Björk et al. (9) proposent, en cas d'atrésie tricuspide, d'anastomoser l'auricule droite au ventricule droit à l'aide d'un patch de péricarde, en laissant la valve pulmonaire en place.

De Leval et al. (10), en 1988, décrivent la dérivation cavopulmonaire totale avec exclusion de tout ou partie de l'oreillette et de l'auricule droites. La veine cave supérieure est anastomosée à l'artère pulmonaire droite en termino-latéral (intervention de Glenn modifiée) et, en s'aidant de la paroi postérieure de l'oreillette droite et d'un patch prothétique (tunnellisation intra-atriale), la veine cave inférieure

est anastomosée au moignon de la veine cave supérieure, lui-même anastomosé en termino-terminal au tronc de l'artère pulmonaire. Cette modification a pour avantage de limiter les obstacles et ainsi les turbulences dans le montage, et de diminuer le risque de survenue de troubles du rythme auriculaire.

Entre la fin des années 1980 et le début des années 1990 commence à être décrit le tube extracardiaque (11–13). Il consiste en l'interposition d'un tube prothétique entre la veine cave inférieure et l'artère pulmonaire en termino-latéral (Figure 1). Il possède plusieurs avantages, et notamment celui de faciliter le flux de la veine cave inférieure vers la circulation pulmonaire, ainsi que de limiter au maximum les cicatrices du tissu atrial droit et sa distension ultérieure, potentiellement à l'origine de troubles du rythme supraventriculaire. De plus, la circulation extracorporelle n'est plus obligatoire puisqu'il ne s'agit plus d'une intervention intracardiaque (14). On observe qu'en pratique, celle-ci reste utilisée dans la grande majorité des cas.

Dans la même période s'ajoute la possibilité d'une « fenestration », soit par la création ou l'agrandissement d'une communication interauriculaire (15), soit par la création d'une communication entre le tube extracardiaque et l'oreillette droite (16). Ce geste a été initialement proposé pour les patients à « haut risque » avec, par exemple, des résistances vasculaires pulmonaires ou des pressions pulmonaires « limites » avoisinant les valeurs maximales recommandées pour ce type de montage (respectivement 2,5 unités Wood/m² et 15 mmHg), ou une dysfonction ventriculaire, au prix d'un certain degré de désaturation. Dans certains centres, elle est maintenant réalisée de manière systématique. En effet, le shunt droite – gauche à travers la fenestration assurerait un meilleur débit cardiaque en améliorant la

précharge du ventricule unique, et limiterait la durée des épanchements post-opératoires en diminuant la pression veineuse centrale. Cependant, toutes les études ne sont pas d'accord concernant son impact sur la morbi-mortalité en post-opératoire (17–21). Théoriquement, on pourrait penser qu'il existe un risque majoré d'embolie paradoxale en cas de fenestration. Pourtant, plusieurs études retrouvent un risque identique d'accident vasculaire cérébral qu'il y ait fenestration ou non (19,22,23).

Parallèlement, en 1984, Kawashima et al. (24) décrivent une alternative en cas de malformation particulièrement complexe avec interruption de la veine cave inférieure, en réalisant une anastomose termino-latérale de la veine cave supérieure avec la veine azygos ou hémiazygos à l'artère pulmonaire droite ou gauche, et en ligaturant le tronc artériel pulmonaire. De ce fait, toute la circulation veineuse cave est dérivée vers la circulation pulmonaire en dehors des veines sus-hépatiques. De nos jours, ces dernières sont en général tunnellisées à l'artère pulmonaire.

2. Programme chirurgical « univentriculaire »

Actuellement, la réparation des cardiopathies de type « univentriculaire » se déroule le plus souvent en trois grandes étapes.

La première étape a lieu dans les premiers jours ou semaines de vie. Il peut s'agir de l'intervention de Norwood classique (25) ou de Norwood – Sano (26) (Figure 3) dans les syndromes d'hypoplasie du cœur gauche, consistant à créer une « néo-aorte » en utilisant la partie proximale de l'artère pulmonaire.

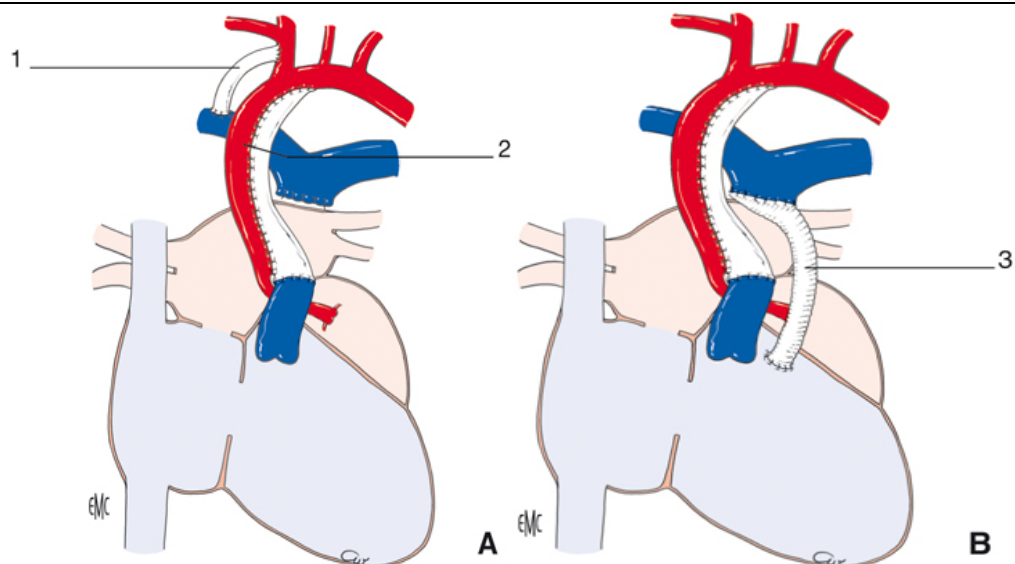


Figure 3 : A. Intervention de Sano classique, B. Intervention de Norwood – Sano ; 1. shunt de Blalock – Taussig, 2. néoaorte, 3. tube VD – AP

En cas d'hyperdébit pulmonaire, un cerclage de l'artère pulmonaire est réalisé (Figure 4), comme dans les communications interventriculaires larges ou les canaux atrio-ventriculaires déséquilibrés.

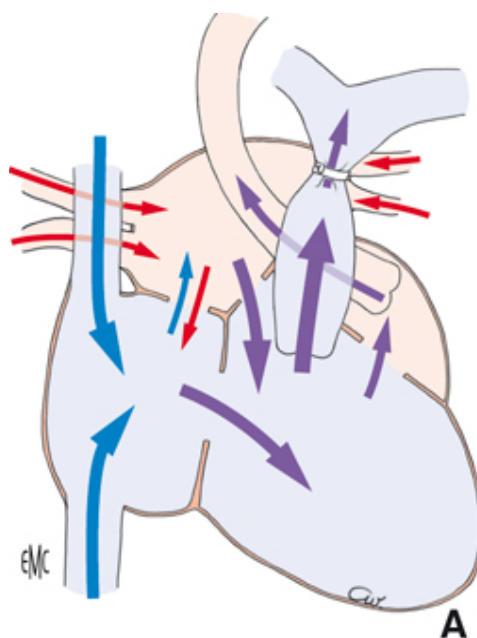


Figure 4 : Cerclage de l'artère pulmonaire

S'il existe une hypoperfusion pulmonaire, un shunt systémico-pulmonaire de type Blalock – Taussig modifié (27) peut être mis en place (Figure 5).

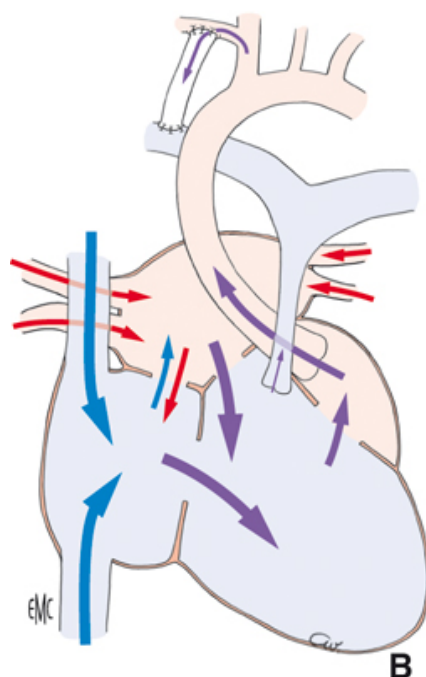


Figure 5 : Shunt de Blalock – Taussig modifié

Des techniques hybrides sont également décrites, associant chirurgie et cathétérisme interventionnel.

La deuxième étape a lieu vers l'âge de 4 à 6 mois. C'est la dérivation cavopulmonaire supérieure (ou dérivation cavopulmonaire partielle). Différentes techniques existent, le principe étant de dériver uniquement le sang veineux cave supérieur vers la circulation pulmonaire (Figure 6).

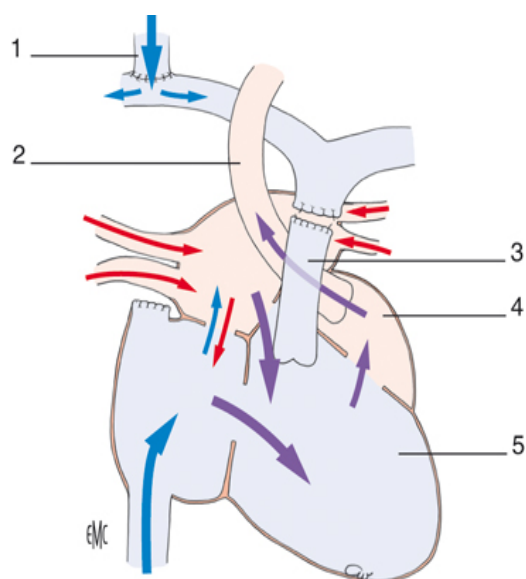


Figure 6 : Anastomose monocavopulmonaire de Glenn bidirectionnel ; 1. veine cave supérieure, 2. aorte ascendante, 3. tronc de l'artère pulmonaire sectionné, 4. cavité accessoire, 5. ventricule principal

La troisième étape, ou « totalisation de la dérivation cavopulmonaire », est réalisée à partir de l'âge de 18 à 24 mois, en général avant 3 ans, et est représentée par les différentes techniques décrites auparavant (Figures 1 et 2).

Avec les années, les deuxième et troisième étapes sont effectuées chez des enfants de plus en plus jeunes afin d'éviter, notamment, l'hypertrophie ventriculaire et la dysfonction diastolique qui en résulte, ainsi que des dysfonctions d'organe faisant suite à l'hypoxémie prolongée.

III. Entéropathie exsudative : épidémiologie, définition, conséquences, prise en charge thérapeutique

A. Epidémiologie

Dans la littérature, la prévalence de l'entéropathie exsudative après une chirurgie de type Fontan varie entre 1 et 11% (1,28–36), avec une mortalité à 5 ans du diagnostic évaluée entre 12 et 54% selon les périodes (1,31,37) (Annexes 2 et 3).

B. Définition

L'entéropathie exsudative correspond à une perte excessive de protéines plasmatiques dans la lumière intestinale. Elle est définie, biologiquement, par une clairance de l'alpha 1 antitrypsine fécale élevée (normes selon les laboratoires), une hypoalbuminémie (souvent jugée significative lorsqu'elle est inférieure à 30 g/l) et une hypoprotidémie. Ces paramètres biologiques sont classiquement associés, cliniquement, à des douleurs abdominales, des diarrhées, des œdèmes et à un épanchement des séreuses (38).

C. Conséquences cliniques et biologiques de l'entéropathie exsudative

1. Rétention hydrosodée

La fuite digestive de l'albumine, protéine à demi-vie longue, entraîne une baisse de la pression oncotique et un hyperaldostérisme secondaire, à l'origine d'une rétention hydrosodée. Cliniquement, elle se manifeste par des œdèmes, de l'ascite, et éventuellement des épanchements pleuraux ou péricardiques (38).

2. Déficit immunitaire et infections

Chez ces patients, il existe une hypogammaglobulinémie prédominant nettement sur les immunoglobulines G (demi-vie longue). Le déficit peut être primaire, par défaut de synthèse ou de sécrétion des immunoglobulines, ou secondaire, par pertes digestives accrues. Le risque infectieux peut être majoré (38).

3. Anomalies de la coagulation

Il existe un état d'hypercoagulabilité chez tous les patients avec un montage de Fontan. Il peut être expliqué par un déficit en protéines S et C, en facteur VII et en antithrombine III, en partie lié à une fuite digestive. Il n'est cependant pas clairement démontré que le risque de thrombose augmente en cas d'entéropathie exsudative (39,40).

4. Carences vitaminiques

En cas d'obstruction lymphatique, il peut y avoir un déficit en vitamines liposolubles (A,D,E et K) secondaire à la fuite des lipoprotéines et donc du cholestérol (38,41).

5. Hypocalcémie

Il existe souvent une hypocalcémie vraie, secondaire au déficit en vitamine D (41).

D. Prise en charge thérapeutique

Lors du diagnostic d'entéropathie exsudative, un bilan paraclinique complet est réalisé, avec des explorations biologiques, une échocardiographie pour évaluation hémodynamique, un cathétérisme cardiaque pour mesure des pressions et recherche d'anomalies hémodynamiques sur le montage, un angioscanner et/ou une IRM cardiaques à visée morphologique, et parfois une épreuve d'effort pour évaluer le retentissement fonctionnel. En fonction de ce bilan, différentes stratégies thérapeutiques peuvent être proposées afin d'optimiser l'« hémodynamique » du montage de Fontan.

En première intention est proposé, ou adapté, un traitement médicamenteux symptomatique : un traitement diurétique (notamment Furosémide, Spironolactone) à visée anticongestive, un inhibiteur de l'enzyme de conversion permettant de diminuer la post-charge, des digitaliques pour améliorer la tonicité cardiaque, et un traitement anti-hypertenseur pulmonaire (comme le Sildénafil ou le Bosentan) afin d'améliorer

l'écoulement à travers le montage en diminuant les résistances vasculaires pulmonaires.

Lorsqu'un dysfonctionnement est objectivé sur le montage lors du bilan hémodynamique initial (par exemple la sténose d'une artère pulmonaire, la fuite d'une valve atrio-ventriculaire), un traitement percutané ou chirurgical peut être proposé en première ligne.

Souvent réservés aux formes les plus sévères ne répondant pas aux thérapeutiques de première intention, d'autres traitements peuvent être discutés, tels qu'une corticothérapie orale, une héparinothérapie par voie sous-cutanée, des analogues de la somatostatine comme l'Octréotide ou des immunoglobulines polyvalentes par voie injectable.

Une supplémentation en ions, en vitamines et en oligoéléments (notamment en calcium, vitamine D, zinc, magnésium) est le plus souvent prescrite. Des injections d'albumine par voie veineuse sont utiles lorsque l'albuminémie atteint des seuils critiques. Les immunoglobulines polyvalentes sont aussi administrées à visée « symptomatique » en cas de déficit en IgG.

Des mesures diététiques sont appliquées dans la grande majorité des cas avec un régime enrichi en triglycérides à chaîne moyenne (pauvre en triglycérides à chaîne longue), et en protéines. Un régime pauvre en sel est parfois proposé. Une nutrition parentérale exclusive peut être nécessaire dans certaines formes sévères, lorsque l'appareil digestif a besoin d'être mis au repos.

En dernier recours, lorsque l'entéropathie est réfractaire à toutes les mesures précédentes, une transplantation cardiaque peut être envisagée.

MATÉRIELS ET MÉTHODES

I. Caractéristiques de l'étude

A. Type d'étude

Une étude rétrospective descriptive a été menée dans seize centres en France métropolitaine : Centre chirurgical Marie Lannelongue au Plessis – Robinson, Hôpital Louis Pradel du CHU de Lyon, Hôpital Cardiologique du CHRU de Lille, Hôpital Necker – Enfants Malades à Paris, Cabinet de Cardiologie Vendôme – Cardio à Lille, Hôpital Européen Georges Pompidou à Paris, Hôpital Haut – Lévêque du CHU de Bordeaux, Clinique Pasteur à Toulouse, Hôpital Purpan du CHU de Toulouse, Hôpital de la Timone du CHU de Marseille, Cabinet de Cardiologie du Dr Wernert à Marseille, Hôpital Pontchaillou du CHU de Rennes, Cabinet de Cardiologie Foetale Pédiatrique et Congénitale des Dr Gronier et Radojevic à Strasbourg, Service de Cardiologie et de Pathologie Vasculaire du CHU de Caen, Centre Hospitalier Régional d'Arras, Hôpital d'Enfants du CHU de Dijon.

B. Critères d'inclusion

Ont été inclus les patients, enfants ou adultes, ayant des signes cliniques et biologiques d'entéropathie exsudative secondaires à la chirurgie palliative univentriculaire de type Fontan (diarrhées, œdèmes, ascite, épanchements,

hypoalbuminémie, hypoprotidémie, augmentation de la clairance de l'alpha 1 antitrypsine fécale).

C. Critères d'exclusion

Les patients ayant une hypoalbuminémie ou une hypoprotidémie d'autre cause, notamment par dysfonction hépatique ou par pathologie rénale, ainsi que les patients non palliés par une stratégie univentriculaire, ont été exclus.

D. Recueil des données

L'ensemble de la communauté française de cardiopédiatrie a été contactée via un courrier électronique résumant le travail effectué, puis par un message dans la newsletter de mai 2014 de la Filiale de Cardiologie Pédiatrique et Congénitale (FCPC) de la Société Française de Cardiologie. Les centres prenant en charge des patients réunissant les critères d'inclusion ont ensuite été contactés directement par mail ou par téléphone.

Les données principales ont été recueillies par l'auteure qui s'est rendue dans chaque centre entre début mai et fin octobre 2014 (à l'exception du CHU de Dijon où seul un complément de données a été réalisé par téléphone et par courriel, la grande majorité des données ayant déjà été recueillie à l'Hôpital Necker – Enfants malades où est également suivi le patient).

E. Données étudiées

Chez chaque patient ont été étudiés :

- les données démographiques,
- les antécédents médicaux et chirurgicaux avec notamment les interventions chirurgicales antérieures,
- les données cliniques et paracliniques préopératoires (avant dérivation cavopulmonaire totale),
- les données per- et post-opératoires, avec notamment le type de montage effectué,
- les données cliniques et paracliniques concernant le diagnostic de l'entéropathie exsudative,
- la prise en charge thérapeutique et l'évolution de l'entéropathie exsudative.

La liste exhaustive des paramètres analysés est disponible en Annexe 4.

L'efficacité d'un traitement a été définie par la normalisation de l'albuminémie (supérieure à 30 g/l) pendant au moins 3 mois d'affilée, et ce, à partir de la première prise du traitement. Le délai de normalisation de l'albuminémie a été déterminé selon les paramètres biologiques disponibles, et a pu être surestimé en cas de données biologiques manquantes. Le traitement a été considéré comme un échec lorsque les données biologiques étaient insuffisantes pour conclure à l'amélioration ou non de l'albuminémie chez un patient, sauf s'il était spécifiquement indiqué dans le dossier de ce patient que le traitement avait été un succès.

II. Analyses statistiques

Sauf précision contraire, les données qualitatives sont exprimées en effectif avec le pourcentage entre parenthèses, les données quantitatives en médiane avec les valeurs minimales et maximales entre crochets. Une courbe de survie de type Kaplan – Meier a été réalisée pour l'analyse de la survie sans décès à partir du diagnostic d'entéropathie exsudative dans la population étudiée, au cours de la période du 1er mars 1988 au 1er novembre 2014 avec une durée médiane de suivi de 4,5 ans [0,5 – 21,7]. Une seconde courbe de survie de type Kaplan – Meier a été réalisée pour étudier la survie sans transplantation cardiaque dans notre population avec une durée médiane de suivi de 4,2 ans [0,5 – 21,7]. Le groupe des patients non décédés (V) a été comparé à celui des patients décédés (D) ; il n'a pas été possible de déterminer s'il existait une différence statistiquement significative entre ces deux groupes en raison du faible effectif et du manque de puissance statistique. Les analyses statistiques ont été réalisées avec l'aide des biostatisticiens de l'Université de Lille 2 et en utilisant le logiciel SAS® 9.3.

RÉSULTATS

I. Caractéristiques de la population

Trente-cinq patients ont été inclus. Il y avait autant de femmes que d'hommes (ratio H/F 0;9), âgés de 5 ans [1,3 – 14,4 ans] lors de la chirurgie de Fontan et de 9,7 ans [2,6 – 41,5 ans] lors du diagnostic d'entéropathie exsudative. Onze patients (31%) ont été opérés avant l'année 1990, 15 patients (43%) entre 1990 et 2000, et 9 patients (26%) après 2000.

La cardiopathie était une atrésie tricuspide chez 12 patients (34%), un ventricule anatomiquement unique (ventricule à double entrée) chez 6 patients (17%), un syndrome d'hypoplasie du cœur gauche chez 5 patients (14%), un ventricule droit à double issue chez 4 patients (11%), un syndrome d'hétérotaxie chez 3 patients (9%), une atrésie pulmonaire à septum intact chez 2 patients (6%) et une autre cardiopathie chez 3 patients (9%) (transposition des gros vaisseaux complexe chez un patient, communication interventriculaire large chez un patient et ventricules superposés avec straddling mitral et atrésie tricuspide chez un patient). Dix-huit patients (51%) avaient un ventricule unique de type gauche, 13 patients (37%) un ventricule de type droit, 1 patient (3%) un ventricule d'anatomie indéterminée, et 3 patients (9%) avaient une cardiopathie biventriculaire non réparable sur deux ventricules.

Trois patients n'avaient pas eu d'étape chirurgicale antérieure à l'intervention de Fontan qui avait eu lieu avant 1990 chez les trois. Les autres patients avaient eu en moyenne 2 interventions chirurgicales [1 – 5] avant l'intervention de Fontan. Quatorze patients (40%) avaient eu un shunt systémico-pulmonaire et 4 patients (11%) en avaient eu deux avant l'intervention de Fontan. Neuf patients (26%) avaient bénéficié d'un cerclage de l'artère pulmonaire, et 2 patients (6%) de deux cerclages. Sept patients (20%) avaient eu une intervention de type Norwood (dont quatre avec un tube de Sano). Vingt-quatre patients (69%) avaient eu une dérivation cavopulmonaire partielle avant l'intervention de Fontan. Deux patients (6%) avaient eu d'autres interventions chirurgicales avant l'intervention de Fontan. Ils étaient âgés de 0,1 an [0,01 – 1 an ; n=32] lors de la première chirurgie, 0,9 an [0,3 – 5,1 ans ; n=25] lors de la deuxième chirurgie, 1,8 ans [0,7 – 4,8 ans ; n=9] lors de la troisième chirurgie, 2,9 ans [1,8 – 4,0 ans ; n=2] lors de la quatrième chirurgie, et de 1,8 ans (n=1) lors de la cinquième chirurgie.

Le Tableau 1 récapitule les caractéristiques anatomiques et chirurgicales de la population étudiée.

Tableau 1 : Caractéristiques des patients

N°	Sexe	Âge Fontan	Période chirurgicale	Cardiopathie	Ventricule dominant	Chirurgies palliatives antérieures (âge en années)	Interventions antérieures non chirurgicales (âge en années)
1	F	2,78	< 1990	AT	Gauche		
2	M	5	< 1990	AT	Gauche	1° Shunt (1,00)	
3	M	4,47	> 2000	HYPOVG	Droit	1° NS (0,04) – 2° DCP (0,51)	
4	M	7,03	1990 – 2000	VDDI	Droit	1° Cerclage (0,11) – 2° Shunt (0,86) – 3° DCP (1,64)	
5	F	7,6	> 2000	HT	Droit	1° Shunt (0,03) – 2° Shunt (0,88) – 3° DCP (4,83)	
6	M	10,22	1990 – 2000	AT	Gauche	1° Shunt (0,30) – 2° DCP (4,51)	
7	M	5,79	> 2000	HYPOVG	Droit	1° NS (0,03) – 2° DCP (1,03)	1° Dilatation recoarctation (0,47)
8	M	4,51	1990 – 2000	VU	Gauche	1° Shunt (0,05) – 2° DCP (1,14)	
9	F	1,32	1990 – 2000	AT	Gauche	1° Cerclage (0,11)	
10	F	3,44	< 1990	AT	Gauche	1° Shunt (0,19)	
11	F	9,18	1990 – 2000	AT	Gauche	1° Shunt (0,31) – 2° DCP (1,91)	
12	M	3,86	1990 – 2000	HYPOVG	Droit	1° NW (0,02) – 2° DCP (0,72)	
13	M	5,62	1990 – 2000	VDDI	Droit	1° Cerclage (0,10)	
14	F	4,62	> 2000	HYPOVG	Droit	1° NS (0,02) – 2° DCP (0,40)	
15	F	4,62	1990 – 2000	HYPOVG	Droit	1° NW (0,05) – 2° DCP (1,15)	1° Dilatation AP + Rashkind (0,03)
16	F	14,41	< 1990	AT	Gauche	1° Shunt (0,27) – 2° Shunt (0,28) – 3° DCP (3,08)	
17	M	10,12	< 1990	HT	Droit et Gauche		
18	M	7,54	> 2000	VU	Droit	1° Cerclage (0,28) – 2° DCP (5,12)	
19	M	13,03	< 1990	Autre	Droit	1° Cerclage (0,25)	
20	M	4,55	1990 – 2000	VDDI	Droit	1° Shunt (0,02) – 2° Shunt (0,87) – 3° DCP (0,87)	1° Rashkind (0,01)
21	F	2,42	> 2000	HT	Gauche	1° Shunt (0,02) – 2° DCP (0,58)	
22	M	5	< 1990	VU	Gauche		
23	F	3,65	1990 – 2000	VU	Indéterminé	1° Shunt (0,01) – 2° DCP (1,10)	

N°	Sexe	Âge Fontan	Période chirurgicale	Cardiopathie	Ventricule dominant	Chirurgies palliatives antérieures (âge en années)	Interventions antérieures non chirurgicales (âge en années)
24	M	2,97	1990 – 2000	APSI	Gauche	1° Shunt (0,02) – 2° DCP (0,77)	
25	M	2,74	> 2000	AT	Gauche	1° NW (0,02) – 2° DCP (0,55)	
26	F	4,8	< 1990	AT	Gauche	1° Cerclage 0,17) – 2° Shunt (2,00)	
27	F	7,74	< 1990	AT	Gauche	1° Shunt (0,68)	
28	M	6,43	> 2000	APSI	Gauche	1° Shunt (0,01) – 2° DCP (0,29)	1° Rashkind (0,25)
29	F	1,78	> 2000	VDDI	Droit	1° NS (0,02) – 2° Shunt (0,46) – 3° DCP (0,74)	1° Échec dilatation shunt (0,74))
30	M	3,75	1990 – 2000	AT	Gauche	1° Cerclage (0,19) – 2° Cerclage (0,33) – 3° DCP (1,77) – 4° Autre* (1,79) – 5° Autre** (1,81)	1° Rashkind (0,16)
31	F	13,18	1990 – 2000	AT	Gauche	1° Shunt (0,19) – 2° Shunt (0,61) – 3° Autre*** (0,67) – 4° DCP (4,04)	1° Embolisation shunt préopératoire (13,02)
32	F	7,87	1990 – 2000	VU	Droit	1° Cerclage (0,11) – 2° Shunt (1,45) – 3° DCP (4,01)	
33	F	6,31	< 1990	Autre	Droit et gauche	1° Cerclage (0,24) – 2° Cerclage 0,43) – 3° DCP (2,35)	1° Embolisation veine azygos (4,8)
34	F	8,39	1990 – 2000	Autre	Droit et gauche	1° Cerclage (0,11) – 2° Cerclage (5,04)	
35	F	6	< 1990	VU	Gauche	1° Cerclage (0,17)	

* Ligature de la veine azygos, ** Mise à plat d'un abcès, *** Mise à plat d'un faux anévrisme septique ; AP artères pulmonaires, APSI atrésie pulmonaire à septum intact, AT atrésie tricuspide, DCP dérivation cavopulmonaire partielle, HT syndrome d'hétérotaxie, NS intervention de Norwood – Sano, NW intervention de Norwood classique, VDDI ventricule droit à double issue, VU ventricule unique

II. Données préopératoires

L'âge médian lors de la chirurgie était de 5 ans [1,3 – 14,4 ans] pour un poids de 18 kg [7 – 41] et une taille de 110 cm [72 – 150 cm].

En préopératoire, la saturation médiane était de 82% [70 – 92%] avec une dyspnée de stade II de la NYHA [I – III], aucun patient n'avait de trouble du rythme. Sur le plan hémodynamique, 1 patient (5%) avait une dysfonction ventriculaire, 11 patients (44%) avaient une fuite d'une valve atrioventriculaire, la pression artérielle pulmonaire moyenne (PAPm) était de 12,5 mmHg [8 – 23], la pression auriculaire gauche moyenne (POGm) de 6 mmHg [3 – 10], le gradient transpulmonaire (PAPm – POGm) de 5 mmHg [0 – 14], la pression télédiastolique du ventricule unique de 10 mmHg [4 – 14] et la pression veineuse centrale de 13 mmHg [8 – 18]. Dix patients (38%) avaient une pression artérielle pulmonaire moyenne supérieure ou égale à 15 mmHg en préopératoire, 2 patients (9%) avaient une pression télédiastolique du ventricule unique supérieure à 12 mmHg et 6 patients (60%) une pression veineuse centrale supérieure à 12 mmHg (Tableau 2).

Tableau 2 : Données cliniques et hémodynamiques préopératoires

N°	Âge (ans)	Poids (kg)	Saturation (%)	Stade NYHA	Dysfonction VU	Fuite VAV	PAPm (mmHg)	POGm (mmHg)	GTP (mmHg)	PTDVU (mmHg)	PVC (mmHg)
1	2,78										
2	5										
3	4,47	15	87	3	non	oui	13			10	13
4	7,03	18	70	3	non	oui	11	6	5	8	
5	7,6	16	75	3	non	oui		10			
6	10,22	28	71	2	non	non	10	6	4	5	
7	5,79	18	82	1	non	non					
8	4,51										
9	1,32	7,3		3		non	23	9	14	10	
10	3,44										
11	9,18	21	80	2	non	non	10				10
12	3,86	16,5	92				8			8	8
13	5,62	18,8		2	non	non	20			14	
14	4,62	17	78	1	oui	oui	10	5	5	9	
15	4,62	12,6	87	2		oui	10	5	5	8	
16	14,41	39	78	2	non	oui	17			10	12
17	10,12	34	85	2	non	non	10	10	0	10	
18	7,54	19	87	3	non	non	11			12	13
19	13,03	41	78	3			18				
20	4,55	15	86				15	6	9	8	17
21	2,42	13	70		non	non	12	7	5	12	
22	5										
23	3,65	11	82	2	non	non	8			8	

N°	Âge (ans)	Poids (kg)	Saturation (%)	Stade NYHA	Dysfonction VU	Fuite VAV	PAPm (mmHg)	POGm (mmHg)	GTP (mmHg)	PTDVU (mmHg)	PVC (mmHg)
24	2,97	15	81		non	non	11			13	11
25	2,74	14	75	3		non	18			10	18
26	4,8										
27	7,74						22				
28	6,43	20	83	3	non	oui	8	3	5	4	
29	1,78	12	87	1	non	oui	13	8	5	7	13
30	3,75	10	82				17	3	14	7	
31	13,18	38	79	2	non	oui	17	9	8	11	
32	7,87	18	78		non	non	11			10	
33	6,31	21,5	85	1	non	oui	13				
34	8,39	21	83	3	non	non	17			10	16
35	6										

GTP gradient transpulmonaire (PAPmoy – POGm), NYHA New York Heart Association (stade de dyspnée), PAPm pression artérielle pulmonaire moyenne, POGm pression moyenne dans l'oreillette gauche, PTDVU pression télédiastolique du ventricule unique, PVC pression veineuse centrale, VAV valve atrio-ventriculaire, VU ventricule unique

III. Chirurgie de Fontan

Le type de montage était un tube extracardiaque chez 21 patients (60%), une anastomose atrio-pulmonaire ou atrio-ventriculaire chez 9 patients (26% ; atrio-pulmonaire : n=5, atrio-ventriculaire : n=4), un tube ou chenal intracardiaque chez 5 patients (14%). Les anastomoses atrio-pulmonaires et atrio-ventriculaires avaient toutes été réalisées avant 1990 sauf une réalisée entre 1990 et 2000. Sept montages (20%) avaient été fenestrés, dont deux fenestrations spontanées via un défaut sur le montage permettant un shunt droite – gauche visualisé sur les imageries de contrôle post-opératoire.

Chez 26 patients (74%) la chirurgie avait été réalisée sous circulation extracorporelle. Celle-ci durait 83 minutes [46 – 240]. Chez 10 patients (38%) elle durait 120 minutes ou plus. L'intervention avait été réalisée sous hypothermie chez 10 patients (38%). La pression moyenne dans l'oreillette gauche en post-opératoire immédiat était de 5 mmHg [2 – 13] et était supérieure ou égale à 12 mmHg chez 2 patients (13%).

Le séjour en réanimation durait 26,5 jours [10 – 81 jours], avec une durée de 14 jours ou plus chez 23 patients (92%). La durée de drainage pleural était de 15 jours [4 – 31], avec un drainage prolongé (14 jours ou plus) chez 13 patients (59%). Un patient (4%) avait eu une insuffisance rénale post-opératoire nécessitant une dialyse. Onze patients (31%) avaient eu un trouble du rythme cardiaque en post-opératoire immédiat.

Le traitement de sortie comprenait des AVK chez 20 patients (74%), de l'Aspirine chez 8 patients (31%), du Lasilix chez 23 patients (88%), de l'Aldactone chez 22 patients (85%) et des IEC chez 17 patients (65%).

Sur l'échographie cardiaque post-opératoire à la sortie d'hospitalisation, la fonction ventriculaire était altérée chez 3 patients (12%), il existait une fuite de la valve atrio-ventriculaire chez 12 patients (46%) et un épanchement péricardique chez 5 patients (19%) (Tableau 3).

Tableau 3 : Données chirurgicales et post-opératoires immédiates

N°	Année de chirurgie	Type de Fontan	Fenêtre	Durée CEC (min)	Hypothermie	POGm post-opératoire (mmHg)	Durée drainage pleural (jours)	Dialyse post-opératoire	Durée hospitalisation (jours)	Dysfonction VU post-opératoire	Fuite VAV post-opératoire	Épanchement péricardique post-opératoire
1	1989	Fontan	non									
2	1988	Fontan	non									
3	2010	TEC	non	46	non	3	4	non	13	non	oui	non
4	1999	TEC	non	74	oui	13	9	non	43	non	oui	oui
5	2009	TEC	oui	172	non	11	17	non	81	non	oui	non
6	2002	TEC	non	60	oui		17	non	20	non	non	oui
7	2009	TEC	oui	76	non	8	7	non	10	non	non	non
8	1999	TEC	oui									
9	1995	Björk	non	nc	oui			non	25	oui	non	non
10	1987	Fontan	non									
11	2002	TEC	non	63	non		9	non	35	non	non	non
12	2002	TEC	non			12						
13	1997	TIC	non	103	oui	7	20	non	20	non	non	non
14	2011	TEC	non	52	non	7	20	non	26	oui	oui	non
15	2002	TEC	non	123	non	4	29	non	65	non	non	non
16	2004	TEC	non	64	non		14	non	27	non	oui	non
17	1996	TIC	oui*	127	oui		14	non	39	non	non	oui
18	2009	TIC	non	135	non		20	non	27	non	non	non
19	1985	Fontan	non	nc	non			non	50	non	non	non
20	2002	TEC	non	149	oui	5	19	non	49	non	oui	non
21	2011	TEC	oui	71	non	5	19	non	23	non	oui	non
22	1987	Fontan	non									

N°	Année de chirurgie	Type de Fontan	Fenêtre	Durée CEC (min)	Hypothermie	POGm post-opératoire (mmHg)	Durée drainage pleural (jours)	Dialyse post-opératoire	Durée hospitalisation (jours)	Dysfonction VU post-opératoire	Fuite VAV post-opératoire	Épanchement péricardique post-opératoire
23	1999	TIC	oui*	165	oui			non	21	non	non	non
24	2001	TEC	non	56	non	5	7	non	16	non	non	oui
25	2013	TEC	non	240	oui		31	oui	43	non	non	non
26	1987	Fontan	non									
27	1979	Björk	non					non				
28	2007	TEC	oui	83	non		9	non	15	non	oui	non
29	2009	TEC	non	72	non	5	16	non	29	non	oui	non
30	2003	TEC	non	59	non	2	11	non	20	non	non	oui
31	2008	TEC	non	131	non	4	12	non	14	non	non	non
32	2005	TEC	non	nc	oui		10	non	30	non	oui	non
33	1994	TIC	non	142	oui	11		non	27	oui	oui	non
34	2007	TEC	non	134	non		28	non		non	oui	non
35	1986	Fontan	non									

*shunt droite – gauche via un défaut sur le montage

CEC circulation extracorporelle, nc donnée non connue, POGm pression moyenne dans l'oreillette gauche, TEC tube extracardiaque, TIC tube intracardiaque, VAV valve atrio-ventriculaire, VU ventricule unique

IV. Diagnostic de l'entéropathie exsudative

L'entéropathie exsudative survenait à l'âge de 9,7 ans [2,6 – 41,5 ans], avec un délai entre la chirurgie et le diagnostic de 3,7 ans [0,3 – 28,4 ans].

Elle était diagnostiquée dans presque tous les cas suite à une décompensation œdémato-ascitique (94%, n=33), avec des épanchements pleuraux chez 6 patients (17%) et des diarrhées décrites chez seulement 15 patients (43%). Des manifestations infectieuses étaient présentes au moment du diagnostic chez 12 patients (34%). Il y avait une hépatomégalie dans 74% des cas (n=23). Le stade de dyspnée de la NYHA au moment du diagnostic était de II [I – III].

L'albuminémie au diagnostic était de 20 g/l [9 – 31] et était inférieure à 25 g/l lors du diagnostic chez 26 patients (79%). Lorsque la calcémie était dosée, elle était basse (inférieure à 2,20 mol/l) chez 18 patients (78%), de même qu'il existait une lymphopénie chez 26 patients (87%). La clairance de l'alpha 1 antitrypsine dans les selles confirmait le diagnostic chez 27 patients (87%) (chez 4 patients l'examen n'avait pas pu être réalisé en l'absence de selles au moment du prélèvement et chez 4 patients il n'y avait pas de notion de sa réalisation dans le dossier du patient). Chez 5 patients, la clairance de l'alpha 1 antitrypsine fécale était élevée mais sa valeur n'était pas précisée dans le dossier médical.

Parmi les sept patients qui avaient eu une fenestration, 2 (29%) avaient eu une fermeture percutanée ou spontanée dans l'intervalle entre la chirurgie et le diagnostic d'entéropathie exsudative. Neuf patients (26%) avaient eu une ou plusieurs

interventions chirurgicales ou par cathétérisme pendant cette période, consistant en une conversion vers une dérivation cavopulmonaire totale avec tube intra ou extracardiaque chez cinq patients (associée à la pose d'un pacemaker chez l'un de ces patients), une plastie de coupole diaphragmatique (phrénoplicature) chez un patient, une pose de pacemaker chez un patient (suivie d'un « upgrading » pour un défibrillateur automatique implantable), une dilatation d'une artère pulmonaire chez un patient, et une ablation percutanée d'un flutter chez le dernier patient. Un des patients ayant eu une conversion vers une dérivation cavopulmonaire totale avait eu auparavant le recouvrement du toit du sinus coronaire ainsi qu'une anastomose de Glenn.

Lors du bilan hémodynamique au diagnostic d'entéropathie exsudative, 8 patients (23%) avaient une dysfonction du ventricule unique, 22 (67%) avaient une fuite d'une valve atrio-ventriculaire, la pression veineuse centrale était de 14 mmHg [7 – 25], la pression artérielle pulmonaire moyenne de 13,5 mmHg [7 – 26], et la pression télédiastolique du ventricule principal de 10 mmHg [3 – 21] (Tableau 4).

Tableau 4 : Données cliniques et hémodynamiques lors du diagnostic d'entéropathie exsudative

N°	Âge (ans)	Délai* (ans)	SF	Stade NYHA	Albumi-némie (g/l)	Hypo-calcémie	Lympho-pénie	α 1AT (ml/j)	Fermeture fenêtre**	Inter-vention***	Dys-fonction VU	Fuite VAV	PVC (mmHg)	PAPm (mmHg)	PTDVU (mmHg)
1	13,3	10,5	Diarrhées	nc	nc	nc	nc	Élevée	–	Conversion	non	non	12	12	
2	31,0	26,0	Diarrhées, EP, infections	3	31	non	non	65	–	Ablation flutter	non	oui			
3	4,8	0,3	Diarrhées, DOA, SCS, infections	1	11	oui	oui	33	–	non	oui	oui	13	13	9
4	19,6	12,6	DOA, infections	2	20	oui	oui	541	–	non	non	oui	18	15	
5	8,0	0,4	Diarrhées, DOA, EP	3	20	non	oui	180	non	non	non	oui		20	10
6	10,6	0,4	DOA	2	22	nc	nc	999	–	non	non	non	10	8	6
7	9,4	3,7	Diarrhées, DOA, SCS	1	15	oui	oui	nc	oui	non	non	oui	15	14	
8	11,5	6,9	DOA	3	20	oui	oui	Élevée	oui	non	non	oui	12		
9	16,7	15,4	Diarrhées, DOA	1	21	oui	oui	74	–	non	non	oui			
10	4,6	1,2	DOA	nc	nc	nc	nc	nc	–	non	non	oui			
11	9,7	0,5	Diarrhées, DOA	3	12	nc	non	115	–	non	non	non	17	17	
12	15,2	11,3	DOA	2	20	non	oui	68	–	non	oui	oui	18		13
13	6,1	0,5	Diarrhées, DOA, EP	3	19	nc	nc	Élevée	–	non	non	non	23	24	
14	5,3	0,7	DOA	1	28	nc	oui	78	–	non	oui	oui			
15	5,2	0,6	DOA	1	18	oui	non	114	–	non	non	oui			
16	16,2	1,8	DOA	2	26	non	non	63	–	non	non	oui	10	10	10
17	17,8	7,7	Diarrhées, DOA	2	23	oui	oui	Échec	non	non	non	non	25	26	21
18	8,2	0,7	Diarrhées, DOA, infections	2	19	oui	oui	72	–	non	non	non	12	13	8
19	41,5	28,4	Diarrhées, DOA	2	13	oui	oui	Échec	–	Conversion	non	oui	12	11	5

N°	Âge (ans)	Délai* (ans)	SF	Stade NYHA	Albuminémie (g/l)	Hypo-calcémie	Lymphopénie	α1AT (ml/j)	Fermeture fenêtré**	Intervention***	Dys-fonction VU	Fuite VAV	PVC (mmHg)	PAPm (mmHg)	PTDVU (mmHg)
20	9,4	4,8	DOA, SCS	2	9	oui	oui	76	–	non	non	oui	20	19	15
21	3,5	1,1	DOA	1	23	oui	oui	288	non	non	oui	oui			
22	27,1	22,1	DOA, infections	2	9	nc	oui	nc	–	non	non	oui	12	12	
23	5,7	2,0	DOA, infections	2	25	oui	oui	864	non	Dilatation AP	non	non	18	17	
24	7,5	4,5	DOA, infections	nc	21	nc	nc	Élevée	–	non	non	nc	18	16	
25	3,9	1,2	DOA, EP, infections	3	27	nc	oui	nc	–	Phrénoplicature	non	non	18	17	10
26	29,7	24,9	DOA	2	26	nc	oui	Élevée	–	Conversion	non	oui	14	14	
27	29,0	21,2	Diarrhées, DOA		22	nc	oui	167	–	RSC ; Glenn ; conversion	oui	nc		10	
28	9,4	2,9	DOA, infections	2	16	oui	oui	367	non	non	non	oui	8	7	3
29	2,6	0,9	Diarrhées, DOA, infections	1	22	oui	oui	192	–	non	non	oui	13	11	
30	7,6	3,8	DOA, EP, infections	1	16	oui	oui	167	–	non	non	non			
31	13,9	0,7	DOA, EP	1	20	non	oui	Échec	–	non	non	oui	13	12	7
32	13,9	6,0	DOA	2	24	oui	oui	239	–	non	oui	non	15	15	10
33	25,5	19,2	Diarrhées, DOA, infections	nc	29	nc	oui	Échec	–	PM ; DAI	oui	oui			
34	9,2	0,8	Diarrhées, DOA	2	18	oui	oui	204	–	non	non	oui	7	7	3
35	32,7	26,7	DOA	3	24	oui	oui	97	–	Conversion, PM	oui	non	15		14

*Délai entre la chirurgie de Fontan et le diagnostic d'entéropathie exsudative, ** fermeture de fenestration entre la chirurgie de Fontan et le diagnostic d'entéropathie exsudative, *** intervention chirurgicale ou non chirurgicale dans l'intervalle entre chirurgie de Fontan et diagnostic d'entéropathie exsudative
α1AT clairance de l'alpha 1 antitrypsine, DAI défibrillateur automatique implantable, DOA décompensation œdémato-ascitique, EP épanchement pleural, PM pacemaker, RSC recouvrement du sinus coronaire, SCS syndrome cave supérieur, SF signes fonctionnels d'appel

V. Prise en charge thérapeutique de l'entéropathie exsudative

A. Traitements médicamenteux

Ils comprenaient des diurétiques de type Furosémide ou Spironolactone chez tous les patients. Des inhibiteurs de l'enzyme de conversion étaient utilisés chez 24 patients (69%), une corticothérapie orale à diffusion systémique chez 13 patients (37%), du Budésonide chez 6 patients (17%), du Sildénafil chez 17 patients (49%), du Bosentan chez 2 patients (6%), des perfusions d'albumine chez 26 patients (74%), des perfusions d'immunoglobulines polyvalentes par voie intraveineuse ou par voie sous-cutanée chez 16 patients (46%), de l'héparine calcique non fractionnée par voie sous-cutanée chez 17 patients (49%) et un analogue de la Somatostatine de type Octréotide chez 4 patients (11%).

B. Mesures diététiques

Des mesures diététiques standard (régime hyperprotidique, pauvre en triglycérides à chaîne longue) étaient proposées à tous les patients. Chez 6 patients (17%) une nutrition parentérale était nécessaire (Tableau 5).

Tableau 5 : Traitements médicamenteux et mesures diététiques

N°	IEC	Corticoïdes systémiques*	Budésonide*	Sildénafil*	Bosentan	Albumine	IGIV*	Héparine calcique*	Octréotide*	Nutrition parentérale	Évolution
1								oui			
2	oui										G
3	oui			oui		oui	oui	oui (1,5)			
4	oui										G
5	oui	oui (5)		oui	oui	oui					
6		oui (9)	oui			oui	oui				
7			oui (2)			oui		oui (1,5)			
8	oui	oui				oui	oui	oui			
9	oui										
10	oui			oui		oui		oui		oui	TC / D
11	oui	oui		oui		oui	oui		oui	oui	TC / D
12	oui	oui (2,5)**	oui (4)	oui		oui		oui (2,5)**			
13		oui (2)	oui			oui	oui	oui			
14	oui					oui		oui (4)			
15	oui	oui									G
16		oui				oui	oui				
17						oui	oui	oui			TC / D
18	oui					oui	oui				G
19	oui			oui			oui				
20	oui	oui (2,5)**		oui		oui	oui	oui (2,5)**		oui	D
21	oui	oui		oui		oui		oui (2)			
22				oui		oui		oui			
23	oui					oui					G

N°	IEC	Corticoïdes systémiques*	Budésonide*	Sildénafil*	Bosentan	Albumine	IGIV*	Héparine calcique*	Octréotide*	Nutrition parentérale	Évolution
24							oui				TC / G
25	oui	oui		oui		oui	oui				
26				oui		oui					
27	oui	oui				oui		oui	oui	oui	D
28				oui		oui	oui	oui	oui		
29	oui			oui		oui	oui			oui	D
30	oui		oui (4)**	oui		oui	oui	oui (4)**	oui (4)**	oui	TC / D***
31	oui			oui (1,5)**				oui (1,5)**			G
32	oui					oui					
33	oui			oui							
34	oui					oui	oui				D
35		oui	oui	oui	oui	oui		oui			

Cases bleutées = efficacité biologique du traitement (albuminémie > 30 g/l pendant au moins 3 mois), Cases grisées = absence d'efficacité

* délai d'efficacité en mois, ** début concomitant entre plusieurs traitements, *** décès après la fin de période d'inclusion

D décès, G guérison, IEC inhibiteur de l'enzyme de conversion, IGIV immunoglobulines polyvalentes par voie intraveineuse ou sous-cutanée, TC transplantation cardiaque

C. Traitements percutanés

Une fenestration avait été réalisée chez 3 patients (9%), une dilatation sur le montage ou la dilatation d'une artère pulmonaire chez 9 patients (26%). Neuf autres patients (26%) avaient eu un geste percutané : fermeture de la voie VD – AP chez trois patients, embolisation de collatérales chez trois patients, valvulation du montage par une bioprothèse Melody® chez deux patients, et ablation d'une tachycardie supraventriculaire chez un patient. Chez ce dernier (patient n°2), un flutter avait déjà été ablaté à deux reprises dans l'intervalle entre la chirurgie de Fontan et le diagnostic d'entéropathie exsudative.

D. Traitements chirurgicaux

La conversion vers une dérivation cavopulmonaire totale avait été réalisée chez 1 des 9 patients ayant une anastomose atrio-pulmonaire ou atrio-ventriculaire (11%) avec un tube intracardiaque. Une fenestration chirurgicale avait été réalisée en même temps que la résection d'une membrane intra-auriculaire gauche chez 1 patient (3%). Une plastie des artères pulmonaires avait été effectuée chez 1 patient (3%) et une plastie de coupole diaphragmatique chez 2 patients (6%).

Huit patients (23%) avaient été inscrits sur liste de transplantation cardiaque dans un délai de 4,2 ans [1,0 – 7,3] après le diagnostic d'entéropathie exsudative. Cinq patients (63% des inscrits, 14% de la population étudiée) avaient effectivement été greffés, avec un délai de 0,5 ans [0,3 – 2,9] entre l'inscription et la greffe effective (Tableau 6).

Tableau 6: Traitements percutanés et chirurgicaux

N° Fenêtre percutanée	Autre intervention percutanée	Conversion	Autre chirurgie	Inscription liste TC	Délai dg – inscription (ans) TC	Délai inscription – greffe (ans)	Évolution
1							
2	– Ablation TSV						G
3	– Stent AP et embolisation artère mammaire* – Embolisation de collatérales*						
4	– Fermeture voie VD – AP						G
5	– Dilatation + stent AP et anastomose						
6							
7							
8							
9							
10	– Dilatation anastomose – Dilatation AP	oui (TIC)		oui	21,7	oui 0,01	TC / D
11	– Dilatation anastomose – Stent anastomose		Plastie diaphragmatique	oui	7,3	oui 0,3	TC / D
12	– Dilatation + stent anastomose*						
13	oui – Fermeture voie VD – AP						
14							
15							G
16							
17	– Dilatation fenestration			oui	5,5	oui 2,9	D
18							G
19							

Fenêtre N° percutanée	Autre intervention percutanée	Conversion	Autre chirurgie	Inscription liste TC	Délai dg – inscription (ans)	TC	Délai inscription – greffe (ans)	Évolution
20	– 1ère dilatation + stent VVG – 2ème dilatation VVG – Valvulation anastomose avec valve Melody®*		Plastie valves tricuspide et mitrale					D
21								
22								
23			Plastie diaphragmatique					G
24				oui	1,9	oui	0,3	G
25								
26	– Valvulation anastomose avec valve Melody®							
27	oui			oui	2,9	non		D
28	– Dilatation fenestration							
29	– Embolisation VVG			oui	1,0	non		D
30				oui	6,9	oui	0,7	D***
31	– Embolisation de collatérales							G
32	– Fermeture voie VD – AP – Stent AP							
33								
34			Fenestration + résection mb intraOG					D
35	oui			oui*		non		

Données bleutées = amélioration de l'albuminémie > 30 g/l pendant au moins 3 mois, Données grisées = pas d'amélioration

*Début concomitant d'un traitement médicamenteux, **Inscription antérieure au diagnostic d'entéropathie exsudative pour montage de Fontan défaillant, *** décès après la fin de la période d'inclusion ; AP artère pulmonaire, dg diagnostic, mb membrane, OG oreillette gauche, TC transplantation cardiaque, TIC tube intracardiaque, TSV tachycardie supraventriculaire, VD-AP ventricule droit – artère pulmonaire, VVG veine verticale gauche

VI. Évolution clinique et biologique après diagnostic et prise en charge de l'entéropathie exsudative

A. Devenir des patients

Huit patients (23%)* décédait à un âge médian de 18,5 ans [3,7 – 32,4 ans], et un délai médian de 6,9 ans [0,6 – 21,7 ans] avec le diagnostic d'entéropathie exsudative.

Quatre patients décédait après la greffe cardiaque : un patient en post-opératoire immédiat de la greffe (patient n°10), un autre trois mois après dans un contexte de défaillance multiviscérale (patient n°17), un troisième six mois après la greffe suite à une insuffisance respiratoire par compression cervicale et médiastinale par des adénopathies dans un contexte de lymphome à EBV réfractaire à la chimiothérapie (patient n°30) et un dernier quatre ans après la greffe dans un contexte de décompensation œdémato-ascitique majeure dans les suites tardives d'un rejet de greffe et d'un arrêt cardiaque récupéré (patient n°11).

Un autre patient décédait à cause de désordres métaboliques secondaires à une insuffisance rénale aiguë (patient n°20), un patient lors d'une décompensation cardiaque globale (patient n°27), un patient après une embolie pulmonaire avec AVC massif (patient n°29), et un dernier patient suite à un choc cardiogénique sur

* Y compris le patient n°30 qui décédait après la fin de la période d'inclusion.

obstacle intra-auriculaire gauche opéré, compliqué secondairement d'une défaillance multiviscérale (patient n°34) (Tableau 7).

La survie à 5 et 10 ans du diagnostic était respectivement évaluée à 89,7% (IC95% : $\pm 11,3\%$) et à 68,7% (IC95% : $\pm 22,7\%$) dans notre cohorte (Figure 7).

La survie sans transplantation cardiaque était, elle, évaluée à 96% (IC95% : $\pm 7,7\%$) à 5 ans et à 69,8% (IC95% : $\pm 25,9\%$) à 10 ans du diagnostic d'entéropathie exsudative (Figure 8).

Sept patients (20%) étaient considérés comme guéris à la fin du suivi. Parmi les survivants (n=27), 20 (74%) avaient toujours une hypoalbuminémie avec des signes cliniques d'entéropathie exsudative, dont 16 (59%) nécessitaient un traitement spécifique. Le statut fonctionnel était représenté par un stade NYHA I/II chez 21 patients (75%) et III/IV chez 7 patients (15%) (Tableau 7).

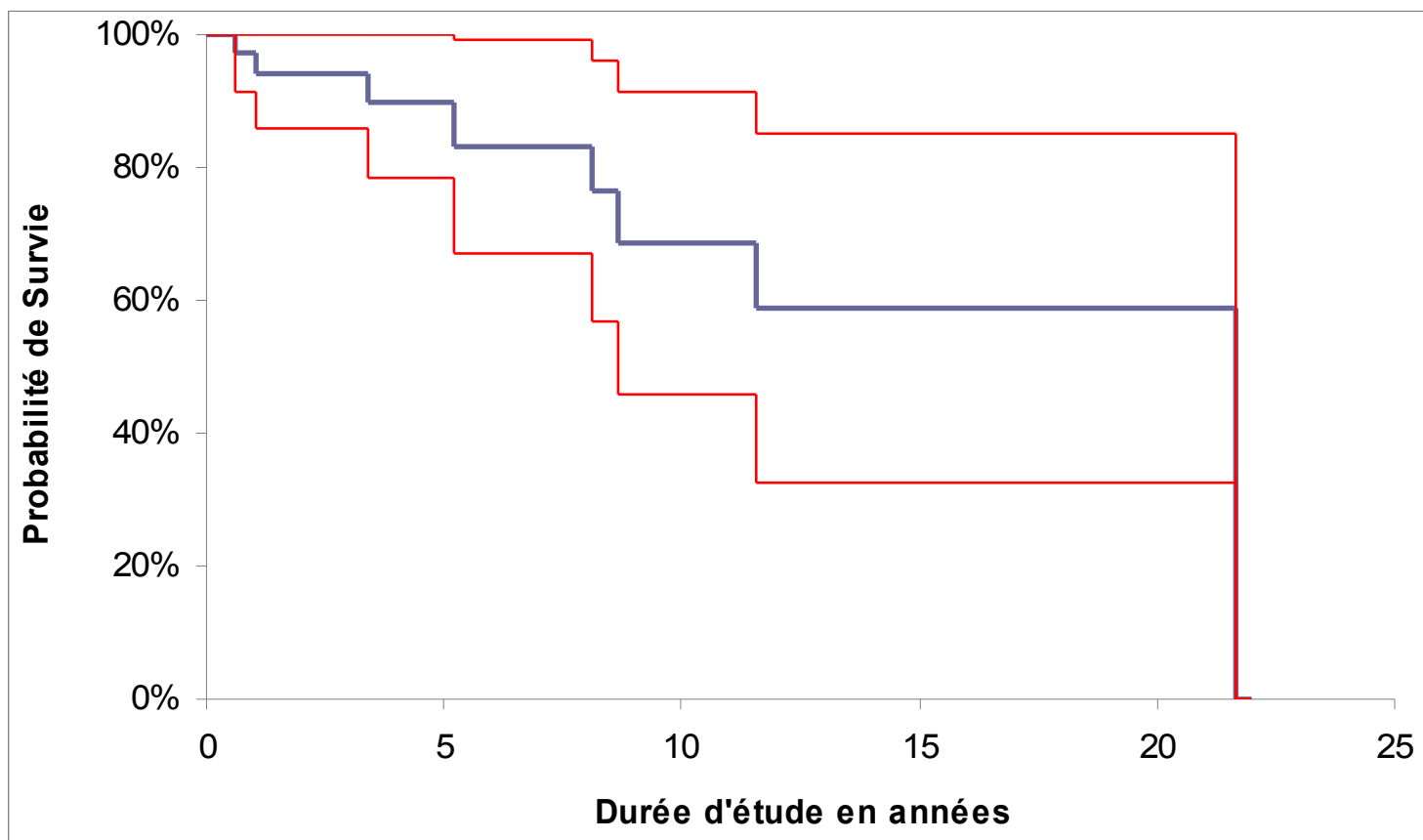


Figure 7 : Courbe de Kaplan – Meier représentant la probabilité de survie à partir du diagnostic d'entéropathie exsudative dans notre cohorte

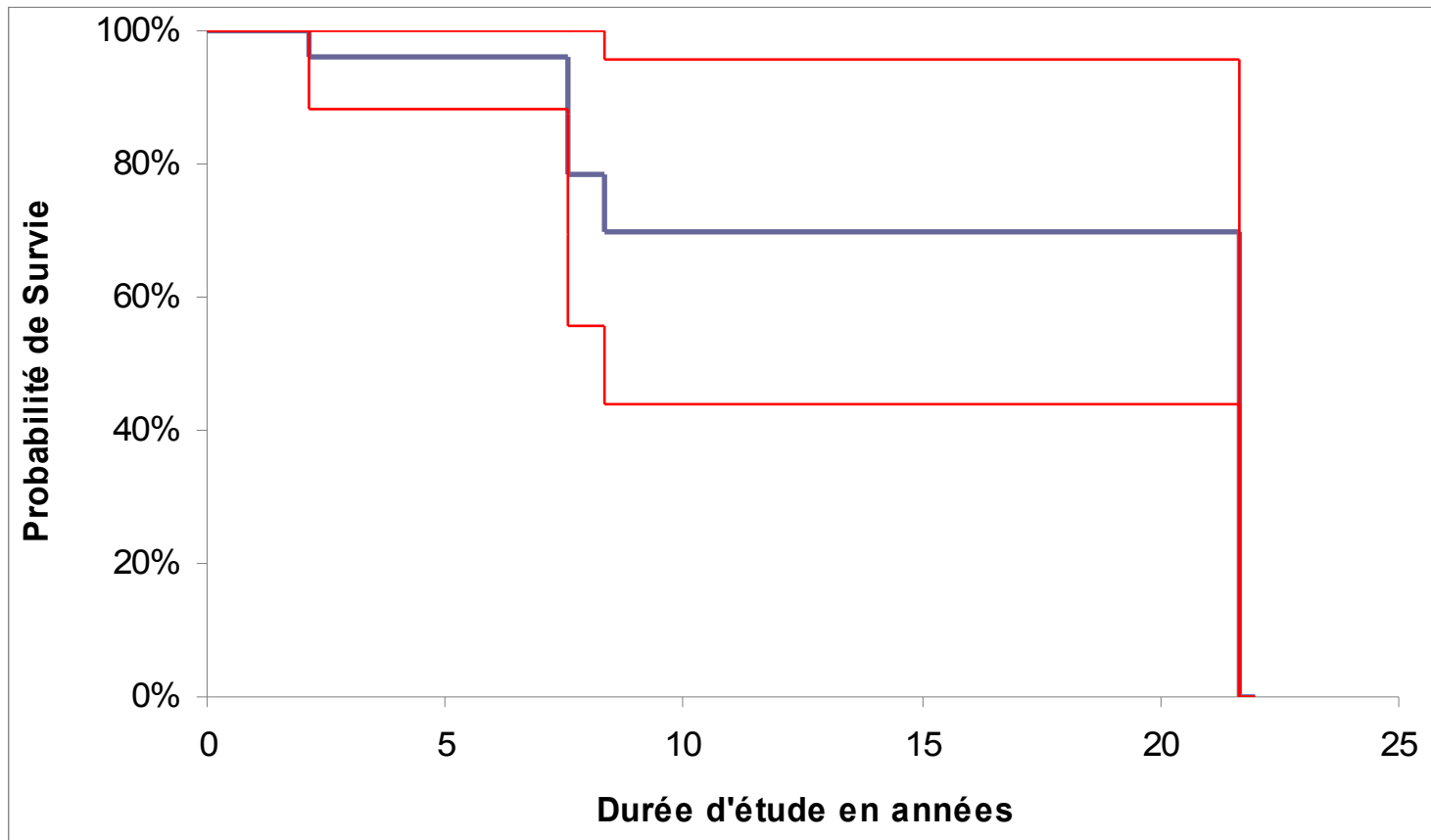


Figure 8 : Courbe de Kaplan – Meier représentant la probabilité de survie sans transplantation cardiaque dans notre cohorte

Tableau 7 : Devenir des patients

N°	Greffe cardiaque	Décès (âge ; délai avec le dg) : circonstances du décès	Guérison	Amélioration transitoire	Classe NYHA au dernier suivi	Albuminémie (g/l) au dernier suivi
1				Oui	II	
2			Oui		I	40
3				Oui	I	29
4			Oui		I	40
5				Oui	II	36
6				Oui	I	29
7					II	43
8				Oui		
9					III	21
10	Oui	Oui (26,3 ans ; 21,7 ans) : post-opératoire immédiat de TC		Oui (avant TC)	–	–
11	Oui	Oui (21,3 ans ; 11,6 ans) : DOA majeure		Oui (après TC)	–	–
12				Oui	II	31
13				Oui	III	21
14				Oui	I	39
15			Oui		II	40
16					I	23
17	Oui	Oui (26,5 ans ; 8,7 ans) : DMV, insuffisance rénale aiguë			–	–
18			Oui		I	46
19					III	11
20		Oui (14,6 ans ; 5,7 ans) : insuffisance rénale aiguë avec troubles hydro-électrolytiques majeurs		Oui	–	–
21				Oui	II	44
22					III	23
23			Oui		I	46

N°	Greffe cardiaque	Décès (âge ; délai avec le dg) : circonstances du décès	Guérison	Amélioration transitoire	Classe NYHA au dernier suivi	Albuminémie (g/l) au dernier suivi
24	Oui		Oui		I	40
25					II	37
26					II	36
27		Oui (32,4 ans ; 3,4 ans) : DOA majeure		Oui	–	–
28					III	26
29		Oui (3,7 ans ; 1,1 ans) : EP et AVC massifs			–	–
30	Oui	Oui (15,7 ans ; 8,1 ans) : arrêt cardiaque d'origine respiratoire suite à une asphyxie par adénopathies cervicales et médiastinales compressives (lymphome à EBV)*		Oui (après TC)	–	–
31			Oui		I	40
32					II	23
33					I	29
34		Oui (9,8 ans ; 0,6 an) : choc cardiogénique sur obstacle intracardiaque opéré, DMV en post-opératoire			–	–
35					III	28

* Décès après la fin de la période d'inclusion ;

AVC accident vasculaire cérébral, dg diagnostic, DMV défaillance multi-viscérale, DOA décompensation œdémato-ascitique, EP embolie pulmonaire, NYHA New York Heart Association (classification de dyspnée), TC transplantation cardiaque

B. Efficacité des traitements médicamenteux

La corticothérapie systémique était considérée comme efficace (augmentation de l'albuminémie au-delà de 30 g/l pendant au moins 3 mois) chez 5 patients (38%), le Budésonide chez 3 patients (50%), le Sildénafil chez 1 patient (6%), l'héparine calcique sous-cutanée chez 8 patients (47%) et l'Octréotide chez 1 patient (25%). Les immunoglobulines polyvalentes ne permettaient la normalisation de l'albuminémie chez aucun patient (Tableau 5).

L'efficacité des diurétiques et des inhibiteurs de l'enzyme de conversion ne pouvait pas être évaluée du fait du caractère peu spécifique de ces traitements par rapport à l'entéropathie exsudative, et de leur prescription fréquemment antérieure au diagnostic. De même, l'efficacité des injections d'albumine ne pouvait pas être évaluée, la fréquence et les dates d'injection n'étant que rarement rapportées dans les dossiers des patients.

Dans certains cas, plusieurs traitements ayant débuté de façon concomitante, il n'était pas possible de préciser lequel était à l'origine de la normalisation de l'albuminémie.

En raison du caractère rétrospectif de l'étude, l'efficacité clinique et symptomatique des traitements n'était pas toujours évaluable.

C. Prise en charge diététique et nutrition parentérale

Des mesures diététiques étaient prescrites chez tous les patients et permettaient dans quelques cas d'améliorer les symptômes. Un régime hyperprotidique et pauvre en triglycérides à chaîne longue (riche en triglycérides à chaîne courte) était proposé à tous les patients, parfois en association avec une restriction en sel. Cependant, l'absence d'information complète sur ces mesures et sur leur application par les patients en rendait l'analyse impossible.

La nutrition parentérale (n=6) était débutée dans tous les cas lors de décompensations œdémato-ascitiques sévères réfractaires aux autres thérapeutiques et ne permettait jamais la normalisation de l'albuminémie. Les 6 patients (100%) ayant eu une nutrition parentérale décédaient au cours du suivi dans un délai de 1,2 an [0,02 – 7,7 ans] après la première instauration de nutrition parentérale ; parmi eux 3 patients avaient eu une greffe cardiaque dont un qui avait eu une amélioration transitoire de son entéropathie après la greffe (patient n°30).

D. Efficacité des traitements percutanés ou chirurgicaux

1. Traitements percutanés

La correction d'une anomalie hémodynamique par voie percutanée était accompagnée d'une amélioration de l'albuminémie après 8 des 24 gestes (33%).

La fenestration percutanée permettait une amélioration uniquement transitoire (pendant 18 mois) chez le patient n°27 mais était à l'origine d'une désaturation majeure (SpO2 entre 50 et 60% initialement). Elle n'entraînait pas d'amélioration chez le patient n°13 et était à l'origine d'une cyanose (SpO2 80%). Le patient n°35 avait bénéficié de la fenestration juste avant la fin de la période de recueil de données et son efficacité n'avait pas pu être évaluée.

La dilatation d'un obstacle hémodynamique permettait une amélioration chez 3 patients (25%), mais il existait la mise en route d'un traitement médicamenteux de façon concomitante chez 2 patients (héparine calcique chez le patient n°3 et corticothérapie systémique chez le patient n°12).

La fermeture percutanée de la voie pulmonaire permettait une amélioration de l'albuminémie chez un patient (33%), et l'absence d'amélioration chez les deux autres patients (67%).

L'ablation d'une tachycardie supraventriculaire de type flutter permettait la guérison chez le patient n°2.

L'embolisation de collatérales permettait une amélioration chez le patient n°3 (50%) mais l'héparine calcique était réintroduite de façon concomitante chez celui-ci. L'occlusion de la veine verticale gauche chez le patient n°29 ne permettait pas d'amélioration.

Chez le patient n°20, la valvulation de sa voie pulmonaire permettait une normalisation de l'albuminémie, mais une corticothérapie et de l'héparine calcique

étaient introduites dans la même période ; chez le patient n°26, elle ne permettait pas d'amélioration.

2. Traitements chirurgicaux

La conversion vers une dérivation cavopulmonaire totale ne permettait pas d'amélioration chez la patiente n°10.

La plastie valvulaire n'avait pas d'effet chez le patient n°20, ni la phrénoplicature chez le patient n°11. Par contre, une guérison complète était obtenue chez le patient n°23 après sa plastie de coupole diaphragmatique. L'agrandissement de la fenestration avec résection d'une membrane intra-auriculaire gauche chez le patient n°34 se compliquait de son décès à 14 jours post-opératoires (Tableau 6).

E. Autres mesures thérapeutiques

Sept patients (20%) bénéficiaient d'une réadaptation cardiaque à l'effort. Elle permettait une amélioration de la symptomatologie fonctionnelle chez tous.

VII. Comparaison des patients décédés et des patients non décédés

A. Description générale des deux populations

Le groupe D (n=8) correspondait aux patients décédés, et le groupe V (n=27) à ceux encore en vie (Tableau 8).

Il y avait plus de femmes (63%, n=5) que d'hommes (38%, n=3) dans le groupe D. Le rapport était légèrement inversé dans le groupe V, avec presque autant de femmes (48%, n=13) que d'hommes (52%, n=14). Les patients avaient plus souvent été opérés entre 1990 et 2000 dans les deux groupes (50%, n=4 pour le groupe D, et 41%, n=11 dans le groupe V).

La cardiopathie était principalement une atrésie tricuspide dans les deux groupes (50%, n=4 dans le groupe D, et 30%, n=8 dans le groupe V), avec par conséquent une majorité de ventricules uniques de morphologie gauche dans les deux groupes (50%, n=4 dans le groupe D, et 52%, n=14 dans le groupe V).

B. Données péri-opératoires

Une dyspnée plus importante était notée avant la chirurgie dans le groupe V avec 47% des patients (n=8) de classe III/IV de la NYHA, contre 25% (n=1) dans le groupe D. Seul 1 patient (6%) avait une dysfonction ventriculaire unique dans le

groupe V et aucun patient dans le groupe D. Des pressions pulmonaires supérieures à 15 mmHg étaient plus souvent présentes dans le groupe D (57%, n=4 vs. 32%, n=6 dans le groupe V), par contre la fuite d'une valve atrioventriculaire existait chez 40% (n=2) des patients dans le groupe D contre 45% (n=9) dans le groupe V.

Les patients du groupe D étaient plus âgés lors de la chirurgie (6,1 ans [1,8 – 10,1] dans le groupe D vs. 5 ans [1,3 – 14,4] dans le groupe V). Le type de montage chirurgical était majoritairement un tube extracardiaque dans les deux groupes (63%, n=5 dans le groupe D et 59%, n=16 dans le groupe V) ; le montage chirurgical était associé à une fenestration chez 13% (n=1) des patients dans le groupe D et 22% des patients dans le groupe V (n=6). La pression moyenne post-opératoire immédiate dans l'oreillette gauche était sensiblement plus importante dans le groupe V (7 mmHg [3 – 13] dans le groupe D vs. 5 mmHg [2 – 5] dans le groupe D). Le temps de CEC était plus long chez les patients du groupe D (99,5 min [59 – 149], vs. 83 min [46 – 240] dans le groupe V), de même que la durée du drainage pleural (15 jours [9 – 28] vs. 15,5 jours [4 – 31]) et la durée d'hospitalisation (32 jours [20 – 49] vs. 24,5 jours [10 – 81]).

C. Diagnostic d'entéropathie exsudative

Les patients étaient plus jeunes au moment du diagnostic dans le groupe D que dans le groupe V (respectivement 9,0 ans [2,6 – 29,0 ans] vs. 11,5 ans [3,5 – 41,5 ans]), et l'entéropathie exsudative survenait plus tôt chez les patients du groupe D (2,5 ans [0,5 – 21,2] après la chirurgie dans le groupe D et 3,6 ans [0,3 – 28,4] dans le groupe V).

L'hypoalbuminémie au diagnostic était légèrement plus basse dans le groupe D (18 g/l [9 – 23]) que dans le groupe V (20,5 g/l [9 – 31]). Une dysfonction du ventricule unique n'était présente que chez 1 patient (13%) dans le groupe D contre 7 patients (26%) dans les groupe V. Il y avait plus de patients avec une fuite d'une valve atrio-ventriculaire dans le groupe V (69%, n=18) que dans le groupe D (57%, n=4). La PVC et la PTDVU au diagnostic étaient plus élevées dans le groupe D (PVC et PTDVU respectivement de 17 mmHg [7 – 25] et 15 mmHg [3 – 21] dans le groupe D et 13,5 mmHg [8 – 23] et 9,5 mmHg [3 – 14] dans le groupe V).

D. Prise en charge thérapeutique

La prise en charge était globalement plus « agressive » dans le groupe D avec plus de patients traités par voie médicamenteuse ou par geste hémodynamique percutané ou chirurgical. La nutrition parentérale était exclusivement utilisée dans le groupe D (75%, n=6 dans le groupe D). Plus de patients évoluaient vers la greffe cardiaque dans le groupe D (50%, n=4, vs. 4%, n=1 dans le groupe V).

Tableau 8 : Comparaison du groupe des patients décédés (D) au groupe des patients vivants (V).

	Groupe D (n=8)* en % (n=) ou médiane [min – max]	Groupe V (n=27)
Ratio H/F	0,6	1,1
Cardiopathie :		
– atrésie tricuspide	50% (4)	30% (8)
– ventricule unique	–	22% (6)
– syndrome d'hypoplasie du cœur gauche	–	19% (5)
– VDDI	25% (2)	7% (2)
– hétérotaxie	13% (1)	7% (2)
– APSI	–	7% (2)
– autre	13% (1)	7% (2)
Anatomie du ventricule dominant :		
– gauche	50% (4)	52% (14)
– droite	25% (2)	41% (11)
– indéterminée	–	4% (1)
– biventriculaire	25% (2)	4% (1)
Période chirurgicale :		
– avant 1990	38% (3)	30% (8)
– 1990 – 2000	50% (4)	41% (11)
– après 2000	13% (1)	30% (8)
Nombre de chirurgies antérieures	2 [0 – 5]	2 [0 – 4]
Dysfonction VU avant chirurgie	–	7% (1)
Fuite VAV avant chirurgie	40% (2)	45% (9)
PAPm > 15 mmHg avant chirurgie	57% (4)	32% (6)
Âge lors de la chirurgie (ans)	6,1 [1,8 – 10,1]	5 [1,3 – 14,4]
Poids lors de la chirurgie (kg)	18 [10 – 34]	18 [7 – 41]
Stade NYHA III – IV	25% (1)	47% (8)
Type de montage chirurgical :		
– tube extracardiaque	63% (5)	59% (16)
– anastomose atrio-pulmonaire	13% (1)	22% (6)
– anastomose atrio-ventriculaire	13% (1)	4% (1)
– tunnellation intracardiaque	13% (1)	15% (4)
Fenestration	13% (1)	22% (6)
Durée de CEC (min)	99,5 [59 – 149]	83 [46 – 240]
POGm post – opératoire (mmHg)	5 [2 – 5]	7 [3 – 13]
Durée du DP (jours)	15 [9 – 28]	15,5 [4 – 31]
Durée d'hospitalisation (jours)	32 [20 – 49]	24,5 [10 – 81]

	Groupe D (n=8)*	Groupe V (n=27)
	en % (n=) ou médiane [min – max]	
Âge au diagnostic (ans)	9,0 [2,6 – 29,0]	11,5 [3,5 – 41,5]
Délai entre chirurgie et diagnostic (ans)	2,5 [0,5 – 21,2]	3,6 [0,3 – 28,4]
Albuminémie au diagnostic (g/l)	18 [9 – 23]	20,5 [9 – 31]
Dysfonction VU au diagnostic	13% (1)	26% (7)
Fuite VAV au diagnostic	57% (4)	69% (18)
PVC au diagnostic (mmHg)	17 [7 – 25]	13,5 [8 – 23]
PTDVU au diagnostic (mmHg)	15 [3 – 21]	9,5 [3 – 14]
Traitements médicamenteux :		
– IEC	88% (7)	63% (17)
– Corticothérapie systémique	38% (3)	37% (10)
– Corticothérapie topique	13% (1)	19% (5)
– Sildénafil	63% (5)	44% (12)
– Bosentan	–	7% (2)
– Perfusions d'albumine	100% (8)	67% (18)
– IGIV	75% (6)	37% (10)
– Héparine calcique	63% (5)	44% (12)
– Octréotide	38% (3)	4% (1)
Nutrition parentérale	75% (6)	–
Traitements percutanés :		
– Fenestration	13% (1)	11% (3)
– Dilatation sur le montage	50% (4)	22% (6)
– Autre geste percutané	25% (2)	22% (6)
Conversion chirurgicale vers DCPT	13% (1)	–
Inscription sur liste de greffe cardiaque	75% (6)	7% (2)
Greffe cardiaque effective	50% (4)	4% (1)

* Y compris le patient N°30 décédé après la fin de la période de suivi ;

APSI atrésie pulmonaire à septum intact, CEC circulation extracorporelle, DCPT dérivation cavopulmonaire totale, DP drainage pleural, IEC inhibiteurs de l'enzyme de conversion, IGIV immunoglobulines polyvalentes par voie intraveineuse ou sous-cutanée, NYHA New York Heart Association (stade de dyspnée), PAPm pression artérielle pulmonaire moyenne, POGm pression moyenne dans l'oreillette gauche, PTDVU pression télédiastolique du ventricule unique, PVC pression veineuse centrale, VAV valve atrio-ventriculaire, VDDI ventricule droit à double issue, VU ventricule unique

DISCUSSION

I. Devenir des patients

Dans notre cohorte, la survie à 5 et 10 ans était estimée respectivement à 89,7% (IC95% : $\pm 11,3\%$) et 68,7% (IC95% : $\pm 22,7\%$). Elle est de 46% et 59% à 5 ans du diagnostic dans les études de Mertens et Feldt (1,31). Dans l'étude plus récente de John et al. (37), la survie à 5 ans atteint 88%, et est comparable à ce qui est trouvé dans notre étude. L'augmentation de la survie peut être expliquée par une meilleure connaissance de l'entéropathie exsudative et de son traitement, avec un diagnostic plus précoce.

II. Mécanismes et physiopathologie de l'entéropathie exsudative

Trois grands groupes étiologiques sont identifiés (38) :

- une fuite lymphatique par des lymphangiectasies intestinales :
 - obstacle au drainage lymphatique au niveau mésentérique ou ganglionnaire d'aval,
 - hyperpression veineuse en aval du canal thoracique,
 - lymphangiectasies primitives (maladie de Waldmann) ;
- une exsudation par des ulcérations digestives,

- une rupture de la barrière épithéliale (sans obstacle au drainage lymphatique ni ulcération digestive).

Les causes cardiaques sont habituellement regroupées dans la catégorie « hyperpression veineuse en aval du canal thoracique ». Ce mécanisme est illustré par Marshall et al., qui, en 1965, pour mieux comprendre la physiopathologie de l'entéropathie exsudative en cas de péricardite constrictive, créent un modèle d'obstacle au retour veineux lymphatique en réalisant une ligature du canal thoracique chez le chien (42).

Ce mécanisme seul ne peut expliquer l'entéropathie exsudative dans les suites de la chirurgie de Fontan. Dans des cohortes étudiées précédemment, la pression veineuse centrale chez les patients atteints d'entéropathie exsudative est souvent basse. Inversement, une pression veineuse centrale élevée en cas de Fontan n'est pas prédictive d'une entéropathie exsudative (35). Dans notre étude cependant, la pression veineuse centrale était élevée (> 12 mmHg) chez 64% des patients (n=16).

Powell et al. (35), en 2001, supposent, entre autres causes, une part lésionnelle péri-opératoire, avec en premier lieu la circulation extracorporelle qui provoquerait un largage de cytokines pro-inflammatoires, des lésions de reperfusion, des lésions myocytaires et une néphropathie vasomotrice.

En 2002, Rychik et al. (43,44) évoquent une anomalie de la circulation intestinale, conséquence d'un bas-débit cardiaque chronique. Ils observent une augmentation des résistances vasculaires mésentériques (augmentation du ratio des ondes de vélocité systolo-diastolique et de l'index de résistance de l'artère

mésentérique supérieure) chez les patients ayant une entéropathie exsudative compliquant une intervention de Fontan. Dans leur étude, l'augmentation des résistances vasculaires mésentériques est également constatée chez les patients ayant un montage de Fontan non compliqué d'entéropathie exsudative (en comparaison à une population témoin), mais avec des valeurs moindres qu'en cas d'entéropathie exsudative compliquant la chirurgie de Fontan. L'augmentation des résistances vasculaires mésentériques serait à l'origine d'une hypoperfusion mésentérique chronique avec activation du système rénine – angiotensine.

Ostrow et al. (39), en 2006, proposent plusieurs hypothèses intriquées entre elles, qu'ils regroupent en trois catégories :

- une altération de la distribution du flux sanguin systémique avec vascularisation prioritaire des « organes nobles », ayant pour conséquence une rupture de l'intégrité de la muqueuse intestinale,
- une inflammation locale liée à un bas – débit cardiaque chronique, avec production de neurohormones et de marqueurs inflammatoires,
- un défaut de glycosylation de l'héparane sulfate entérocytaire.

Cette dernière proposition est déjà évoquée par Murch et al. en 1996 qui décrivent une entéropathie exsudative chez trois enfants atteints de déficit congénital en héparane sulfate entérocytaire (45).

Par ailleurs, toutes ces hypothèses sont confortées par l'amélioration de l'entéropathie exsudative, même s'il s'agit souvent d'une amélioration transitoire, par des thérapeutiques ciblant plus spécifiquement ces mécanismes, comme la corticothérapie ou les injections d'héparine non fractionnée sous forme de CALCIPARINE®. Dans notre étude, 33% (n=2) des patients traités par corticoïdes

systemiques ou topiques seuls avaient une amélioration permanente ou transitoire de leur albuminémie, de même que 38% (n=3) des patients traités par héparine seule, et 67% (n=6) des patients ayant reçu une thérapie combinée par corticoïdes et héparine de façon simultanée ou non.

III. EE et profil immunitaire

Les patients atteints d'entéropathie exsudative dans le cadre d'une cardiopathie congénitale auraient un déficit de l'immunité cellulaire et humorale, avec une lymphopénie prédominant sur les lymphocytes T notamment CD4+ (« T helper/inducer cells ») et CD8+ (« T suppressor/cytotoxic cells »), un rapport CD4+/CD8+ diminué et souvent inversé, un nombre de cellules « natural killer » identique mais avec un pourcentage diminué par rapport à une population contrôle. Le taux d'immunoglobuline G serait diminué (immunoglobuline à demi-vie longue), le taux d'immunoglobulines A tendrait également à être diminué, mais le taux d'immunoglobulines M serait identique par rapport à une population témoin. Cheung et al décrivent ce déficit comme étant plus quantitatif que qualitatif étant donné l'absence d'infections opportunistes bactériennes ou virales sévères dans leur population, et ne recommandent pas, en cas de déficit secondaire à l'entéropathie exsudative, d'administrer une antibioprophylaxie par Cotrimoxazole contre les infections opportunistes (46).

Dans notre étude, le profil immunitaire des patients n'était pas évaluable. Cependant 12 patients (34%) de notre cohorte avaient des complications infectieuses essentiellement virales ou bactériennes, avec notamment une

pleuropneumopathie à CMV chez le patient n°2, et une infection fongique opportuniste à *Pneumocystis* chez le patient n°3.

Par ailleurs, chez trois patients sous immunosuppresseurs après greffe cardiaque se développaient des complications infectieuses : une infection invasive aspergillaire chez le patient n°17, une infection à *Acinetobacter Lwoffii* chez le patient n°24 et une infection à EBV* compliquée d'un lymphome chez le patient n°30.

IV. Facteurs de risque d'entéropathie exsudative après intervention de Fontan

Des facteurs influençant la morbi-mortalité après Fontan sont regroupés dans l'article de Driscoll et al. sur les résultats à long terme du Fontan en 2007 (47). Il s'agit :

- en pré-opératoire :
 - de la cardiopathie : retour veineux pulmonaire anormal, valve atrioventriculaire commune, atrésie de la VAV gauche, hypoplasie du ventricule gauche, formes de ventricule unique autres qu'une atrésie tricuspide, syndromes d'hétérotaxie,
 - de l'état clinique : utilisation de diurétiques, hypertrophie ventriculaire, classe NYHA élevée, âge supérieur à 18 ans,
- en peropératoire :
 - d'une année calendaire précoce pour la chirurgie

* Infection compliquée d'un syndrome lymphoprolifératif de bas grade mais résistant à la chimiothérapie.

- du type de chirurgie : absence de fenestration, connexion valvée entre l'auricule droite et l'artère pulmonaire, connexion entre l'auricule droite et l'artère pulmonaire avec incision linéaire de l'oreillette droite,
- des caractéristiques de CEC : absence d'ultrafiltration, absence de cardioplégie, durée d'ischémie prolongée,
- d'une insuffisance rénale post-opératoire.

Plusieurs auteurs ont tenté d'identifier des facteurs de risque spécifiques d'entéropathie exsudative après intervention de Fontan.

Une anatomie du ventricule dominant droite ou indéterminée est souvent évoquée comme facteur de risque d'entéropathie exsudative. Cependant, dans l'étude multicentrique internationale de Mertens et al. en 1998 (1) est notée une nette majorité de ventricules gauches dominants (68%), contre 18% de ventricules droits dominants et 14% de ventricules de morphologie indéterminée. Les autres études (28,31,35) mettant en avant une anatomie ventriculaire autre que gauche comme facteur de risque, même si relativement nombreuses, sont des études unicentriques, américaines, et la question peut donc se poser d'un biais de sélection des cardiopathies opérées d'une chirurgie de type Fontan dans ces centres. Comme dans l'étude de Mertens, l'anatomie du ventricule dominant était majoritairement gauche (51%) dans notre cohorte.

Des résistances vasculaires pulmonaires élevées (≥ 4 U.m²), ainsi qu'une pression télédiastolique du ventricule unique élevée (> 12 ou 13 mmHg selon l'étude) en préopératoire sont identifiées comme facteurs de risque d'entéropathie exsudative chez Driscoll (29) en 1992 et Feldt (31) en 1996. Les études ultérieures ne retrouvent

pas cette association (28,35). Dans notre cohorte, la PTDVU était supérieure à 12 mmHg chez seulement 9% des patients. Les résistances vasculaires pulmonaires n'étaient presque jamais mesurées.

D'autres facteurs de risque comme la durée de CEC (31,35), du drainage pleural (28), de l'hospitalisation, une insuffisance rénale post-opératoire nécessitant dialyse et une augmentation de la pression atriale gauche post-opératoire ≥ 12 mmHg (31) sont identifiés. Dans notre population, la durée de CEC était supérieure à 120 min chez 38% des patients, la durée de drainage pleural était de plus de 14 jours chez 59% des patients et la durée d'hospitalisation supérieure à 14 jours chez 92% des patients. Une pression moyenne dans l'oreillette gauche post-opératoire ≥ 12 mmHg était notée chez seulement 13% des patients, et seul un patient avait eu une insuffisance rénale post-opératoire nécessitant une hémodialyse puis une dialyse péritonéale (durée totale de dialyse de 16 jours).

Selon l'étude rétrospective de Rogers et al. de 2012 sur la chirurgie de Fontan (48), une hospitalisation prolongée (> 14 jours), et des épanchements pleuraux post-opératoires prolongés (> 14 jours), sont eux-mêmes significativement associés au diagnostic d'hypoplasie du cœur gauche et à la durée de CEC, suggérant un facteur de confusion non encore identifié entre tous ces paramètres. Il était toutefois difficile de mettre ces données en parallèle avec celles de notre étude puisque la répartition des cardiopathies était très différente (50% de syndromes d'hypoplasie du cœur gauche chez Rogers et al. contre 14% dans notre cohorte).

En 2008, Silvilairat et al. (49) distinguent trois facteurs de risque de mortalité en cas d'entéropathie exsudative secondaire à la chirurgie de Fontan : une

hypoalbuminémie inférieure à 25 g/l, une dyspnée de classe NYHA III/IV et un temps de décélération au doppler pulsé sur la valve atrio-ventriculaire inférieur à 120 ms. Dans notre cohorte, l'albuminémie au diagnostic était légèrement plus basse dans le groupe des patients décédés. La dyspnée était similaire dans les deux groupes. Le temps de décélération n'était pas un paramètre évalué en pratique. Par ailleurs, la pression artérielle pulmonaire moyenne avant chirurgie de Fontan était plus élevée dans le groupe des patients décédés de même que l'âge lors de la chirurgie de Fontan. Le temps de CEC, la durée du drainage pleural et la durée d'hospitalisation étaient également plus longs dans le groupe des patients décédés. Les pressions dans le montage (PVC et PTDVU) étaient également plus élevées dans le groupe des patients décédés au moment du diagnostic d'entéropathie exsudative.

V. Thérapeutiques proposées dans la littérature

A. Traitements médicamenteux

L'Annexe 5 regroupe différentes stratégies thérapeutiques proposées dans la littérature pour l'entéropathie exsudative dans les suites d'une chirurgie de Fontan.

1. Corticothérapie

Les corticostéroïdes par voie veineuse ou orale (1,50–56), et notamment le Budésonide ENTOCORT® (forme à tropisme essentiellement digestif) sont largement utilisés. En agissant sur la part inflammatoire de l'entéropathie exsudative, l'intégrité de la muqueuse intestinale peut ainsi être restaurée, tout au moins partiellement. Les

corticoïdes permettent ainsi souvent une régression importante des symptômes, avec parfois normalisation de l'albuminémie et de la clairance de l'alpha 1 antitrypsine et disparition des diarrhées. Cependant, ils sont le plus souvent accompagnés des nombreux effets indésirables de la corticothérapie prolongée (57), même avec le Budésonide dont la diffusion systémique est théoriquement réduite par une forte métabolisation lors du premier passage hépatique. Sept (47%) des patients de notre étude traités par corticothérapie avaient eu une normalisation de l'albuminémie, dont trois avaient reçu de façon simultanée un traitement par héparine. La corticothérapie était à l'origine d'un syndrome Cushingoïde chez cinq patients, d'une insuffisance surrénalienne chez trois patients, et d'une ostéoporose chez deux patients, que ce soit avec une forme classique de corticoïdes ou avec une forme topique telle que le Budésonide.

2. Héparine non fractionnée

L'héparine non fractionnée administrée par voie sous-cutanée sous forme de CALCIPARINE[®], a également montré une nette amélioration des symptômes, avec normalisation des différents paramètres biologiques chez la plupart des patients (58,59). Cette action de l'héparine a été observée pour la première fois par la mère d'un patient porteur d'une valve mécanique, chez qui l'entéropathie s'améliorait à chaque fois que les AVK étaient relayés par de l'héparine non fractionnée (60). Plusieurs explications sont évoquées telles qu'un effet « stabilisateur » de membrane, anti-inflammatoire, ou même vaso-actif (60,61). Dans notre cohorte, 47% (n=8) des patients traités par CALCIPARINE[®] avaient eu une normalisation de l'albuminémie après l'instauration du traitement. Cependant, 5 patients (29%) avaient eu des effets indésirables amenant à discuter l'arrêt ou la suspension temporaire du

traitement. Il s'agissait d'ostéopénie ou d'ostéoporose (n=1), d'hématomes invalidants aux points de ponction (n=4), et de lésions de calcifications cutanées aux points de ponction (n=1).

3. Octréotide

Les analogues de la somatostatine tels que l'Octréotide (SANDOSTATINE®) sont parfois utilisés dans les formes sévères (62). La somatostatine a essentiellement une activité de peptide inhibiteur. Au niveau gastro-intestinal, elle allonge la durée du transit, diminue les sécrétions endocrine et exocrine, stimule la réabsorption d'eau et d'électrolytes, diminue l'absorption des triglycérides, limite le flux sanguin intestinal. Elle diminue également la sécrétion lymphatique (63,64). Les effets indésirables connus sont nombreux, tels que la formation de lithiases vésiculaires, des nausées, des crampes abdominales, une malabsorption des graisses, des hypoglycémies ou des hyperglycémies, ainsi que des douleurs aux points d'injection. Quatre (11%) des patients de notre cohorte recevaient un traitement par Octréotide. Seul un de ces patients (25%) avait eu une amélioration de son albuminémie de façon transitoire, mais ce traitement avait été instauré alors qu'une corticothérapie et un traitement par CALCIPARINE® avaient été débutés quelques semaines auparavant (patient n°30). Par ailleurs, un autre patient (n°11) avait eu une amélioration de sa symptomatologie sans amélioration biologique. Aucun effet indésirable n'était rattaché à l'Octréotide dans notre cohorte.

4. Anti-hypertenseurs pulmonaires

Plusieurs auteurs rapportent l'efficacité des traitements anti-hypertenseurs pulmonaires (65–69), tels que le Sildénafil ou le Bosentan. En diminuant les pressions et les résistances vasculaires pulmonaires, ils faciliteraient le retour veineux cave vers la circulation pulmonaire, limitant la stase veineuse en amont et ainsi le retentissement sur la circulation mésentérique. Dans notre population, le traitement par Sildénafil n'était accompagné d'une amélioration de l'albuminémie que chez un patient (6%), mais il avait été commencé en même temps qu'un traitement par héparine calcique, et le Bosentan ne permettait aucune amélioration.

5. Immunoglobulines polyvalentes

Les immunoglobulines polyvalentes sont en général utilisées en cas de déficit immunitaire associé à la fuite protéique (46). Elles permettent parfois la résolution des symptômes avec normalisation de l'albuminémie et une augmentation significative des immunoglobulines G sériques (70). Ceci serait expliqué par l'action immunomodulatrice et anti-inflammatoire des immunoglobulines, qui agissent en particulier sur le réseau cytokinique, avec pour effet de restaurer l'intégrité de la membrane entérocytaire et donc de limiter la perte protéique digestive (70,71). Parmi les patients de notre étude, aucun n'avait été guéri par les immunoglobulines polyvalentes, mais leur utilisation séquentielle en rendait l'analyse difficile. Cependant, il était noté chez certains patients une amélioration tout au moins symptomatique, avec diminution transitoire des œdèmes et amélioration de la dyspnée.

6. Lopéramide

Windram et al. en 2011 rapportent l'effet bénéfique d'un ralentisseur du transit (Lopéramide) sur l'entéropathie exsudative chez un patient (72). Via un ralentissement du péristaltisme intestinal, il en résulterait une meilleure réabsorption des fluides et des électrolytes depuis la lumière digestive. La preuve de son implication dans la résolution de l'entéropathie exsudative chez ce seul patient reste à établir. Dans aucun dossier de notre cohorte il n'était fait mention de la prise de Lopéramide par un patient.

7. Spironolactone

Ringel et Peddy (73) décrivent une normalisation de l'albuminémie chez trois patients après majoration ou instauration d'un traitement par Spironolactone. Ils émettent l'hypothèse d'une inhibition de la fuite protéique intestinale par le Spironolactone, à l'image de son action rénale anti-protéinurique. En effet, chez certains patients de notre cohorte, l'optimisation du traitement diurétique avait permis une amélioration clinique et/ou biologique. On pourrait se demander si ces patients n'avaient pas une forme peu sévère d'entéropathie exsudative et si la majoration simple du traitement symptomatique ne permettait pas la résolution d'une poussée isolée de la maladie.

8. Perfusions d'albumine

L'utilisation d'albumine par perfusions intraveineuses est décrite (1,31,38,61). Dans la pratique on constate que l'albumine est en effet utilisée de façon

« symptomatique » en cas d'hypoalbuminémie profonde ou d'œdèmes réfractaires aux diurétiques. Son utilisation « au coup par coup » chez les patients de notre cohorte en rendait l'évaluation difficile mais il semblait qu'elle ne permettait qu'une amélioration très transitoire de l'albuminémie.

B. Mesures diététiques

Les triglycérides à chaîne longue stimulent le drainage lymphatique digestif et doivent donc être restreints (< 50 g/j) dans l'alimentation des patients atteints d'entéropathie exsudative. Ils peuvent être remplacés par des triglycérides à chaîne moyenne qui sont absorbés directement dans le système porte, sans passer par le système lymphatique. Les régimes stricts sans graisse sont à éviter puisqu'ils entraînent des carences en acides gras essentiels et en vitamines liposolubles qu'il faut alors supplémenter. Un régime hyperprotidique (entre 1,5 et 3 g/kg/j) est également nécessaire pour limiter la dénutrition chez ces patients (1,38,74). Un régime pauvre en sel peut également être proposé (31). Il semble important de limiter au mieux les contraintes liées à ces régimes pour assurer une meilleure compliance, voire d'en discuter l'arrêt lorsqu'ils ne permettent aucune amélioration clinique ou biologique.

La nutrition parentérale, parfois exclusive, permet de mettre au repos l'appareil digestif dans des formes très sévères (61,75). Dans notre cohorte, elle était souvent utilisée en dernier recours, chez des patients évoluant finalement tous vers la greffe ou le décès. Elle ne permettait jamais d'amélioration de l'albuminémie chez ces patients.

C. Cathétérisme interventionnel

Il peut s'agir de la dilatation de sténoses sur le montage ou sur les branches pulmonaires, de l'occlusion d'une circulation collatérale, ou de la création percutanée d'une fenestration (1,76,77). Ce dernier geste n'est pas sans risque, puisqu'il s'est compliqué chez certains patients d'AVC, et même d'un décès chez une jeune fille de quinze ans par hypoxie sévère sur shunt droite – gauche massif, court-circuitant ainsi la circulation pulmonaire (78). Dans notre population, 8 gestes percutanés (33%) avaient permis l'amélioration de l'albuminémie ; aucun décès n'était causé par ce type d'intervention.

D. Chirurgie

La chirurgie peut améliorer l'hémodynamique du montage, en corrigeant par exemple une fuite valvulaire ou une sténose, en transformant l'ancien circuit en une dérivation cavopulmonaire totale avec chenail intracardiaque ou tube extracardiaque, ou même en démontant complètement le Fontan (1). Une fenestration chirurgicale est parfois réalisée (79). La pose d'un pacemaker épicardique peut être utile en cas de bradycardie sinusale ou de rythme jonctionnel afin d'accélérer le rythme cardiaque ou resynchroniser la conduction atrio-ventriculaire et ainsi améliorer le débit cardiaque (80). Parmi les 5 patients ayant eu un geste chirurgical correcteur dans notre population, un seul (20%) avait eu une normalisation de l'albuminémie au décours avec guérison de son entéropathie exsudative (plastie diaphragmatique).

VI. Transplantation cardiaque

La transplantation cardiaque est, dans certains cas, envisagée (1,75,81–88). Les résultats sont aléatoires, avec une guérison incertaine ainsi qu'une morbidité et une mortalité péri-opératoires très élevées. Ces dernières sont liées en grande partie au risque infectieux majeur chez ces patients déjà immunodéprimés, soumis à de fortes doses d'immunosuppresseurs. Dans l'étude récente de Michielon et al. (86) sur le devenir à moyen terme de la transplantation cardiaque en cas de Fontan défaillant, l'entéropathie exsudative est identifiée comme un facteur de risque de mortalité à 5 ans de la transplantation, en lien avec le risque infectieux majoré, mais est guérie dans 78% des cas chez les patients ayant survécu à la période d'hospitalisation post-opératoire. En 2013, Backer et al. (87) retrouvent un taux de guérison de 100% chez tous les survivants, avec toujours une mortalité précoce très fortement liée au risque d'infection. Ils expliquent ces meilleurs taux de réussite par une prise en charge plus « agressive », avec des patients inscrits sur liste de greffe plus tôt, permettant de limiter des lésions d'organe définitives liées à la défaillance circulatoire chronique. Griffiths et al. (88) identifient les patients atteints d'entéropathie exsudative, de bronchite plastique ou d'œdèmes réfractaires après Fontan avec bonne fonction ventriculaire comme un groupe à haut risque de mortalité après greffe, comparativement au groupe de patients avec Fontan greffés pour défaillance ventriculaire (Annexe 6).

Dans notre population, cinq patients (14%) étaient greffés. Un seul des patients guérissait après la greffe cardiaque. Les quatre autres patients décédaient au décours de la transplantation (un décès précoce et trois décès tardifs*).

* Patient n°30 inclus.

CONCLUSION

Le pronostic vital global de l'entéropathie exsudative s'est considérablement amélioré au cours des dernières années, avec une survie à 5 ans du diagnostic qui a doublé en une quinzaine d'années. La meilleure connaissance de la maladie par les cardiopédiatres en rend probablement le diagnostic et la prise en charge plus précoces.

La qualité de vie des patients n'est cependant pas optimale avec des hospitalisations répétées et des traitements souvent lourds, que ce soit à cause de leur voie d'administration (voie intraveineuse, sous-cutanée), de leur fréquence, ou de leurs effets indésirables.

Il est important d'opérer ces patients jeunes. La totalisation de la dérivation cavopulmonaire doit avoir lieu avant l'âge de trois ans, voire dans l'idéal avant l'âge de deux ans. Ceci a pour but de limiter l'hypertrophie du ventricule unique et la dysfonction diastolique qui l'accompagne, et ainsi l'hypoxie chronique que cela engendre sur les différents tissus et notamment sur le système digestif. Plus l'hypoxie mésentérique est prolongée, et plus le risque de lésions irréversibles de la muqueuse intestinale est grand.

Dans notre population, la fréquence des patients opérés d'une chirurgie de Fontan malgré des pressions artérielles pulmonaires moyennes supérieures à 15 mmHg est élevée, avec une prédominance chez les patients décédés. Cela souligne

le pronostic péjoratif associé à ce critère. Il est nécessaire chez ces patients, en premier lieu, de s'assurer que les résistances vasculaires pulmonaires soient basses. Dans le cas contraire, il faut peut-être préférer s'abstenir de réaliser la totalisation de la dérivation cavopulmonaire. Bien que le Sildénafil et le Bosentan n'ont pas fait la preuve de leur efficacité dans notre étude en traitement curatif de l'entéropathie exsudative, il pourrait cependant être intéressant, dans les situations où l'intervention de Fontan est pratiquée malgré des pressions pulmonaires « élevées », d'utiliser précocement ces traitements anti-hypertenseurs pulmonaires à visée préventive.

Par ailleurs, lorsqu'une anomalie sur le montage chirurgical est constatée, sa correction doit être la première étape du traitement, que ce soit par voie percutanée ou de façon chirurgicale, puisqu'elle peut permettre la guérison de l'entéropathie exsudative.

A ce jour, les traitements médicamenteux montrant la plus grande efficacité sur l'entéropathie exsudative sont la corticothérapie générale ou topique, ainsi que l'héparine non fractionnée. Une utilisation concomitante des corticoïdes et de l'héparine peut également être intéressante. Cependant ils sont presque systématiquement accompagnés d'effets indésirables invalidants.

Une attention particulière doit être portée aux patients chez qui les pressions dans le montage sont élevées lors du diagnostic d'entéropathie exsudative puisqu'elles semblent associées à une évolution défavorable. Un traitement d'emblée plus agressif doit probablement être proposé, et une anomalie corrigable sur le montage doit être scrupuleusement recherchée et traitée.

Au final, il semble exister, d'un côté, des patients atteints de formes sévères d'entéropathie exsudative qui seront rapidement réfractaires aux différentes options thérapeutiques et évolueront en quelques années vers le décès, et de l'autre, des patients atteints de formes moins sévères, qui répondront bien aux traitements proposés, voire guériront. C'est sur ces premiers que les efforts doivent maintenant se porter, afin d'allonger leur espérance et leur qualité de vie.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Mertens L, Hagler DJ, Sauer U, Somerville J, Gewillig M. Protein-losing enteropathy after the Fontan operation: An international multicenter study. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1998 May;115(5):1063–73.
2. Fontan F, Baudet E. Surgical repair of tricuspid atresia. *Thorax.* 1971 May;26(3):240.
3. Di Filippo S. Ventricule unique. *EMC - Cardiol.* 2010 Jan;5(2):1–11.
4. Choussat A, Fontan F, Besse P, Vallot F, Chave A, Bricaud H. Selection criteria for Fontan's procedure. *Pediatr Cardiol.* 1977;65:559–66.
5. Gewillig M. The Fontan Circulation. *Heart.* 2005 Jun 1;91(6):839–46.
6. Kwak JG, Kim W-H, Lee JR, Kim YJ. Surgical Therapy of Arrhythmias in Single-Ventricle Patients Undergoing Fontan or Fontan Conversion. *J Card Surg.* 2009 Nov 1;24(6):738–41.
7. Walker F. Pregnancy and the various forms of the Fontan circulation. *Heart.* 2007 Feb 1;93(2):152–4.
8. Kreutzer GO, Vargas FJ, Schlichter AJ, Laura JP, Suarez JC, Coronel AR, et al. Atriopulmonary anastomosis. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1982 Mar;83(3):427–36.
9. Björk VO, Olin CL, Bjarke BB, Thorén CA. Right atrial-right ventricular anastomosis for correction of tricuspid atresia. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1979 Mar;77(3):452–8.
10. 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 Nov;96(5):682–95.
11. Humes RA, Feldt RH, Porter CJ, Julsrud PR, Puga FJ, Danielson GK. The modified Fontan operation for asplenia and polysplenia syndromes. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1988 Aug;96(2):212–8.
12. Nawa S, Teramoto S. New extension of the Fontan principle: inferior vena cava-pulmonary artery bridge operation. *Thorax.* 1988 Dec 1;43(12):1022–3.
13. 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 Aug;100(2):228–32.

14. Tam VKH, Miller BE, Murphy K. Modified Fontan without use of cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg.* 1999 Nov;68(5):1698–703.
15. Laks H, Pearl JM, Haas GS, Drinkwater DC, Milgalter E, Jarmakani JM, et al. Partial Fontan: Advantages of an adjustable interatrial communication. *Ann Thorac Surg.* 1991 Nov;52(5):1084–95.
16. Black MD, van Son JAM, Haas GS. Extracardiac fontan operation with adjustable communication. *Ann Thorac Surg.* 1995 Sep;60(3):716–8.
17. Fiore AC, Tan C, Armbrrecht E, Huddleston CB, Kim E, Goel N, et al. Comparison of Fenestrated and Nonfenestrated Patients Undergoing Extracardiac Fontan. *Ann Thorac Surg.* 2014 Mar;97(3):924–31.
18. Bridges ND, Mayer JE, Lock JE, Jonas RA, Hanley FL, Keane JF, et al. Effect of baffle fenestration on outcome of the modified Fontan operation. *Circulation.* 1992 Dec 1;86(6):1762–9.
19. Lemler MS, Scott WA, Leonard SR, Stromberg D, Ramaciotti C. Fenestration Improves Clinical Outcome of the Fontan Procedure A Prospective, Randomized Study. *Circulation.* 2002 Jan 15;105(2):207–12.
20. Thompson LD, Petrossian E, McElhinney DB, Abrikosova NA, Moore P, Reddy VM, et al. Is it necessary to routinely fenestrate an extracardiac Fontan? *J Am Coll Cardiol.* 1999 Aug;34(2):539–44.
21. Airan B, Sharma R, Choudhary SK, Mohanty SR, Bhan A, Chowdhari UK, et al. Univentricular repair: is routine fenestration justified? *Ann Thorac Surg.* 2000 Jun;69(6):1900–6.
22. Chun DS, Schamberger MS, Flaspohler T, Turrentine MW, Brown JW, Farrell AG, et al. Incidence, outcome, and risk factors for stroke after the Fontan procedure. *Am J Cardiol.* 2004 Jan 1;93(1):117–9.
23. Du Plessis AJ, Chang AC, Wessel DL, Lock JE, Wernovsky G, Newburger JW, et al. Cerebrovascular accidents following the fontan operation. *Pediatr Neurol.* 1995 Apr;12(3):230–6.
24. Kawashima Y, Kitamura S, Matsuda H, Shimazaki Y, Nakano S, Hirose H. Total cavopulmonary shunt operation in complex cardiac anomalies. A new operation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1984 Jan;87(1):74–81.
25. Norwood WI, Lang P, Casteneda AR, Campbell DN. Experience with operations for hypoplastic left heart syndrome. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1981 Oct;82(4):511–9.
26. Sano S, Ishino K, Kawada M, Honjo O. Right ventricle-pulmonary artery shunt in first-stage palliation of hypoplastic left heart syndrome. *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu.* 2004;7(1):22–31.
27. Wald RM, Tham EB, McCrindle BW, Goff DA, McAuliffe FM, Golding F, et al. Outcome after prenatal diagnosis of tricuspid atresia: A multicenter experience. *Am Heart J.* 2007 May;153(5):772–8.

28. Hirsch JC, Goldberg C, Bove EL, Salehian SB, Lee T, Ohye RG, et al. Fontan Operation in the Current Era: A 15-Year Single Institution Experience. *Ann Surg Sept* 2008. 2008;248(3):402–10.
29. Driscoll DJ, Offord KP, Feldt RH, Schaff HV, Puga FJ, Danielson GK. Five- to fifteen-year follow-up after Fontan operation. *Circulation*. 1992 Feb 1;85(2):469–96.
30. Bartz PJ. Early and late results of the modified Fontan operation for heterotaxy syndrome.pdf. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48:2301–5.
31. Feldt RH, Driscoll DJ, Offord KP, Cha RH, Perrault J, Schaff HV, et al. Protein-losing enteropathy after the Fontan operation. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1996 Sep;112(3):672–80.
32. Collins II RT, Fram RY, Tang X, Robbins JM, Sutton MSJ. Impact of anatomical subtype and medical comorbidities on hospitalizations in adults with single ventricle congenital heart disease. *Int J Cardiol*. 2013 Oct 12;168(5):4596–601.
33. Earing MG, Cetta F, Driscoll DJ, Mair DD, Hodge DO, Dearani JA, et al. Long-Term Results of the Fontan Operation for Double-Inlet Left Ventricle. *Am J Cardiol*. 2005 Jul 15;96(2):291–8.
34. Stamm C. Long-term results of the lateral tunnel Fontan operation.pdf. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2001;121:28–41.
35. Powell AJ, Gauvreau K, Jenkins KJ, Blume ED, Mayer JE, Lock JE. Perioperative risk factors for development of protein-losing enteropathy following a Fontan procedure. *Am J Cardiol*. 2001 Nov 15;88(10):1206–9.
36. Kaulitz R. Sequelae after modified Fontan operation: postoperative haemodynamic data and organ function. *Heart*. 1997;78:154–9.
37. John AS, Johnson JA, Khan M, Driscoll DJ, Warnes CA, Cetta F. Clinical Outcomes and Improved Survival in Patients With Protein-Losing Enteropathy After the Fontan Operation. *J Am Coll Cardiol*. 2014 Jul 8;64(1):54–62.
38. Dray X, Lavergne-Slove A, Boudiaf M, Marteau P. Gastroentéropathies exsudatives. *EMC - AKOS Traité Médecine*. 2013;8(4):1–6.
39. Ostrow AM, Freeze H, Rychik J. Protein-Losing Enteropathy After Fontan Operation: Investigations Into Possible Pathophysiologic Mechanisms. *Ann Thorac Surg*. 2006 Aug;82(2):695–700.
40. Coon PD, Rychik J, Novello RT, Ro PS, Gaynor JW, Spray TL. Thrombus formation after the Fontan operation. *Ann Thorac Surg*. 2001 Jun;71(6):1990–4.
41. Rigaud D. Alimentation, nutrition et pathologie digestive. *EMC - Gastro-Entérologie*. 2008 Jan;3(4):1–12.
42. Marshall WH, Neyazaki T, Abrams HL. Abnormal Protein Loss after Thoracic-Duct Ligation in Dogs. *N Engl J Med*. 1965;273(20):1092–4.

43. Rychik J, Spray TL. Strategies to treat protein-losing enteropathy. *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu.* 2002;5:3–11.
44. Rychik J, Gui-Yang S. Relation of mesenteric vascular resistance after Fontan operation and protein-losing enteropathy. *Am J Cardiol.* 2002 Sep 15;90(6):672–4.
45. Murch SH, Phillips D, Walker-Smith JA, Winyard PJD, Meadows N, Koletzko S, et al. Congenital enterocyte heparan sulphate deficiency with massive albumin loss, secretory diarrhoea, and malnutrition. *The Lancet.* 1996 May 11;347(9011):1299–301.
46. Cheung YF, Tsang HYH, Kwok JSY. Immunologic Profile of Patients with Protein-Losing Enteropathy Complicating Congenital Heart Disease. *Pediatr Cardiol.* 2002 Dec 1;23(6):587–93.
47. Driscoll DJ. Long-Term Results of the Fontan Operation. *Pediatr Cardiol.* 2007 Nov 1;28(6):438–42.
48. Rogers LS, Glatz AC, Ravishankar C, Spray TL, Nicolson SC, Rychik J, et al. 18 Years of the Fontan Operation at a Single Institution: Results From 771 Consecutive Patients. *J Am Coll Cardiol.* 2012 Sep 11;60(11):1018–25.
49. Silvilairat S, Cabalka AK, Cetta F, Grogan M, Hagler DJ, O’Leary PW. Protein-losing Enteropathy after the Fontan Operation: Associations and Predictors of Clinical Outcome. *Congenit Heart Dis.* 2008;3(4):262–8.
50. Therrien J, Webb GD, Gatzoulis MA. Reversal of protein losing enteropathy with prednisone in adults with modified Fontan operations: long term palliation or bridge to cardiac transplantation? *Heart.* 1999 Aug 1;82(2):241–3.
51. Gursu HA, Erdogan I, Varan B, Oktay A, Ozcay F, Ozkan M, et al. Oral Budesonide as a Therapy for Protein-Losing Enteropathy in Children After the Fontan Operation. *J Card Surg.* 2014 Sep 1;29(5):712–6.
52. Turner Z, Lanford L, Webber S. Oral Budesonide as a Therapy for Protein-Losing Enteropathy in Patients Having Undergone Fontan Palliation. *Congenit Heart Dis.* 2012 Jan 1;7(1):24–30.
53. John AS, Driscoll DJ, Warnes CA, Phillips SD, Cetta F. The Use of Oral Budesonide in Adolescents and Adults With Protein-Losing Enteropathy After the Fontan Operation. *Ann Thorac Surg.* 2011 Oct;92(4):1451–6.
54. Schumacher KR, Cools M, Goldstein BH, Ioffe-Dahan V, King K, Gaffney D, et al. Oral Budesonide Treatment for Protein-Losing Enteropathy in Fontan-Palliated Patients. *Pediatr Cardiol.* 2011 Oct 1;32(7):966–71.
55. Thacker D, Patel A, Dodds K, Goldberg DJ, Semeao E, Rychik J. Use of Oral Budesonide in the Management of Protein-Losing Enteropathy After the Fontan Operation. *Ann Thorac Surg.* 2010 Mar;89(3):837–42.
56. Rychik J, Piccoli DA, Barber G. Usefulness of corticosteroid therapy for protein-losing enteropathy after the Fontan procedure. *Am J Cardiol.* 1991 Sep 15;68(8):819–21.

57. Goldberg DJ, Dodds K, Avitabile CM, Glatz AC, Brodsky JL, Semeao EJ, et al. Children With Protein-Losing Enteropathy After the Fontan Operation Are at Risk for Abnormal Bone Mineral Density. *Pediatr Cardiol*. 2012 Dec 1;33(8):1264–8.
58. Ryerson L, Goldberg C, Rosenthal A, Armstrong A. Usefulness of Heparin Therapy in Protein-Losing Enteropathy Associated With Single Ventricle Palliation. *Am J Cardiol*. 2008 Jan 15;101(2):248–51.
59. Kelly AM, Feldt RH, Driscoll DJ, Danielson GK. Use of Heparin in the Treatment of Protein-Losing Enteropathy After Fontan Operation for Complex Congenital Heart Disease. *Mayo Clin Proc*. 1998 Aug;73(8):777–9.
60. Donnelly JP, Rosenthal A, Castle VP, Holmes RD. Reversal of protein-losing enteropathy with heparin therapy in three patients with univentricular hearts and Fontan palliation. *J Pediatr*. 1997 Mar;130(3):474–8.
61. Rychik J. Protein-Losing Enteropathy after Fontan Operation. *Congenit Heart Dis*. 2007;2(5):288–300.
62. John AS, Phillips SD, Driscoll DJ, Warnes CA, Cetta F. The Use of Octreotide to Successfully Treat Protein-losing Enteropathy Following the Fontan Operation. *Congenit Heart Dis*. 2011 Nov 1;6(6):653–6.
63. Lamberts SWJ, van der Lely A-J, de Herder WW, Hofland LJ. Octreotide. *N Engl J Med*. 1996 Jan 25;334(4):246–54.
64. Bac DJ, Van Hagen PM, Postema PTE, ten Bokum AMC, Zondervan PE, van Blankenstein M. Octreotide for protein-losing enteropathy with intestinal lymphangiectasia. *The Lancet*. 1995 Jun 24;345(8965):1639.
65. Białkowski J, Szkutnik M, Fiszer R. Midterm results of sildenafil therapy in two complex patients with elevated pulmonary artery pressure after cavopulmonary connection. *Adv Interv Cardiol*. 2013;3:262–4.
66. Reinhardt Z, Uzun O, Bhole V, Ofoe V, Wilson D, Onuzo O, et al. Sildenafil in the management of the failing Fontan circulation. *Cardiol Young*. 2010 Oct;20(05):522–5.
67. Ovaert C, Thijs D, Dewolf D, Ottenkamp J, Dessy H, Moons P, et al. The effect of bosentan in patients with a failing Fontan circulation. *Cardiol Young*. 2009 Aug;19(04):331–9.
68. Uzun O, Wong JK, Bhole V, Stumper O. Resolution of Protein-Losing Enteropathy and Normalization of Mesenteric Doppler Flow With Sildenafil After Fontan. *Ann Thorac Surg*. 2006 Dec;82(6):e39–40.
69. Rychik J, Goldberg DJ. Late Consequences of the Fontan Operation. *Circulation*. 2014 Oct 21;130(17):1525–8.
70. Zaupper LB, Nielsen BW, Herlin T. Protein-losing Enteropathy after the Total Cavopulmonary Connection: Impact of Intravenous Immunoglobulin. *Congenit Heart Dis*. 2011 Nov 1;6(6):624–9.

71. Sibénil S, Elluru S, Graff-Dubois S, Negi V-S, Delignat S, Mouthon L, et al. Intravenous Immunoglobulins in Autoimmune and Inflammatory Diseases. *Ann N Y Acad Sci.* 2007 Sep 1;1110(1):497–506.
72. Windram JD, Clift PFJ, Speakman J, Thorne SA. An Unusual Treatment for Protein Losing Enteropathy. *Congenit Heart Dis.* 2011 May 1;6(3):253–6.
73. Ringel RE, Peddy SB. Effect of high-dose spironolactone on protein-losing enteropathy in patients with Fontan palliation of complex congenital heart disease. *Am J Cardiol.* 2003 Apr 15;91(8):1031–2.
74. Braamskamp MJAM, Dolman KM, Tabbers MM. Clinical Practice. Protein-losing enteropathy in children. *Eur J Pediatr.* 2010 Oct 1;169(10):1179–85.
75. Brancaccio G, Carotti A, D'Argenio P, Michielon G, Parisi F. Protein-losing enteropathy after Fontan surgery: resolution after cardiac transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2003 Apr;22(4):484–6.
76. Mertens L, Dumoulin M, Gewillig M. Effect of percutaneous fenestration of the atrial septum on protein-losing enteropathy after the Fontan operation. *Br Heart J.* 1994 Dec;72(6):591.
77. Vyas H, Driscoll DJ, Cabalka AK, Cetta F, Hagler DJ. Results of transcatheter Fontan fenestration to treat protein losing enteropathy. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2007 Mar 1;69(4):584–9.
78. Henneveld MD HT, Hutter MD P, Hitchcock MD FJ, Sreeram MD N. Catastrophic Transcatheter Baffle Fenestration for Failing Fontan Physiology. *Ann Thorac Surg.* 1998 Jan;65(1):268–70.
79. Rychik J, Rome JJ, Jacobs ML. Late Surgical Fenestration for Complications After the Fontan Operation. *Circulation.* 1997 Jul 1;96(1):33–6.
80. Cohen MI, Rhodes LA, Wernovsky G, Gaynor JW, Spray TL, Rychik J. Atrial pacing: An alternative treatment for protein-losing enteropathy after the Fontan operation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2001 Mar;121(3):582–3.
81. Kanter KR, Mahle WT, Vincent RN, Berg AM, Kogon BE, Kirshbom PM. Heart Transplantation in Children With a Fontan Procedure. *Ann Thorac Surg.* 2011 Mar;91(3):823–30.
82. Bernstein D, Naftel D, Chin C, Addonizio LJ, Gamberg P, Blume ED, et al. Outcome of Listing for Cardiac Transplantation for Failed Fontan A Multi-Institutional Study. *Circulation.* 2006 Jul 25;114(4):273–80.
83. Gamba A, Merlo M, Fiocchi R, Terzi A, Mammana C, Sebastiani R, et al. Heart transplantation in patients with previous Fontan operations. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2004 Feb;127(2):555–62.
84. Holmgren D, Berggren H, Wåhlander H, Hallberg M, Myrdal U. Reversal of protein-losing enteropathy in a child with Fontan circulation is correlated with central venous pressure after heart transplantation. *Pediatr Transplant.* 2001 Apr 1;5(2):135–7.

85. Canter CE, Shaddy RE, Bernstein D, Hsu DT, Chrisant MRK, Kirklin JK, et al. Indications for Heart Transplantation in Pediatric Heart Disease A Scientific Statement From the American Heart Association Council on Cardiovascular Disease in the Young; the Councils on Clinical Cardiology, Cardiovascular Nursing, and Cardiovascular Surgery and Anesthesia; and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. *Circulation*. 2007 Feb 6;115(5):658–76.
86. Michielon G, Melle JP van, Wolff D, Carlo DD, Jacobs JP, Mattila IP, et al. Favourable mid-term outcome after heart transplantation for late Fontan failure. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2014 Jul 17;ezu280.
87. Backer CL, Russell HM, Pahl E, Mongé MC, Gambetta K, Kindel SJ, et al. Heart Transplantation for the Failing Fontan. *Ann Thorac Surg*. 2013 Oct;96(4):1413–9.
88. Griffiths ER, Kaza AK, Wyler von Ballmoos MC, Loyola H, Valente AM, Blume ED, et al. Evaluating Failing Fontans for Heart Transplantation: Predictors of Death. *Ann Thorac Surg*. 2009 Aug;88(2):558–64.
89. O'Brien Jr JE, Marshall JA, Young AR, Handley KM, Lofland GK. The Nonfenestrated Extracardiac Fontan Procedure: A Cohort of 145 Patients. *Ann Thorac Surg*. 2010 Jun;89(6):1815–20.
90. Tweddell JS, Nersesian M, Mussatto KA, Nugent M, Simpson P, Mitchell ME, et al. Fontan Palliation in the Modern Era: Factors Impacting Mortality and Morbidity. *Ann Thorac Surg*. 2009 Oct;88(4):1291–9.
91. Hirsch JC, Ohye RG, Devaney EJ, Goldberg CS, Bove EL. The Lateral Tunnel Fontan Procedure for Hypoplastic Left Heart Syndrome: Results of 100 Consecutive Patients. *Pediatr Cardiol*. 2007 Nov 1;28(6):426–32.
92. Salvin JW, Scheurer MA, Laussen PC, Mayer JE, Nido PJ del, Pigula FA, et al. Factors Associated With Prolonged Recovery After the Fontan Operation. *Circulation*. 2008 Sep 30;118(14 suppl 1):S171–6.
93. Petrossian E, Reddy VM, Collins KK, Culbertson CB, MacDonald MJ, Lamberti JJ, et al. The extracardiac conduit Fontan operation using minimal approach extracorporeal circulation: Early and midterm outcomes. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2006 Nov;132(5):1054–63.
94. Khairy P, Fernandes SM, Mayer JE, Triedman JK, Walsh EP, Lock JE, et al. Long-Term Survival, Modes of Death, and Predictors of Mortality in Patients With Fontan Surgery. *Circulation*. 2008 Jan 1;117(1):85–92.
95. Gentles TL, Mayer J, John E., Gauvreau K, Newburger JW, Lock JE, Kupferschmid JP, et al. Fontan operation in five hundred consecutive patients: Factors influencing early and late outcome. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1997 Sep;114(3):376–91.

96. Huddleston CB. The Failing Fontan: Options for Surgical Therapy. *Pediatr Cardiol.* 2007 Nov 1;28(6):472–6.
97. Durongpisitkul K, Driscoll DJ, Mahoney DW, Wollan PC, Mottram CD, Puga FJ, et al. Cardiorespiratory Response to Exercise After Modified Fontan Operation: Determinants of Performance. *J Am Coll Cardiol.* 1997 Mar 15;29(4):785–90.
98. Monagle P, Cochrane A, McCrindle B, Benson L, Williams W, Andrew M. Thromboembolic complications after fontan procedures--the role of prophylactic anticoagulation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1998 Mar;115(3):493–8.
99. Jacobs ML, Pourmoghadam KK. Thromboembolism and the Role of Anticoagulation in the Fontan Patient. *Pediatr Cardiol.* 2007 Nov 1;28(6):457–64.
100. Goldberg DJ, Dodds K, Rychik J. Rare problems associated with the Fontan circulation. *Cardiol Young.* 2010;20(Supplement S3):113–9.
101. Rychik J, Goldberg D, Rand E, Semeao E, Russo P, Dori Y, et al. End-organ consequences of the Fontan operation: liver fibrosis, protein-losing enteropathy and plastic bronchitis. *Cardiol Young.* 2013;23(Special Issue 06):831–40.

ANNEXES

Annexe 1 : Les autres complications de la chirurgie de Fontan et des « cœurs univentriculaires »

L'intervention de Fontan permet le retour à une circulation en série comme dans un cœur « normal », mais ceci en excluant le système de pompe ventriculaire en amont de la circulation pulmonaire. Ce système impose donc un régime de pressions dans la circulation veineuse cave relativement supérieur aux valeurs « normales » pour permettre une perfusion antérograde vers les artères pulmonaires. Lorsque ces pressions deviennent trop élevées, on parle alors de montage de Fontan défaillant et diverses complications peuvent en résulter. D'autres complications sont dépendantes du type de réparation chirurgicale, et parfois de la cardiopathie initiale.

I. Mortalité

Elle dépend, et de la bonne sélection initiale des patients, et de la chirurgie elle-même suivie de la réanimation post-opératoire. La mortalité précoce (à un mois de la chirurgie ou avant la sortie d'hospitalisation) est estimée de 0,9 à 16% (1,28,29,48,89–94), voire jusqu'à 23% en cas de syndrome d'hétérotaxie (30). La mortalité tardive est évaluée entre 21,5 et 30% à 5 ans de la chirurgie, et entre 23% et 40% à 10 ans (29,31,95).

II. Dysfonction du ventricule unique

Selon Gewillig (5), la surcharge du ventricule fonctionnellement unique avant la dérivation cavopulmonaire totale mène à une dilatation avec reconfiguration sphérique du ventricule et une hypertrophie myocardique excentrique, conduisant à une dysfonction ventriculaire systolique et diastolique. Après l'intervention de Fontan, cette situation peut se normaliser. Le fait d'opérer les patients plus précocement diminuerait le risque de dysfonction ventriculaire. Celle-ci peut également être liée à l'anatomie du ventricule. Ainsi, elle sera plus fréquente en cas de ventricule de morphologie droite ou indéterminée, puisque le ventricule « non gauche » est soumis à un régime de pressions systémiques, inadapté à ses caractéristiques anatomiques et physiologiques. De même qu'une fuite valvulaire atrio-ventriculaire peut amener à une surcharge ventriculaire précédant, à plus long terme, une dysfonction ventriculaire. Des obstacles gauches persistants (coarctation aortique résiduelle, CIV restrictive), une mauvaise perfusion coronaire liée à un montage de Fontan défaillant avec un sinus coronaire se drainant dans une oreillette droite à pression élevée, peuvent aussi être responsables d'une dysfonction ventriculaire (96).

III. Troubles du rythme

Les troubles du rythme auriculaire sont fréquents, ils nécessitent le plus souvent une anticoagulation en prévention du risque thrombo-embolique. Ils peuvent être liés au montage lui-même, responsable d'une dilatation auriculaire, ou, à une atriectomie lors de la chirurgie pouvant être à l'origine de cicatrices du tissu

auriculaire, de lésions du nœud sinusal, de son innervation ou de sa vascularisation. Les troubles du rythme ventriculaire sont plus rares (5,29).

IV. Shunts résiduels

Des collatérales systémico-pulmonaires, une ligature incomplète du tronc artériel pulmonaire, ou la reperméabilisation de shunts déjà occlus peuvent être à l'origine d'un shunt gauche – droite persistant et la cause d'une surcharge volumique ventriculaire. Une cyanose peut apparaître ou persister après Fontan, via un shunt droite – gauche lui-même favorisé par une augmentation des pressions veineuses centrales en post-opératoire. Plusieurs mécanismes peuvent expliquer ce shunt droite- gauche : une veine cave supérieure gauche se drainant au sinus coronaire, des collatérales veino-veineuses systémico-pulmonaires, des malformations artério-veineuses pulmonaires (favorisées par des montages préalables de type Glenn excluant les veines sus-hépatiques, et ainsi un « facteur hépatique », de la circulation du poumon droit), une fenestration spontanée entre le chenal intra-atrial et les cavités gauches (96). Le sinus coronaire, se drainant après l'intervention de Fontan dans les cavités gauches, est toujours à l'origine d'une désaturation minime.

V. Capacité diminuée à l'effort

Bien qu'il existe une amélioration de la VO_2 max à l'effort après totalisation du Fontan, celle-ci reste significativement inférieure à la normale (47,97).

VI. Troubles de la coagulation et événements thrombo-emboliques

Une tendance à la thrombophilie existe chez ces patients. Plusieurs situations peuvent l'expliquer : un bas débit cardiaque chronique, une dilatation et une stase sanguine veineuses et auriculaires, des cavités borgnes propices à la stase sanguine, l'utilisation de matériel prothétique pour la création des circuits, des troubles du rythme supraventriculaire, une désynchronisation atrio-ventriculaire, des shunts droite – gauche, une congestion hépatique, des profils de facteurs de coagulation particuliers (déficit en protéines S et C, en facteur VII et en antithrombine III) (40,98–100).

VII. Troubles de la fonction hépatique

Le risque d'atteinte hépatique augmente avec le temps, l'hypodébit cardiaque et la pression veineuse centrale. L'hyperpression veineuse hépatique peut entraîner une congestion hépatique, une fibrose, ou une cirrhose hépatique, de même que semblent plus fréquents les processus hyperplasiques ou néoplasiques (100).

VIII. Dysfonction aiguë ou chronique du montage de Fontan

En post-opératoire immédiat, elle est souvent due à des lésions myocardiques ou des facteurs de risque passés inaperçus. Un cercle vicieux s'installe alors, avec

une pression veineuse centrale élevée, amenant à de l'ascite et des épanchements pleuraux, eux-mêmes à l'origine d'une diminution de la compliance pulmonaire et d'une élévation des résistances vasculaires pulmonaires, aggravant encore l'augmentation de la pression veineuse centrale. En cas de dysfonction chronique, de survenue plus tardive, il existe un état de congestion chronique en association à des œdèmes réfractaires aux thérapeutiques médicamenteuses, une dyspnée d'effort marquée avec mauvaise tolérance à l'exercice, des troubles du rythme récidivants, et parfois une entéropathie exsudative ou une bronchite plastique (96).

IX. Épanchements chyleux

L'« hyperpression » dans la veine cave supérieure nécessaire au bon fonctionnement du montage de Fontan peut causer des problèmes de drainage du canal thoracique, en particulier en post-opératoire immédiat, et être à l'origine d'épanchements pleuraux ou péricardiques, séreux ou chyleux (5).

X. Bronchite plastique

Souvent assimilée à l'entéropathie exsudative, la bronchite plastique serait causée par la perte de chyle à travers les bronches, suite à une perte d'intégrité de la muqueuse bronchique. Des « moules bronchiques » de consistance caoutchouteuse peuvent alors être expectorés ; l'issue est le plus souvent fatale (5,101).

Annexe 2 : Mortalité après Fontan

		Nb de patients opérés et période étudiée	Durée de suivi	Mortalité précoce (< 30 j)	Mortalité à 5 ans	Mortalité à 10 ans	Mortalité après diagnostic d'EE
<i>John (Mayo Clinic)</i>	2014	42 pts avec EE de 1992 à 2010	–	–	–	–	Mortalité à 5 ans de 12%
<i>Rogers (Philadelphia)</i>	2012	771 pts de 1992 à 2009	NC	3,50% (n=27)	–	–	–
<i>O'Brien (Kansas city)</i>	2010	145 pts de 1997 à 2008 (DCPT avec TEC non fenestré)	3,3 ans (0 à 10,8 ans)	5,50% (n=8)	–	–	–
<i>Tweddel (Milwaukee)</i>	2009	256 pts de 1994 à 2007 (TEC et tunnellation latérale)	4,4 ± 3,6 ans	2,00% (n=5)	7,00%	11,00%	–
<i>Hirsch (Ann Arbor)</i>	2008	636 pts de 1992 à 2007 (TEC et tunnellation latérale)	4,2 ans (0 à 14,4 ans)	6,00% (n=29)	5,00%	7,00%	–
<i>Salvin (Boston)</i>	2008	226 pts de 2001 à 2005 (TEC et tunnellation latérale)	NC	0,90% (n=2)	–	–	–
<i>Khairy (Boston)</i>	2008	261 pts à partir de 1974 (Fontan initial, conversion ou révision)	Méd 12,2 ans (1,1 à 17,5 ans)	14,9% (n=39)	22,50%	25,20%	–
<i>Hirsch (Ann Arbor)</i>	2007	100 pts de 2000 à 2004 (tunnellation latérale chez HLHS)	Méd 2,8 ans (0,1 à 6 ans)	3,00% (n=3)	4% (n=4) entre 2 mois et 3,8 ans post-opératoires	–	–
<i>Petrossian (Stanford)</i>	2006	285 pts de 1992 à 2005 (TEC)	3,7 ans (0,1 à 11,7 ans)	1,10% (n=3)	–	9,00%	–
<i>Bartz (Rochester)</i>	2006	142 patients de 1975 à 2004 (sd d'hétérotaxie)	Méd 4,5 ans (0 à 23 ans)	23,00% (n=32)	36,00%	43,00%	–
<i>Earing (Rochester)</i>	2005	225 pts de 1974 à 2001 (VU de type gauche)	Méd 12 ans (3 mois à 25 ans)	9,3% (n=22)	9,00%	20,00%	Décès de 50% des patients (n=9)

		Nb de patients opérés et période étudiée	Durée de suivi	Mortalité précoce (< 30 j)	Mortalité à 5 ans	Mortalité à 10 ans	Mortalité après diagnostic d'EE
<i>Powell (Boston)</i>	2001	500 pts de 1973 à 1999	Méd 6,4 ans (0,1 à 23,2 ans)	–	–	–	Mortalité à 2 ans de 30%
<i>Stamm (Boston)</i>	2001	220 pts de 1987 à 1991	m̄ 10,2±0,6 ans	5,5% (n=12)	7,00%	9,00%	–
<i>Mertens (étude multicentrique internationale)</i>	1998	3029 pts de 1975 à 1995	NC	m̄ 13,3% ± 9,5% (de 0 à 41,7%)	–	–	Mortalité à 5 ans de 41,00%
<i>Feldt (Rochester)</i>	1996	427 pts de 1973 à 1987	NC	NC (inclusion des survivants précoces uniquement)	–	23,00%	Mortalité à 5 ans de 54,00%
<i>Driscoll (Rochester)</i>	1992	352 pts de 1973 à 1984	5 à 15 ans	16,00% (n=57)	30,00%	40,00%	–

DCPT dérivation cavopulmonaire totale, EE entéropathie exsudative, HLHS hypoplastic left heart syndrome (syndrome d'hypoplasie du cœur gauche), méd médiane, m̄ moyenne, Nb nombre, NC non connu, pts patients, sd syndrome, TEC tube extracardiaque, VU ventricule unique

Annexe 3 : Entéropathie exsudative après Fontan dans la littérature

	Nb de patients opérés	Période étudiée	Durée de suivi de la cohorte	Fréquence de l'EE dans la cohorte étudiée	Délai de survenue
<i>Collins II 2013 (Little Rock)</i>	803 pts adultes (1330 admissions)	Admis entre 2004 et 2011	NA	Diagnostic codé dans 9,2% des hospitalisations de patients avec cardiopathie univentriculaire (n=122/1330)	NC
<i>O'Brien 2010 (Kansas City)</i>	145 pts (TEC non fenestré)	1997 – 2008	m̄ 3,3 ans (0 à 10,8 ans)	2,2% parmi les survivants précoces (n=3/137)	NC
<i>Tweddel 2009 (Milwaukee)</i>	256 pts (TEC et tunnellation latérale)	1994 – 2007	m̄ 4,4 ± 3,6 ans	2,1% parmi les survivants sans échec de Fontan (n=5/241)	NC
<i>Hirsch 2008 (Ann Arbor)</i>	636 pts	1992 – 2007	m̄ 4,2 ans (0 à 14,4 ans)	6,00% (n=29)	NC
<i>Hirsch 2007 (Ann Arbor)</i>	100 pts (HLHS)	2000 – 2004	méd 2,8 ans (0,1 à 6 ans)	6,2% parmi les survivants précoces (n=5/81)	NC
<i>Bartz 2006 (Rochester)</i>	142 pts (sd d'hétérotaxie)	1975 – 2004	méd 4,5 ans (0 à 23 ans)	0,9% parmi les survivants précoces (n=1/110)	NC
<i>Petrossian 2006 (Stanford)</i>	285 pts (TEC)	1992 – 2005	m̄ 3,7 ans (0,1 à 11,7 ans)	1,1% parmi les survivants précoces sans échec précoce (n=3/278)	NC
<i>Earing 2005 (Rochester)</i>	225 pts (VU type gauche)	1974 – 2001	méd 12 ans (3 mois à 25 ans)	8,9% parmi les survivants précoces (n=18/203)	<u>Délai moyen</u> : 6,9 ans (1 à 18 ans)
<i>Stamm 2001 (Boston)</i>	220 pts (tunnel latéral)	1987 – 1991	m̄ 10,2 ± 0,6 ans	1,40% parmi les survivants précoces (n=3/208)	NC
<i>Powell 2001 (Boston)</i>	500 pts	1973 – 1994	méd 6,4 ans (0,1 à 3,2 ans)	3,8% parmi les survivants précoces (n=15/398)	<u>Délai moyen</u> : 9 ans (0,3 à 21,2 ans)
<i>Mertens 1998 (étude internationale)</i>	3029 pts	1975 – 1995	NC	4,2% parmi les survivants précoces (n=114)	<u>Délai médian</u> : 2,7 ans (0,1 à 16,4 ans)
<i>Kaulitz 1997 (Hannover)</i>	90 pts (DCPT et anastomose atrio-pulmonaire)	1986 – 1994	méd 4,2 ans (1 à 8,8 ans)	2,5% parmi les survivants précoces (n=2/80)	<u>Délais</u> : 9 et 38 mois

		Nb de patients opérés	Période étudiée	Durée de suivi de la cohorte	Fréquence de l'EE dans la cohorte étudiée	Délai de survenue
<i>Feldt (Rochester)</i>	1996	427 pts (survivants précoces)	1973 – 1987	NC	11% parmi les survivants précoces (n=47/427) – <u>Risque cumulatif</u> d'EE à 10 ans du Fontan : 13,4%	<u>Délai moyen</u> : 3,7 ans (2 mois à 9 ans)
<i>Driscoll (Rochester)</i>	1992	352 pts	1973 – 1984	5 à 15 ans	7 % parmi les survivants à 5 ans du Fontan ayant retourné le questionnaire (n=15/215)	NC

DCPT dérivation cavopulmonaire totale, EE entéropathie exsudative, HLHS hypoplastic left heart syndrome (syndrome d'hypoplasie du cœur gauche), m moyenne, méd médiane, nb nombre, pts patients, sd syndrome, TEC tube extracardiaque, VU ventricule unique

Annexe 4 : Données recherchées pour chaque patient

Données démographiques	<ul style="list-style-type: none"> *Date et lieu de naissance *Sexe *Centres et médecins référents
Antécédents	<ul style="list-style-type: none"> *<u>Cardiopathie</u> : type, analyse segmentaire, morphologie du ventricule dominant *<u>Chirurgies antérieures</u> : date, type, suites opératoires et complications *Autres interventions non chirurgicales *Comorbidités *Niveau scolaire et/ou professionnel *Mode de vie
Données préopératoires (avant DCPT)	<ul style="list-style-type: none"> *<u>Données cliniques</u> : poids, taille, saturation, classe NYHA, autres signes fonctionnels *<u>Données échocardiographiques</u> : présence d'une VAV commune, fuite ou sténose de la (ou des) VAV, de la valve aortique et de la valve pulmonaire, FE VU, FR VU, estimations des PAPs, PAPm, taille des AP *<u>Données angiographiques</u> : PVC, PAP, Pcap, PAo, PTDVU, POGm, gradient transpulmonaire, RVP, fuite VAV, FE VU, fonction visuelle du VU, taille des AP, autres *<u>Données scanographiques</u> : taille des AP, surface de l'oreillette droite, autres *<u>Données de l'IRM</u> : FE VU, VTDVU, taille des AP, fuite VAV, surface de l'oreillette droite, autres *<u>Données électrocardiographiques</u> : rythme sinusal ou non, troubles du rythme auriculaire ou ventriculaire, antécédents de troubles du rythme, traitement anti-arythmique médicamenteux, interventionnel ou chirurgical
Données per et post-opératoires	<ul style="list-style-type: none"> *<u>Données chirurgicales</u> : date et lieu opératoires, âge, chirurgien, type de chirurgie, fenestration, SpO2 post-opératoire, geste associé, durée de CEC, clampage aortique, reperfusion, hypothermie, POD ou PVC en fin d'intervention, POGm, gradient transpulmonaire, événements marquants *<u>Données cliniques post-opératoires</u> : durée du drainage pleural et médiastinal, dialyse post-opératoire, troubles du rythme, troubles de conduction, durée du traitement inotrope, durée de la ventilation, complication neurologiques, complications infectieuses, complications respiratoires, autres complications, durée du séjour en réanimation, durée totale d'hospitalisation *<u>Traitement de sortie</u> : AVK, Aspirine, diurétiques, IEC, autres *<u>Données échographiques post-opératoires</u> : fuite ou obstacle VAV, de la valve aortique et de la valve pulmonaire, FE VU, FR VU, épanchement péricardique
Diagnostic d'entéropathie exsudative	<ul style="list-style-type: none"> *<u>Données cliniques</u> : signes fonctionnels d'appel, asthénie, stade NYHA, hépatomégalie, ascite, poids, taille, autres signes fonctionnels, délai des signes fonctionnels avec la chirurgie, antécédents de fermeture de fenestration, ou d'autre intervention entre la DCPT et le diagnostic d'entéropathie exsudative *<u>Données biologiques</u> : albuminémie, calcémie, lymphopénie, clairance de l'alpha 1 antitrypsine et délai avec la chirurgie *<u>Données électrocardiographiques</u> : troubles du rythme *<u>Données échocardiographiques</u> : FE VU, FR VU, fonction diastolique, débit cardiaque, fuite ou obstacle VAV, valve aortique et valve pulmonaire, autres *<u>Données angiographiques</u> : FE VU, fonction diastolique, débit cardiaque, fuite VAV, PVC, PAP, Pcap, PAo, POGm, PTDVU, RVP, taille des AP, autres *<u>Données scanographiques</u> : taille des AP, surface de l'oreillette droite, FE VU, autres *<u>Données de l'IRM</u> : FE VU, VTDVU, taille des AP, fuite VAV, surface de

	l'oreillette droite, autres
	* <u>Épreuve d'effort</u> : pic VO2, remarques
Prise en charge thérapeutique de l'entéropathie exsudative	* <u>Traitements médicamenteux</u> : diurétiques, IEC, digitaliques, corticoïdes systémiques, Budésonide, Sildénafil, Bosentan, albumine IV, immunoglobulines polyvalentes IV, PFC, Héparine calcique, autre HNF, HBPM, Aspirine, AVK, Octréotide, suppléments calciques, ralentisseurs du transit, antiarythmiques, autres traitements ou supplémentations
	* <u>Mesures diététiques</u> : régime pauvre en graisse, enrichi en TCM, enrichi en protéines, hyposodé, compliance au régime, nutrition parentérale
	* <u>Cathétérisme interventionnel</u> : fenestration, dilatation ou stenting d'un vaisseau sténosé, autre
	* <u>Gestes chirurgicaux</u> : transformation en DCPT, plastie valvulaire, plastie de AP, fenestration, pose de pacemaker (avec ou sans resynchronisation), autres
	* <u>Transplantation cardiaque</u> : date d'inscription sur liste de greffe, indication, date de greffe, évolution après la greffe, autres remarques
Évolution après diagnostic d'entéropathie exsudative	* <u>Évolution clinique</u> : diarrhées, œdèmes, ascite, hépatomégalie, asthénie, épanchements, poids maximal et minimal, stade NYHA, hospitalisations pour décompensation œdémato-ascitique, hospitalisations pour autre cause, décès, autres
	* <u>Évolution biologique</u> : albuminémie, protidémie, lymphocytes sanguins, immunoglobulines G sanguines, ionogramme sanguin, calcémie, urée et créatinine sanguines, cholestérolémie, clairance de l'alpha 1 antitrypsine

Annexe 5 : Exemples de traitements médicamenteux proposés dans la littérature en cas d'entéropathie exsudative dans les suites d'une réparation univentriculaire de type Fontan

	Nb de cas	Traitement	Posologie	Efficacité	Délai d'efficacité	Effets indésirables observés
CORTICOTHÉRAPIE						
<i>Gursu 2014 (Ankara)</i>	4	Budésonide	9 mg/j puis diminution à 3 mg/j	Amélioration symptomatique et normalisation de l'albuminémie (> 30 g/l) chez tous les patients	Albumine : délai médian 4 mois (1 à 9 mois)	Faciès Cushingoïde, candidose buccale
<i>Turner 2012 (Pittsburgh)</i>	8	Budésonide	3 à 12 mg/j	Amélioration symptomatique et de l'albuminémie au moins transitoire chez tous les patients (albuminémie > 30 g/l chez 6 patients), sevrage possible en corticoïdes chez 1 patient, diminution des besoins en perfusions d'albumine	Albumine : délai médian de 2,5 mois (1 à 11 mois)	Saignement gastro-intestinal récidivant à la reprise de la corticothérapie, syndrome Cushingoïde, syndrome anxieux
<i>John 2011 (Rochester)</i>	7	Budésonide	9 mg/j puis décroissance	Amélioration symptomatique subjective chez 4 patients, augmentation de l'albuminémie > 30 g/l chez 6 patients (normalisation chez 3 patients), rechute ou aggravation chez 5 patients	Albumine : 6 mois	Insuffisance surrénalienne, diabète cortico-induit, ostéoporose, syndrome Cushingoïde, retard de croissance
<i>Schumacher 2011 (Ann Arbor)</i>	10	Budésonide	3 mg x 3/j	Amélioration subjective des symptômes chez 8 patients, disparition des symptômes chez 6 patients, augmentation de l'albuminémie chez 9 patients (> 30 g/l chez 2 patients)	NC	Infections bactériennes sévères, syndrome Cushingoïde, saignement gastro-intestinal sévère nécessitant transfusion sanguine (aspect endoscopique de télangiectasies)
<i>Thacker 2010 (Philadelphia)</i>	9	Budésonide	<4ans : 6 mg/j >4ans : 9 mg/j puis décroissance	Amélioration subjective des symptômes et augmentation de l'albuminémie chez tous (> 30 g/l chez 8 patients) ; échec du sevrage des corticoïdes	Albumine : délai médian 4,3 mois (2 à 25 mois)	Infections, ostéoporose, syndrome Cushingoïde, exacerbation d'acné

	Nb de cas	Traitement	Posologie	Efficacité	Délai d'efficacité	Effets indésirables observés
<i>Therrien 1999 (Toronto)</i>	2	Prednisone	1 à 1,2 mg/kg/j	Amélioration symptomatique et normalisation de l'albuminémie (> 30 g/l)	Clinique : 7 à 11 jours ; Albumine : 11 jours à 2 mois	NC
<i>Mertens 1998 (étude internationale)</i>	16	Corticothérapie	NC	Disparition quasi-complète des symptômes chez 5 patients, amélioration subjective chez 7 patients		NC
<i>Rychik 1991 (Philadelphia)</i>	2	Corticothérapie IV et PO	2 mg/kg/j puis décroissance	Amélioration clinique et normalisation de l'albuminémie (> 30 g/l) chez tous	Clinique : 1 à 2 semaines ; Albumine : 2 à 4 semaines	NC
HÉPARINOTHÉRAPIE						
<i>Ryerson 2008 (Ann Arbor)</i>	17	HNF	NC	Amélioration symptomatique subjective chez 13 patients, rémission complète chez 3 patients	NC	Ostéopénie, fracture osseuse
<i>Kelly 1998 (Rochester)</i>	1	HNF	5000 UI/j	Amélioration symptomatique et normalisation de l'albuminémie (> 30 g/l)	Albumine : 6 mois	NC
<i>Donnelly 1997 (Ann Arbor)</i>	3	HNF	14250 UI/m ² /j (1 ^{er} patient) puis 5000 UI/m ² /j	Amélioration des symptômes et normalisation de l'albuminémie (> 30 g/l) chez tous	Clinique : 2 à 4 semaines ; Albumine : 4 à 5 semaines	Ostéoporose compliquée de fracture (pour posologie d'HNF élevée)
ANALOGUES DE LA SOMATOSTATINE						
<i>John 2011 (Rochester)</i>	3	Octréotide	10 à 20 mg/mois par voie IM	Amélioration clinique (diarrhées et œdèmes) et biologique chez tous (> 30 g/l chez 2 patients)	Clinique : 2 à 6 mois ; Albumine : 6 mois	Lithiase vésiculaire (arrêt du traitement chez ce patient)
<i>Bac 1995 (Rotterdam)</i>	1	Octréotide	100 µg x 2/j SC	Normalisation de l'albuminémie (> 40 g/l)	NC	NC
ANTIHYPERTENSEURS PULMONAIRES						
<i>Białkowski 2013 (Zabrze)</i>	1	Sildénafil	0,4 mg/kg x 3/j	Amélioration clinique	Clinique : 4 semaines	NC

	Nb de cas	Traitement	Posologie	Efficacité	Délai d'efficacité	Effets indésirables observés
<i>Reinhardt 2010 (Birmingham)</i>	3	Sildénafil	1 à 2 mg/kg x 3 à 4/j	Amélioration significative de l'albuminémie (> 30 g/l) et de l'α1AT chez tous	9, 68 et 120 jours	Pas d'effet indésirable significatif
<i>Ovaert 2009 (Brussels)</i>	3	Bosentan	Doses adaptées au poids et à l'âge	Amélioration chez 1 patient avec sevrage possible de la corticothérapie après un an ; pas d'effet chez le deuxième patient ; exclusion du troisième patient pour arrêt du traitement après 2 semaines	NC	Arrêt du traitement par le troisième patient pour prise de poids et œdèmes (lien de causalité avec le traitement peu probable)
<i>Uzun 2006 (Cardiff)</i>	1	Sildénafil	1 mg/kg x 3/j (max. 1,5 mg/kg x 4/j)	Disparition des œdèmes, normalisation de l'albuminémie (> 30 g/l), normalisation de la clairance de l'alpha1 antitrypsine	Albumine : 3 semaines, α1AT : 6 semaines	Aucun
IMMUNOGLOBULINES POLYVALENTES						
<i>Zaupper 2011 (Skejby)</i>	4	IGIV	1 g/kg/mois à l'initiation du traitement (jusqu'à 1,4 g/kg/injection)	Disparition des symptômes avec normalisation de l'albuminémie chez tous, normalisation des IgG chez 2 patients	Clinique : 7 à 27 jours ; Albumine : 1 à 43 jours	Nausées, vomissements, fatigue, céphalées
RALENTISSEURS DU TRANSIT						
<i>Windram 2010 (Birmingham)</i>	1	Lopéramide	2 mg x 4/j	Amélioration symptomatique avec disparition des diarrhées, normalisation de l'albuminémie (> 30 g/l)	Albumine : 10 mois	NC
ANTI-ALDOSTÉRONE						
<i>Ringel 2003 (Baltimore)</i>	3	Spironolactone à fortes doses	NC	Amélioration transitoire chez 1 patient (en attente de TC), normalisation de l'albuminémie (> 30 g/l) chez 2 patients	NC	NC
α1AT clairance de l'alpha 1 antitrypsine fécale, HNF héparine non fractionnée, IGIV immunoglobulines polyvalentes par voie intraveineuse, IgG immunoglobulines G, NC non connu, TC transplantation cardiaque						

Annexe 6 : Entéropathie exsudative et transplantation cardiaque

		Nb de pts avec EE	Période étudiée (durée de suivi)	Efficacité sur l'entéropathie exsudative	Délai de guérison
<i>Michielon (Europe + USA)</i>	2014	14 pts sur 61 greffés	1991 – 2011 (\bar{m} 5,6 ± 4,5 ans ; de 1 à 21,2 ans)	<ul style="list-style-type: none"> • 35,7% de décès intrahospitalier en cas d'EE (vs 12,7% en l'absence d'EE, $p=0,028$) • 77,7% de guérison parmi les survivants (n=7/9) • survie à 5 ans de 46,3 ± 14,4% en cas d'EE (vs 84,3 ± 5,5% en l'absence d'EE, $p=0,0147$) 	NC
<i>Backer (Chicago)</i>	2013	15 pts sur 22 greffés pour Fontan défaillant	1990 – 2012 (NC)	<ul style="list-style-type: none"> • 26,7% de décès intrahospitalier (n=4) • 100% de guérison chez les survivants précoces (n=11/11) • 1 décès tardif (4,6 ans après TC) pour rejet 	NC
<i>Kanter (Atlanta)</i>	2011	12 pts sur 27 greffés pour Fontan défaillant	1988 – 2002 (\bar{m} 6,7 ± 5,2 ans)	<ul style="list-style-type: none"> • 17% de décès tardifs moins de 6 mois après TC (n=2/12) • 100% de guérison parmi les survivants (n=10/10) • survie à 1 an de 83% (identique aux patients avec Fontan sans EE) 	NC
<i>Griffiths (Boston)</i>	2009	8 pts (et 5 bronchites plastiques) sur 34 pts évalués pour TC	1994 – 2008 (\bar{m} 4,6 ± 4,2 ans)	<ul style="list-style-type: none"> • 2 décès avant TC et 1 décès après TC • survie à 1 an de 56,2% dans le groupe avec EE ou bronchite plastique ou œdèmes réfractaires et fonction ventriculaire préservée (vs 88,9% dans le groupe avec ventricule défaillant, $p=0,042$) 	–
<i>Bernstein (USA)</i>	2006	34 pts sur 97 greffés pour Fontan défaillant	1993 – 2001 (NC)	<ul style="list-style-type: none"> • 9 décès avant TC, 24% (n=6) de décès précoces post-opératoires • 100% de guérison chez les survivants précoces (n=19/19) • pas de différence significative de survie après greffe 	NC
<i>Gamba (Bergamo)</i>	2004	7 pts sur 14 greffés pour Fontan défaillant	1990 – 2002 (\bar{m} 5,4 ± 3,5 ans)	<ul style="list-style-type: none"> • 1 décès précoce, 1 décès tardif (rejet chronique) • 100% de guérison parmi les survivants précoces 	10 mois (\bar{m} 6 à 18 mois)
<i>Branccaccio (Rome)</i>	2003	1 patient (case report)	1985 – 2000 (5 ans après TC)	<ul style="list-style-type: none"> • Amélioration biologique (persistance de signes cliniques d'EE) puis rechute à 2 ans • Guérison après héparine sous-cutanée et NP exclusive pendant 16 mois 	3,5 ans
<i>Holmgren (Göteborg)</i>	2001	1 patient (case report)	1994 – 2000 (2 ans après TC)	<ul style="list-style-type: none"> • Normalisation en post-opératoire immédiat, puis rechute concomitante à l'élévation des pressions veineuses systémiques • Guérison après diurétiques à forte dose 	3 mois

EE entéropathie exsudative, \bar{m} moyenne, Nb nombre, NC non connu, NP nutrition parentérale, pts patients, TC transplantation cardiaque

Annexe 7 : Classification fonctionnelle de la New York Heart Association (NYHA) de l'insuffisance cardiaque

Stade I : Pas de symptôme, pas de limitation de l'activité physique

Stade II : Symptômes pour des efforts importants, réduction modérée de l'activité physique

Stade III : Symptômes à l'effort, avec réduction marquée de l'activité physique

Stade IV : Symptômes au repos, limitation sévère de l'activité physique

Auteur : BONNET Mathilde

Date de Soutenance : Lundi 2 février 2015

Titre de la Thèse : ENTÉROPATHIE EXSUDATIVE APRÈS INTERVENTION DE FONTAN

Thèse de Médecine – Lille 2015 – DES de Pédiatrie

Cadre de classement : Pédiatrie – Cardiopédiatrie – Gastropédiatrie

Mots – clés : entéropathie exsudative, hypoalbuminémie, ventricule unique, Fontan, dérivation cavopulmonaire totale, corticothérapie, Héparine, Octréotide, transplantation cardiaque

Résumé :

Contexte : L'entéropathie exsudative (EE), complication rare de la chirurgie de Fontan, est à l'origine d'une mortalité et d'une morbidité importantes.

Méthode : Une étude descriptive rétrospective a été menée dans seize centres français et a inclus les patients chez qui était diagnostiquée une EE entre mars 1988 et novembre 2014 dans les suites d'une chirurgie de Fontan.

Résultats : Trente-cinq patients étaient inclus. L'âge médian au diagnostic était de 9,7 ans [2,6 – 41,5], avec un délai médian de 3,6 ans [0,3 – 28,4] après la chirurgie de Fontan. Le ventricule unique était majoritairement de type gauche (51%, n=18). Le montage chirurgical initial consistait en un tube extracardiaque chez 21 patients (60%), une anastomose atrio-pulmonaire chez 7 patients (20%), une dérivation cavopulmonaire totale avec tube intracardiaque chez 5 patients (14%), et une anastomose atrio-ventriculaire chez 2 patients (6%); 7 montages (20%) étaient fenestrés. La corticothérapie systémique, le Budésonide et l'Héparine calcique étaient les traitements médicamenteux montrant la plus grande efficacité. La nutrition parentérale n'était instaurée que dans les cas sévères et réfractaires aux autres thérapeutiques. La greffe cardiaque était proposée chez 8 patients (23%), dont 5 (14%) étaient effectivement greffés. Trois des patients greffés décédaient au cours du suivi (un décès précoce et deux décès tardifs), un seul guérissait de son EE et un autre avait une normalisation transitoire de son albuminémie mais décédait tardivement après la fin de la période de suivi. Huit patients (23%) décédaient dans notre cohorte à un âge médian de 18,5 ans [3,7 – 32,4] et un délai médian avec le diagnostic d'EE de 6,9 ans [0,6 – 21,7]. La survie à 5 et 10 ans était respectivement estimée à 89,7% (IC95% : ±11,3%) et 68,7% (IC95% : ±22,7%) pour une durée médiane de suivi de 4,5 ans [0,5 – 21,7]. Au dernier suivi, sept patients (20%) étaient considérés comme guéris.

Conclusion : Malgré une amélioration de la survie, les traitements de l'EE demeurent lourds et rarement spectaculaires. L'intérêt grandissant porté à cette complication permettra sans doute d'en améliorer encore le pronostic vital et fonctionnel dans les années à venir.

Composition du Jury :

Président du jury : Monsieur le Professeur Frédéric GOTTRAND

Assesseurs : Monsieur le Docteur Francis JUTHIER (MCU – PH)

Madame le Docteur Sophie LUCIDARME – ROSSI

Madame le Docteur Daniela LAUX

Directeur : Monsieur le Professeur François GODART