

FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

Année 2015

N°

**THÈSE pour le
DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MEDECINE**

Présentée et soutenue publiquement le 12 octobre 2015 par

Blandine AUPY
née le 20 septembre 1987 à Niort

TITRE

**Prévalence et facteurs prédictifs des anomalies du bilan biologique hépatique
au cours du suivi des patients ayant une dérivation cavo-pulmonaire totale.**

JURY

Président de Jury :

Monsieur le Professeur Alain CHANTEPIE, PUPH du service de cardio-pédiatrie du CHU de Tours

Membres du jury :

Monsieur le Professeur Denis ANGOULVANT, PUPH du service de cardiologie du CHU de Tours

Monsieur le Professeur Dominique BABUTY, PUPH du service de cardiologie du CHU de Tours

Madame le Docteur Fanny DION, PH du service de cardiologie CHU de Tours

Monsieur le Docteur Paul NEVILLE, PH du service de chirurgie cardio-pédiatrique du CHU de Tours

Monsieur le Docteur Bruno LEFORT, CCA du service de cardio-pédiatrie du CHU de Tours, Directeur
de thèse

Titre: Prévalence et facteurs prédictifs des anomalies du bilan biologique hépatique au cours du suivi des patients ayant une dérivation cavo-pulmonaire totale.

Auteurs : Blandine AUPY, Bruno LEFORT

Résumé :

Introduction : L'atteinte hépatique secondaire à une dérivation cavo-pulmonaire totale (DCPT) est mal définie. Notre étude recherche la prévalence d'anomalies du bilan biologique hépatique, les facteurs aggravants et évalue l'intérêt de la mesure précoce post opératoire de la pression veineuse cave inférieure (PVCI) sur l'évolution de ces anomalies

Méthodes : Cette étude monocentrique rétrospective inclut, au Centre Hospitalier de Tours, de janvier 1991 à janvier 2014, les patients opérés d'une DCPT par tunnel latéral intra-atrial ou tube extracardiaque avec un bilan biologique hépatique à plus d'un an de la chirurgie.

Résultats :

45 patients ont été inclus. Les transaminases étaient élevées chez 29% des patients, les GGT chez 73%, la bilirubine totale chez 28% ; les plaquettes étaient abaissées chez 15%, le facteur V chez 44%. Le ratio ASAT/ALAT était prédictif de fibrose chez 87% des patients, le score APRI chez 29% et le score FIB-4 chez 20%. L'élévation de la bilirubine totale ($r=0,54$; $p<0,001$), des GGT ($r=0,32$; $p<0,05$) et la baisse des plaquettes ($r=-0,43$; $p<0,01$) étaient corrélées avec la durée d'évolution postopératoire. L'augmentation des ASAT ($r=0,49$; $p<0,001$), des ALAT ($r=0,41$; $p<0,01$), des GGT ($r=0,37$; $p<0,05$) et du score APRI ($r=0,38$; $p<0,05$) était corrélée avec la PVCI. 19 patients ont eu une mesure de la PVCI <2 ans postopératoire et une durée d'évolution >5 ans après cathétérisme ; l'élévation des ALAT ($r=0,56$; $p<0,05$), des GGT ($r=0,60$; $p<0,05$), du score APRI, ($r=0,68$; $p<0,01$) et la baisse des plaquettes ($r=-0,54$; $p<0,05$) étaient corrélées avec la PVCI.

Conclusion : Les anomalies du bilan biologique hépatique sont fréquentes et essentiellement corrélées avec la durée de la DCPT et l'élévation de la pression de la VCI. La mesure précoce de la PVCI pourrait identifier une population plus à risque de développer des complications hépatiques.

Mots clés : cardiopathie congénitale, dérivation cavo-pulmonaire totale, Fontan, fonction hépatique, cirrhose

Title : Prévalence and risk factors related to abnormalities in the liver biochemical tests after Fontan operation

Authors : Blandine AUPY, Bruno LEFORT

Abstract :

Introduction : Liver disease after Fontan operation or total cavo-pulmonary connection (TCPC) remains poorly understood. Through this study, we sought to determine the prevalence of abnormalities occurring in the liver biochemical tests and related aggravating factors, and to evaluate the relevance or early post-operative measurement of the inferior vena cava pressure (IVCP) for the hepatic function on the long term.

Méthods : This retrospective monocentric study was conducted at Tours Medical Centre from January 1991 to January 2014 with patients who underwent liver biochemical tests at least one year after TCPC with an intra-atrial latéral tunnel or an extracardiac conduit.

Résultats : Among the 45 patients studied, 29% had elevated transaminases, 73% had elevated gamma GT, 28% had elevated total bilirubinemia, 15% had lowered platelet count and 44% had lowered coagulation factor V. ASAT/ALAT ratio was abnormal in 87% of the patients, APRI score in 29% and FIB-4 score in 20%. Elevation of GGT ($r=0,32$; $p<0,05$) and total bilirubinemia ($r=0,54$; $p<0,05$) and fall in platelet count ($r=0,43$; $p<0,01$) were correlated with the duration of TCPC. Elevation of ASAT ($r=0,49$; $p<0,001$), ALAT ($r=0,41$; $p<0,01$), GGT ($r=0,37$, $p<0,05$) and APRI score ($r=0,38$; $p<0,05$) were correlated with IVCP. 19 patients had a post-operative measurement of the ICVP less than 2 years after TCPC and post-operative liver biochemical tests superior than 5 years after the catheterisation ; a correlation was found between the elevation of IVCP and elevation of ALAT ($r=0,56$; $p<0,05$), GGT ($r=0,60$; $p<0,05$), APRI score ($r=0,68$; $p<0,01$) and the fall in platelet count ($r=-0,54$; $p<0,05$).

Conclusion : Abnormalities occurring in liver biochemical tests are frequent in patients with TCPC and were correlated with the TCPC duration and IVCP. An early evaluation by cardiac catheterization would enable the identification of a population with an increasing risk to develop hepatic complications.

Keywords : congenital heart disease, Fontan, liver function, cirrhosis

**UNIVERSITE FRANCOIS RABELAIS
FACULTE DE MEDECINE DE TOURS**

DOYEN

Professeur Patrice DIOT

VICE-DOYEN

Professeur Henri MARRET

ASSESSEURS

Professeur Denis ANGOULVANT, *Pédagogie*
Professeur Mathias BUCHLER, *Relations internationales*
Professeur Hubert LARDY, *Moyens – relations avec l'Université*
Professeur Anne-Marie LEHR-DRYLEWICZ, *Médecine générale*
Professeur François MAILLOT, *Formation Médicale Continue*
Professeur Philippe ROINGEARD, *Recherche*

SECRETAIRE GENERALE

Madame Fanny BOBLETER

DOYENS HONORAIRES

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

PROFESSEURS EMERITES

Professeur Alain AUTRET
Professeur Catherine BARTHELEMY
Professeur Jean-Claude BESNARD
Professeur Patrick CHOUTET
Professeur Etienne DANQUECHIN-DORVAL
Professeur Guy GINIES
Professeur Olivier LE FLOCH
Professeur Etienne LEMARIE
Professeur Chantal MAURAGE
Professeur Léandre POURCELOT
Professeur Michel ROBERT
Professeur Jean-Claude ROLLAND

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. Ph. ANTHONIOZ - A. AUDURIER – Ph. BAGROS - G. BALLON – P.BARDOS - Ch.
BERGER –J. BRIZON - Mme M. BROCHIER - Ph. BURDIN - L. CASTELLANI J.P.
FAUCHIER - B. GRENIER –A. GOUAZE – M. JAN – J.-P. LAMAGNERE - F. LAMISSE
– J. LANSAC – J. LAUGIER - G. LELORD -G. LEROY - Y. LHUINTRE - M. MAILLET -
Mlle C. MERCIER – J. MOLINE - Cl. MORAINÉ - J.P. MUH -J. MURAT - Ph.
RAYNAUD – JC. ROLLAND – Ph. ROULEAU - A. SAINDELLE - J.J. SANTINI - D.
SAUVAGE– J. THOUVENOT - B. TOUMIEUX - J. WEILL.

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

ALISON Daniel	Radiologie et Imagerie médicale
ANDRES Christian	Biochimie et Biologie moléculaire
ANGOULVANT Denis	Cardiologie
ARBEILLE Philippe	Biophysique et Médecine nucléaire
AUPART Michel	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BABUTY Dominique	Cardiologie
BALLON Nicolas	Psychiatrie ; Addictologie
BARILLOT Isabelle	Cancérologie ; Radiothérapie
BERNARD Louis	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
BEUTTER Patrice	Oto-Rhino-Laryngologie
BINET Christian	Hématologie ; Transfusion
BODY Gilles	Gynécologie et Obstétrique
BONNARD Christian	Chirurgie infantile
BONNET Pierre	Physiologie
BONNET-BRILHAULT Frédérique	Physiologie
BOUGNOUX Philippe	Cancérologie ; Radiothérapie
BRILHAULT Jean	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BRUNEREAU Laurent	Radiologie et Imagerie médicale
BRUYERE Franck	Urologie
BUCHLER Matthias	Néphrologie
CALAIS Gilles	Cancérologie ; Radiothérapie
CAMUS Vincent	Psychiatrie d'adultes
CHANDENIER Jacques	Parasitologie et Mycologie
CHANTEPIE Alain	Pédiatrie
COLOMBAT Philippe	Hématologie ; Transfusion
CONSTANS Thierry	Médecine interne ; Gériatrie et Biologie du vieillissement
CORCIA Philippe	Neurologie
COSNAY Pierre	Cardiologie
COTTIER Jean-Philippe	Radiologie et Imagerie médicale
COUET Charles	Nutrition
DANQUECHIN DORVAL Etienne	Gastroentérologie ; Hépatologie
DE LA LANDE DE CALAN Loïc	Chirurgie digestive
DE TOFFOL Bertrand	Neurologie
DEQUIN Pierre-François	Thérapeutique ; médecine d'urgence
DESTRIEUX Christophe	Anatomie
DIOT Patrice	Pneumologie
DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague	Anatomie & Cytologie pathologiques
DUMONT Pascal	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
EL HAGE Wissam	Psychiatrie adultes
FAUCHIER Laurent	Cardiologie
FAVARD Luc	Chirurgie orthopédique et traumatologique
FOUQUET Bernard	Médecine physique et de Réadaptation
FRANCOIS Patrick	Neurochirurgie
FROMONT-HANKARD Gaëlle	Anatomie & Cytologie pathologiques
FUSCIARDI Jacques	Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale ; médecine d'urgence
GAILLARD Philippe	Psychiatrie d'Adultes
GYAN Emmanuel	Hématologie ; thérapie cellulaire
GOGA Dominique	Chirurgie maxillo-faciale et Stomatologie
GOUDEAU Alain	Bactériologie -Virologie ; Hygiène hospitalière
GOUPILLE Philippe	Rhumatologie
GRUEL Yves	Hématologie ; Transfusion
GUERIF Fabrice	Biologie et Médecine du développement et de la reproduction
GUILMOT Jean-Louis	Chirurgie vasculaire ; Médecine vasculaire
GUYETANT Serge	Anatomie et Cytologie pathologiques
HAILLOT Olivier	Urologie
HALIMI Jean-Michel	Thérapeutique ; médecine d'urgence (Néphrologie et Immunologie clinique)

HANKARD Régis	Pédiatrie
HERAULT Olivier	Hématologie ; transfusion
HERBRETEAU Denis	Radiologie et Imagerie médicale
HOMMET Caroline	Médecine interne, Gériatrie et Biologie du vieillissement
HUTEN Noël	Chirurgie générale
LABARTHE François	Pédiatrie
LAFFON Marc	Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale ; médecine d'urgence
LARDY Hubert	Chirurgie infantile
LAURE Boris	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
LEBRANCHU Yvon	Immunologie
LECOMTE Thierry	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
LESCANNE Emmanuel	Oto-Rhino-Laryngologie
LINASSIER Claude	Cancérologie ; Radiothérapie
LORETTE Gérard	Dermato-Vénéréologie
MACHET Laurent	Dermato-Vénéréologie
MAILLOT François	Médecine Interne
MARCHAND-ADAM Sylvain	Pneumologie
MARRET Henri	Gynécologie et Obstétrique
MARUANI Annabel	Dermatologie
MEREGHETTI Laurent	Bactériologie-Virologie ; Hygiène hospitalière
MORINIERE Sylvain	O.R.L.
MULLEMAN Denis	Rhumatologie
PAGES Jean-Christophe	Biochimie et biologie moléculaire
PAINTAUD Gilles	Pharmacologie fondamentale, Pharmacologie clinique
PATAT Frédéric	Biophysique et Médecine nucléaire
PERROTIN Dominique	Réanimation médicale ; médecine d'urgence
PERROTIN Franck	Gynécologie et Obstétrique
PISELLA Pierre-Jean	Ophtalmologie
QUENTIN Roland	Bactériologie-Virologie ; Hygiène hospitalière
REMERAND Francis	Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale
ROBIER Alain	Oto-Rhino-Laryngologie
ROINGEARD Philippe	Biologie cellulaire
ROSSET Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologique
ROYERE Dominique	Biologie et Médecine du développement et de la Reproduction
RUSCH Emmanuel	Epidémiologie, Economie de la Santé et Prévention
SALAME Ephrem	Chirurgie digestive
SALIBA Elie.....	Biologie et Médecine du développement et de la Reproduction
SANTIAGO-RIBEIRO Maria	Biophysique et Médecine Nucléaire
SIRINELLI Dominique	Radiologie et Imagerie médicale
THOMAS-CASTELNAU Pierre	Pédiatrie
TOUTAIN Annick	Génétique
VAILLANT Loïc	Dermato-Vénéréologie
VELUT Stéphane	Anatomie
WATIER Hervé	Immunologie.

PROFESSEURS DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

LEBEAU Jean-Pierre	Médecine Générale
LEHR-DRYLEWICZ Anne-Marie	Médecine Générale

PROFESSEURS ASSOCIES

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

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

ANGOULVANT Théodora	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique : addictologie
BAKHOS David	Physiologie
BERNARD-BRUNET Anne	Biostatistiques, Informatique médical et Technologies de Communication
BERTRAND Philippe	Biostatistiques, Informatique médical et Technologies de Communication
BLANCHARD Emmanuelle	Biologie cellulaire
BLASCO Hélène	Biochimie et biologie moléculaire
BOISSINOT Éric	Physiologie
CAILLE Agnès	Biostatistiques, Informatique médical et Technologies de Communication
DESOUBEAUX Guillaume	Parasitologie et mycologie
FOUR Diane	Biophysique et Médecine nucléaire
EHRMANN Stephan	Réanimation médicale
FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie	Anatomie et Cytologie pathologiques
GATAULT Philippe	Néphrologie
GAUDY-GRAFFIN Catherine	Bactériologie - Virologie ; Hygiène hospitalière
GOUILLEUX Valérie	Immunologie
GUILLON-GRAMMATICO Leslie	Biostatistiques, Informatique médical et Technologies de Communication
HOARAU Cyrille	Immunologie
HOURIOUX Christophe	Biologie cellulaire
LARTIGUE Marie-Frédérique	Bactériologie - Virologie ; Hygiène hospitalière
LE GUELLEC Chantal	Pharmacologie fondamentale ; Pharmacologie clinique
MACHET Marie-Christine	Anatomie et Cytologie pathologiques
PIVER Eric	Biochimie et biologie moléculaire
ROUMY Jérôme.....	Biophysique et médecine nucléaire in vitro
SAINT-MARTIN Pauline	Médecine légale et Droit de la santé
SAMIMI Mahtab	Dermatologie
TERNANT David	Pharmacologie – toxicologie
VALENTIN-DOMELIER Anne-Sophie	Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière
VOURC'H Patrick.....	Biochimie et Biologie moléculaire

MAITRES DE CONFERENCES

ESNARD Annick	Biologie cellulaire
LEMOINE Maël	Philosophie
MONJAUZE Cécile	Sciences du langage - Orthophonie
PATIENT Romuald	Biologie cellulaire

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIES

HUAS Caroline	Médecine Générale
RENOUX-JACQUET Cécile	Médecine Générale

CHERCHEURS INSERM - CNRS - INRA

BOUAKAZ Ayache	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 930
BRUNEAU Nicole	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 930
CHALON Sylvie	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 930
CHARBONNEAU Michel	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 7292
COURTY Yves	Chargé de Recherche CNRS – UMR INSERM 1100
GAUDRAY Patrick	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 7292
GILOT Philippe	Chargé de Recherche INRA – UMR INRA 1282
GOUILLEUX Fabrice	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 7292
GOMOT Marie	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 930
GRANDIN Nathalie	Chargée de Recherche CNRS – UMR CNRS 7292
HEUZE-VOURCH Nathalie	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
KORKMAZ Brice	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
LAUMONNIER Frédéric	Chargé de Recherche INSERM - UMR INSERM 930
LE PAPE Alain	Directeur de Recherche CNRS – UMR INSERM 1100
MARTINEAU Joëlle	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 930
MAZURIER Frédéric	Directeur de Recherche INSERM – UMR CNRS 7292
MEUNIER Jean-Christophe	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 966
RAOUL William	Chargé de Recherche INSERM – UMR CNRS 7292
RIO Pascale	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1069
SI TAHAR Mustapha	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

Pour la Faculté de Médecine

BIRMELE Béatrice	Praticien Hospitalier (<i>éthique médicale</i>)
BOULAIN Thierry	Praticien Hospitalier (<i>CSCT</i>)
CRINIERE Lise	Praticien Hospitalier (<i>endocrinologie</i>)
GAROT Denis	Praticien Hospitalier (<i>sémiologie</i>)
MAGNAN Julie	Praticien Hospitalier (<i>sémiologie</i>)
MERCIER Emmanuelle	Praticien Hospitalier (<i>CSCT</i>)

Pour l'Ecole d'Orthophonie

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

Pour l'Ecole d'Orthoptie

LALA Emmanuelle	Praticien Hospitalier
MAJZOUB Samuel	Praticien Hospitalier

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté,
de mes chers condisciples
et selon la tradition d'Hippocrate,
je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur
et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent,
et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux
ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira
les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas
à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres,
je rendrai à leurs enfants

l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime
si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre
et méprisé de mes confrères
si j'y manque.

REMERCIEMENTS

A mon Maitre, Président de thèse,

Monsieur le Professeur Alain CHANTEPIE,

Vous me faites l'honneur de présider ce jury.

Je vous suis très reconnaissante de m'avoir fait découvrir, m'intéresser et plus encore d'avoir su me faire partager votre passion pour la cardio-pédiatrie. Merci pour votre aide précieuse qui m'a permis de réaliser ce travail.

A mon juge et Directeur de thèse,

Monsieur le Docteur Bruno LEFORT,

Tu me fais l'honneur de diriger et de juger ce travail.

Un grand merci à toi qui as su me guider tout au long de cette expérience, merci pour ta disponibilité, ton soutien indéfectible et tes précieux conseils qui m'ont permis de mener à bien ce travail.

A mon juge,

Monsieur le Professeur Dominique BABUTY,

Vous me faites l'honneur de juger ce travail.

Je vous adresse toute ma gratitude, vous qui avez su guider dans son apprentissage avec patience, générosité et rigueur, la jeune interne en cardiologie que j'étais. Je vous remercie de m'avoir intégrée en tant qu'interne et bientôt en tant que chef de clinique dans votre équipe.

A mon juge,

Monsieur le Professeur Denis ANGOULVANT,

Vous me faites l'honneur de juger ce travail.

Veuillez agréer mes remerciements sincères pour l'aide précieuse que vous avez bien voulu m'apporter lors de la réalisation de mon mémoire. Vous m'avez permis de valoriser mes aptitudes et savoirs universitaires et d'enrichir ma formation..

A mon juge,
Monsieur le Docteur Paul NEVILE,
Vous me faites l'honneur de juger ce travail.
soyez assuré de mon profond respect.

A mon juge,
Madame le Docteur Fanny DION,
Tu me fais l'honneur de juger ce travail.
Merci pour ta gentillesse, ta disponibilité et tes précieux conseils en échographie. Je suis ravie de pouvoir encore profiter de tes connaissances et de tes compétences dans ce secteur de la cardiologie.

Un grand merci à vous, Laurent QUILLET et Bernard DESVEAUX qui m'avez apporté toute l'aide dont j'avais besoin et permis d'aiguiser mon sens clinique. Vous avez été de précieux pédagogues, vous montrant toujours patients, disponibles et humbles. C'est un grand honneur pour moi de rejoindre la cardiologie A pour ces deux prochaines années et ma formation ne pourra que s'enrichir à vos côtés.

Merci à mes chefs passés et présents pour leur patience et leur pédagogie et qui m'ont permis de tant avancer au cours de mon internat.

Je vous remercie également, mes compagnons d' internat, pour votre aide dans les moments difficiles et votre bonne humeur dans les moments de détente. Travailler à vos côtés aura été un plaisir. Je remercie tout particulièrement mes co-internes de chirurgie vasculaire qui m'ont soutenue au cours de ce semestre "mémoire-thèse" et aidée à gérer mon stress...

Je ne voudrais pas oublier Caroline, Coralie et Aurélie, vous qui m'avez apporté votre aide dans la recherche de toutes mes données, avez répondu à toutes mes demandes et m'avez autorisée à envahir votre bureau avec d'innombrables dossiers.

Je remercie également toute l'équipe soignante de cardiologie du CHU de Tours, vous m'avez aidée et avez grandement participé à mon évolution au cours de ces quelques années d'internat, tant sur le plan médical que sur le plan personnel.

Une pensée toute particulière à vous, mes parents, qui avez été mes soutiens précieux durant tout mon cursus universitaire. C'est en grande partie grâce à vous que j'en suis là aujourd'hui. Je n'aurais pu souhaiter meilleurs parents. Un grand merci à toi, papa qui m'a fait partager depuis toujours ta passion pour la médecine et une pensée toute particulière pour toi, ma maman chérie qui aujourd'hui encore relit mes travaux et corrige mes fautes d'orthographe... Merci aussi à vous, Raphaël et Alejandra qui tenez une place importante dans mon cœur.

Enfin, je tiens à remercier mes amis qui savent m'entourer et me soutenir en toutes circonstances,

Toi, Julie, qui depuis mes débuts à l'internat de Dreux, es toujours là pour moi, vous, Chachou et Maité pour m'avoir fait découvrir l'élégante ville de Tours, et vous, Amélie, Aude, Bibi, Mélanie et Laurence, pour toutes ces années d'externat passées à vos côtés.

TABLE DES MATIÈRES

ABRÉVIATIONS	15
INTRODUCTION.....	16
1. Le concept de « ventricule unique »	16
2. La dérivation cavo-pulmonaire totale	17
a. Historique des techniques chirurgicales	18
b. Procédures palliatives néonatales	20
3. Complications au long cours de la DCPT	21
4. Objectifs de l'étude	22
MÉTHODOLOGIE	24
1. Population et critères d'exclusion	24
2. Recueil des données	25
3. Analyses statistiques	27
RÉSULTATS	28
1. Description de la population	28
2. Évaluation de la prévalence des anomalies du bilan biologique hépatique (objectif principal)	28
3. Recherche de facteurs prédictifs de survenue d'anomalies du bilan biologique hépatique	29
a. Cytolyse hépatique	29
i. ASAT	
ii. ALAT	
b. Cholestase hépatique	30
i. GGT	

ii. Bilirubine totale	
c. Fonction hépatocellulaire et hypersplénisme.	31
i. Albumine	
ii. Facteur V	
iii. Plaquettes	
d. Score de fibrose	31
i. Score ASAT/ALAT	
ii. Score APRI	
iii. Score FIB-4	
4. Évaluation de l'intérêt de la mesure précoce post opératoire (<2 ans) de la pression de la VCI sur le risque de survenue d'anomalies du bilan hépatique.	31
DISCUSSION	33
1. Principaux résultats	33
a. Prévalence des anomalies du bilan biologique hépatique	33
b. Facteurs prédictifs de survenue d'anomalies du bilan biologique hépatique	36
c. Évaluation de l'intérêt d'un cathétérisme cardiaque précoce sur le risque de survenue d'anomalies du bilan hépatique	37
2. Biais et limites de l'étude	37
CONCLUSION	39
BIBLIOGRAPHIE	40
TABLEAUX ET FIGURES	47

Abréviations

ALAT : ALanineAminoTransférase

ASAT : ASpartateAminoTransférase

CHRU : Centre Hospitalier Régional Universitaire

DCPP : Dérivation Cavo-Pulmonaire Partielle

DCPT : Dérivation Cavo-Pulmonaire Totale

ECG : ElectroCardioGramme

GGT : Gamma Glutamyl-Transférase

HTAP : HyperTension Artérielle Pulmonaire

IRM : Imagerie par Résonnance Magnétique

TP : Taux de Prothrombine

VCI : Veine Cave Inférieure

Prévalence et facteurs prédictifs d'anomalies du bilan biologique hépatique au cours du suivi des patients ayant une dérivation cavo-pulmonaire totale.

Introduction

La dérivation cavo-pulmonaire totale (DCPT) est une technique chirurgicale permettant une réparation « palliative » des cardiopathies congénitales qui ne sont pas réparables avec un fonctionnement bi-ventriculaire. Cette réparation chirurgicale est donc réservée aux malformations cardiaques congénitales qui ne peuvent fonctionner qu'avec un seul ventricule. Le "ventricule unique" désigne ainsi un concept physiopathologique : un seul ventricule fonctionnel assure en parallèle les débits pulmonaire et systémique.

1. Le concept de « ventricule unique »

De nombreuses malformations cardiaques congénitales sont responsables d'un seul ventricule fonctionnel ou cœur univentriculaire. Cette dénomination est appliquée à des cardiopathies anatomiquement très différentes. On peut cependant distinguer trois principaux types de cardiopathies univentriculaires (1) :

- il n'existe anatomiquement qu'un seul ventricule, alimenté par une valve auriculo-ventriculaire unique ou deux valves auriculo-ventriculaires,
- il existe deux ventricules mais l'un des deux est hypoplasique et ne peut admettre le débit systémique,
- il existe deux ventricules de taille normale mais la présence soit d'une trop large communication interventriculaire, soit d'anomalies d'insertion des valves auriculo-ventriculaires rendent impossible la réparation bi ventriculaire.

Ainsi, l'atrésie tricuspide, l'atrésie pulmonaire à septum intact avec hypoplasie du cœur droit, l'hypoplasie du ventricule gauche, ou encore le ventricule unique à double entrée sont des exemples de ce type de cardiopathie.

En présence d'un équilibre correct entre la circulation pulmonaire et la circulation systémique, les cardiopathies univentriculaires sont viables. Cependant, deux complications majeures peuvent survenir au cours de l'évolution :

- la survenue d'une dysfonction myocardique liée à la surcharge volumétrique chronique du ventricule unique qui reçoit à la fois la circulation pulmonaire et la circulation systémique.
- les complications liées au shunt droit gauche : cyanose chronique (hyperviscosité avec risque notamment d'AVC...), embolies paradoxales, abcès cérébraux...

2. La dérivation cavo-pulmonaire totale

Afin de prévenir la survenue de ces complications, le Dr FONTAN a réalisé en 1971 la première dérivation cavo-pulmonaire totale permettant de séparer les circulations pulmonaire et systémique. L'anastomose de l'auricule droit à l'artère pulmonaire droite en fermant la CIA permettait de diriger le flux veineux systémique vers la circulation pulmonaire sans passer par le ventricule unique (2).

La DCPT rétablit ainsi un système circulatoire en série tout en conservant un seul ventricule fonctionnel. Le débit pulmonaire est un système circulatoire non pulsé ou passif : des pressions basses en amont (pression auriculaire gauche) et en aval (pression pulmonaire basse) et l'intégrité anatomique du lit vasculaire pulmonaire sont nécessaires à son bon fonctionnement. Le débit cardiaque dépend du retour veineux pulmonaire et donc des résistances vasculaires pulmonaires. Tout dysfonctionnement du circuit se traduit par un débit pulmonaire insuffisant et donc une chute du débit cardiaque (3).

Plusieurs conditions anatomiques et hémodynamiques sont donc nécessaires à la réalisation d'une DCPT : pressions pulmonaires et gradient trans-pulmonaire bas, absence de résistances vasculaires pulmonaires élevées, de dysfonction du ventricule unique, de fuite

significative de la valve auriculo-ventriculaire, d'arbre artériel pulmonaire hypoplasique ou sténosé (4).

La DCPT est réalisée, de façon non systématique, en deux temps pour permettre au ventricule unique de s'adapter aux modifications des conditions de charges qu'elle induit (baisse de la précharge par suppression du retour cave).

Dans un premier temps, une anastomose cavo-pulmonaire supérieure ou dérivation cavo-pulmonaire partielle (DCPP) est réalisée : la veine cave supérieure est connectée à l'artère pulmonaire droite, la jonction oreillette droite - veine cave supérieure est ligaturée (figure 1). Elle est réalisée habituellement entre 6 mois et 1 an de vie.

Dans un second temps, à partir de l'âge de 2 ans, l'anastomose cavo-pulmonaire inférieure est réalisée : la veine cave inférieure est reliée à l'artère pulmonaire (figure 2). Elle supprime tout shunt intra-cardiaque (en dehors du sang veineux du sinus coronaire qui reste dans la circulation gauche), ce qui normalise la saturation en oxygène.

a. Historique des techniques chirurgicales

Depuis sa création dans les années 1970 par le Dr FONTAN, la DCPT a subi de nombreuses modifications qui ont permis d'améliorer le pronostic des patients.

Le Dr FONTAN utilisait l'oreillette droite dans le chenal cave inférieur et réalisait une anastomose atrio-pulmonaire afin que la contraction de l'oreillette droite favorise le flux antérograde (figure 2-A). Afin de faciliter le flux antérograde vers l'artère pulmonaire, une valve était interposée au niveau de l'anastomose entre l'oreillette droite et l'artère pulmonaire et à la jonction entre la veine cave inférieure et l'oreillette droite. Les homogreffes utilisées pour le conduit valvé avaient une durée de vie limitée et compromettaient, à terme, le bon fonctionnement du montage. BJORK proposa en 1978, le premier conduit non valvé en utilisant le ventricule hypoplasique sous-pulmonaire comme conduit passif vers l'artère pulmonaire et en l'élargissant avec un patch de péricarde (5).

Le Dr de LEVAL et son équipe (1988) avaient observé que l'oreillette droite se dilatait et perdait sa contraction, avec pour conséquences une diminution du flux pulmonaire, un

risque accru de troubles du rythme atrial et la formation de thrombus intra-atrial (6). Les évènements thromboemboliques répétés favorisaient le développement progressif d'une élévation des résistances vasculaires pulmonaires et une défaillance du circuit. De LEVAL confectionna alors un chenal intra-atrial ou tunnellation latérale intra-atriale afin de diriger le flux de la veine cave inférieure vers les artères pulmonaires (figure 2-B). Cette technique permettait de réduire les risques de dilatation et d'arythmie de l'oreillette droite. L'élargissement du tunnel, en rapport avec la croissance, encourageait l'utilisation précoce de cette technique.

La dernière modification du circuit a été proposée par MARCELLETTI en 1990 : un conduit prothétique extracardiaque était interposé entre la veine cave inférieure et les artères pulmonaires (figure 2-C). Ce dernier permettait d'éviter toute suture de l'oreillette droite potentiellement arythmogène. Cependant, le risque de thrombus du conduit prothétique n'était pas exclu et il n'y avait pas de possibilité de croissance de ce conduit prothétique (7).

Le tunnel latéral intra-atrial et le tube extracardiaque sont les deux techniques chirurgicales de DCPT proposées à l'heure actuelle.

Une fenestration peut venir compléter ces deux techniques. Il s'agit de créer une communication entre l'oreillette gauche et le tunnel intra-atrial ou le tube extracardiaque. Grâce au shunt droit-gauche ainsi créé, la pression télé-diastolique du ventricule sous-pulmonaire est diminuée, ce qui permet de réduire la congestion pulmonaire et les épanchements pleuraux post-opératoires et d'augmenter le débit systémique par augmentation de la précharge du ventricule systémique, au prix d'une cyanose modérée (8). La fenestration peut être fermée à distance de la chirurgie par cathétérisme cardiaque en l'absence d'élévation des pressions pulmonaires lors du test d'occlusion.

La fenestration n'est pas proposée de façon systématique. Dans plusieurs études, il a été montré qu'elle améliorait la morbidité à court terme de la chirurgie en diminuant la durée des drains, mais n'avait aucun bénéfice sur la mortalité (9). Au CHRU de Tours, celle-ci n'est réalisée que si la pression veineuse cave est supérieure à 15 mmHg.

b. Procédures palliatives néonatales

Une chirurgie palliative néonatale peut être nécessaire avant de pouvoir proposer une DCPT ; soit pour réduire ou augmenter le débit cardiaque, soit pour pallier une obstruction du débit systémique.

Un obstacle de la voie pulmonaire (sténose) ou une atrésie pulmonaire peut être responsable d'un bas-débit pulmonaire avec hypoxie réfractaire sévère. La réalisation d'une anastomose systémico-pulmonaire par interposition d'un tube en Gore Tex entre l'aorte et l'artère pulmonaire est alors nécessaire (figure 3-B).

Un hyper-débit pulmonaire par shunt gauche-droit important est responsable d'une insuffisance cardiaque par hyper-débit et favorise le développement d'une hypertension artérielle pulmonaire (HTAP). Un cerclage pulmonaire est alors nécessaire (figure 3-A).

Un obstacle de la voie d'éjection aortique peut être associé nécessitant une prise en charge chirurgicale pour rétablir un débit systémique sans obstruction. L'intervention de Damus consiste en la réalisation d'une anastomose termino-latérale du tronc de l'artère pulmonaire à l'aorte ascendante, ce qui permet de lever l'obstacle à l'éjection systémique, tandis que l'artère pulmonaire est alimentée par une anastomose systémico-pulmonaire. En cas d'hypoplasie aortique avec hypoplasie du ventricule gauche, une procédure de Norwood est réalisée. Elle consiste à reconstruire l'arche aortique en utilisant le tronc de l'artère pulmonaire (création d'une néo-aorte) et à réaliser une anastomose systémico-pulmonaire (Figure 4). Une cure de coarctation aortique peut être associée.

3. Complications au long cours de la DCPT

Au cours des trente dernières années, l'amélioration des techniques chirurgicales et la sélection rigoureuse des patients éligibles, ont permis d'améliorer significativement la survie. Les séries actuelles estiment à moins de 5% la mortalité per-opératoire et la survie à moyen et long terme a été considérablement allongée (90% de survie à 10 ans) (10, 11). Malgré une

réponse anormale au stress et une réduction des capacités à l'exercice, on ne note pas d'altération de la qualité de vie de ces patients par rapport à la population générale (12).

La circulation de type « Fontan » induit des modifications hémodynamiques non physiologiques responsables de fréquentes complications survenant à moyen et long terme (13). Il a été décrit des troubles du rythme supra ventriculaire, des thromboses du circuit cavo-pulmonaire, des défaillances myocardiques, des fuites de la valve auriculo-ventriculaire, des entéropathies exsudatives, des endocardites infectieuses, des fistules artério-veineuses ou veino-veineuses (14). Ces complications peuvent, à terme, être responsables d'une dysfonction du circuit avec préalablement l'apparition d'une intolérance à l'exercice, d'une cyanose ou d'une insuffisance cardiaque. En cas de dysfonction du circuit et en l'absence de solutions anatomiques corrigibles, la transplantation cardiaque reste la seule option curative (15).

L'atteinte hépatique secondaire à la DCPT a été décrite pour la première fois, en 1981. Elle est maintenant reconnue comme une complication fréquente. Selon les études, sa prévalence varie de 41 à 53%, influant significativement le pronostic des patients, en raison notamment des risques de cirrhose, d'hypertension portale et de carcinome hépatocellulaire (16-17) et d'une plus importante morbidité opératoire liée à un risque hémorragique secondaire aux troubles de la coagulation (18).

L'évolution et la physiopathologie de cette atteinte hépatique restent méconnues. Celle-ci devient de plus en plus prononcée à distance de la DCPT mais sa prévalence reste sous-estimée (17). Plusieurs facteurs sont potentiellement impliqués. D'une part, des lésions anatomiques résiduelles inhérentes à la cardiopathie sous-jacente peuvent interférer et d'autre part, les modifications hémodynamiques de la circulation « univentriculaire » entraînent une élévation chronique de la pression veineuse centrale, une perte de la pulsatilité du flux pulmonaire et une diminution du débit cardiaque. L'hypoxémie chronique qui précède la chirurgie peut également contribuer à des lésions d'ischémie hépatique en préopératoire de DCPT. Enfin, la prise de médicaments hépatotoxiques tels que l'Amiodarone en cas de trouble du rythme pourrait également participer à cette atteinte hépatique (19).

Le diagnostic des atteintes hépatiques est difficile. La biopsie hépatique, le gold standard, retrouve un large spectre de changements hysto-pathologiques : congestion passive chronique, fibrose à prédominance sinusoïdale, ponts fibrotiques, cirrhose. De nombreuses anomalies radiologiques ont également été décrites. L'écho-doppler hépatique peut objectiver des anomalies non spécifiques comme des signes de congestion hépatique, d'anasarque, d'hypertension portale, de cirrhose ou de carcinome hépatocellulaire. Le scanner hépatique visualise une atteinte hépatique hétérogène avec des nodules hyper vasculaires, une circulation collatérale, des varices œsogastroduodénales ou des anomalies du rehaussement pariétal (20). L'IRM hépatique retrouve une prise de contraste réticulaire hétérogène compatible avec de la fibrose et de la congestion hépatique (21). Le bilan biologique permet de diagnostiquer une cholestase avec élévation de la bilirubine totale et des gamma-GT, une cytolyse hépatique avec élévation des transaminases, des signes d'insuffisance hépatocellulaire avec une diminution de l'albumine ou des protides, des troubles de la coagulation avec diminution des facteurs de coagulation ou une thrombopénie par l'hypersplénisme associé (22).

Les modalités d'évaluation de cette atteinte hépatique sont mal définies par les recommandations actuelles en raison d'un manque d'étude bénéficiant d'une méthodologie statistique rigoureuse. Actuellement, l'European Society of Cardiology recommande uniquement la réalisation d'un bilan biologique annuel pour évaluer la fonction hépatique et rénale dans le suivi des patients ayant une DCPT (23).

4. Objectifs de l'étude

Ainsi, l'atteinte hépatique secondaire à la circulation palliative des cœurs univentriculaires est une complication grave dont la prise de conscience est relativement récente. Il nous a alors paru nécessaire de réaliser une étude sur la fonction hépatique des patients ayant une DCPT, suivis dans notre hôpital.

L'objectif principal de cette étude est l'évaluation de la prévalence des anomalies du bilan biologique hépatique de ces patients opérés d'une dérivation cavo-pulmonaire totale.

Les objectifs secondaires sont :

- la recherche des facteurs pouvant favoriser la survenue d'anomalies du bilan biologique hépatique,
- l'évaluation de l'intérêt de la mesure précoce post opératoire de la pression veineuse cave inférieure par cathétérisme cardiaque permettant de la retenir comme un élément pronostic de la survenue d'anomalies du bilan biologique hépatique à long terme.

Méthodologie

1. Population et critères d'exclusion

Cette étude rétrospective, monocentrique, a analysé les données de patients ayant bénéficié d'une DCPT et d'un suivi au CRHU de Tours, entre janvier 1991 et janvier 2014.

Les critères d'inclusion étaient :

- la réalisation d'une DCPT, en un temps ou en deux temps, par les techniques les plus récentes (tunnel latéral intra atrial ou tube extra cardiaque)
- la réalisation d'un bilan biologique hépatique au minimum un an après la DCPT, quel que soit le laboratoire

Les critères d'exclusion étaient :

- la réalisation d'une DCPT avec une autre technique que le tunnel latéral intra atrial ou le tube extra cardiaque
- l'absence de bilan hépatique ou un bilan hépatique datant de moins d'un an après la réalisation de la DCPT

En cas de dérivation cavo-pulmonaire originelle de type « Fontan » par anastomose atrio-pulmonaire, les patients ont été exclus de notre étude et ce même s'ils avaient eu une reprise de leur Fontan et bénéficié ultérieurement des techniques chirurgicales précédemment décrites.

Deux patients ont eu un remplacement du tunnel latéral intra-atrial par un tube extracardiaque. Ils ont donc été inclus dans l'étude. Cependant, le type de technique chirurgicale n'a pas été pris en compte dans l'analyse statistique.

2. Recueil des données

A partir des dossiers médicaux et du logiciel informatique du CRHU de Tours, les données suivantes ont été recueillies pour chaque patient : le type de cardiopathie, les différentes chirurgies réalisées, les données cliniques, biologiques, échographiques et hémodynamiques. En l'absence de données biologiques hépatiques récentes disponibles ou en l'absence de mesure de la pression veineuse cave inférieure par cathétérisme, les patients ou leur famille ont été sollicités par courriers et appels téléphoniques pour qu'ils effectuent ces examens.

Les données cliniques, échographiques et les ECG ont été recueillis à partir du dernier compte rendu de consultation de cardiologie.

Concernant la description des cardiopathies, deux critères ont été analysés :

- le type de ventricule systémique fonctionnel (gauche ou droit),
- le débit pulmonaire in utero. Il a été considéré qu'en cas de cerclage pulmonaire, d'intervention de Damus ou de Norwood en période néonatale, le débit pulmonaire fœtal était augmenté ; et en cas de réalisation d'une anastomose systémico-pulmonaire en période néonatale ou en cas de cardiopathie bien équilibrée ne nécessitant pas de modifications des débits en période néonatale, le débit pulmonaire fœtal était normal ou diminué.

Les cathétérismes cardiaques droits ont été essentiellement réalisés au CHRU de Tours par le même opérateur. Une faible proportion de ces cathétérismes a été effectuée dans un autre centre chirurgical. Tous ont été réalisés sous anesthésie générale et en présence d'un anesthésiste spécialisé en cardiologie. La pression dans la veine cave inférieure a été mesurée à l'aide d'une sonde dédiée à la mesure des pressions placée dans la veine cave inférieure après ponction de la veine fémorale.

Le bilan biologique hépatique comprenait les dosages sanguins suivants :

- Alanine aminotransférase (ALAT) et Aspartate aminotransférase (ASAT) afin d'objectiver des signes de cytolysé hépatique,

- Gamma Glutamyl-Transférase (GGT) et bilirubine totale afin d'objectiver des signes de cholestase hépatique. Les phosphates alcalines, augmentées lors de croissance staturale des enfants, ont été exclues de l'analyse,
- Albumine et facteur V afin d'objectiver des signes d'insuffisance hépatocellulaire. Le facteur V est un facteur de coagulation indépendant de la vitamine K contrairement au taux de prothrombine (TP) qui n'a pu être inclus dans l'analyse en raison d'un nombre important de patients prenant un traitement par anti-vitamine K.
- Plaquettes afin d'objectiver des signes d'hypersplénisme associé.

L'essentiel des dosages a été effectué au laboratoire d'analyses médicales du CHRU de Tours, seul un faible nombre de dosages ont été réalisés dans des laboratoires d'analyses médicales privés.

Différentes techniques ont donc été utilisées (24) :

- ASAT et ALAT : technique enzymatique avec ou sans addition de phosphate de pyridoxal ou technique colorimétrique,
- Bilirubine totale : méthode de diazotation ou méthode colorimétrique,
- Gamma GT : mesure colorimétrique utilisant divers substrats synthétiques,
- Facteur V : méthode optique ou chronométrique.

Afin de pouvoir comparer les différents résultats entre eux, la valeur a été ajustée à partir de la norme haute du test donnée par les laboratoires pour les ALAT, ASAT, GGT et bilirubine totale ou à partir de la norme basse pour le facteur V. Seules l'albumine et les plaquettes avaient des normes identiques dans les différents laboratoires et n'ont donc pas eu besoin d'ajustement.

A partir du bilan biologique, nous avons calculé trois scores potentiellement prédictifs de fibrose hépatique en nous basant sur des études menées dans la population générale auprès de patients porteurs d'une hépatite chronique C (25, 26) :

- le ratio ASAT/ALAT ($N \leq 1$),
- le score APRI = ASAT divisé par la valeur haute de la normale du laboratoire x 100 / taux de plaquettes ($N \leq 0,5$),
- le score FIB-4 = (âge x ASAT) / (taux de plaquette x racine carrée d'ALAT) ($N \leq 0,85$).

3. Analyses statistiques

Les caractéristiques de la population sont exprimées en pourcentages ou moyennes, écarts types et intervalles. Pour chaque donnée biologique, deux groupes ont été déterminés : valeurs normales et valeurs anormales. Les deux groupes ainsi formés ont été comparés au moyen du test Chi-deux ou Fisher Exact pour les variables qualitatives. L'étude des corrélations entre variables quantitatives a été effectuée par le test non paramétrique de Spearman. Une valeur de $p < 0,05$ est considérée comme statistiquement significative.

Les variables avec un taux d'évènement trop faible (effectifs inférieurs à 3) n'ont pas été prises en compte dans l'analyse statistique.

Une analyse en sous-groupes, concernant tous les patients ayant eu un cathétérisme cardiaque droit moins de deux ans après la DCPT et un bilan biologique à plus de 5 ans du cathétérisme, a été réalisée selon les mêmes modalités que précédemment prescrites.

Excel Microsoft a été utilisé pour colliger les données et le logiciel GraphPad Prism 6.0 pour les analyses statistiques.

Résultats

1. Description de la population

Sur les cinquante-six patients ayant une DCPT et suivis au CHRU de Tours, quarante-cinq ont été inclus dans l'étude (figure 5).

Ces patients ont été opérés d'une dérivation cavo-pulmonaire totale entre janvier 1991 et janvier 2014. Dix-neuf patients ont eu un tube extracardiaque et vingt-six, un tunnel latéral intra-atrial. Dix-neuf patients avaient préalablement bénéficié d'une dérivation cavo-pulmonaire supérieure avant la totalisation. L'évolution des pratiques chirurgicales au cours de la durée de l'étude est résumée par la figure 6 : la stratégie chirurgicale la plus proposée à l'heure actuelle est la réalisation d'une dérivation cavo-pulmonaire partielle puis d'une DCPT par tube extracardiaque.

Les caractéristiques cliniques, ECG et échocardiographiques de la population sont décrites dans le tableau 1. Onze (24,4%) patients avaient une dyspnée d'effort avec un score NYHA supérieure à 2. Douze complications cliniques (26,7%) ont été observées : troubles du rythme, troubles de conduction, fistules ou sténoses du montage, embolie pulmonaire, hémoptysies, hématomés sur varices oesophagiennes.

Quarante trois patients ont bénéficié d'un cathétérisme cardiaque droit post DCPT. L'âge moyen de réalisation du cathétérisme cardiaque était de 9,7 +/- 7,9 [2,8-49,2] ans et le délai moyen post-opératoire était de 2,7 +/- 4,3 [0,1-23,5] ans. Les données du cathétérisme cardiaque sont détaillées dans le tableau 2.

2. Évaluation de la prévalence des anomalies du bilan biologique hépatique (objectif principal)

L'âge moyen de la réalisation du bilan hépatique était de 16,4 +/- 9,3 ans [4,1-49,2]. Le délai moyen entre la réalisation de la DCPT et le bilan biologique hépatique était de 9,3 +/- 7,3 ans [1,0-24,0]. Les résultats du bilan biologique hépatique sont résumés dans le tableau 3.

Quarante et un patients (91%) avaient au moins une anomalie du bilan biologique hépatique.

Une cytolysé hépatique, définie par l'anomalie d'au moins une des deux transaminases, a été observée chez treize patients, soit 29% de la population. Cette cytolysé hépatique était modérée ; un seul patient avait une élévation des transaminases à plus de deux fois la normale.

Trente trois patients (75 %) avaient des signes de cholestase hépatique avec une élévation des GGT et/ou de la bilirubine totale. Il s'agissait donc de l'anomalie biologique la plus fréquemment retrouvée dans notre population. Trente deux patients (73%) avaient une augmentation des GGT, dont vingt patients (45%) avaient une élévation des GGT à plus de deux fois la normale.

Seize patients (44%) avaient une diminution du facteur V traduisant potentiellement une insuffisance hépatocellulaire. L'albumine n'était abaissée que pour un seul patient (2%).

Un taux de plaquettes inférieur à 150 G/L était retrouvé chez sept patients (15%), ce qui traduisait probablement une manifestation d'hypersplénisme.

3. Recherche de facteurs prédictifs de survenue d'anomalies du bilan biologique hépatique

a. Cytolysé hépatique

i. ASAT

Les patients avec un ratio ASAT>1 avaient une pression de la VCI plus élevée ($p<0,01$). Ils avaient eu plus fréquemment une DCPP ($p<0,001$) ou un tube extracardiaque ($p<0,001$) et avaient une durée d'évolution post DCPT plus courte ($p<0,001$) que les patients avec un ratio ASAT normal (tableau 4). Il existait également une corrélation négative entre le ratio ASAT et la durée d'évolution post DCPT ($r=0,44$; $p<0,01$) et une corrélation positive avec la pression de la VCI ($r=0,49$; $p<0,01$) (figure 7-A et 8-A).

ii. ALAT

Il a été retrouvé une corrélation positive significative entre le taux d'ALAT et la pression de la veine cave inférieure (VCI) ($r=0,49$; $p<0,001$) (figure 8-B). Aucun autre facteur étudié n'était significativement associé à l'augmentation des ALAT.

b. Cholestase hépatique

i. GGT

Il a été retrouvé une corrélation positive significative entre le taux de GGT et la pression de la VCI ($r=0,37$; $p<0,05$), et entre le taux de GGT et la durée d'évolution post opératoire ($r=0,32$; $p<0,05$) (figure 7-B et 8-C). Aucun autre facteur étudié n'était significativement associé à l'augmentation des GGT.

ii. Bilirubine totale

Les patients avec un ratio bilirubine totale >1 avait une durée d'évolution post opératoire significativement plus élevée ($p<0,05$). Il existait également une corrélation positive entre la durée d'évolution post-opératoire et le taux de bilirubine ($r=0,54$; $p<0,01$) (figure 7-C).

c. Fonction hépatocellulaire et hypersplénisme.

i. Albumine

Un seul patient avait une baisse de l'albumine. Aucune analyse comparative n'a donc été réalisée. Il s'agit d'un patient avec une hypertension portale compliquée de varices gastro-œsophagiennes.

ii. Facteur V

Les patients avec un taux de facteur V normal avaient significativement eu plus souvent un hypo débit pulmonaire in utero ($p<0,05$). Aucun autre facteur étudié n'était significativement associé à la baisse du facteur V (tableau 5).

iii. Plaquettes

Il a été retrouvé une corrélation entre la diminution des plaquettes et la durée d'évolution post-opératoire ($r = -0,43$; $p < 0,01$) (figure 7-D).

d. Score de fibrose

i. Score ASAT/ALAT

Dans la littérature, un score ASAT/ALAT >1 est significativement associé à la fibrose hépatique. Dans notre étude, quarante deux patients sur quarante cinq avaient un score ASAT/ALAT >1 . Il existait une corrélation négative entre le score ASAT/ALAT et la durée d'évolution postopératoire ($r = -0,56$; $p < 0,01$) (figure 7-E).

ii. Score APRI

Un score APRI $\geq 0,5$ a été observé chez treize patients (29%). Le score APRI était significativement corrélé avec la pression de la veineuse cave inférieure ($r = 0,38$; $p < 0,05$) (figure 8-D).

iii. Score FIB-4

Neuf patients (20%) avaient un score FIB-4 supérieur à 0,85. Ils avaient davantage de troubles du rythme supra-ventriculaire ($p < 0,05$) que les patients avec un score FIB-4 inférieur à 0,85 (tableau 6). Il existait une corrélation positive significative entre l'âge de la réalisation de la DCPT et le score FIB-4 ($r = 0,4$; $p < 0,01$) (figure 9).

4. Évaluation de l'intérêt de la mesure précoce post opératoire (<2ans) de la pression de la VCI sur le risque de survenue d'anomalies du bilan hépatique

Dix-neufs patients avaient eu un cathétérisme cardiaque dans les deux ans suivant la DCPT et un bilan hépatique à plus de cinq ans du cathétérisme cardiaque.

Chez ces patients, cinq d'entre eux ont eu un tube extracardiaque et quatorze, un tunnel latéral intra-atrial ; cinq patients avaient préalablement bénéficié d'une dérivation cavo-pulmonaire supérieure avant la totalisation.

L'âge moyen de réalisation du cathétérisme cardiaque était de 9,9 +/- 2,8 [2,8-16,7] ans et le délai moyen post-opératoire était de 8,6 +/- 4,7 [0,1-4,0] ans. Le bilan biologique était réalisé à 17,4 +/- 9,3 [12,2-35,9] ans avec un délai moyen post-opératoire de 10,2 +/- 7,1 [7,8-24,0] ans. La réalisation du bilan biologique hépatique s'était effectuée à 7,8 +/- 7,3 [6,6-24,0] ans du cathétérisme cardiaque.

Chez ces patients, la pression de la VCI était significativement corrélée avec une élévation des ALAT ($r=0,56$; $p<0,05$), des GGT ($r=0,6$; $p<0,05$), du score APRI ($r=0,68$; $p<0,01$) et avec une diminution des plaquettes ($r=-0,54$; $p<0,05$) (figure 10).

Discussion

1) Principaux résultats

a) Prévalence des anomalies du bilan biologique hépatique

Nous avons inclus dans cette étude une population hétérogène d'enfants et d'adultes ayant un ventricule fonctionnellement unique et opérés d'une DCPT. Dans la grande majorité des cas, la situation cardiologique était parfaitement stable et peu de complications cliniques avaient été objectivées. Pourtant, nous avons observé chez ces sujets, une proportion importante d'anomalies du bilan hépatique puisque seuls quatre patients avaient un bilan hépatique strictement normal. La cholestase hépatique, retrouvée chez 73% des patients, était l'anomalie la plus fréquemment objectivée après la diminution du facteur V, la cytolysse hépatique et la baisse des plaquettes. Seul un patient avait une diminution de l'albumine.

La prévalence des anomalies du bilan hépatique retrouvées dans cette étude est concordante avec les données de la littérature (27, 28). Nous avons également retrouvé sensiblement le même profil d'anomalies biologiques : élévation des GGT dans 40 à 60% des cas et de la bilirubine totale dans 25 à 40% des cas (17, 22, 27). Ces anomalies biologiques sont le reflet indirect de la fonction hépatique. D'ailleurs, Narkewicz a montré qu'elles étaient corrélées avec une diminution de l'élimination du galactose, reflet direct de la fonction hépatique (29).

Il n'est pas surprenant de constater que la prévalence de la cholestase hépatique est bien plus importante et sévère que la cytolysse hépatique, puisque les anomalies hépatiques dans notre population sont très certainement liées essentiellement à l'élévation supra physiologique de la pression veineuse hépatique. Or la cholestase est davantage le reflet de la congestion chronique que la cytolysse.

Dans une population d'insuffisants cardiaques chroniques, il a été observé que la cholestase hépatique, contrairement à la cytolysse hépatique, était associée à une atteinte cardiaque plus sévère et avec un plus mauvais pronostic (30). Dans une autre étude, une bilirubine

totale augmentée était associée à des hospitalisations pour décompensation cardiaque et à une mortalité accrue, d'origine cardio-vasculaire et toute cause confondue (31).

Chez les patients opérés d'une DCPT, l'impact pronostique de ces anomalies n'a pu être démontré car la majorité des patients mènent une vie normale malgré l'atteinte biologique (12). Bien que d'apparition tardive, l'insuffisance hépatocellulaire avec diminution du facteur V serait à l'origine d'un sur-risque hémorragique en cas de chirurgie (22, 29). Il a même été décrit des cas de carcinomes hépato-cellulaires compliquant des cirrhoses hépatiques en post-DCPT (32-34). L'allongement de la durée de vie de ces patients opérés d'un ventricule unique font craindre, pour les prochaines décennies, une augmentation de ce type de complication.

Le bilan biologique hépatique n'est pas le seul moyen d'exploration des atteintes hépatiques post DCPT.

Le recours à la biopsie hépatique, examen de référence pour établir le diagnostic de fibrose, de cirrhose ou de carcinome hépato-cellulaire, peut être nécessaire. Mais il s'agit d'un examen invasif avec de rares mais graves complications. Sa réalisation est difficile chez ces patients présentant souvent une anatomie particulière. De plus, la variabilité inter individuelle et l'atteinte hépatique hétérogène peuvent aboutir à de faux-négatifs (35). Il semble donc primordial de sélectionner les patients qui nécessitent une biopsie hépatique en recourant à des examens non invasifs.

L'évaluation des pressions hépatiques par écho-doppler est rendue difficile en raison de la perte de la contraction atriale inhérente à la circulation de type « Fontan ». Le scanner est plus performant mais c'est un examen irradiant nécessitant parfois une anesthésie générale chez les jeunes enfants. Un large spectre d'anomalies radiologiques est présent dans une grande proportion des patients avec DCPT, allant jusqu'à 90% des cas (36). Or, en dehors du risque connu du développement d'un carcinome hépato-cellulaire en cas de cirrhose avérée, on ignore l'impact pronostique réel de ces modifications morphologiques.

Le diagnostic de cirrhose, à partir des données biologiques seules, est difficile à poser chez les patients porteurs d'une DCPT. Les anomalies biologiques observées sont mal corrélées avec les données radiologiques du scanner et anatomopathologiques de la biopsie hépatique

(37, 38). Lindsay, dans son étude, retrouvait une élévation des GGT et de la bilirubine totale sans cirrhose ; inversement, il observait que les transaminases pouvaient rester normales même en présence d'une cirrhose confirmée à la biopsie hépatique (39). Néanmoins, Schwartz a montré que la diminution du taux de plaquettes était associée à un degré de fibrose portale plus important retrouvée lors de la biopsie hépatique (24). Les signes d'insuffisance hépatocellulaire apparaissent plus tardivement (29).

Afin d'améliorer la performance diagnostique des marqueurs biologiques, trois scores biologiques prédictifs de fibrose ou de cirrhose, à partir de marqueurs indirects de la fonction hépatique, ont été testés dans notre étude. Ces scores ont déjà démontré leur utilité comme scores prédictifs de fibrose et de cirrhose hépatiques dans une population de patients atteints d'hépatite C chronique (25, 26).

Dans notre population, le ratio ASAT/ALAT était prédictif de fibrose chez 87% des patients, le score APRI chez 29%, et le score FIB-4 chez 20%.

Le ratio ASAT/ALAT était le moins discriminant avec plus de 86% de la population concernée. Il semble peu adapté pour dépister un risque de fibrose dans l'atteinte hépatique de la DCPT car il est peu probable que la quasi totalité de notre population ait une fibrose hépatique, l'incidence étant d'environ 50% dans la littérature. De plus, seuls les scores APRI et FIB-4 étaient corrélés entre eux dans notre étude.

La valeur diagnostique et pronostique de ces tests reste inconnue chez les patients opérés d'une DCPT. LINDSAY, en 2014, n'a pas pu observer de corrélation entre les données de la biopsie hépatique et ces scores (39). Enfin, le choix de la norme de ces scores dans notre population de Fontan reste arbitraire car d'une part, ils ont été peu étudiés dans une population pédiatrique (40), et d'autre part, la prévalence de l'atteinte hépatique dans une population de Fontan est différente de celle de la population générale porteuse d'une hépatite chronique, ce qui influence la sensibilité et la spécificité de ces tests.

Un autre score, le fibroSURE, qui associe la mesure de l' $\alpha 2$ macroglobuline, l' $\alpha 2$ globuline, la μ globuline, l'apolipoprotéine A1, les GGT et la bilirubine totale, est un bon marqueur non-invasif de fibrose hépatique chez les patients avec Fontan (38). Il n'a cependant pas pu être réalisé dans notre étude.

b) Facteurs prédictifs de survenue d'anomalies du bilan biologique hépatique

Dans notre étude, l'élévation de la pression dans la VCI et la durée d'évolution post DCPT étaient les deux principaux facteurs favorisant la survenue des anomalies du bilan biologique hépatique. Ceci est en concordance avec les données de la littérature. KIESEWETTER, en 2007, a démontré qu'une élévation de la pression veineuse hépatique était associée à une cirrhose et que l'ancienneté du Fontan était associée au développement d'une fibrose hépatique (37).

L'élévation chronique de la pression de la VCI entraîne une congestion hépatique chronique passive qui favorise la survenue d'une fibrose hépatique et à terme d'une cirrhose (41). L'élévation de la pression veineuse centrale est en outre le reflet de l'augmentation des résistances pulmonaires, or, l'élévation des résistances pulmonaires s'accompagne d'une baisse du débit pulmonaire et donc du débit cardiaque, avec un possible retentissement sur les organes périphériques. Une diminution du débit cardiaque est d'ailleurs significativement associée à la survenue d'une coagulopathie et d'une atteinte hépatique (17).

Plusieurs équipes ont montré une amélioration de la tolérance à l'effort des patients ayant une DCPT par l'utilisation de vasodilatateurs pulmonaires afin de diminuer les résistances pulmonaires (42-44). Dans un même esprit, l'utilisation de vasodilatateurs pulmonaires, pourraient potentiellement améliorer le bilan hépatique des patients ayant une élévation de la pression de la VCI. Une étude semblerait tout à fait indiquée.

A l'opposé des autres variables, nous avons observé une corrélation négative entre l'élévation des ASAT et le délai post-opératoire. L'élévation des ASAT était également significativement plus fréquente en cas de Glenn et en cas de DCPT par tube extracardiaque. Cependant, il existe une nette modification des pratiques au sein même de notre population : la DCCP suivi d'une DCPT par tube extra-cardiaque fait partie des interventions les plus souvent proposées à l'heure actuelle ; il s'agit donc de patients plus jeunes avec une durée de suivi discrètement plus courte que ceux qui ont eu un tunnel latéral intra-atrial. Un facteur confondant ne peut donc pas être exclu.

c) Évaluation de l'intérêt d'un cathétérisme cardiaque précoce sur le risque de survenue d'anomalies du bilan hépatique

Le cathétérisme cardiaque droit post-opératoire permet une analyse hémodynamique et anatomique précise du montage. Il permet l'analyse de la répartition des flux entre les deux artères pulmonaires, et objective d'éventuelles sténoses du montage ou le développement de fistules. Une réparation du montage par cathétérisme cardiaque interventionnel peut alors être réalisée. Cependant, les recommandations actuelles ne préconisent pas la réalisation systématique d'un cathétérisme post opératoire.

Dans notre étude, nous montrons que la mesure précoce de la pression dans la VCI était corrélée avec l'élévation des ALAT, des GGT, du score APRI et avec la baisse des plaquettes après une durée d'évolution moyenne d'environ dix ans. Cet examen pourrait ainsi permettre de sélectionner précocement une population plus à risque de développer des anomalies hépatiques et d'en améliorer la prise en charge. La recherche d'anomalies anatomiquement corrigibles doit être entreprise. Un suivi plus rapproché permettrait le dépistage précoce des lésions à un stade de fibrose potentiellement réversible. Il pourrait être proposé aux patients qui ont une élévation de la pression de la VCI lors de l'évaluation précoce en post-opératoire, la mise en place d'un traitement vasodilatateur pulmonaire afin de faire diminuer les pressions dans le circuit et éviter ainsi la survenue d'anomalies hépatiques irréversibles.

2) Biais et limites de l'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective monocentrique avec de faibles effectifs. Des biais et un manque de puissance statistique inhérents à cette méthodologie existent.

La faible prévalence de patients concernés par cette chirurgie oblige à un recueil des données sur une période prolongée de vingt trois ans. Cela expose à une hétérogénéité de la population. Les techniques chirurgicales et la prise en charge post-opératoire en réanimation ont évolué au cours des années. Afin d'homogénéiser la population, les patients qui avaient bénéficié initialement d'un montage par anastomose atrio-pulmonaire ont été exclus.

Malgré le caractère rétrospectif de cette étude et l'ancienneté du suivi de certains patients, nous pouvons noter un très faible nombre de données manquantes.

Le suivi n'a pas été standardisé : les évaluations hémodynamiques, cliniques, échographiques ou biologiques ont été effectuées par des opérateurs différents, à des moments différents au cours du suivi des patients et elles ont été réalisées sur une population hétérogène d'adultes et d'enfants.

Les données biologiques ont des valeurs de références qui varient en fonction du type de test et de l'âge des patients, ce qui rend les comparaisons directes difficiles. Afin de réduire au maximum les biais de mesure, nous avons utilisé des valeurs ajustées aux normes du laboratoire.

Le dépistage par le bilan biologique d'une atteinte hépatique infra-clinique, chez des patients asymptomatiques opérés par DCPT, est difficile. En l'absence de données radiologiques ou anatomo-pathologiques dans notre étude, nous ne pouvons savoir quelle est la prévalence de fibrose ou de cirrhose dans notre population ni quantifier le degré de sévérité de ces atteintes. Cependant, le bilan biologique reste un examen facilement réalisable, en pratique clinique, pour le suivi des patients. Ce bilan est le reflet de la fonction hépatique. Ces anomalies biologiques ne doivent pas être négligées car elles traduisent une réalité clinique. Dans la population générale, le score CHILD-PUGH est directement corrélé avec le pourcentage de survie des patients à cours terme (45). Il associe des critères biologiques (taux d'albumine, de bilirubine et de TP) et des critères cliniques (ascite et encéphalopathie) qui permettent de déterminer la sévérité d'une cirrhose hépatique.

Conclusion

Des anomalies du bilan biologique hépatique sont fréquemment observées chez les patients ayant une DCPT. Ces anomalies sont essentiellement corrélées avec la durée de la dérivation cavo-pulmonaire totale et avec l'élévation de la pression de la veine cave inférieure. Une mesure postopératoire précoce de la pression de la veine cave inférieure par cathétérisme cardiaque permettrait d'identifier une population à risque de développer des complications hépatiques afin d'en améliorer la prise en charge.

Bibliographie

1. Protocole national de Diagnostic et de Soins : prise en charge des patients ayant une cardiopathie univentriculaire, Plan national maladies rares, (2005-2008)
2. FONTAN F., MOUNICOT FB., BAUDET E., et al. Correction" of tricuspid atresia. 2 cases "corrected" using a new surgical technic., Ann. Chir. Thorac. Cardiovasc., 1971, Jan, 10, (1), p. 39-47
3. DI FILIPPO S. Ventricule unique. EMC, Cardiologie, 11-940-E60, 2010
4. WALKER SG., STUTH EA. Single-ventricle physiology : perioperative implications. Semin. Pediatr. Surg. Review, 2004, Aug, 13 (3), p. 188-202
5. BJÖRK VO., OLIN CL., BJARKE BB., et al. Right atrial-right ventricular anastomosis for correction of tricuspid atresia. Journ. of Thoracic and Cardio. Surgery, 1979, Mar, 77(3), p. 452-458
6. 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. Jour. of Thoracic and Cardio. Surgery, 1988, Nov., 96(5), p.682-695
7. MARCELLETTI C., CORNO A., GIANNICO S., MARINO B. Inferior vena cava-pulmonary artery extracardiac conduit. A new form of right heart bypass . Journ. of Thoracic and Cardio. Surgery, 1990, Aug;100(2), p. 228-32
8. BRIDGES ND., LOCK JE., CASTANEDA AR. Baffle fenestration with subsequent transcatheter closure. Modification of the Fontan operation for patients at increased risk. Circulation, 1990, Nov., 82(5), p. 1681-1689

9. LEMIER MS., SCOTT WA., LEONARD SR, et al. Fenestration improves clinical outcome of the Fontan procedure: a prospective, randomized study. *Circulation*. 2002, Jan.,15, 105(2), p. 207-212
10. KIM SJ., KIM WH., LIM HG. et al. Outcome of 200 patients after an extracardiac Fontan procedure. *Jour. of Thoracic and Cardio. Surgery*. 2008, Jul., 136(1) p. 108-116
11. ASRANI SK., ASRANI NS., FREESE DK. et al. Congenital heart disease and the liver. *Hepatology*, 2012, Sep., 56(3), p. 1160-1169
12. D'UDEKEM Y., CHEUNG MM., SETYAPRANATA S. et al. How good is a good Fontan? Quality of life and exercise capacity of Fontans without arhythmias. *Ann. Thorac. Surg.*, 2009, Dec., 88(6), p. 1961-1969
13. DAVIES RR., CHEN JM., MOSCA RS. The Fontan procedure: evolution in technique; attendant imperfections and transplantation for "failure". *Semin. Thorac. Cardiovasc. Surg. Pediatr. Card. Surg. Annu.*, 2011,14(1), p. 55-66
14. WEDDELL JS., NERSESIAN M., MUSSATTO KA. et al, Fontan palliation in the modern era : factors impacting mortality and morbidity. *Ann Thorac Surg.*, 2009, Oct., 88(4), p. 1291-1299
15. BERNSTEIN D., NAFTEL D., CHIN C. et al. Pediatric Heart Transplant Study. Outcome of listing for cardiac transplantation for failed Fontan: a multi-institutional study. *Circulation*. 2006, Jul, 25,114(4), p. 273-280
16. BAEK JS., BAE EJ., KO JS. et al. Late hepatic complications after Fontan operation; non-invasive markers of hepatic fibrosis and risk factors. *Heart*, 2010, Nov, 96(21), p. 1750-1755

17. CAMPOSILVAN S., MILANESI O., STELLIN G. et al. Liver and cardiac function in the long term after Fontan operation. *Ann. Thorac. Surg.*, 2008, Jul., 86(1), p. 177-182
18. ODEGARD KC., MACGOWAN FX. jr, DINARDO JA. et al. Coagulation abnormalities in patients with single-ventricle physiology precede the Fontan procedure. *Jour. of Thoracic and Cardio. Surg.*, 2002, Mar., 123(3), p. 459-465
19. WU FM., UKOMADU C., ODZE RD. et al. Liver disease in the patient with Fontan circulation. *Congenit. Heart Dis.*, 2011, May-Jun, 6(3), p. 190-201
20. FREDENBURG TB., JOHNSON TR., COHEN MD. The Fontan procedure: anatomy, complications and manifestations of failure. *Radiographics*, 2011, Mar-Apr, 31(2), p. 453-463
21. BULUT OPROMERO R., MAHLE WT. et al. Magnetic resonance imaging identifies unsuspected liver abnormalities in patients after the Fontan procedure. *Journ. Pediatr.*, 2013, Jul, 163(1), p. 201-206
22. VAN NIEUWENHUISEN RC., PETERS M., LUBBERS LJ. et al. Abnormalities in liver function and coagulation profile following the Fontan procedure. *Heart.*, 1999, Jul., 82(1), p. 40-46
23. BAUMGARTNER H., BONHOEFFER P., DE GROOT NM. et al. Task Force on the Management of Grown-up Congenital Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC); Association for European Pediatric Cardiology (AEPC); ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). ESC Guidelines for the management of grown-up congenital heart disease (new version 2010). *Eur. Heart Journ.*, 2010, Dec, 31 (23), p. 2915-2957
24. DIEUSAERT P. Guide pratique des analyses médicales, 4ème édition Maloine, 2005

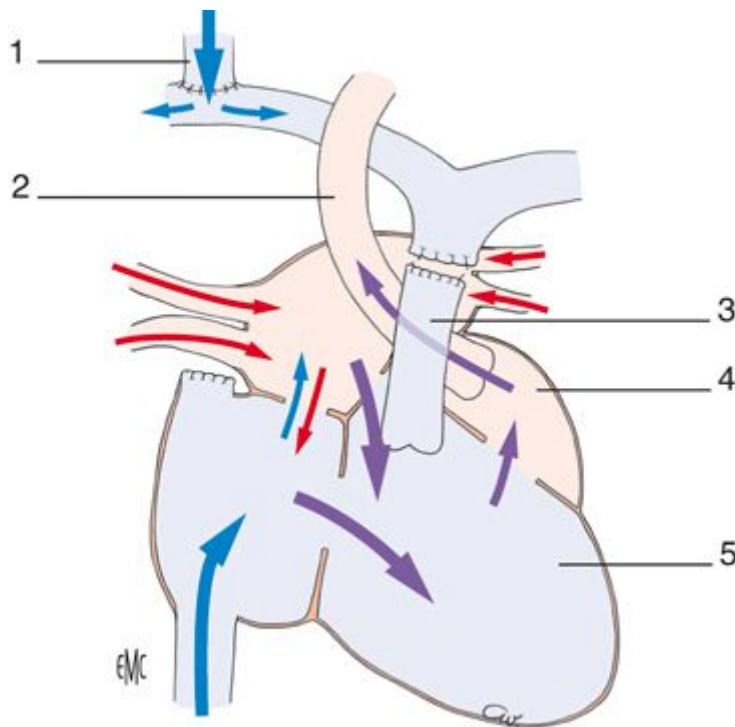
25. MANNING DS., AFDHAL NH., Diagnosis and quantitation of fibrosis. *Gastroenterology*, 2008, May, 134(6), p. 1670-1681
26. XU XY, KONG H., SONG RX. et al. The effectiveness of non invasive biomarkers to predict hepatitis B-related significant fibrosis and cirrhosis: a systematic review and meta-analysis of diagnostic test accuracy, *PLoS One*, 2014, Jun, 25, 9(6)
27. CROMME-DIJKHUIS AH., HESS J. et al. Specific sequelae after Fontan operation at mid- and long-term follow-up. Arrhythmia, liver dysfunction, and coagulation disorders. *Jour. of Thoracic and Cardio. Surgery*, 1993, 106, p. 1126–1132.
28. KAULITZ R., LUHMER I., BERGMANN F. et al. Sequelae after modified Fontan operation: postoperative haemodynamic data and organ function. *Heart*, 1997, 78, p. 154–159.
29. NARKEWICZ MR., SONDHEIMER HM., ZIEGLER JW. et al. Hepatic dysfunction following the Fontan procedure. *Journ. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, 2003, Mar, 36(3), p. 352-357
30. POELZL G., ESS M., MUSSNER-SEEBER C. et al. Liver dysfunction in chronic heart failure: prevalence, characteristics and prognostic significance. *Europ. Journ. Clin. Invest.*, 2012, Feb, 42(2), p. 153-163
31. ALLEN LA., FELKER GM., POCOCK S. et al. Liver function abnormalities and outcome in patients with chronic heart failure: data from the Candesartan in Heart Failure ; Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity (CHARM) program. *Europ. Journ. Heart Fail*, 2009, 11, p. 170–177
32. EWE SH., TAN JL. Hepatocellular carcinoma—a rare complication post Fontan operation. *Congenit. Heart Dis.*, 2009, 4, p. 103–106

33. SALIBA T., DORKHOM S., O'REILLY EM. et al. Hepatocellular carcinoma in two patients with cardiac cirrhosis. *Europ. Journ. Gastroenterol. Hepatol.*, 2010, 22, p. 889-891
34. GHAFERI AA., HUTCHINS GM. Progression of liver pathology in patients undergoing the Fontan procedure: Chronic passive congestion, cardiac cirrhosis, hepatic adenoma, and hepatocellular carcinoma. *Jour. of Thoracic and Cardio. Surg.*, 2005, Jun, 129(6), p. 1348-1352
35. SCHWARTZ MC., SULLIVAN LM., GLATZ AC. et al. Portal and sinusoidal fibrosis are common on liver biopsy after Fontan surgery. *Pediatr. Cardiol.*, 2013, Jan., 34(1), p. 135-142
36. WALLIHAN DB., PODBERESKY DJ. Hepatic pathology after Fontan palliation : spectrum of imaging findings. *Pediatr Radiol.*, 2013, Mar, 43(3), p. 330-338
37. KIESEWETTER CH., SHERON N., VETTUKATTILL JJ. et al. Hepatic changes in the failing Fontan circulation. *Heart*, 2007, May, 93(5), p. 579-584
38. GINDE S., HOHENWALTER MD., FOLEY WD. et al. Noninvasive assessment of liver fibrosis in adult patients following the Fontan procedure. *Congenit Heart Dis.*, 2012, May-Jun, 7(3), p. 235-242.
39. LINDSAY I., JOHNSON J., EVERITT MD. et al. Impact of liver disease after the Fontan operation. *Am. Journ. Cardiol.*, 2015, Jan., 115(2), p. 249-252
40. YANG HR., KIM HR., KIM MJ. et al. Non invasive parameters and hepatic fibrosis scores in children with non-alcoholic fatty liver disease. *World Journ. Gastroenterol.*, 2012, Apr., 18(13), p. 1525-1530

41. ROMERO R. Liver in congenital heart disease: implications of the Fontan procedure for pediatric and adult liver specialists. *Clinical Liver Disease*, 2013, (2) p. 210–214
42. HEBERT A., MIKKELSEN UR., THILEN U. et al. improves exercise capacity in adolescents and adults after Fontan operation: the TEMPO (Treatment With Endothelin Receptor Antagonist in Fontan Patients, a Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Study Measuring Peak Oxygen Consumption), study. *Circulation*, 2014, Dec, 2, 130(23), p. 2021-2030
43. GIARDINI A., BALDUCCI A., SPECCHIA S. et al. Effect of sildenafil on haemodynamic response to exercise and exercise capacity in Fontan patients. *Europ. Heart Journ.*, 2008, Jul, 29(13), p. 1681-1687
44. GOLDBERG DJ., FRENCH B., MACBRIDE MG. et al. Impact of oral sildenafil on exercise performance in children and young adults after the Fontan operation: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *Circulation*, 2011, Mar, 22, 123(11), p. 1185-1193
45. DESMET VJ., GERBER M., HOOFNAGLE JH. et al. Classification of chronic hepatitis: diagnosis, grading and staging. *Hepatology*, 1994, Jun, 19(6), p. 1513-1520
46. EVANS WN., ACHERMAN RJ., WINN BJ. et al. Fontan hepatic fibrosis and pulmonary vascular development. *Pediatr. Cardiol.*, 2015, Mar, 36(3), p. 657-661.

Tableaux et figures

Figure 1 : Dérivation cavo-pulmonaire partielle, premier temps de la DCPT : réalisation d'une anastomose entre la veine cave supérieure et l'artère pulmonaire droite, possiblement associée à la suppression de la palliation initiale.



(Images issues de Di Filippo S. Ventricule unique. EMC, Cardiologie, 11-940-E60,2010)

Légende :

DCPT : Dérivation Cavo-Pulmonaire Totale

1. Veine cave supérieure

2. Aorte

3. Artère pulmonaire

4. Cavité accessoire

5. Ventricule principal.

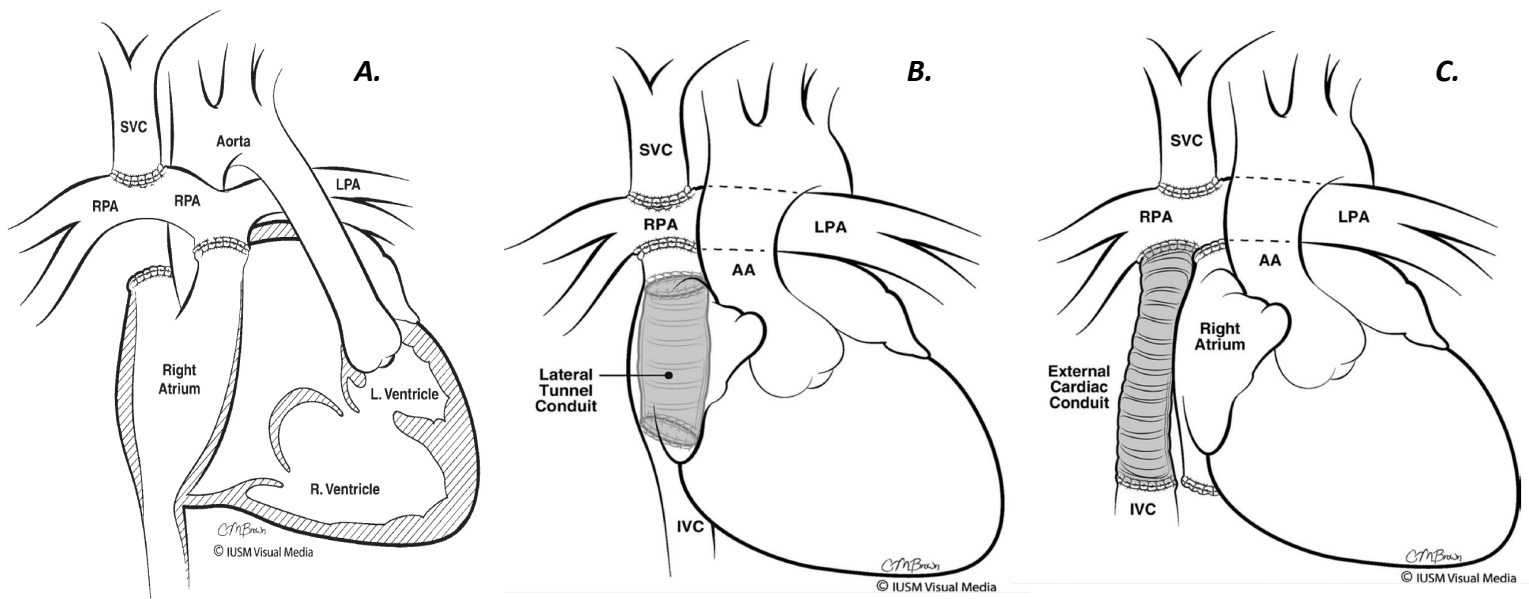
Figure 2 : dérivation cavo-pulmonaire totale, deuxième temps de la DCPT:

la veine cave inférieure est reliée à l'artère pulmonaire selon différentes techniques chirurgicales

A - Procédure de Fontan originelle par anastomose atrio-pulmonaire : anastomose directe de l'oreillette droite au tronc de l'artère pulmonaire

B - Tunnel latéral intra-atrial : la veine cave inférieure est reliée à l'artère pulmonaire à travers un tunnel intra-atrial

C - Tube extracardiaque : le flux de la veine cave inférieure est dirigé jusqu'à l'artère pulmonaire grâce à un tube extracardiaque



(Images issues de Fredenburg TB, Johnson TR, Cohen MD. The Fontan procedure: anatomy, complications, and manifestations of failure. Radiographics. 2011 Mar-Apr; 31(2):453-63))

Légende :

SVC : Veine cave supérieure

RPA : Artère pulmonaire droite

LPA : Artère pulmonaire gauche

AA : Aorte ascendante

Right Atrium : Oreillette droite

R. Ventricle : Ventricle droit

L. Ventricle : Ventricle gauche

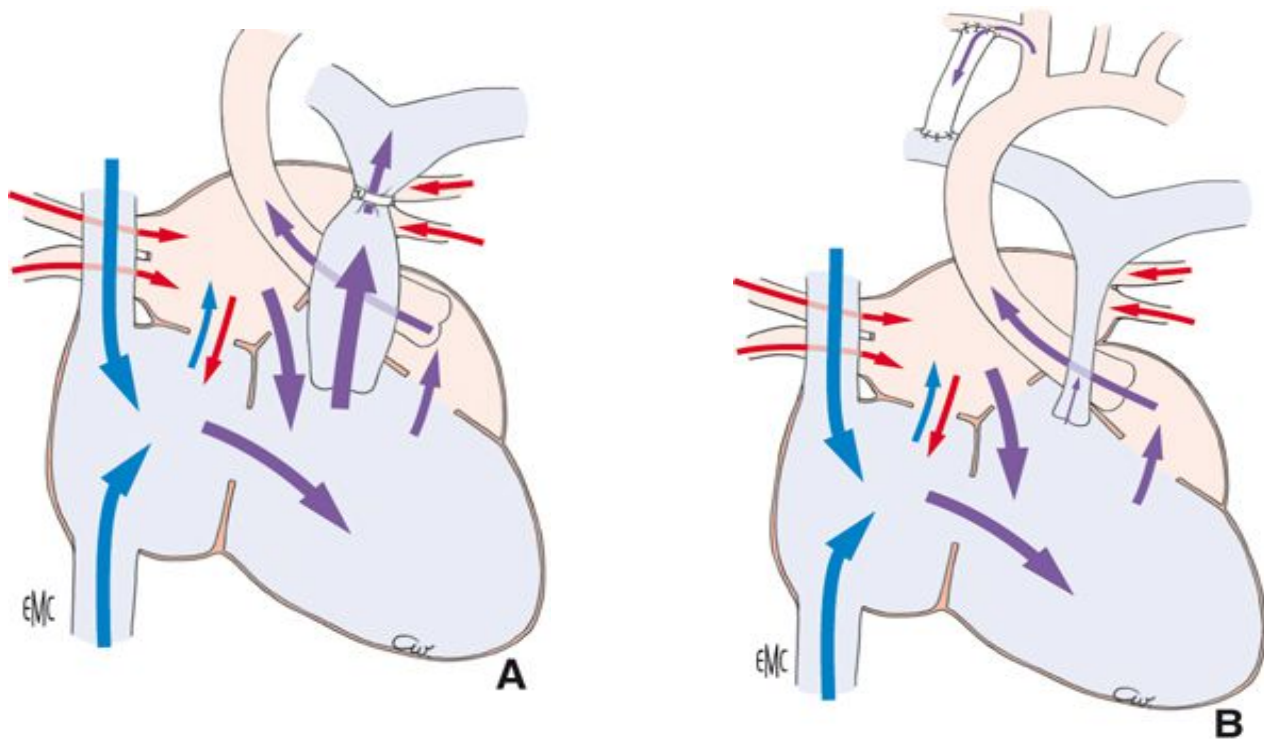
Lateral Tunnel Conduit : Tunnel latéral intra-atrial

External Cardiac Conduit : Tube extracardiaque

Figure 3 : prise en charge chirurgicale néonatale selon le débit pulmonaire

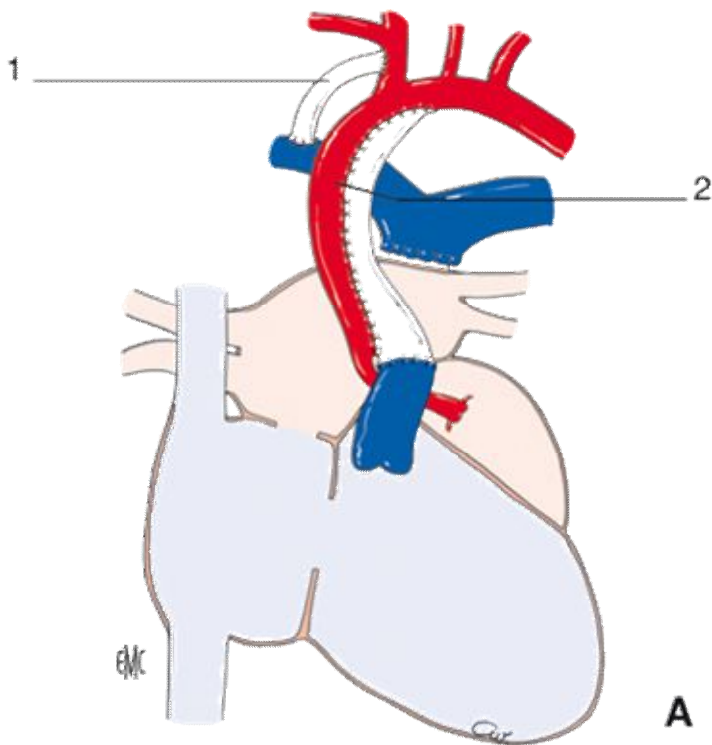
A - Cerclage pulmonaire : proposé en cas d'hyper-débit pulmonaire

B - Anastomose systémico-pulmonaire ou intervention de Blalock-Taussing : proposée en cas de bas-débit pulmonaire



(Images issues de Di Filippo S. Ventricule unique. EMC, Cardiologie, 11-940-E60,2010)

Figure 4 : Intervention de Norwood : reconstruction de l'aorte ascendante avec le tronc de l'artère pulmonaire et établissement du flux pulmonaire par un shunt aorto-pulmonaire



(Images issues de Di Filippo S. Ventricule unique. EMC, Cardiologie, 11-940-E60,2010)

Légende :

1. Anastomose aorto-pulmonaire
2. Néo-aorte

Figure 5 : Flow Chart

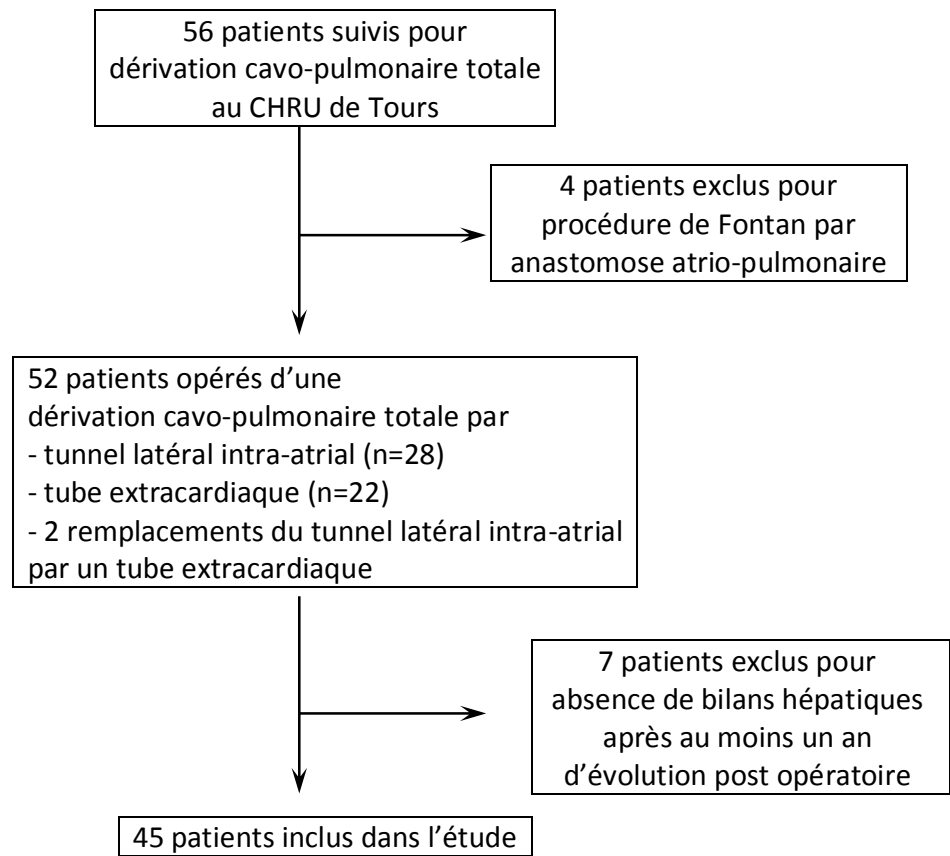
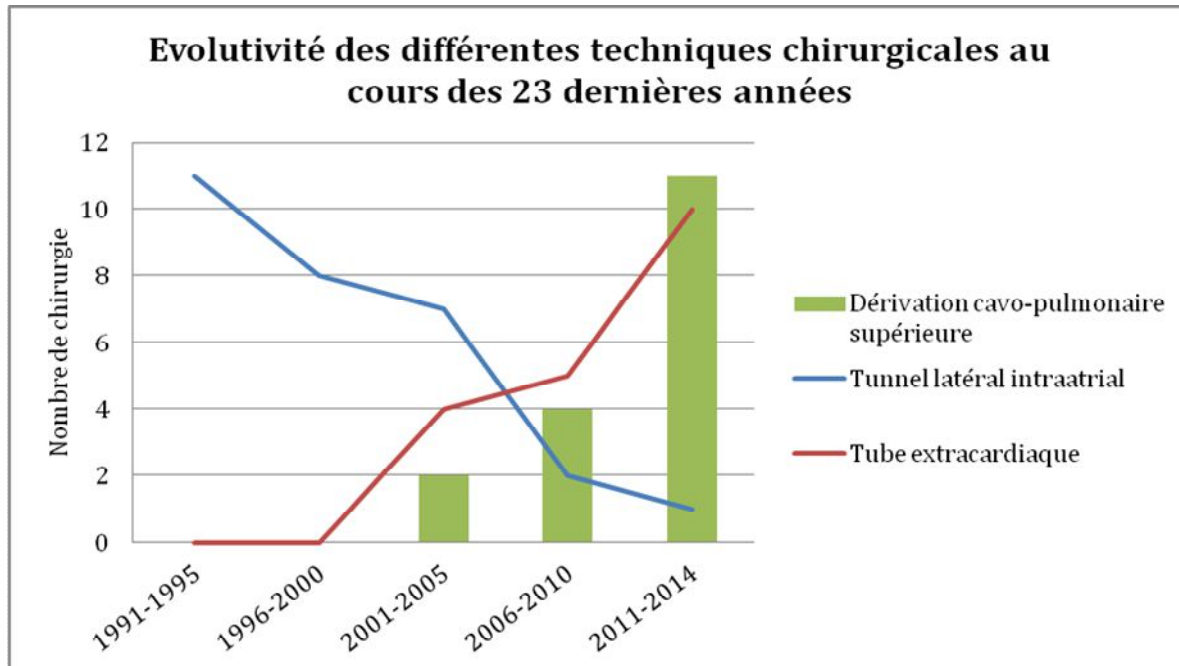


Figure 6 : Évolutivité des différentes techniques chirurgicales de DCPT au CHRU Tours depuis 1991

Dans les années 1990, une DCPT par tunnel latéral intra-atrial était plus proposée. Actuellement, il est réalisé le plus souvent une dérivation cavo-pulmonaire partielle puis une totalisation à l'aide d'un tube extracardiaque.



Légende :

DCPT : Dérivation Cavo-Pulmonaire Totale

Tableau 1 : Caractéristiques de la population

Caractéristiques des patients (n=45)	Nombre (pourcentage) ou moyenne +/- écart type [intervalle]
Homme	28 (62%)
Femme	17 (38%)
Spécificité de la cardiopathie	
Ventricule gauche systémique	37 (82%)
Hyper-débit pulmonaire néonatal	13 (29%)
Hypo-débit pulmonaire néonatal	32 (71%)
Atrésie pulmonaire	15 (33%)
Procédures palliatives avant dérivation cavo-pulmonaire	
Aucune	3 (7%)
Anastomose systémico pulmonaire	30 (67%)
Cerclage pulmonaire	11 (24%)
Procédure de Damus ou Norwood	5 (11%)
Cure de coarctation aortique	3 (7%)
Fermeture de canal artériel	2 (4%)
Dérivation cavo-pulmonaire partielle	19 (42%)
Age à l'opération (ans)	2,0 +/- 2,4 [0,5-8,0]
Délai DCPD-DCPT (ans)	4,8 +/- 3,9 [1,5-15,6]
Dérivation cavo-pulmonaire totale	
Age à l'opération (ans)	7,5 +/- 5,2 [1,2-25,7]
Poids (kg)	26 +/- 14,6 [9,8-15,6]
Tunnel latéral intra-atrial	26 (58%)
Tube extracardiaque	19 (42%)
Fenestration	4 (9%)
Durée de la fenestration (ans)	4,6 +/- 3,2 [1,4-9,0]
Durée des drains (jours)	6,4 +/- 6,4 [0-31]
Suivi	
Age lors de la dernière évaluation (ans)	16,9 +/- 9,2 [4,1-50,2]
Durée d'évolution post DCPT (ans)	9,8 +/- 7,0 [1,0-24,5]
Fréquence cardiaque (battements/min)	75 +/- 15 [46-114]
Stade NYHA 0 ou 1	34 (76%)
Stade NYHA 2	7 (16%)
Stade NYHA 3 ou 4	4 (9%)
Dysfonction du ventricule unique	0
Fuite de la valve auriculo-ventriculaire	1 (2%)
Trouble du rythme supra-ventriculaire	4 (9%)
Entéropathie exsudative	1 (2%)

Légende :

DCPD : Dérivation Cavo-Pulmonaire Partielle

DCPT : Dérivation Cavo-Pulmonaire Totale

NYHA : New-York Heart Association

Tableau 2 : Données du cathétérisme cardiaque droit postopératoire

Données hémodynamiques (n=43)	Nombre (pourcentage) ou moyenne +/- écart type [intervalle]
Pression dans la veine cave inférieure (mmHg)	11,8 +/- 2,7 [6-20]
Pression dans la veine cave supérieure (mmHg)	11,9 +/- 2,3 [6-16]
Pression dans les artères pulmonaires (mmHg)	11,2 +/- 2,3 [6-15]
Flux de la veine cave-inférieur	
Équilibré	19 (42%)
Préférentiel vers l'artère pulmonaire droite	13 (29%)
Préférentiel vers l'artère pulmonaire gauche	10 (22%)
Sténose du montage	
Artères pulmonaires	3 (7%)
Anastomose cave supérieure	1 (2%)
Anastomose cave inférieure	1 (2%)
Fistules	
Cavo-cave	4 (9%)
Veino-veineuse systémico-pulmonaire	3 (7%)
Artério-veineuse pulmonaire	3 (7%)
Interventionnel	2 (4%)

Tableau 3 : Évaluation de la fonction biologique hépatique

Variable	Moyenne	Patients investigués	Nombre de valeurs anormales
Cytolyse hépatique			
Ratio ASAT / norme haute	0,9 +/- 0,3	45	10 (22%)
Ratio ALAT / norme haute	0,7 +/- 0,3	45	4 (9%)
Cholestase hépatique			
Ratio GGT / norme haute	3,1 +/- 3,3	44	32 (73%)
Ratio Bilirubine T/ norme haute	0,9 +/- 0,5	43	12 (28%)
Fonction hépatocellulaire			
Albumine (g/L)	42,6 +/- 4,8	38	1 (3%)
Ratio facteur V / norme basse	1,1 +/- 0,3	36	16 (44%)
Hypersplénisme			
Plaquettes (G/L)	219,6 +/- 78,3	45	7 (15%)
Score de fibrose			
Ratio ASAT/ALAT(norme <1)	1,4 +/- 0,5	45	39 (87%)
Score APRI (norme <0,5)	0,4 +/- 0,2	45	13 (29%)
Score FIB-4 (norme <0.85)	0,6 +/- 0,4	45	9 (20%)

Légende :

ASAT : ASpartateAminoTransférase

ALAT : ALanineAminoTransférase

Score APRI : ASAT divisé par la valeur haute de la normale x 100 / taux de plaquettes

Score FIB-4 : (âge x ASAT) / (taux de plaquettes x racine carrée d'ALAT)

Tableau 4 : Analyse univariée des données qualitatives selon la norme d'ASAT ajustée

	ASAT ajustée ≤1 (n=35)	ASAT ajustée >1 (n=10)	p
Sexe masculin	63% (22/35)	60% (6/10)	1,00
Ventricule droit systémique	17% (6/35)	20% (2/10)	1,00
Hypo débit pulmonaire	71% (25/35)	70% (7/10)	1,00
Atrésie pulmonaire	40% (14/35)	10% (1/10)	0,13
Réalisation d'une DCP	28% (10/35)	90% (9/10)	<0,001
Tunnel latéral intra-atrial	71% (25/35)	10% (1/10)	<0,001
Troubles du rythme supraventriculaire	8% (3/35)	10% (1/10)	1,00
Réalisation d'une fenestration	11% (4/35)	0% (0/10)	0,56

Légende :

ASAT : ASpartateAminoTransférase
DCP : Dérivation Cavo-Pulmonaire Partielle
DCPT : Dérivation Cavo-Pulmonaire Totale
VCI : Veine Cave Inférieure

Tableau 5 : Analyse univariée des données qualitatives selon le taux de facteur V

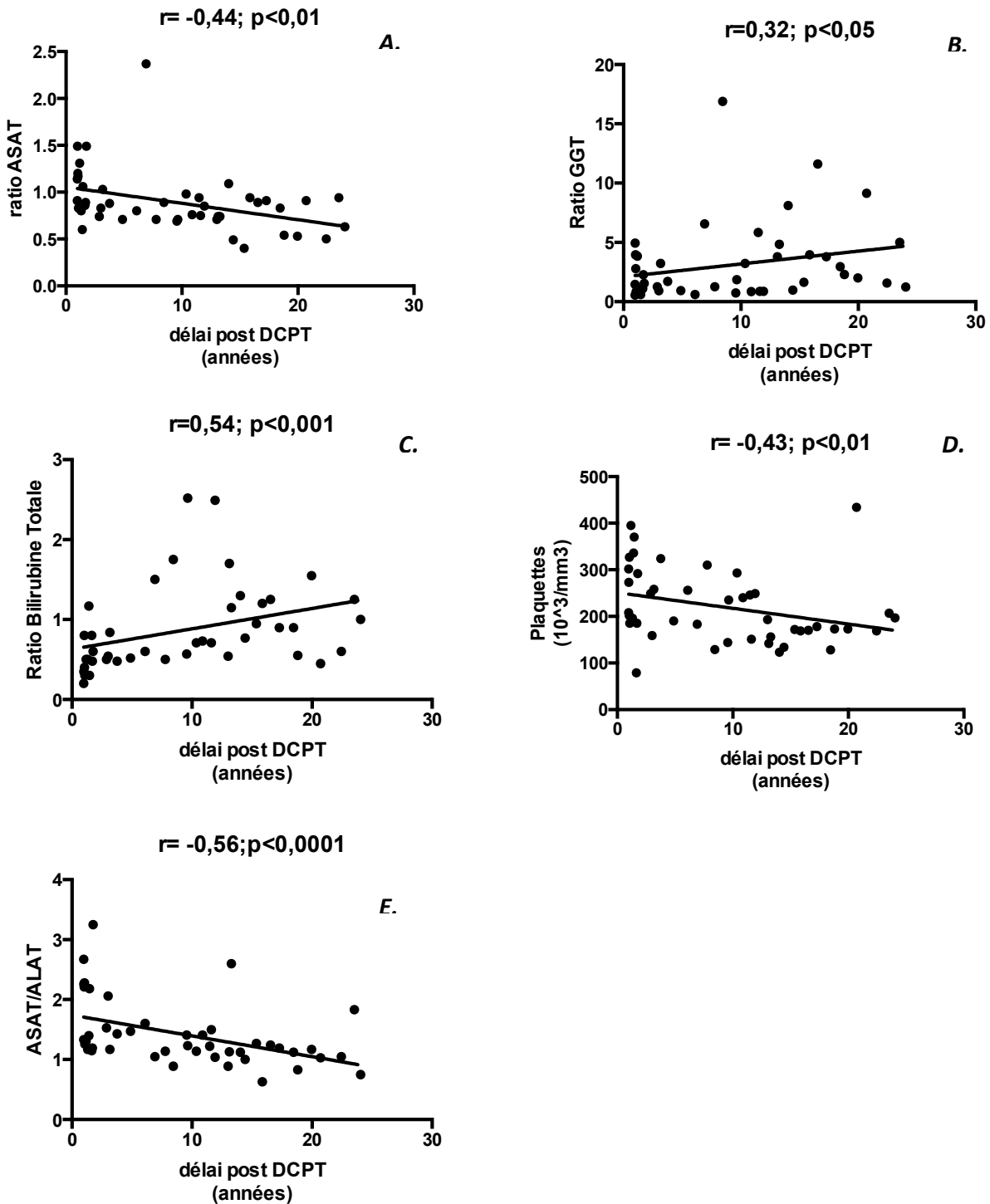
	Facteur V ajusté <1 (n=16)	Facteur V ajusté ≥1 (n=20)	p
Sexe masculin	69% (11/16)	60% (12/20)	0,73
Ventricule droit systémique	19% (3/16)	5% (1/20)	0,30
Hypo débit pulmonaire	50% (8/16)	85% (17/20)	<0,05
Atrésie pulmonaire	25% (4/16)	35% (7/20)	0,72
Réalisation d'une DCP	31% (5/16)	50% (10/20)	0,32
Tunnel latéral intra-atrial	69% (11/16)	40% (8/20)	0,11
Trouble du rythme auriculaire	12% (2/16)	5% (1/20)	0,57
Réalisation d'une fenestration	12% (2/16)	10% (2/20)	1,0

Légende :

DCP : Dérivation Cavo-Pulmonaire Partielle

Figure 7 : Corrélation entre le bilan hépatique et l'allongement du délai post-opératoire

- A - Corrélation avec l'élévation des ASAT
- B - Corrélation avec l'élévation des GGT
- C - Corrélation avec l'élévation de la bilirubine totale
- D - Corrélation avec la baisse des plaquettes
- E - Corrélation avec la baisse du rapport ASAT/ALAT



Légende :

DCPT : Dérivation Cavo-Pulmonaire Totale

ASAT : ASpartateAminoTransférase

ALAT : ALamineAminoTransférase

GGT : Gamma Glutamyl-Transférase

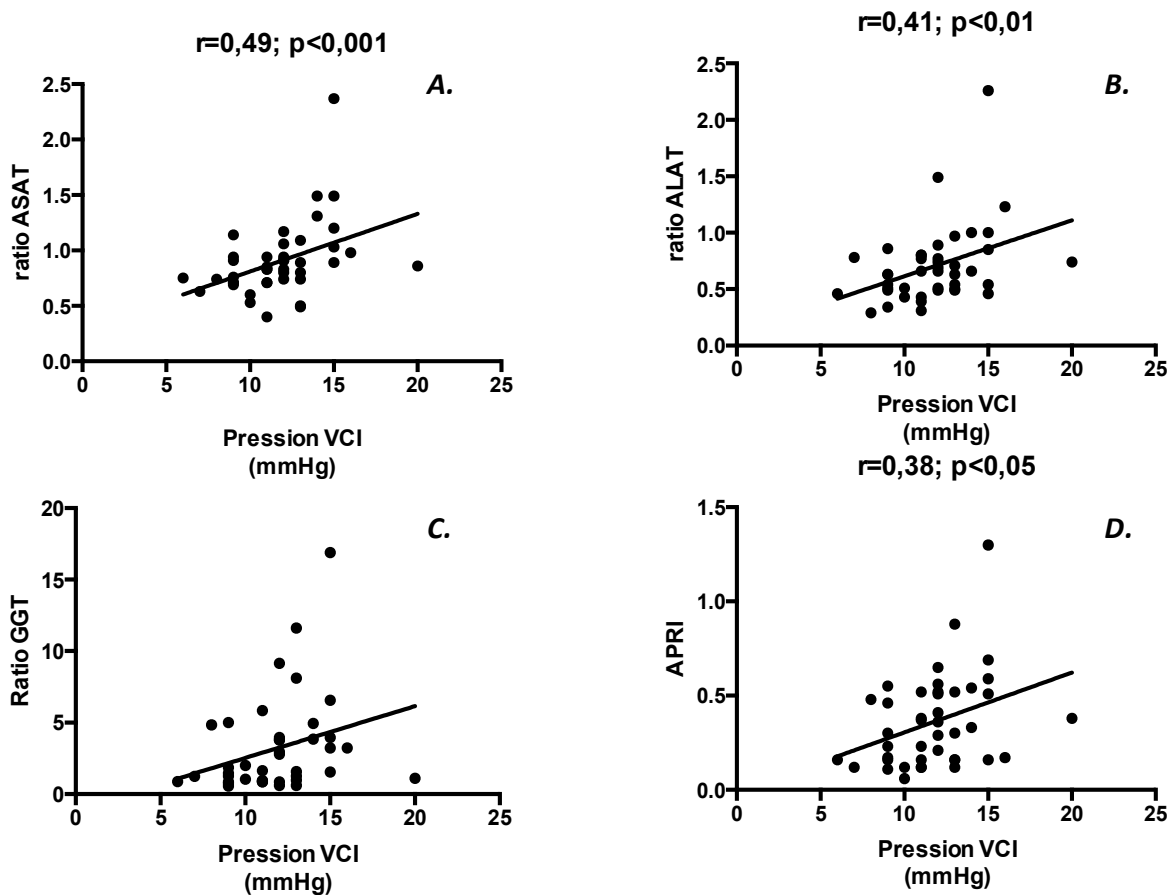
Figure 8 : Relation entre le bilan hépatique et l'élévation de la pression de la VCI

A - Corrélation avec l'élévation des ASAT

B - Corrélation avec l'élévation des ALAT

C - Corrélation avec l'élévation des GGT

D - Corrélation avec l'élévation du score APRI



Légende :

VCI : Veine Cave Inférieure

ASAT : ASpartateAminoTransférase

ALAT : ALanineAminoTransférase

GGT : Gamma Glutamyl-Transférase

Score APRI : ASAT divisé par la valeur haute de la normale x 100 / taux de plaquettes

Tableau 6 : Analyse univariée des données qualitatives selon le score FIB-4

	FIB4 ≤0,85 (n=35)	FIB4 >0,85 (n=10)	p
Sexe masculin	66% (23/35)	50% (5/10)	0,47
Ventricule droit systémique	17% (6/35)	20% (2/10)	1,0
Hypo débit pulmonaire	74% (26/35)	60% (6/10)	0,44
Atrésie pulmonaire	26% (9/35)	60% (6/10)	0,06
Réalisation d'une DCP	49% (17/35)	20% (2/10)	0,15
Tunnel latéral intra-atrial	51% (18/35)	80% (8/10)	0,15
Trouble du rythme auriculaire	3% (1/35)	30% (3/10)	<0,05
Réalisation d'une fenestration	6% (2/35)	20% (2/10)	0,21

Légende :

Score FIB-4 : (age x ASAT) / (taux de plaquette x racine carrée d'ALAT)

DCP : Dérivation Cavo-Pulmonaire Partielle

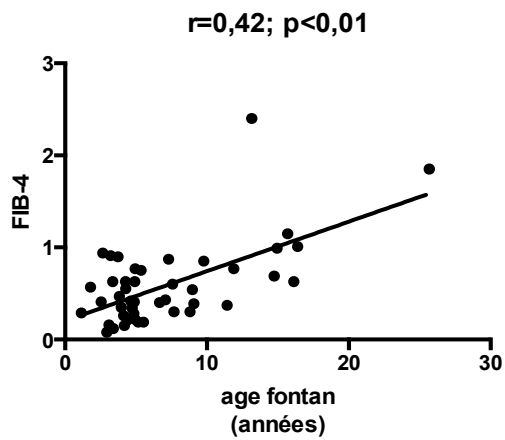
DCPT : Dérivation Cavo-Pulmonaire Totale

VCI : Veine Cave Inférieure

ASAT : ASpartateAminoTransférase

ALAT : ALanineAminoTransférase

Figure 9: Corrélation entre l'élévation du score FIB-4 et l'âge tardif de réalisation de la DCPT



Légende :

Score FIB-4 : $(\text{age} \times \text{ASAT}) / (\text{taux de plaquette} \times \text{racine carrée d'ALAT})$

DCPP : Dérivation Cavo-Pulmonaire Partielle

DCPT : Dérivation Cavo-Pulmonaire Totale

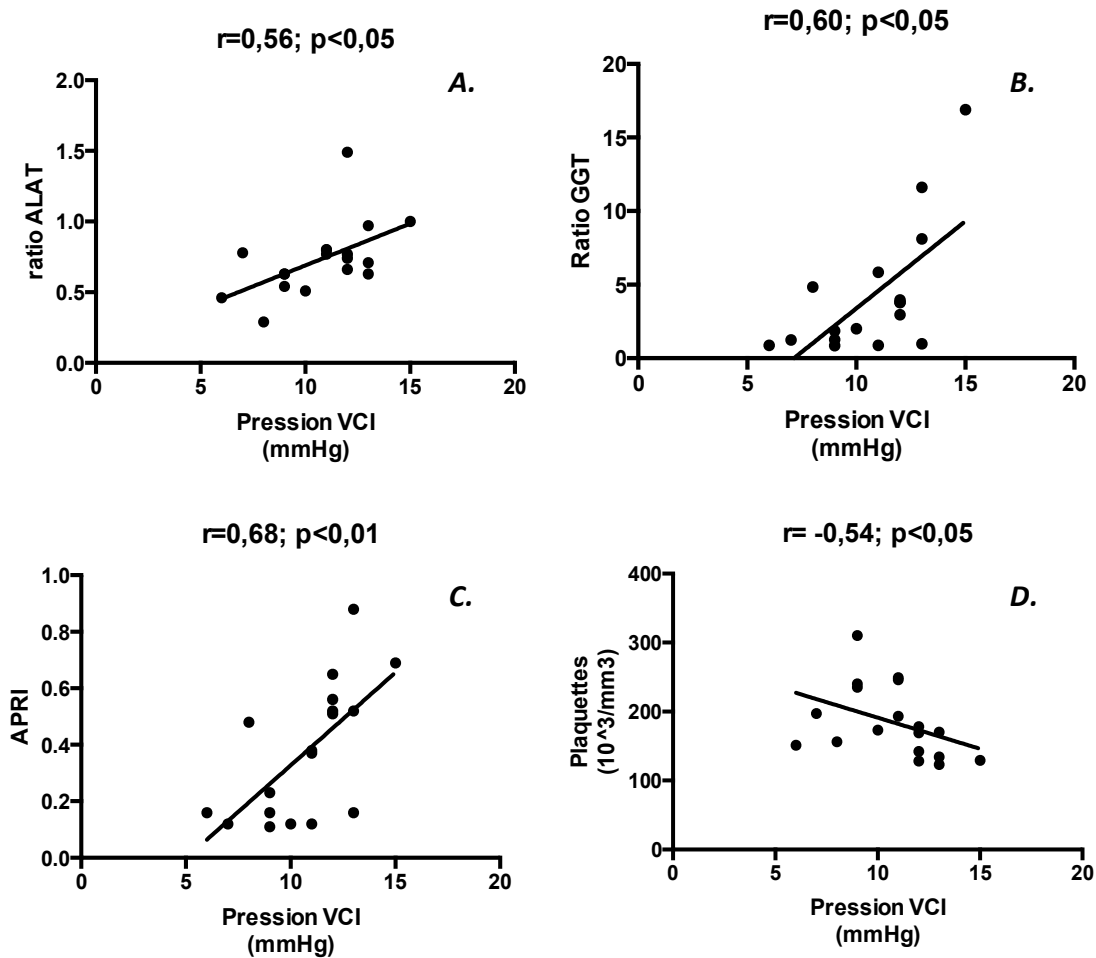
VCI : Veine Cave Inférieure

ASAT : ASpartateAminoTransférase

ALAT : ALanineAminoTransférase

Figure 10 : Analyse en sous-groupe auprès des 19 patients ayant eu un cathétérisme cardiaque en phase post-opératoire précoce (moins de 2 ans après la chirurgie) et un bilan hépatique à distance (à plus de 5 ans du cathétérisme cardiaque droit) : corrélation entre le bilan biologique et la pression de la VCI

- A - Corrélation avec l'élévation des ALAT
- B - Corrélation avec l'élévation des GGT
- C - Corrélation avec l'élévation du score APRI
- D - Corrélation avec la baisse des plaquettes



Légende :

VCI : Veine Cave Inférieure

ASAT : ASpartateAminoTransférase

ALAT : ALanineAminoTransférase

GGT : Gamma Glutamyl-Transférase

Score APRI : ASAT divisé par la valeur haute de la normale x 100 / taux de plaquettes

Académie d'Orléans – Tours
Université François-Rabelais
Faculté de Médecine de TOURS

AUPY Blandine

Thèse N°

62 pages – 6 tableaux – 10 figures

Résumé :

Introduction : L'atteinte hépatique secondaire à une dérivation cavo-pulmonaire totale (DCPT) est mal définie. Notre étude recherche la prévalence d'anomalies du bilan biologique hépatique, les facteurs aggravants et évalue l'intérêt de la mesure précoce post opératoire de la pression veineuse cave inférieure (PVCI) sur l'évolution de ces anomalies

Méthodes : Cette étude monocentrique rétrospective inclut, au Centre Hospitalier de Tours, de janvier 1991 à janvier 2014, les patients opérés d'une DCPT par tunnel latéral intra-atrial ou tube extracardiaque avec un bilan biologique hépatique à plus d'un an de la chirurgie.

Résultats :

Parmi les 45 patients inclus : les transaminases étaient élevées chez 29% des patients, les GGT chez 73%, la bilirubine totale chez 28% ; les plaquettes étaient abaissées chez 15%, le facteur V chez 44%. Le ratio ASAT/ALAT était prédictif de fibrose chez 87% des patients, le score APRI chez 29% et le score FIB-4 chez 20%. L'élévation de la bilirubine totale ($r=0,54$; $p<0,001$), des GGT ($r=0,32$; $p<0,05$) et la baisse des plaquettes ($r=-0,43$; $p<0,01$) étaient corrélées avec la durée d'évolution postopératoire. L'augmentation des ASAT ($r=0,49$; $p<0,001$), des ALAT ($r=0,41$; $p<0,01$), des GGT ($r=0,37$; $p<0,05$) et du score APRI ($r=0,38$; $p<0,05$) était corrélée avec la PVCI. 19 patients ont eu une mesure de la PVCI <2 ans postopératoire et une durée d'évolution >5 ans après cathétérisme ; l'élévation des ALAT ($r=0,56$; $p<0,05$), des GGT ($r=0,60$; $p<0,05$), du score APRI, ($r=0,68$; $p<0,01$) et la baisse des plaquettes ($r=-0,54$; $p<0,05$) étaient corrélées avec la PVCI.

Conclusion : Les anomalies hépatiques sont corrélées avec la durée de la DCPT et l'élévation de la pression de la VCI. La mesure précoce de la PVCI pourrait identifier une population plus à risque de développer des complications hépatiques.

Mots clés :

- Cardiopathie congénitale
- Dérivation cavo-pulmonaire totale
- Fontan
- Fonction hépatique
- Cirrhose

Jury :

Président : Monsieur le Professeur CHANTEPIE Alain,

Membres : Monsieur le Professeur BABUTY Dominique,
Monsieur le Professeur ANGOULVANT Denis,
Madame le Docteur DION Fanny
Monsieur le Docteur LEFORT Bruno
Monsieur le Docteur NEVILLE Paul

Date de la soutenance : lundi 12 octobre 2015