



UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG
Année : 2022

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Conséquences hépatiques des dérivations cavo-pulmonaire totales
(chirurgie de Fontan) chez les patients porteurs d'une cardiopathie
congénitale complexe : étude observationnelle au CHU de Lille.**

Présentée et soutenue publiquement le 23 septembre 2022 à 16h00
au Pôle Formation
par **Louise BOCCARD**

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Sébastien DHARANCY.

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Frédéric GOTTRAND.

Monsieur le Docteur Guy VAKSMANN.

Directrice de thèse :

Madame la Docteur Valérie CANVA.

AVERTISSEMENT

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

ABREVIATIONS

FALD : Fontan Associated Liver Disease

kPa : kiloPascal

ECG : électrocardiogramme

ETT : Echographie trans thoracique

IRM : Imagerie par résonance magnétique

GGT : Gamma Glutamyl Transférases

NFS : numération formule sanguine

CHC : carcinome hépato cellulaire

AFP : alpha foeto protéine

TP : taux de prothrombine

PBH : ponction biopsie hépatique

A2M : alpha 2 macroglobuline

HTP : hypertension portale

HNR : hyperplasie nodulaire régénérative

HNF : hyperplasie nodulaire focale

TABLE DES MATIERES

RESUME	6
INTRODUCTION	8
MATERIEL ET METHODES	14
Population	14
Données recueillies	14
Analyses statistiques	15
RESULTATS	17
Caractéristiques de la population étudiée	17
Description des résultats des examens d'imagerie et des tests invasifs et non invasifs d'évaluation de la fibrose	20
Facteurs de risque de développement d'une atteinte hépatique	23
Données biologiques des patients avec Fibroscan® supérieur à 21 kPa	25
DISCUSSION	27
Fréquence de l'atteinte hépatique	27
Analyse des facteurs de risque d'atteinte hépatique	29
Forces et limites de l'étude	33
Proposition de protocole de suivi adapté à la population étudiée	34
CONCLUSION	39
REFERENCES	40

RESUME

Introduction : Depuis les années 1970, la chirurgie de Fontan ou dérivation cavo-pulmonaire totale est la prise en charge chirurgicale de référence des patients avec une cardiopathie congénitale complexe à type de ventricule unique. Cette chirurgie n'est pas sans conséquence avec de nombreuses complications cardiaques et extra cardiaques. La principale complication extra cardiaque est l'atteinte hépatique ou FALD (Fontan Associated Liver Disease). L'amélioration des techniques chirurgicales au cours du temps a permis d'atteindre une survie à 10 ans de l'ordre de 90% s'associant à une augmentation des cas de FALD. La ponction biopsie hépatique reste l'examen de référence pour la mesure de l'atteinte hépatique mais il existe également des données sur l'évaluation de la fibrose hépatique sévère par méthode non invasive (Fibroscan®) avec un seuil de 21 kPa identifié dans cette population.

Matériel et méthodes : Notre étude est observationnelle, rétrospective, monocentrique. Tous les patients (enfants et adultes) suivis au CHU de Lille dans les services de cardiologie et d'hépatologie ou en cabinet de ville pour une cardiopathie congénitale complexe ayant bénéficié d'une chirurgie de Fontan ont été inclus soit 128 patients. Nous avons recueilli les données de leur suivi cardiologique (ECG, ETT, IRM cardiaque, tests d'effort, cathétérisme cardiaque) et hépatologique (bilans biologiques, imageries abdominales, évaluation de la fibrose par Fibroscan® ou Fibrotest®) afin d'évaluer les conséquences hépatiques après chirurgie de Fontan et leurs facteurs de risque.

Résultats : Notre population est composée de 61% d'hommes, d'âge moyen 23,8 ans (6 à 54 ans), ayant bénéficié en moyenne de 3 interventions chirurgicales au cours de leur vie. Soixante-neuf pourcents des ventricules uniques sont de type gauche, 82%

des chirurgies sont par tube extra cardiaque. Trois patients étaient décédés au moment du recueil de données. Quinze patients (11,7%) n'ont jamais eu de suivi par un hépatologue. Chez les 113 autres patients, 99 ont bénéficié d'un Fibroscan® et 94 d'une échographie abdominale. On observe que 36 d'entre eux ont un Fibroscan® supérieur à 21 kPa (28,12%) et 26 ont des signes de dysmorphie hépatique en échographie (20,3%). Aucun facteur de risque ne ressort comme significatif dans notre étude en dehors du nombre de chirurgies cardiaques. Le rythme sinusal semble quant à lui être un facteur protecteur.

Conclusion : Plus d'un quart des patients de notre cohorte développe une atteinte hépatique dans les suites de leur chirurgie de Fontan avec des atteintes sévères chez certains d'entre eux, confirmant la nécessité d'un suivi hépatologique rapproché chez ces patients.

INTRODUCTION

La chirurgie de dérivation cavo-pulmonaire totale ou chirurgie de Fontan est la prise en charge proposée depuis les années 1970 pour le traitement des cardiopathies congénitales complexes avec un seul ventricule fonctionnel. Cette pathologie touche environ 1 nouveau-né sur 3000 naissances et était systématiquement mortelle il y a 50 ans.

Plusieurs types de malformations cardiaques rares sont responsables d'un ventricule unique fonctionnel. Il existe 3 types de ventricule unique : le vrai à double entrée, l'hypoplasie d'un des deux ventricules et la présence de 2 ventricules mais avec une large communication ou une atrésie des valves atrio-ventriculaires. Ces ventricules uniques peuvent être associés à d'autres anomalies anatomiques comme des anomalies du retour veineux systémique ou pulmonaire.

Pour rappel, la circulation sanguine normale est faite d'une circulation veineuse, désoxygénée dans le cœur droit et d'une circulation artérielle oxygénée dans le cœur gauche. En effet, le retour veineux systémique de sang désoxygéné se fait via les veines caves inférieure et supérieure dans l'oreillette droite qui se déverse dans le ventricule droit pour ensuite être dirigé dans la circulation pulmonaire via les artères pulmonaires où il est réoxygéné. Il est ensuite transmis au cœur gauche via les veines pulmonaires dans l'oreillette gauche puis le ventricule gauche pour enfin être distribué aux différents organes par l'aorte et ses branches. (1)

Dans les cardiopathies congénitales complexes avec ventricule unique, c'est le ventricule unique qui génère à la fois le débit sanguin systémique et pulmonaire avec un sang qui est donc mélangé de sang veineux désoxygéné et de sang artériel

oxygéné responsable d'une cyanose et d'une surcharge volumétrique du ventricule unique (Figure 1) (2).

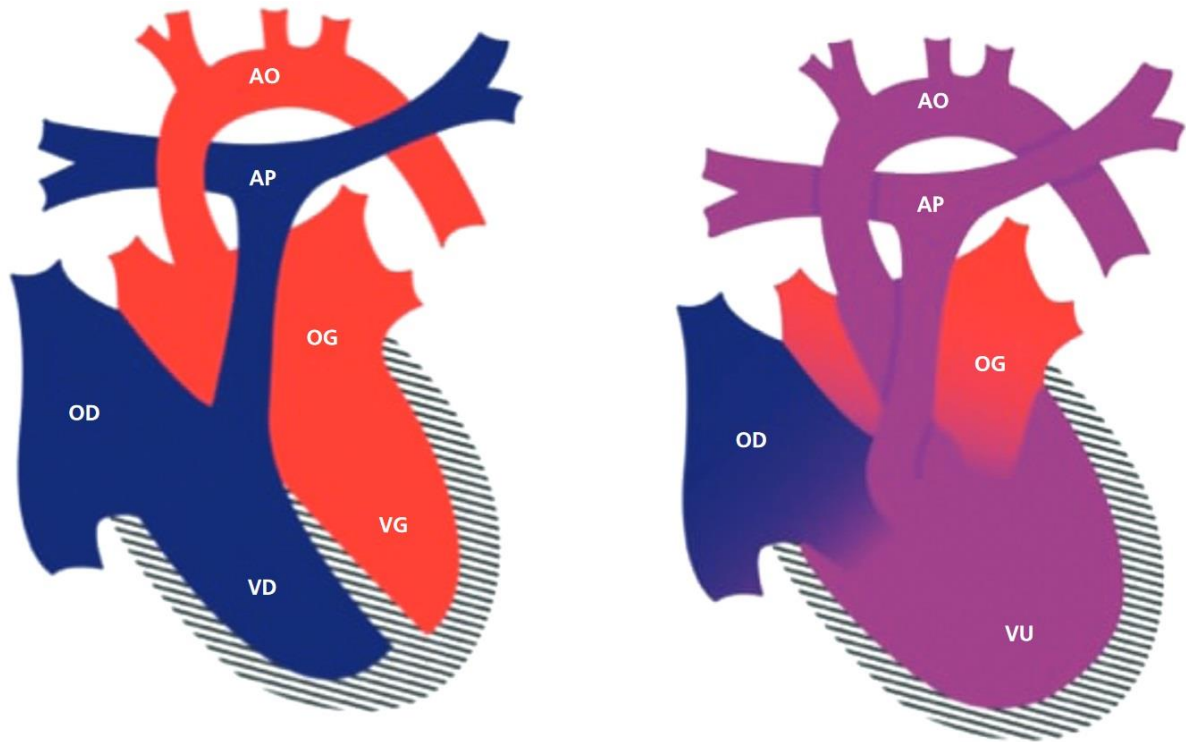


Figure 1 : Circulation sanguine normale (à gauche) et dans un cœur uni ventriculaire (à droite). Ao = aorte, AP = artères pulmonaires, OD = oreillette droite, OG = oreillette gauche, VD = ventricule droite, VG = ventricule gauche, VU = ventricule unique. (2)

Le principe de la chirurgie de dérivation cavo-pulmonaire totale est de dériver le retour veineux systémique des veines caves inférieure et supérieure directement dans les artères pulmonaires sans passer par le ventricule unique pour corriger la cyanose liée au sang mélangé et diminuer la surcharge volumétrique du ventricule unique. Cette chirurgie se fait habituellement en 2 temps avec, lors de la première année de vie, une anastomose entre la veine cave supérieure et l'artère pulmonaire droite. Puis cette chirurgie est totalisée dans les années suivantes avec réalisation d'une anastomose entre la veine cave inférieure et l'artère pulmonaire gauche.

Les techniques chirurgicales se sont développées depuis les années 1970 avec, en 1987, l'utilisation d'un tunnel intra atriale puis, en 1988, la mise en place du tube extra cardiaque, technique principalement utilisée de nos jours car pourvoyeuse de moins de complications per et post opératoires (Figures 2 & 3) (3).

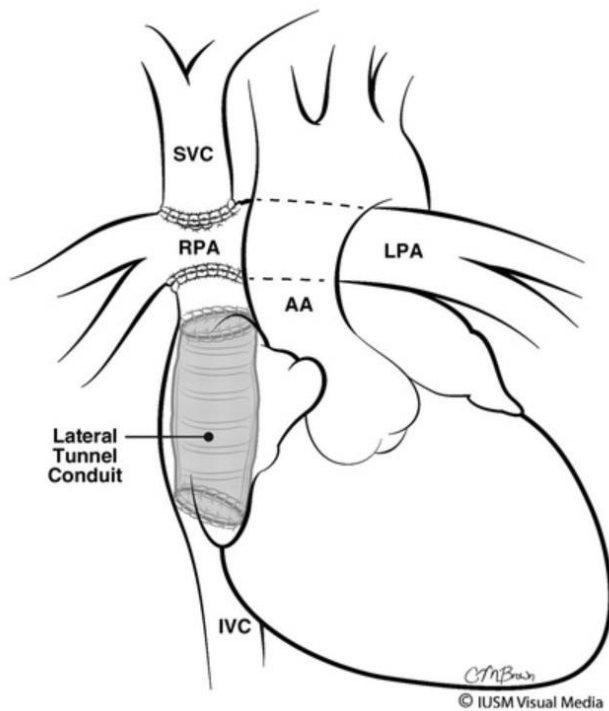


Figure 2 : chirurgie de dérivation cavo-pulmonaire totale par tunnel intra atriale. SVC = veine cave supérieure, IVC = veine cave inférieure, RPA = artère pulmonaire droite, LPA = artère pulmonaire gauche, AA = aorte ascendante. (3)

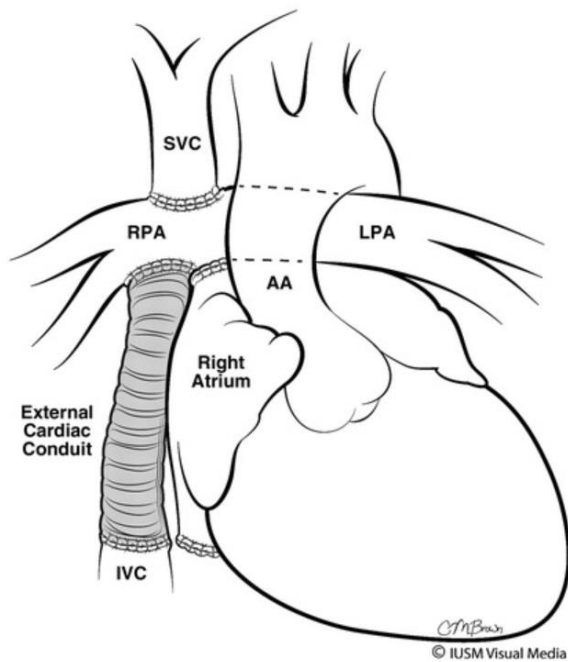


Figure 3 : Chirurgie de dérivation cavo-pulmonaire totale par tube extra cardiaque. SVC = veine cave supérieure, IVC = veine cave inférieure, RPA = artère pulmonaire droite, LPA = artère pulmonaire gauche, AA = aorte ascendante. (3)

La circulation entre le système cave et les artères pulmonaires est alors passive, non pulsée et dépend du gradient de pression trans-pulmonaire nécessitant une pression artérielle pulmonaire moyenne basse et une pression veineuse centrale augmentée.

Il en résulte une congestion cave et un bas débit cardiaque chronique par diminution du retour veineux pulmonaire responsable des complications à long terme.

Il existe des complications cardiaques avec des dysfonctions du montage chirurgical, des insuffisances valvulaires, des maladies thrombo-emboliques, des troubles du rythme et une insuffisance cardiaque (en particulier diastolique) mais aussi des complications extra-cardiaques avec notamment l'entéropathie exsudative, la bronchite plastique, l'atteinte rénale et l'atteinte hépatique (4).

La principale complication extra-cardiaque est l'atteinte hépatique ou FALD (Fontan Associated Liver Disease) (5-8)

Les mécanismes physiopathologiques de cette atteinte hépatique sont multiples avec, dès la naissance, une hypoxémie chronique liée à la cardiopathie congénitale. Pendant les chirurgies (en général nombreuses), il existe des troubles hémodynamiques importants affectant le foie ainsi qu'un syndrome d'ischémie reperfusion. Enfin, après la chirurgie de totalisation, l'augmentation de la pression veineuse centrale et la baisse du débit cardiaque induisent une diminution du débit sanguin portal insuffisamment compensée par l'artérialisation hépatique responsable d'une diminution de la perfusion hépatique (9). Ceci se traduit en anatomopathologie par l'apparition d'une dilatation sinusoïdale et d'une fibrose péri sinusoïdale de topographie centro-lobulaire (10).

L'amélioration de la prise en charge cardiologique de ces patients avec, notamment, l'amélioration des techniques chirurgicales a permis une diminution de la mortalité, avec une survie à 10 ans d'environ 90%, permettant à ces patients d'atteindre l'âge adulte. On observe en conséquence une augmentation de l'incidence des cas de FALD (11). Cette entité est décrite pour la première fois dans les années 1980 et les premières publications apparaissent dans les années 2000.

Cependant, cette pathologie reste peu connue, et les données pour améliorer le suivi et la prise en charge de ces hépatopathies sont insuffisantes. En effet, il n'y a pour le moment aucun facteur de risque clairement identifié comme étant pourvoyeur de développer une atteinte hépatique dans les suites d'une chirurgie de Fontan, même si l'importance de l'augmentation de la pression veineuse centrale (12) et le temps après la chirurgie semblent se démarquer.

Or, cette atteinte hépatique peut être sévère et affecte, lorsqu'elle survient, le pronostic de ces patients. Il est donc fondamental de les suivre d'un point de vue hépatologique avec évaluation régulière de la fibrose (13). Bien que la ponction biopsie hépatique reste l'examen de référence, celle-ci est invasive et à haut risque de complications chez ces patients au vu de leur montage chirurgical et de la prise quasi systématique d'anticoagulants. Il est donc possible et utile de recourir à une méthode non invasive de mesure de l'élasticité hépatique, immédiate et quantitative telle que le Fibroscan®. En effet, celui-ci a été identifié comme une excellente méthode pour le diagnostic de la fibrose sévère avec une valeur seuil de 21 kPa proposée pour la population étudiée. Cette valeur seuil est supérieure aux valeurs habituellement utilisées (fibrose F3 entre 9 et 10 kPa pour la NASH, l'alcool et les hépatites virales B et C et entre 12 et 13 kPa pour la cirrhose F4) et ce du fait de la congestion veineuse secondaire à la chirurgie (14).

Le premier objectif de cette étude est d'évaluer la nature et la fréquence de l'atteinte hépatique développée au cours du temps chez les patients ayant bénéficié d'une chirurgie de Fontan.

Le deuxième objectif est d'essayer de mettre en évidence des facteurs de risque de développement de fibrose sévère afin d'améliorer la surveillance de ces patients.

MATERIEL ET METHODES

Population

Notre étude est observationnelle, mono centrique, rétrospective.

En effet, nous avons étudié les données de tous les patients enfants et adultes (128 patients) suivis au CHU de Lille dans les services de cardiologie et hépatologie ou en cabinet de ville, dans les suites d'une chirurgie de Fontan ayant eu lieu entre 1984 et 2019 pour une cardiopathie congénitale complexe à type de ventricule unique. Six patients porteurs d'un cœur uni ventriculaire n'ont pas été inclus car leur montage chirurgical n'est pas connu ou n'est pas une dérivation cavo-pulmonaire totale.

Données recueillies

Nous avons recueilli pour l'ensemble des patients, dans une base de données sécurisée, les données démographiques, le type de ventricule unique (droit, gauche ou indéterminé), le nombre de chirurgies cardiaques, l'année de la totalisation de la dérivation cavo-pulmonaire, le type de chirurgie, les données biologiques, électrocardiographiques, les résultats des échographies cardiaques, des cathétérismes cardiaques, des IRM cardiaques et des épreuves d'efforts.

Le type de cardiopathie initiale est également recueilli mais non inclus dans les analyses statistiques car les malformations sont nombreuses et souvent associées les unes aux autres. Il s'agit principalement de ventricules uniques vrais, d'atrésies tricuspides, de sténoses ou atrésies pulmonaires, de sténoses ou atrésies mitrales, d'atrésies aortiques ou coarctation de l'aorte, de communications inter ventriculaires, de ventricules droits à double issue, de ventricules superposés, de canal atrio-ventriculaire, d'hypoplasies du ventricule droit ou gauche. Elles peuvent être associées

à d'autres anomalies comme des cœurs en dextrocardie, des transpositions ou malpositions des gros vaisseaux.

Puis nous avons recueilli les données de leur suivi hépatologique avec examen clinique, bilan biologique, Fibroscan®, Fibrotest® (index estimatif de fibrose hépatique établi d'après les valeurs de dosages sanguins de 5 paramètres (alpha 2 macroglobuline, haptoglobine, apolipoprotéine A1, bilirubine et GGT) et en fonction de l'âge et du sexe du patient), imagerie abdominale (échographie le plus souvent ou scanner ou IRM), les biopsies hépatiques quand elles étaient réalisées et la fibroscopie oeso-gastroduodénale.

Sont également recueillis dans cette base de données les autres facteurs pourvoyeurs d'hépatopathies à savoir le syndrome métabolique, la consommation chronique d'alcool et les infections virales par les virus des hépatites B ou C afin d'éliminer tout facteur confondant.

Analyses statistiques

Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel R (version 4.1). Tous les tests statistiques étaient bilatéraux avec un risque de première espèce de 5%.

Les variables qualitatives ont été décrites par les effectifs et pourcentages. Les variables quantitatives ont été décrites par la moyenne et l'écart type en cas de distribution gaussienne, ou par la médiane et l'interquartile (i.e. 25ième et 75ième percentiles) dans le cas contraire. La normalité des distributions a été testée par un test de Shapiro-Wilk et vérifiée graphiquement par des histogrammes.

La recherche de facteurs de risque associés à l'atteinte hépatique a été réalisée par des régressions logistiques avec un ajustement sur le délai depuis la chirurgie. L'odds-

ratio et son intervalle de confiance à 95% ont été estimés pour chaque variable comme taille d'effet. Pour les variables continues, l'hypothèse de log-linéarité a été vérifiée à l'aide de splines cubiques.

RESULTATS

Caractéristiques de la population étudiée

Les caractéristiques de la population sont résumées dans le tableau 1. Celle-ci regroupe 128 patients d'âge moyen 23,8 ans (6 à 54 ans), 45 patients ont 18 ans ou moins (35,1%), 61% sont de sexe masculin.

Ils ont tous bénéficié d'une chirurgie de Fontan entre 1984 et 2019. L'âge moyen lors de la chirurgie de totalisation est de 7,4 ans. Le délai moyen entre la totalisation et la réalisation du Fibroscan® pris en compte dans l'étude est de 15 ans.

Au moment du recueil, 3 patients étaient décédés : le premier d'un AVC massif, le deuxième d'une cirrhose terminale compliquée d'un CHC, d'épisodes répétés d'encéphalopathie hépatique et d'hémorragies digestives et le troisième de cause inconnue.

Les patients ont eu en moyenne 3 interventions chirurgicales depuis leur naissance. La plupart des ventricules uniques sont des ventricules uniques de type gauche (n=87 soit 69%). Le type de chirurgie majoritaire est la dérivation cavo-pulmonaire totale par mise en place d'un tube extra cardiaque (n=106 soit 82,8%).

Dix-neuf patients (14,8%) ont eu au cours de leur suivi des troubles du rythme cardiaque nécessitant l'implantation d'un pacemaker ou d'un défibrillateur. Onze patients (8,6%) ont une insuffisance cardiaque (définie par une fraction d'éjection du ventricule unique en échographie cardiaque inférieure à 50% et des signes fonctionnels à type de dyspnée principalement).

Trois patients (2,3%) sont suivis pour une entéropathie exsudative. Son mécanisme physiopathologique est multifactoriel mais principalement expliqué par une fuite lymphatique par des lymphangiectasies secondaires à un obstacle lymphatique. En effet, l'augmentation de la pression veineuse centrale et la diminution du débit cardiaque entraînent une congestion lymphatique intestinale par défaut de drainage et une augmentation des résistances vasculaires mésentériques responsable d'une mauvaise perfusion intestinale (15).

Pour ce qui est des facteurs confondants pouvant être à l'origine d'une atteinte hépatique : l'IMC moyen est de 21,1 kg/m², aucun patient ne présente de consommation chronique d'alcool, aucun n'est suivi pour une hépatite B chronique et un seul est suivi pour une hépatite C chronique.

	N(%)	Moyenne (sd)	Médiane [Q1-Q3]	[Min-Max]
Age		23,84 (11,04)	22 [15-31]	[6-54]
Survie				
- Décédés	3 (%)			
- Vivants	125 (%)			
Sexe				
- Masculin	78 (60,94%)			
- Féminin	50 (39,06%)			
IMC		21,15 (4,91)	20,30 [17,7 – 23,3]	[12,6- 35,7]
Type de ventricule unique				
- Droit	39 (30,95%)			
- Gauche	87 (69,05%)			
- Indéterminé	2 (%)			
Nombre de chirurgies		3,02 (1,21)	3 [2-4]	[1-8]
Type de Fontan				
- Connection atrio-pulmonaire	2 (1,56%)			
- Tunnel intra atrial	12 (9,37%)			
- Tube extra cardiaque	106 (82,8%)			
- Indéterminé	8 (6,25%)			
Age lors de la totalisation		7,4	4 [2-7]	[1-38]
Rythme cardiaque				
- Sinusal	113 (88,28%)			
- Non	15 (11,72%)			
Pacemaker	16 (12,5%)			
Défibrillateur	3 (2,34%)			
Insuffisance cardiaque	11 (8,59%)			
Entéropathie exsudative	3 (2,34%)			
Hépatites virales				
- VHB	0			
- VHC	1 (1,12%)			
Délai entre chirurgie et Fibroscan®		15 (7,55)	14 [9-20,75]	[1-36]

Tableau 1 : caractéristiques de la population étudiée.

Description des résultats des examens d'imagerie et des tests invasifs et non invasifs d'évaluation de la fibrose

Sur les 128 patients, 15 (11,7%) n'ont jamais eu de suivi par un hépatologue.

Chez les 113 (88,3%) autres patients, 99 (87,6%) ont eu au moins un Fibroscan® et 58 (51,3%) ont bénéficié d'un Fibrotest®. Quatorze patients (12,4%) sont suivis en hépatologie mais n'ont jamais eu de Fibroscan® car un est décédé en 2018, 6 sont des enfants de moins de 18 ans, 3 ont des cirrhoses prouvées sur d'autres examens et 4 car l'hépatologue ne l'a pas réalisé en l'absence de protocole de suivi strict.

L'imagerie hépatique la plus souvent réalisée est l'échographie abdominale, réalisée chez 94 patients (73,4%). Celle-ci est en général complétée par un scanner ou une IRM hépatique en cas de doute sur certaines lésions ou en cas de mauvaise échogénicité. Dans ce contexte, 12 patients (9,4%) ont bénéficié d'un scanner abdominal et 9 (7%) d'une IRM hépatique.

Cinq patients seulement (3,9%) ont bénéficié d'une ponction biopsie hépatique. En effet, les PBH ne sont réalisées qu'en cas de doute diagnostique sur l'atteinte hépatique ou en cas de doute sur la nature de certains nodules. La réalisation d'une biopsie hépatique est rendue plus complexe du fait du montage chirurgical. De plus les patients sont très fréquemment sous anticoagulation curative du fait de leur cardiopathie rendant le geste encore plus à risque de complications.

Quatorze patients (10,9%) ont réalisé une fibroscopie oeso-gastroduodénale au cours de leur suivi avec des signes d'hypertension portale (gastropathie d'hypertension portale ou varices œsophagiennes) chez 11 d'entre eux (78,6%).

Les résultats de ces différents examens sont résumés dans le tableau 2.

On remarque que sur les 128 patients, 36 patients (28,12%) ont un Fibroscan® supérieur à 21 kPa et 26 patients (20,3%) ont une dysmorphie hépatique en échographie.

Cinquante-huit patients (45,3%) seulement ont bénéficié d'un Fibrotest®. En effet, celui-ci est rarement réalisé dans la population pédiatrique, qui représente tout de même 35,1% de notre cohorte. Vingt et un patients ont un Fibrotest® F3 ou F4 (16,4%). Chez ces 21 patients, 8 (38,1%) seulement ont un Fibroscan® supérieur à 21 kPa, remettant en question la fiabilité de ce test dans la population étudiée. En effet, aucune donnée n'est disponible à ce jour quant à l'utilisation de ce dernier chez ces patients. Ce test étant basé sur les résultats de 5 marqueurs biologiques, il peut varier indépendamment de la fibrose. L'alpha2 macroglobuline (A2M) et la bilirubine totale augmentent en cas de fibrose hépatique mais l'A2M augmente également lors d'une inflammation et la bilirubine totale peut être augmentée lors d'une hémolyse ou un syndrome de Gilbert. Par ailleurs, l'haptoglobine, l'apolipoprotéine A1 et les GGT diminuent en cas de fibrose mais l'haptoglobine diminue également en cas d'inflammation ou d'hémolyse par exemple.

Cinq patients (3,9%) seulement ont bénéficié d'une ponction biopsie hépatique, retrouvant une fibrose F4 chez 3 d'entre eux et un CHC chez un patient.

	N (%)	Nombre de patients ayant bénéficié de l'examen
Fibroscan® > 21 kPa	36 (28,12%)	99
Fibrotest® F3 ou F4	21 (16,4 %)	58
Echographie abdominale		94
- Dysmorphie	26 (20,3%)	
- Hépatomégalie	27 (21,09%)	
- Ascite	9 (7%)	
- Nodules	7 (5,46%)	
Scanner abdominal		12
- Dysmorphie	7 (5,46%)	
- Signes d'HTP	5 (3,9%)	
- Ascite	2 (1,56%)	
- Nodules	4 (3,1%)	
- CHC	1 (0,78%)	
IRM hépatique		9
- Dysmorphie	7 (5,46%)	
- Signes d'HTP	3 (2,34%)	
- HNR	1 (0,78%)	
- HNF	3 (2,34%)	
- CHC	1 (0,78%)	
FOGD : hypertension portale	11 (8,59%)	14
PBH		5
Fibrose		
- F1	1 (0,78%)	
- F2	0	
- F3	1 (0,78%)	
- F4	3 (2,34%)	
CHC	1 (0,78%)	
HNR	1 (0,78%)	
HNF	2 (1,56%)	

Tableau 2 : Résultats des examens d'imagerie hépatique ou tests invasifs et non invasifs d'évaluation de la fibrose.

Facteurs de risque de développement d'une atteinte hépatique

L'analyse des facteurs de risque associés à un Fibroscan® supérieur à 21kPa est détaillée dans le tableau 3. Nous avons 29 données manquantes sur le Fibroscan®, ces patients ne sont pas inclus dans les modèles statistiques.

On remarque que dans le groupe Fibroscan® supérieur à 21 kPa, il y a 61% d'hommes, 78% des ventricules uniques sont des ventricules uniques de type gauche, les patients ont en moyenne 3,6 chirurgies cardiaques au cours de leur vie.

Pour ce qui est des données des cathétérismes cardiaques, celles-ci sont peu analysables car peu de patients bénéficient d'un cathétérisme en routine. En effet, celui-ci est surtout réalisé en cas de dysfonction du Fontan ou s'il y a un cathétérisme interventionnel à envisager. On remarque cependant que les pressions artérielles pulmonaires moyennes et pression de veine cave inférieure semblent supérieures dans le groupe Fibroscan® supérieur 21 kPa.

Par ailleurs, les données des échographies trans-thoraciques et des tests d'effort sont similaires dans les 2 groupes.

Au seuil de 0,05 dans notre étude, les seuls facteurs de risque significatifs de développement d'une atteinte hépatique sont le nombre de chirurgies cardiaques (OR= 1,96, $p = 0,002$) et le fait d'avoir un rythme sinusal semble protecteur (OR= 0,08, $p=0,023$). Les résultats présentés ayant été ajusté sur le délai depuis la chirurgie afin de s'affranchir d'un effet temps depuis la chirurgie.

	Fibroscan® ≤ 21 kPa (n=63)	Fibroscan® > 21 kPa (n=36)	Odds ratio [IC95]	p
Sexe				
- Masculin	35 (55,56%)	22 (61,11%)	0,8 [0,35-1,84]	0,596
- Féminin	28 (44,44%)	14 (38,89%)		
Type de ventricule				
- Droit	20 (32,26%)	8 (22,22%)	1,65 [0,63-4,28]	0,305
- Gauche	42 (67,74%)	28 (77,78%)		
Type de chirurgie				
- Tunnel intra atrial	7 (12,07%)	2 (5,7%)	0,34 [0,06-2,01]	0,232
- Tube extra cardiaque	51 (87,9%)	33 (94,29%)		
Nombre de chirurgies	2,73 (+/- 1,02)	3,6 (+/- 1,46)	1,96 [1,29-2,98]	0,002
Insuffisance cardiaque				
- Oui	5 (7,94%)	3 (8,33%)	1,01 [0,22-4,57]	0,993
- Non	58 (92,06%)	33 (91,7%)		
Rythme cardiaque				
- Sinusal	62 (98,41%)	30 (83,33%)	0,08 [0,01-0,71]	0,023
- Non sinusal	1 (1,59%)	6 (16,67%)		
Pression artérielle pulmonaire moyenne	n=21 13,67 (+/- 3,5)	n=18 14,83 (+/- 3,3)	1,09 [0,89-1,33]	0,394
Pression veine cave inférieure	n=20 13,9 (+/- 3,48)	n=18 16,06 (+/- 3,9)	1,16 [0,96-1,40]	0,123
Pression capillaire	n=17 9,24 (+/- 3,42)	n=16 10,44 (+/- 3,74)	1,09 [0,89-1,34]	0,396
ETT : fraction éjection VU	55,5 (+/- 7,2)	56,6 (+/- 9,26)	1,02 [0,97-1,07]	0,524
Présence de fuites valvulaires en ETT				
- Non	26 (41,27%)	10 (27,78%)	1,95 [0,79-4,85]	0,15
- Oui	37 (58,73%)	26 (72,22%)		
IRM : fraction éjection VU	n=20 49,4 (+/- 8,27)	n=12 50,42 (+/- 9,2)	1 [0,91-1,10]	0,992
Pic VO2	n=55 66,84 (+/- 13)	n=29 65,41 (+/- 17)	0,99 [0,96-1,03]	0,754
Délai entre chirurgie et Fibroscan®	14,4 (+/- 8,3)	15 (+/- 6,2)	1 [1-1,1]	0,696

Tableau 3 : Facteurs de risque associés à une atteinte hépatique (Fibroscan® >21 kPa).

Données biologiques des patients avec Fibroscan® supérieur à 21 kPa

Tous les patients ayant un Fibroscan® supérieur à 21 kPa ont eu un bilan biologique complet avec NFS, plaquettes, bilan hépatique et bilan de coagulation avec TP ou facteur V (de nombreux patients sont sous traitement par anti vitamine K rendant l'analyse du TP impossible).

Vingt-cinq de ces patients (69,4%) ont eu un dosage de l'alpha foeto protéine.

Ces données sont présentées dans le tableau 4.

On observe que peu de patients avec fibrose avancée développent des perturbations du bilan hépatique initialement. En effet, chez nos 36 patients, 2 (5,6%) seulement ont une cytolysse supérieure à 2 fois la normale, 2 (5,6%) ont une hyperbilirubinémie supérieure à 30 mg/L, 8 (22,2%) ont une cholestase supérieure à 2 fois la normale. Trois d'entre eux (8,3%) ont un TP ou facteur V inférieur à 50% et 5 (13,8%) ont une thrombopénie. L'hypothèse principale est que les perturbations du bilan hépatique apparaissent à un stade tardif du développement de l'atteinte hépatique.

Aucun de ces patients n'a une augmentation du taux d'alpha foeto protéine.

Ceci est également vrai dans le groupe Fibrotest® F3-F4. En effet, 21 patients (16,4%) ont un Fibrotest® F3 ou F4 mais peu de ces patients ont des perturbations du bilan hépatique. Aucun des 21 patients n'a de cytolysse hépatique. Six (28,6%) ont une cholestase supérieure à 2 fois la normale. Un seul patient (4,8%) a une bilirubine totale supérieure à 30 mg/L et un seul (4,8%) a un TP ou facteur V inférieur à 50%. Deux patients (9,5%) ont une thrombopénie.

L'information importante de ces résultats est que 5 des 21 patients (23,8%) ont une haptoglobine effondrée, ce qui peut faussement augmenter les résultats du Fibrotest®.

	Groupe Fibroscan® > 21 kPa (n=36)	Groupe Fibrotest® F3 ou F4 (n=21)
Cytolyse > 2N	n=36 2 (5,6%)	n=21 0 (0%)
Cholestase > 2N	n=36 8 (22,2%)	n=21 6 (28,6%)
Bilirubine totale > 30 mg/L	n=36 2 (5,6%)	n=21 1 (4,8%)
TP ou facteur V < 50%	n=36 3 (8,3%)	n=21 1 (4,8%)
Alpha foeto protéine augmentée	n=25 0 (0%)	n=21 0 (0%)
Plaquettes < 150 000/mm3	n=36 5 (13,8%)	n=20 2 (9,5%)
Haptoglobine effondrée		n=21 5 (23,8%)

Tableau 4 : analyse biologique des patients avec un Fibroscan® > 21 kPa ou Fibrotest® F3-F4.

DISCUSSION

Fréquence de l'atteinte hépatique

L'amélioration au cours du temps des techniques chirurgicales et de la prise en charge pré et post opératoire des patients atteints de cardiopathie congénitale complexe à type de ventricule unique a permis une augmentation de la survie avec des patients qui atteignent désormais l'âge adulte. En contrepartie, cette augmentation de l'espérance de vie s'accompagne d'une augmentation des complications à long terme avec notamment l'apparition d'une atteinte hépatique. Cette atteinte hépatique peut aller de la fibrose asymptomatique à la cirrhose sévère compliquée d'ictère, de décompensation oedémato-ascitique, d'infection du liquide d'ascite, d'encéphalopathie hépatique, de syndrome hépato-rénal, d'hémorragie digestive sur hypertension portale ou de carcinome hépato cellulaire.

L'atteinte hépatique est donc une complication sévère, affectant le pronostic vital de ces patients. Il est donc nécessaire de la dépister rapidement afin de la prendre en charge le plus tôt possible.

Notre étude montre que plus d'un quart (28,12%) des patients lillois suivis pour une cardiopathie à type de ventricule unique ayant bénéficié d'une chirurgie de Fontan développe une atteinte hépatique à type de fibrose sévère ou cirrhose, définie par un Fibroscan® supérieur à 21 kPa.

Nous avons utilisé ce seuil de 21 kPa car il a été identifié dans plusieurs études comme ayant la meilleure sensibilité et spécificité dans cette population de patients. En effet, du fait de la congestion veineuse en lien avec la chirurgie le seuil est supérieur à celui de 12 kPa habituellement utilisé chez les patients avec fibrose hépatique secondaire

à un syndrome métabolique, une consommation chronique d'alcool, ou en lien avec les hépatites virales B et C.

L'étude la plus récente en attestant est celle de Chemello et al. publiée en 2021 (17), qui identifie le Fibroscan® comme la méthode diagnostique non invasive de FALD la plus précise, la plus sensible et la plus spécifique avec un seuil supérieur ou égal à 22 kPa permettant d'obtenir une sensibilité à 83% et une spécificité à 95%. Dans cette étude, 52 patients ont été inclus avec un recueil des données biologiques, d'échographies abdominales et de Fibroscan®. Les patients étaient alors classés en 2 groupes, avec ou sans FALD. Les patients avec FALD sont ceux ayant une splénomégalie, un diamètre de la veine porte augmenté, une diminution du flux porte, des signes d'hypertension portale en endoscopie ou des voies de dérivation en imagerie. Selon ces critères, 53,5% des patients présentaient des signes de FALD.

L'équipe de Tellez et al. avait également proposé en 2019 ce seuil de 21 kPa suite à une étude menée chez 19 patients suivis après une chirurgie de Fontan pour ventricule unique (18). Ces patients avaient tous bénéficié d'une ponction biopsie hépatique comparée aux résultats de Fibroscan®. Quarante-sept pourcents des patients avaient une fibrose sévère F3 ou F4 histologique. Tous les patients de l'étude avaient un résultat de Fibroscan® supérieur à 10 kPa du fait de la congestion veineuse, confirmant la nécessité d'utiliser un seuil plus élevé dans cette population. On remarquait dans cette étude que la valeur d'élasticité hépatique était corrélée au degré de fibrose portale et sinusoidale, au score METAVIR (score de fibrose histologique) et au score de fibrose hépatique congestive (score de fibrose histologique utilisé pour les foies cardiaques). Il semble donc que le Fibroscan® soit une méthode non invasive fiable de diagnostic de fibrose avancée après chirurgie de Fontan.

Dans ces 2 études, environ 50% des patients présentaient des signes de FALD. Ce chiffre est supérieur à nos résultats mais peut s'expliquer par le fait qu'un nombre significatif de patients issus de notre cohorte n'a pas eu de suivi par un hépatologue (11,7%) . De plus, chez les 113 patients ayant un suivi hépatologique, seulement 99 (87,6%) ont bénéficié d'un Fibroscan®. Les 14 patients qui n'ont pas eu de Fibroscan sont soit des enfants de moins de 18 ans (n=6), un patient est décédé en 2018, 3 patients ayant une cirrhose prouvée par d'autres examens et 4 patients n'ont pas eu de Fibroscan® à l'appréciation de l'hépatologue référent.

Ainsi, près d'un quart (22,7%) des patients de notre étude n'a jamais bénéficié de Fibroscan® du fait de l'absence de protocole de suivi systématique pour ces patients.

Les méthodes diagnostiques utilisées dans les différentes études varient. Le gold standard restant la ponction biopsie hépatique, celle-ci est peu souvent réalisée car invasive et à fort risque de complications chez ces patients du fait des modifications anatomiques et de la prise très fréquente d'anticoagulants. Dans notre étude, nous avons décidé d'utiliser le Fibroscan® comme méthode diagnostique car très peu d'études réalisées ne l'utilisent alors qu'il présente de nombreux avantages car il est rapide, non irradiant, non invasif, faisable en consultation avec des résultats immédiats, facile à utiliser et avec une bonne reproductibilité. Il présente quelques limites à savoir l'impossibilité d'obtenir des résultats en cas d'ascite, difficile chez les patients obèses ou avec de petits espaces inter costaux, et surtout il est incapable de discriminer entre les stades intermédiaires de fibrose.

Analyse des facteurs de risque d'atteinte hépatique

Dans notre étude, l'analyse des facteurs de risque montre une association significative entre Fibroscan® supérieur à 21 kPa et le nombre de chirurgies cardiaques, avec une

augmentation du risque de développer une atteinte hépatique chez les patients ayant eu le plus de chirurgies au cours de leur vie. Ceci peut s'expliquer par les troubles hémodynamiques et les syndromes d'ischémie reperfusion induits par les différentes chirurgies ou par la sévérité de la cardiopathie initiale.

Le rythme cardiaque sinusal semble quant à lui être un facteur protecteur d'atteinte hépatique.

Il n'a pas été mis en évidence d'association significative entre atteinte hépatique et le sexe des patients, la morphologie (droite ou gauche) du ventricule unique, le type de chirurgie (tunnel intra atrial ou tube extra cardiaque), la pression de veine cave inférieure mesurée par cathétérisme cardiaque (pouvant également s'expliquer par le fait que cet examen est très peu réalisé en pratique donc peu de données disponibles) et l'insuffisance valvulaire en ETT.

L'analyse des facteurs de risque est ajustée sur le temps depuis la chirurgie afin de s'affranchir d'un effet du temps sur l'atteinte hépatique. En effet, dans les données de la littérature, le risque de développer une fibrose sévère augmente de façon significative en fonction du temps. Par ailleurs, dans notre population, il n'y a pas d'association significative entre le temps depuis la chirurgie et la présence d'une atteinte hépatique. Ceci peut s'expliquer par le fait que 22,7% de la population n'a pas bénéficié de Fibroscan® au cours du suivi ou bien par le fait que le suivi n'est pour le moment pas réalisé selon un protocole précis avec des Fibroscan® réalisés à intervalle régulier ou encore par le fait que dans notre population le délai entre la chirurgie et la réalisation du Fibroscan® n'est pas assez long pour mettre en évidence une différence significative du fait du jeune âge des patients. En effet, plusieurs études montrent que le délai moyen entre la chirurgie et l'apparition d'une atteinte hépatique

est d'environ 20 ans. Or dans notre étude, le délai moyen entre la totalisation et la réalisation du fibroscan est de 15 ans.

Nos données sont comparables à celles retrouvées dans d'autres études. En effet, l'étude publiée en 2017 par l'équipe de Goldberg et al. (19) analysant le degré de fibrose hépatique sur des résultats de PBH réalisées chez 67 patients à 10 ans de la chirurgie retrouve une fibrose de haut grade (estimée à l'aide du pourcentage de dépôt de collagène dans le tissu hépatique, sévère quand supérieur à 30%) chez 23% des patients. L'analyse des facteurs de risque retrouve une association entre fibrose sévère et temps depuis la chirurgie devenant significative à partir de 18 ans après la chirurgie. Il existe également une association significative entre l'âge au moment de la chirurgie et l'atteinte hépatique. Il n'y a par ailleurs pas de corrélation avec les données biologiques (BNP, enzymes hépatiques, plaquettes), ni avec la pression de veine cave inférieure, la morphologie du ventricule unique ou encore la dysfonction cardiaque ou l'importance de l'insuffisance valvulaire en ETT.

Dans une étude publiée en 2016 par l'équipe de Pundi et al. (6) 20,5% des patients (sur les 195 au total) ont développé une cirrhose après chirurgie de Fontan (diagnostiquée soit histologiquement, soit sur un ensemble de critères cliniques, biologiques et d'imagerie) et 2,6% un carcinome hépato cellulaire. La durée moyenne entre la chirurgie de Fontan et le développement de la cirrhose était dans cette étude de 23,4 ans. Le seul facteur de risque retenu en analyse multivariée était l'hypoplasie du ventricule gauche. Dans notre étude nous n'avons pas analysé l'impact de la cardiopathie initiale car il existe dans notre base de données de nombreux types de malformations cardiaques responsables d'un seul ventricule fonctionnel avec le plus souvent plusieurs types de malformations chez un même patient rendant les effectifs

trop petits pour obtenir une différence significative. La présence d'un rythme sinusal en pré opératoire semblait au contraire être un facteur protecteur.

Une autre étude publiée en 2015 par l'équipe de Lindsay et al. (20) a étudié 60 patients ayant bénéficié d'une chirurgie de Fontan dans l'enfance sur les 10 dernières années et ayant survécu jusqu'à l'âge adulte. Sur ces 60 patients, 58,3% ont des signes de cirrhose en imagerie. Le délai moyen d'apparition de la cirrhose après la chirurgie est ici de 18 ans.

Enfin, Baek et al. (21) a étudié 139 patients après chirurgie de Fontan, 57 patients (soit 41%) ont une complication hépatique (à savoir signes radiologiques de cirrhose ou nodules hépatiques ou thrombopénie ou ictère). Le seul facteur de risque de développer une atteinte hépatique significatif en analyse multivariée est le temps après la chirurgie.

Si le délai moyen entre chirurgie et développement d'une atteinte hépatique sévère semble être de 20 ans, il semblerait que le risque annuel de développer un CHC sur FALD soit de 1,5 à 5% avec un délai moyen entre chirurgie et CHC d'environ 22 ans.

Le temps est donc le principal facteur de risque de développement d'une atteinte hépatique après chirurgie de Fontan, il est donc nécessaire de se baser sur ces données afin de réaliser un protocole de suivi adapté en fonction du temps.

Forces et limites de l'étude

Les limites de notre étude sont premièrement son caractère rétrospectif avec des données recueillies a posteriori dans les dossiers patients. De plus, il n'y a pas de protocole de suivi systématique pour ces patients avec de ce fait une fréquence de suivi et des examens complémentaires réalisés qui diffèrent selon les praticiens. Nous le remarquons sur la fréquence de réalisation des Fibroscan® ou échographie abdominale. En effet seulement 99 patients (77,34%) ont bénéficié d'un Fibroscan® et 94 (73,4%) d'une échographie abdominale. Il en est de même pour les données biologiques, on remarque que selon les praticiens, tous n'ont pas de dosage d'alpha foeto-protéine ou de Fibrotest® par exemple. De plus, 11,7% des patients n'ont jamais vu d'hépatologue au cours de leur suivi, par manque de protocole établi de suivi. Enfin, une des limites importantes est celle de la fréquence de réalisation des Fibroscan®, qui est très aléatoire selon les patients alors que le temps après la chirurgie semble être un facteur de risque important de développement d'une atteinte hépatique.

Pour l'analyse des facteurs de risque, la limite est celle de la diversité de réalisation des examens à visée cardiologique. En effet, si tous les patients ont des échographies trans thoraciques régulières, très peu bénéficient d'IRM cardiaque ou de cathétérismes cardiaques, ces derniers étant réalisés qu'en cas de dysfonction du montage chirurgical ou s'il y a un cathétérisme interventionnel à envisager.

Au contraire, les forces de cette étude sont le nombre important de patients inclus dans la cohorte, avec une population adulte et pédiatrique. Presque tous les patients sont suivis au CHU que ce soit en cardiologie ou en hépatologie avec donc des données de suivi facilement accessibles.

Proposition de protocole de suivi adapté à la population étudiée

Afin d'améliorer le suivi et la prise en charge de ces patients, il nous paraît nécessaire de proposer un protocole de suivi systématique. En effet, de nombreuses modifications anatomiques et anatomopathologiques apparaissent de manière systématique dans les suites de la chirurgie de Fontan rendant le suivi complexe car il est difficile de faire la part des choses entre l'évolution normale post opératoire et le pathologique. En effet, sur le plan clinique on peut noter l'apparition d'une ascite et d'œdèmes par défaut de drainage lymphatique ou par insuffisance cardiaque. Il existe fréquemment une hépatomégalie et une splénomégalie. En imagerie, on peut retrouver une hétérogénéité hépatique liée aux troubles de perfusion et des nodules liés à l'artérialisation hépatique. Comme vu précédemment, les seuils de Fibroscan® sont augmentés du fait de la congestion veineuse. Quant à la biopsie, elle retrouve de manière quasi systématique une dilatation sinusoïdale et une fibrose péri sinusoïdale de topographie centro-lobulaire.

Plusieurs équipes ont essayé ces dernières années à l'aide de différentes études de créer un protocole de suivi adapté à ces patients, en prenant en compte les modifications physiopathologiques secondaires à la cardiopathie et à la chirurgie et les facteurs de risque identifiés de développement d'une atteinte hépatique.

La plus pertinente semble être l'étude de T.T. Gordon-Walker et al. (10) de 2019. Les modalités sont présentées dans les figures 4 et 5. La surveillance recommandée est un examen clinique annuel, un bilan biologique avec fonction hépatique tous les 2 à 3 ans, et une échographie hépatique tous les 5 ans durant les 10 premières années après la chirurgie. A partir de la 10^e année, la surveillance devra être renforcée. Il est alors proposé une consultation annuelle avec examen clinique, bilan biologique et

échographie abdominale et tous les 2-3 ans un Fibroscan® ou test biologique non invasif de fibrose. Bien entendu, ces examens devront être rapprochés en cas de signes cliniques ou biologiques d'atteinte hépatique.

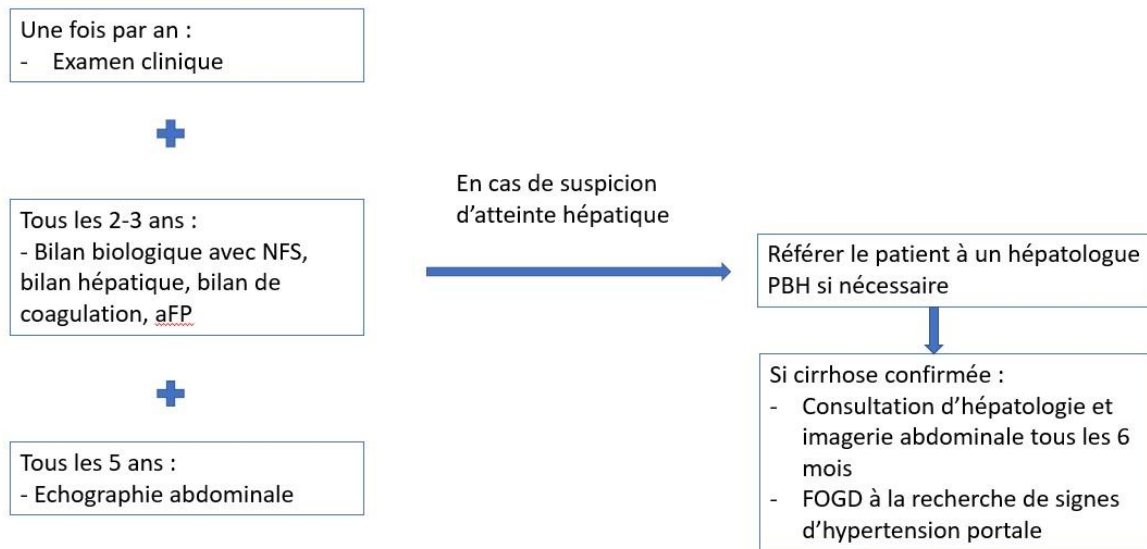


Figure 4 : modalités de surveillance proposées les 10 premières années après la chirurgie de Fontan par l'équipe de T.T. Gordon-Walker. NFS = numération formule sanguine. aFP = alpha foeto protéine. PBH = ponction biopsie hépatique. FOGD = fibroscopie oeso-gastroduodénale.

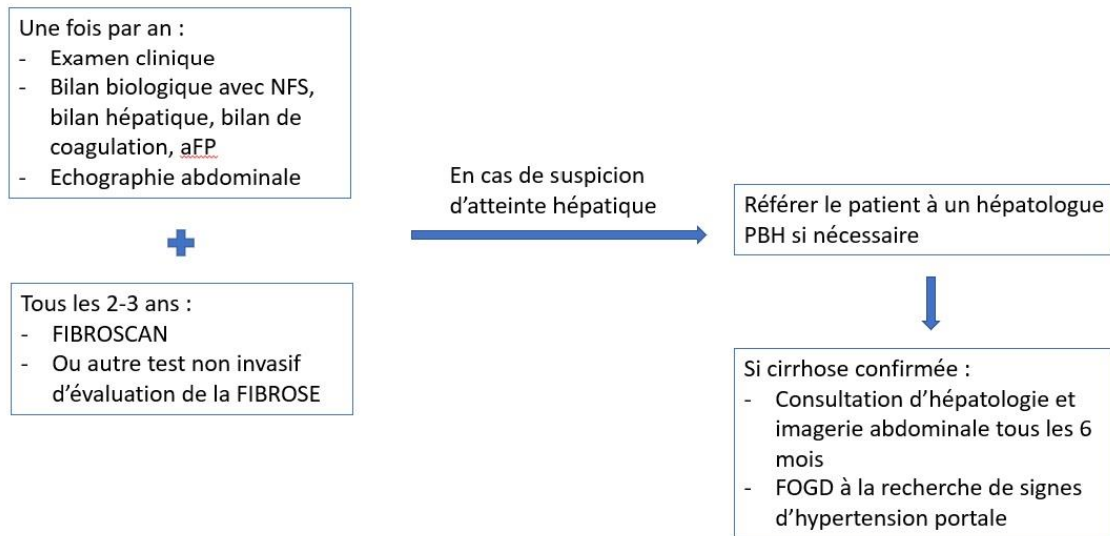


Figure 5 : modalités de surveillance proposée après 10 ans de suivi après la chirurgie de Fontan par l'équipe de T.T. Gordon-Walker. NFS = numération formule sanguine. aFP = alpha foeto protéine. PBH = ponction biopsie hépatique. FOGD = fibroscopie oeso gastroduodénale.

En effet, en cas de signes cliniques, biologiques, ou sur les imageries, de cirrhose, ou en cas de Fibroscan® supérieur à 21 kPa, le patient devra être adressé à un hépatologue. Les modalités de surveillance en cas de cirrhose confirmée ou fibrose sévère seront alors les mêmes qu'en cas de cirrhose d'une autre étiologie c'est-à-dire examen clinique et imagerie abdominale pour dépistage du CHC tous les 6 mois et FOGD au diagnostic à la recherche d'hypertension portale puis adaptée selon le grade d'hypertension portale. La PBH devra être réservée en cas de doute diagnostique sur la cirrhose ou les nodules hépatiques.

Le dépistage du CHC est essentiel car le patient pourra être éligible selon les cas à un traitement curatif. En effet, il existe plusieurs traitements curatifs du CHC comme la chirurgie hépatique et la destruction per cutanée, qui sont proposés en fonction du nombre de nodules, du score de CHILD et de l'indice de performance OMS. Une

transplantation hépatique pourrait également être proposée chez les patients avec un score AFP strictement inférieur à 2. Ce score prend en compte le nombre de nodules hépatiques, la taille du plus gros nodule et le dosage de l'alpha foeto protéine. Cette transplantation hépatique pourrait éventuellement être couplée à une transplantation cardiaque en cas de dysfonction du Fontan (22).

Selon les résultats de notre étude, un algorithme de surveillance pourrait être proposé. L'âge moyen des patients au moment de la totalisation étant de 7,4 ans et l'âge médian de 4 ans et sachant qu'il existe une augmentation du risque d'atteinte hépatique en fonction du temps, devenant significative avec des atteintes sévères observées après 20 ans de suivi environ, nous pourrions débiter un suivi hépatologique régulier à partir de l'âge de 18 ans (soit 10 à 15 ans après leur chirurgie) avec examen clinique, bilan biologique complet (bilan hépatique, bilan de coagulation, NFS, albuminémie, dosage de l'alpha foeto-protéine), Fibroscan® et imagerie hépatique (échographie abdominale en première intention) de manière annuelle initialement. L'utilisation des tests sanguins non invasifs de mesure de la fibrose hépatique reste encore discutée pour cette catégorie de patients.

Cette surveillance est résumée dans la figure 6.

Ce suivi deviendrait semestriel en cas de signes d'atteintes hépatiques à type de fibrose sévère ou cirrhose et à partir de la vingtième année après la chirurgie de Fontan. Nous pourrions également envisager que les patients avec les cardiopathies les plus sévères et ayant bénéficié de nombreuses chirurgies dans leur enfance (plus de 4) puissent avoir un suivi plus rapproché.

Avant l'âge de 18 ans, le suivi serait assuré par le cardiologue référent, avec réalisation d'un bilan biologique complet tous les 3 ans et une échographie abdominale tous les

5 ans. En cas d'anomalie clinique, biologique ou échographique, le patient serait alors adressé à un hépatologue.

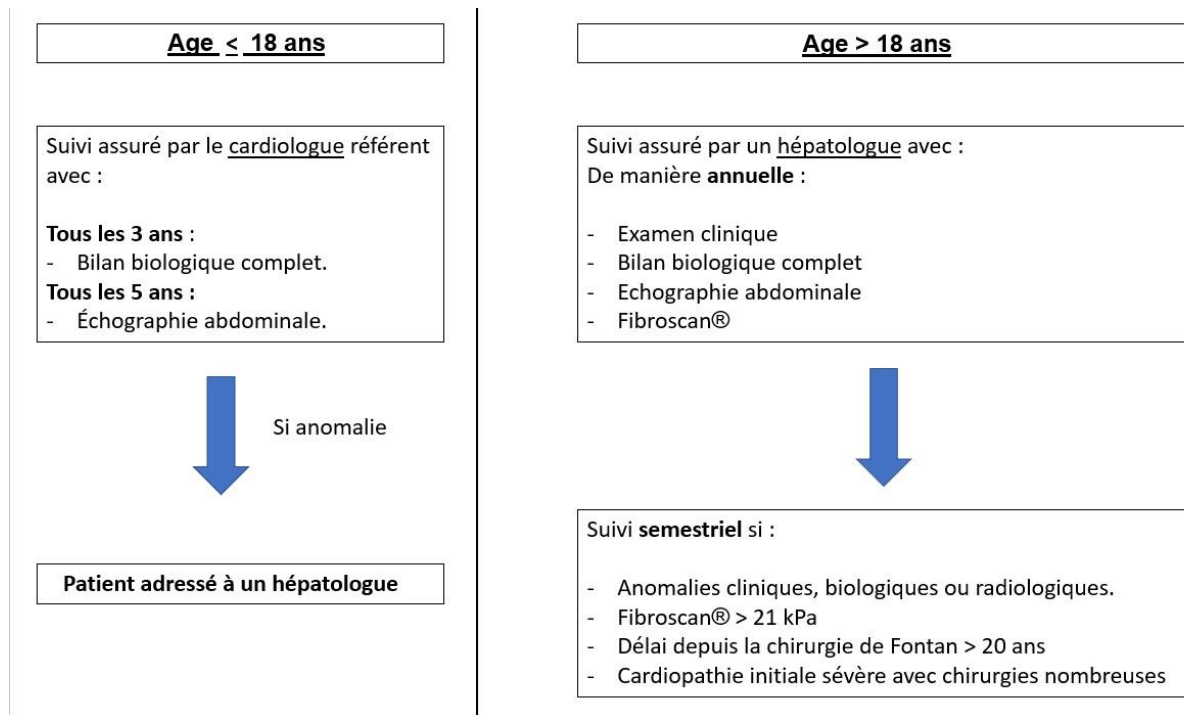


Figure 6 : Proposition d’algorithme de suivi hépatique des patients après chirurgie de Fontan en fonction de l’âge. Le bilan biologique complet comprend au minimum : NFS, bilan hépatique complet, albuminémie, bilan de coagulation, aFP. Les anomalies cliniques sont les signes de cirrhose à savoir l’ictère, la décompensation oedémato-ascitique, l’encéphalopathie hépatique, la circulation veineuse collatérale, les angiomes stellaires... Les anomalies biologiques peuvent être une thrombopénie, une anémie, une baisse du TP (ou du facteur V si patient sous AVK), des perturbations du bilan hépatique à type d’ictère, cytolysse ou cholestase, une hypoalbuminémie. Enfin les anomalies radiologiques sont une dysmorphie hépatique, des nodules hépatiques, une ascite abondante, des voies de dérivation porto systémiques...

CONCLUSION

Le développement des techniques chirurgicales et notamment de la chirurgie de Fontan a permis une augmentation de l'espérance de vie des patients avec une cardiopathie congénitale complexe à type de ventricule unique de l'ordre de 90% de survie à 10 ans.

Cette augmentation de l'espérance de vie n'est pas sans conséquence, avec plusieurs types de complications cardiaques et extra cardiaques. La plus fréquente des complications extra cardiaques est l'atteinte hépatique qui, quand elle survient, affecte le pronostic vital des patients de manière significative.

Notre étude montre l'importance de cette atteinte hépatique avec 28% de patients qui développent une fibrose sévère ou une cirrhose au cours du temps. De plus, ce chiffre est probablement sous-estimé par le fait que 22,7% des patients de notre cohorte n'ont jamais bénéficié de Fibroscan® au cours de leur suivi. Le seul facteur de risque retrouvé dans les différentes études semble être le temps après la chirurgie, avec un risque augmenté à partir de la 20^e année.

Ceci nous montre qu'il existe encore aujourd'hui un défaut de suivi de cette pathologie par manque de connaissance et de protocole établi. Or c'est un véritable enjeu que de dépister ces cas de FALD et ses complications, notamment le CHC, afin de les traiter au mieux, et de pouvoir proposer lorsque les patients sont éligibles, un traitement curatif de leur CHC s'il survient.

Ces données nous permettent donc de proposer un algorithme de suivi en fonction du temps après la chirurgie qu'il faudra adapter en fonction de l'évolution des connaissances de cette pathologie qui restent encore pour le moment insuffisantes.

REFERENCES

1. FONTAN-Point-de-vue-de-l'Hépatologue.pdf [Internet]. [cité 2 août 2022]. Disponible sur: <https://www.filfoie.com/wp-content/uploads/2016/09/FONTAN-Point-de-vue-de-lH%C3%A9patologue.pdf>
2. Jaillais A, Tallegas M, Nicolas C, d'Alteroche L, Georgescu M, Dion F, et al. Les complications hépatiques de la dérivation cavo-pulmonaire totale (intervention de Fontan). *Hépto-Gastro & Oncologie Digestive*. 1 juin 2019;26(6):583-90.
3. ADMIN. La Procédure Fontan: Anatomie, Complications et Manifestations d'Échec | RadioGraphies | Mex Alex [Internet]. [cité 2 août 2022]. Disponible sur: <https://mexalex.com/fr/la-proc%3%a9dure-fontan-anatomie-complications-et-manifestations-d%3%89chec/>
4. Narkewicz MR, Sondheimer HM, Ziegler JW, Otanni Y, Lorts A, Shaffer EM, et al. Hepatic Dysfunction Following the Fontan Procedure. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. mars 2003;36(3):352-7.
5. Kogiso T, Tokushige K. Fontan-associated liver disease and hepatocellular carcinoma in adults. *Sci Rep*. 10 déc 2020;10:21742.
6. Pundi K, Pundi KN, Kamath PS, Cetta F, Li Z, Poterucha JT, et al. Liver Disease in Patients After the Fontan Operation. *Am J Cardiol*. 1 févr 2016;117(3):456-60.
7. Rychik J, Veldtman G, Rand E, Russo P, Rome JJ, Krok K, et al. The precarious state of the liver after a Fontan operation: summary of a multidisciplinary symposium. *Pediatr Cardiol*. oct 2012;33(7):1001-12.
8. Kuwabara M, Niwa K, Toyoda T, Shirai T, Tateno S, Ohuchi H, et al. Liver Cirrhosis and/or Hepatocellular Carcinoma Occurring Late After the Fontan Procedure - A Nationwide Survey in Japan. *Circ J*. 23 mars 2018;82(4):1155-60.
9. Trusty PM, Wei Z, Rychik J, Russo PA, Surrey LF, Goldberg DJ, et al. Impact of hemodynamics and fluid energetics on liver fibrosis after Fontan operation. *J Thorac Cardiovasc Surg*. juill 2018;156(1):267-75.
10. Gordon-Walker TT, Bove K, Veldtman G. Fontan-associated liver disease: A review. *J Cardiol*. sept 2019;74(3):223-32.
11. Fontan-Associated Liver Disease: Proceedings from the American College of Cardiology Stakeholders Meeting, October 1 to 2, 2015, Washington DC. *Journal of the American College of Cardiology*. 26 déc 2017;70(25):3173-94.
12. Schleiger A, Salzmann M, Kramer P, Danne F, Schubert S, Bassir C, et al. Severity of Fontan-Associated Liver Disease Correlates with Fontan Hemodynamics. *Pediatr Cardiol*. 1 avr 2020;41(4):736-46.

13. Rathgeber SL, Harris KC. Fontan-Associated Liver Disease: Evidence for Early Surveillance of Liver Health in Pediatric Fontan Patients. *Can J Cardiol.* févr 2019;35(2):217-20.
14. Nudo CG. Le FibroScan: Savoir interpréter les résultats. :40.
15. 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. *Journal of the American College of Cardiology.* 8 juill 2014;64(1):54-62.
16. Gastro-enteropathie_exsudative_final_revMF_final.pdf [Internet]. [cité 2 août 2022]. Disponible sur: https://www.chuv.ch/fileadmin/sites/glg/Gastro-enteropathie_exsudative_final_revMF_final.pdf
17. Chemello L, Padalino M, Zanon C, Benvegnu' L, Biffanti R, Mancuso D, et al. Role of Transient Elastography to Stage Fontan-Associated Liver Disease (FALD) in Adults with Single Ventricle Congenital Heart Disease Correction. *J Cardiovasc Dev Dis.* 23 sept 2021;8(10):117.
18. Téllez L, Payancé A, Paradis V, Rodriguez de santiago E, Plessier A, Clemente A, et al. PS-187-Transient elastography is the most reliable non-invasive predictor of advanced liver fibrosis in fontan-associated liver disease: The VALDIG FONLIVER study. *Journal of Hepatology.* 1 avr 2019;70:e115-6.
19. Goldberg DJ, Surrey LF, Glatz AC, Dodds K, O'Byrne ML, Lin HC, et al. Hepatic Fibrosis Is Universal Following Fontan Operation, and Severity is Associated With Time From Surgery: A Liver Biopsy and Hemodynamic Study. *J Am Heart Assoc.* 26 avr 2017;6(5):e004809.
20. Lindsay I, Johnson J, Everitt MD, Hoffman J, Yetman AT. Impact of liver disease after the fontan operation. *Am J Cardiol.* 15 janv 2015;115(2):249-52.
21. Baek JS, Bae EJ, Ko JS, Kim GB, Kwon BS, Lee SY, et al. Late hepatic complications after Fontan operation; non-invasive markers of hepatic fibrosis and risk factors. *Heart.* 1 nov 2010;96(21):1750-5.
22. Traitement du Carcinome Hépatocellulaire avancé [Internet]. FMC-HGE. [cité 30 août 2022]. Disponible sur: <https://www.fmcgastro.org/texte-postu/postu-2019-paris/traitement-du-chc-avance/>
23. Transplantation et carcinome hépatocellulaire [Internet]. FMC-HGE. [cité 30 août 2022]. Disponible sur: <https://www.fmcgastro.org/textes-postus/postu-2016-paris/transplantation-et-carcinome-hepatocellulaire/>

AUTEURE : Nom : BOCCARD Prénom : Louise

Date de soutenance : 23 septembre 2022.

Titre de la thèse : Conséquences hépatiques des dérivations cavo pulmonaire totales (chirurgie de Fontan) chez les patients porteurs d'une cardiopathie congénitale complexe : étude observationnelle au CHU de Lille.

Thèse - Médecine - Lille 2022

Cadre de classement : Hépatologie.

DES + FST/option : Hépto-gastro-entérologie.

Mots-clés : Ventricule unique, dérivation cavo-pulmonaire totale, chirurgie de Fontan, fibrose hépatique, cirrhose.

Introduction : Depuis les années 1970, la chirurgie de Fontan ou dérivation cavo-pulmonaire totale est la prise en charge chirurgicale de référence des patients avec une cardiopathie congénitale complexe à type de ventricule unique. Cette chirurgie n'est pas sans conséquence avec de nombreuses complications cardiaques et extra cardiaques. La principale complication extra cardiaque est l'atteinte hépatique ou FALD (Fontan Associated Liver Disease). L'amélioration des techniques chirurgicales au cours du temps a permis d'atteindre une survie à 10 ans de l'ordre de 90% s'associant à une augmentation des cas de FALD. La ponction biopsie hépatique reste l'examen de référence pour la mesure de l'atteinte hépatique mais il existe également des données sur l'évaluation de la fibrose hépatique sévère par méthode non invasive (Fibroscan®) avec un seuil de 21 kPa identifié dans cette population.

Matériel et méthodes : Notre étude est observationnelle, rétrospective, monocentrique. Tous les patients (enfants et adultes) suivis au CHU de Lille dans les services de cardiologie et d'hépatologie ou en cabinet de ville pour une cardiopathie congénitale complexe ayant bénéficié d'une chirurgie de Fontan ont été inclus soit 128 patients. Nous avons recueilli les données de leur suivi cardiologique (ECG, ETT, IRM cardiaque, tests d'effort, cathétérisme cardiaque) et hépatologique (bilans biologiques, imageries abdominales, évaluation de la fibrose par Fibroscan® ou Fibrotest®) afin d'évaluer les conséquences hépatiques après chirurgie de Fontan et leurs facteurs de risque.

Résultats : Notre population est composée de 61% d'hommes, d'âge moyen 23,8 ans (6 à 54 ans), ayant bénéficié en moyenne de 3 interventions chirurgicales au cours de leur vie. Soixante-neuf pourcents des ventricules uniques sont de type gauche, 82% des chirurgies sont par tube extra cardiaque. Trois patients étaient décédés au moment du recueil de données. Quinze patients (11,7%) n'ont jamais eu de suivi par un hépatologue. Chez les 113 autres patients, 99 ont bénéficié d'un Fibroscan® et 94 d'une échographie abdominale. On observe que 36 d'entre eux ont un Fibroscan® supérieur à 21 kPa (28,12%) et 26 ont des signes de dysmorphie hépatique en échographie (20,3%). Aucun facteur de risque ne ressort comme significatif dans notre étude en dehors du nombre de chirurgies cardiaques. Le rythme sinusal semble quant à lui être un facteur protecteur.

Conclusion : Plus d'un quart des patients de notre cohorte développe une atteinte hépatique dans les suites de leur chirurgie de Fontan avec des atteintes sévères chez certains d'entre eux, confirmant la nécessité d'un suivi hépatologique rapproché chez ces patients.

Composition du Jury :

Président : Professeur Sébastien DHARANCY

Assesseurs : Professeur Frédéric GOTTRAND, Docteur Guy VAKSMANN

Directrice de thèse : Docteur Valérie CANVA

