



HAL
open science

La circulation de Fontan dans le traitement des cardiopathies congénitales uni-ventriculaires : Approche clinique, physiopathologique et expérimentale

Roland Henaine

► **To cite this version:**

Roland Henaine. La circulation de Fontan dans le traitement des cardiopathies congénitales uni-ventriculaires : Approche clinique, physiopathologique et expérimentale. Médecine humaine et pathologie. Université Claude Bernard - Lyon I, 2012. Français. NNT : 2012LYO10313. tel-00935414

HAL Id: tel-00935414

<https://theses.hal.science/tel-00935414>

Submitted on 23 Jan 2014

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

THESE DE L'UNIVERSITE DE LYON

Délivrée par
L'UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1

ECOLE DOCTORALE INTERDISCIPLINAIRE SCIENCES-SANTE ED N°205
SPECIALITE : Physiologie, Biologie des organismes, populations, interactions

Pour l'obtention du

DIPLOME DE DOCTORAT
(Arrêté du 7 août 2006)

Soutenue publiquement le 19 décembre 2012

Par

Roland HENAINE

La circulation de Fontan dans le traitement des cardiopathies congénitales uni-ventriculaires : Approche clinique, physiopathologique et expérimentale

Directeur de thèse : M. le Professeur Jean NINET

M. le Professeur Xavier ROQUES	Président
Mme le Professeur Sylvie DI-FILIPPO	Jury
M. le Professeur Jean-René LUSSON	Jury
M. le Professeur Dominique METRAS	Rapporteur
M. le Professeur Elie FADEL	Rapporteur

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON 1

Président de l'Université

Vice-président du Conseil d'Administration

Vice-président du Conseil des Etudes et de la Vie Universitaire

Vice-président du Conseil Scientifique

Secrétaire Général

M. François-Noël GILLY

M. le Professeur Hamda BEN HADID

M. le Professeur Philippe LALLE

M. le Professeur Germain GILLET

M. Alain HELLEU

COMPOSANTES SANTE

Faculté de Médecine Lyon Est – Claude Bernard

Faculté de Médecine et de Maïeutique Lyon Sud – Charles Mérieux

UFR d'Odontologie

Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Institut des Sciences et Techniques de la Réadaptation

Département de formation et Centre de Recherche en Biologie Humaine

Directeur : M. le Professeur J. ETIENNE

Directeur : Mme la Professeure C. BURILLON

Directeur : M. le Professeur D. BOURGEOIS

Directeur : Mme la Professeure C. VINCIGUERRA.

Directeur : M. le Professeur Y. MATILLON

Directeur : M. le Professeur P. FARGE

COMPOSANTES ET DEPARTEMENTS DE SCIENCES ET TECHNOLOGIE

Faculté des Sciences et Technologies

Département Biologie

Département Chimie Biochimie

Département GEP

Département Informatique

Département Mathématiques

Département Mécanique

Département Physique

Département Sciences de la Terre

UFR Sciences et Techniques des Activités Physiques et Sportives

Observatoire de Lyon

Polytech Lyon

Ecole Supérieure de Chimie Physique Electronique

Institut Universitaire de Technologie de Lyon 1

Institut Universitaire de Formation des Maîtres

Institut de Science Financière et d'Assurances

Directeur : M. le Professeur F. De MARCHI

Directeur : M. le Professeur F. FLEURY

Directeur : Mme le Professeur H. PARROT

Directeur : M. N. SIAUVE

Directeur : M. le Professeur S. AKKOUCHE

Directeur : M. le Professeur A. GOLDMAN

Directeur : M. le Professeur H. BEN HADID

Directeur : Mme S. FLECK

Directeur : Mme la Professeure I. DANIEL

Directeur : M. C. COLLIGNON

Directeur : M. B. GUIDERDONI

Directeur : M. P. FOURNIER

Directeur : M. G. PIGNAULT

Directeur : M. C. VITON

Directeur : M. R. BERNARD

Directeur : Mme la Professeure V. MAUME-DESCHAMPS

RESUMÉ DE LA THÈSE EN FRANÇAIS

Chaque cadre doit contenir un résumé de 1700 caractères maximum, espaces compris. En cas de dépassement, la coupure sera automatique.

Le doctorant adresse son texte sous forme électronique selon les recommandations de la bibliothèque

L'intervention de Fontan est une chirurgie palliative pour les cardiopathies congénitales univentriculaire. A long terme, la défaillance cardiaque, l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) et l'entéropathie exsudative peuvent mener à l'échec tardif du Fontan.

Une mise au point clinique a été réalisée en se focalisant secondairement sur les patients adultes. L'intérêt de la cavo bipulmonaire (CBP), étape intermédiaire au Fontan, dans certains cas de retours veineux pulmonaires anormaux totaux a été décrite.

Afin d'affiner de futures études cliniques, nous avons discuté de l'intérêt du Brain Natriuretic Peptide en post opératoire de Fontan. Nous avons démontré la fiabilité d'une nouvelle technologie de l'oxymétrie de pouls chez des enfants cyanosés et la non fiabilité d'un nouveau dispositif d'impédancemétrie pour le monitoring non invasif du débit cardiaque en comparaison avec un cathéter artériel pulmonaire.

Un modèle animal viable et chronique de la CBP a été développé. Il a montré que le flux pulsatile antérograde empêche la formation de fistules artério-veineuses pulmonaires (FAVP), améliore l'hématose et atténue le développement de l'HTAP soutenant cliniquement le maintien de ce flux lors de la création d'une CBP.

Par ailleurs, la perte de pulsativité, en diminuant le contrainte de cisaillement, entraîne une diminution de l'eNOS synthase et une réponse altérée vaso-relaxante dépendante de l'endothélium artérielle pulmonaire. La micropulsativité limite ces effets délétères. Ces résultats impliquent des thérapies potentielles contre l'HTAP du Fontan, en maintenant un débit pulmonaire accessoire et la modulation pharmaceutique vaso-relaxante non endothélium-dépendante.

MOTS CLES FRANÇAIS (8 MAX)

Opération de Fontan ; Cavo-bipulmonaire ; Cœur univentriculaire ; Cardiopathie Congénitale ; Fistule Artério-Veineuse Pulmonaire ; Hypertension Artérielle Pulmonaire ; Contrainte de Cisaillement ; Flux Antérograde Pulmonaire.

Title of the Thesis:

The Fontan circulation in univentricular congenital heart disease treatment: Clinical, pathophysiological and experimental approach.

Summary of the Thesis:

The Fontan surgery is a palliative surgery for univentricular congenital heart disease. On the long term, heart failure, pulmonary arterial hypertension (PAH) and exudative enteropathy may lead to the Fontan failure.

A clinical adjustment has been realized by focusing secondarily on adult patients. The advantage, in some cases of total anomalous pulmonary venous return, of the bidirectional cavopulmonary (BCP), which is an intermediate stage of Fontan, has been described.

In order to prepare future clinical studies, we have discussed about Brain Natriuretic Peptide in postoperative Fontan surgery. We have demonstrated the reliability of a new technology of pulse oxymetry in cyanotic children and the unreliability of a new device of impedance for non-invasive monitoring of cardiac output in comparison with pulmonary arterial catheter.

A viable chronic animal model of bidirectional cavo-pulmonary (BCP) has been developed. It showed that the antegrade pulsatile flow prevents the formation of pulmonary arteriovenous fistulas (PAVMs), improves hematosis and attenuates the development of PAH clinically supporting the maintenance of this flow when creating a BCP.

Moreover, the loss of pulsatility while reducing the shear stress causes a decrease in e-NOS synthase and a dependent vaso-relaxing altered response of the pulmonary arterial endothelium. The micropulsatility limits these deleterious effects. These results imply potential therapies against the PAH of Fontan surgery, maintaining an accessory pulmonary blood flow and the pharmaceutical vaso-relaxing non-endothelium dependent modulation.

KEY WORDS (8 MAX)

Fontan circulation ; Bidirectional cavopulmonary shunt; Univentricular Heart ; Congenital Heart Disease ; Pulmonary Arteriovenous Malformations; Pulmonary Artery Hypertension Shear Stress ; Antegrade Pulsatile Pulmonary Flow .

Discipline : Cardiovasculaire, Cardiopathie Congénitale, Pneumologie, Physiologie

Le travail expérimental a été élaboré et finalisé au laboratoire de Recherche Chirurgicale (INSERM U999) de Marie-Lannelongue, le Plessis-Robinson, Paris XI.

La Thèse a été préparée sous la direction de l'UMR INSERM U1060, INRA 1235, LYON1, INSA LYON CarMeN : Cardiovasculaire, Métabolisme, Diabétologie & Nutrition

Equipe n°5 : Cardioprotection

Responsable : OVIZE Michel

Gestionnaire : ROBERT Murielle

murielle.robert@univ-lyon1.fr

Encadrants HDR	E-mail	Grade
OVIZE Michel	michel.ovize@chu-lyon.fr	PU-PH
DERUMEAUX Geneviève	genevieve.derumeaux@chu-lyon.fr	PU-PH
ARGAUD Laurent	laurent.argaud@chu-lyon.fr	PU-PH
LAVILLE Maurice	maurice.laville@univ-lyon1.fr	PU-PH
JUILLARD Laurent	laurent.juillard@chu-lyon.fr	PU-PH
FERRERA René	rene.ferrera@univ-lyon1.fr	IGR

Directeur de l'unité de recherche

VIDAL Hubert

hubert.vidal@univ-lyon1.fr

Secrétariat : ROUX Brigitte

brigitte.roux@inserm.fr

Site Web : <http://carmen.univ-lyon1.fr>

Etablissement

Université LYON1

INSA LYON

Equipes d'Accueil de Doctorants rattachées à l'EDISS

REMERCIEMENTS

La partie remerciement a été la plus difficile à élaborer.

Qui remercier ? Ceux qui m'ont donné la vie ? Ceux qui m'ont appris à travailler et à vivre ? Ceux qui par leur vie ont illuminé la mienne ? Ceux qui par leur contact m'ont fait progresser humainement et professionnellement ? Ceux qui sont à chaque matin que je me lève, ma raison de vivre ? Celle avec qui je partage ma vie et que j'appelle d'ailleurs Hayété (ma « vie » en libanais) ? Celui à qui j'ai donné la vie ou à l'autre qui est au chaud se préparant à naître ? Que vous soyez tous remerciés et je vous rassure, une longue vie ensemble, je l'espère, nous attend encore.

Après ce préambule, j'aimerais tout de même adresser quelques remerciements spécifiques :

Monsieur le Professeur Ninet

*Chef de service de chirurgie cardiaque, Hôpital cardiologique Louis Pradel, Lyon.
Voilà maintenant 12 ans que mes pas ont croisé les vôtres. Je n'énumérerai pas ici vos nombreuses qualités humaines et professionnelles, votre réputation parle d'elle même. Plus qu'un Patron qui m'a appris et donné un beau métier, vous m'avez transmis une certaine philosophie de vie, grâce aux innombrables occasions et discussions personnelles que nous avons partagé. Sachez que je suis fier d'être votre élève et fier de votre soutien pour prolonger votre œuvre au sein de notre belle institution.*

Maman

Ce n'est pas un jugement de valeur si je te cite après Mr Ninet, tu sais bien que je te dois tout, mais en France, les mamans méditerranéennes sont un peu sur la ligne de mire...alors j'essaye de ne pas trop en faire...

Comment te dire ? Dans tout foyer heureux, il y a une mère oublieuse de soi. Saches que notre foyer est heureux. Tu dis que nous nous sommes quittés quand j'avais 17 ans pour venir en France faire mes études médicales, ce n'est pas vrai : nous nous sommes jamais quittés, tu es tout le temps dans mon esprit. Tu es un des fondements affectifs qui bâtît mon existence. Bendicion.

Papa

Les absents ont toujours tort, dit-on ? Mais tu n'es pas absent ; tu es là ce soir parmi nous, tes pensées, tes conseils, ta haute morale et intégrité, et ta présence chaleureuse m'accompagnent tous les jours...Merci de m'avoir donné le goût aux études et l'ambition de réussir. Bendicion.

Mme le Professeur Sylvie Di Filippo

*Chef de service de cardiologie pédiatrique, Hôpital cardiologique Louis Pradel, Lyon
Ta capacité de travail, ton intégrité et ton intelligence sont un modèle pour moi. Je te remercie de ton soutien indéfectible tout le long de ces années et à toutes les étapes de ma progression professionnelle. Notre complémentarité et notre synergie entre nos deux spécialités sont indissociables. Je tiens à t'assurer ici de mon entière collaboration et énergie, pour les prochaines années à venir afin de continuer à développer la Recherche, l'Enseignement et la Clinique dans les Cardiopathies Congénitales et Pédiatriques. Je te remercie d'avoir accepté de juger mon travail.*

Mr le Professeur Xavier Roques

Chef de Service de chirurgie cardiaque du Haut Leveque, Pessac

Vous avez été le témoin et un des acteurs de la naissance de ma vocation en chirurgie cardiaque pédiatrique en 1997. Votre bon sens, votre discrétion et votre compétence sont pour moi un modèle.

Ce travail de Thèse est une brique supplémentaire à la collaboration séculaire entre nos deux centres que j'entends pérenniser. Je vous remercie d'avoir accepté de présider ce travail.

Mr le Professeur Jean -René Lusson

Chef de service de cardiologie pédiatrique, Hôpital Gabriel Montpied, Clermont-Ferrand

Vous avez accepté avec enthousiasme de juger mon travail, en mettant en avant notre collaboration qui dépasse le simple cadre de nos centres régionaux.

En effet, votre investissement dans l'humanitaire et vos hautes compétences reconnues en cardiologie pédiatrique inspirent mon profond respect et sont un modèle dans ma propre démarche professionnelle.

Mr le Professeur Dominique Metras

Professeur Emerite Aix-Marseille Université, ancien chef de service de chirurgie cardiaque, Hôpital d'enfants de la Timonne, Marseille

Vous avez accepté d'être Rapporteur et juger ma Thèse; vos remarques ont amélioré mon travail. Votre carrière professionnelle si riche et variée a fait de moi une autorité dans le milieu de la chirurgie cardiaque pédiatrique et congénitale adulte. Je vous prie d'accepter mes sentiments les plus respectueux.

Mr Le Professeur Elie Fadel

Service de Chirurgie Thoracique, Centre Chirurgical Marie Lannelongue, Le Plessis Robinson.

Il y a des rencontres fortuites qui sont le fruit du destin et qui battissent des destinées. Ma rencontre avec toi est de cette catégorie là. Une facilité de travail, une rapidité de réaction, un charisme font de toi un leader incontestable au Centre Chirurgical Marie -Lannelongue. Mon souhait le plus cher est de pouvoir continuer et enrichir notre collaboration scientifique avec votre excellent et prestigieux Laboratoire de Recherche Experimentale. Je te remercie d'avoir accepté d'être Rapporteur et Jury dans ma Thèse ; tes remarques et conseils ont considérablement augmenté la valeur scientifique de mon travail.

Monsieur le Professeur Alain SERRAF

Chirurgien cardiaque pédiatrique à l'institut Jacques Cartier, ancien Chef de service au Centre Chirurgicale Marie-Lannelongue

Tu m'as fait l'honneur de guider mes premiers pas dans la recherche expérimentale dans le prestigieux laboratoire de Recherche Chirurgicale de Marie-Lannelongue. Je te remercie de trouver ici mon témoignage de respect, de dévouement et de gratitude.

Monsieur le Professeur Michel OVIZE

Chef de service plateau ambulatoire cardiologique, Hopital cardiologique Louis Pradel et responsable de l'Equipe n°5: Cardioprotection, UMR INSERM U1060, UCBL1, CarMeN

Tu m'as accueilli dans ton prestigieux laboratoire afin de donner un cadre universitaire à mon travail de Thèse. Ta renommée internationale dans le domaine de la Cardioprotection est une fierté dans le milieu de la Recherche Lyonnaise. Tu as accepté de me labélliser dans ton laboratoire afin que je développe une nouvelle thématique centrée sur l'Hypoxie -Réoxygénation dans les Cardiopathies Congénitales. Je te prie de trouver ici mon témoignage de respect et de gratitude

Mr le Docteur Mathieu Vergnat

Tu as été le chef de Clinique qui m'a accompagné le mieux aussi bien sur le plan chirurgical qu'universitaire. Merci de trouver ici, l'expression de mon amitié et l'assurance de mon soutien pour ta carrière.

A travers ce travail de Thèse, nombreuses collaborations scientifiques ont été établies et renforcées à travers le monde

Mr le Professeur Emile A Bacha

Chief Pediatric Cardiac Surgery, New York-Presbyterian/Morgan Stanley Children's Hospital, Columbia University Medical Center, New York, NY, USA.

Ton aide précieuse et ton expertise du sujet expérimental ont été déterminants dans la valorisation de mon travail. Merci de trouver ici mon extrême gratitude, mon amitié et ma volonté de renforcer encore plus le lien entre nos deux centres.

Mr le Docteur Naoki Yoshimura

Chief First Department of Surgery, University of Toyama, Graduate School of Medicine, 2630 Sugitani, , Toyama, and Department of Cardiovascular Surgery, Kobe Children's Hospital, Kobe, Japan

Un lien d'amitié et professionnel nous lie depuis ton passage à Lyon il ya maintenant plus de dix ans. Je suis heureux de notre collaboration fructifiante et intellectuellement riche. Je suis heureux que notre partenariat se poursuive avec des échanges d'étudiants valorisant pour nos deux universités. Merci de trouver ici le témoignage de mon amitié et mon respect.

Mr le Docteur François Roubertie

Chirurgien Cardiaque Pédiatrique, Service de chirurgie cardiaque du Haut Leveque, Pessac.

De la pose d'une chambre implantable en 1997 à l'assistance pédiatrique implantable il y a à peine une semaine, que de chemins parcourus dans nos relations et échanges de conseils ! Tu es d'abord un ami avant d'être aujourd'hui un vrai collègue et un vrai partenaire de travail. Je te souhaite une belle carrière, que nos deux centres hospital-universitaires s'enrichissent encore plus de projets communs, et, enfin, que notre amitié soit un socle reliant l'Est à l'Ouest de la France.

Mr le Docteur Maxime Cannesson

Associate Professor of Anesthesiology, Director, Clinical Research, Director, Cardiac Anesthesia, Department of Anesthesiology & Perioperative Care, University of California Irvine, USA

Maxime, de Lyon à Los Angeles, ton génie et ton dynamisme n'ont pas de frontière. Merci de trouver ici le témoignage de mon amitié et de mon respect ainsi que la volonté de poursuivre une étroite collaboration avec toi et ton prestigieux centre.

A Corinne, Magali et Hervé

A Diane et Catherine, merci de votre assistance et aide de tous les jours.

A Nicole Walch et Pascal Chiari pour leur précieuse collaboration.

A tous mes amis, collègues et familles

Les partenaires industriels

Au delà de notre partenariat depuis de longues années, je voudrai vous remercier pour votre amitié:

Gilles Bompar et Thierry Martínez (Saint Jude Medical)

Philippe Gratian et Guillaume Burel (Maquet)

Marc-Antoine Perez (Berlin Heart)

A Mon frère José, ma soeur ainée Anna, ma petite soeur Patricia, nous sommes unis pour le meilleur et pour le pire, c'est notre force et c'est la marque essentielle que nos parents nous ont transmis. Merci d'être autour de moi ce soir (Patty, tu es excusée puisqu'il faut bien que les affaires au Liban tournent!)

A mes neveux et nièces, je serai toujours là pour guider vos pas.

Rafael, 2012 est décidément une très belle année! Tu es ma joie de chaque instant.

A ma femme, (last but not least)

Je vais essayer d'être bref. Ton soutien affectif, et ton aide professionnelle enrichissent constamment mon travail et mon quotidien. Notre petite famille continue à s'agrandir, et j'aimerais soutenir publiquement ici combien je t'aime.

ABREVIATIONS

APD : Artère pulmonaire droite

APG : Artère pulmonaire gauche

EC50 : La sensibilité des préparations pour l'agoniste contractant a été exprimée par la valeur obtenue en calculant le logarithme négatif de la concentration permettant d'obtenir 50% de la réponse maximale (-log M de la concentration efficace à 50%)

E max : La réponse maximale induite par l'agoniste correspond à l'intensité maximale de contraction ou de relaxation

FAVP : Fistules artério-veineuses pulmonaires

FiO₂ : Fraction inspirée en oxygène

GDS : Gaz du sang

HTAP : Hypertension de l'artère pulmonaire

NO : Monoxyde d'azote

NOS : NO synthase

OD : Oreillette droite

PaCO₂ : Pression artérielle en gaz carbonique

Pa O₂ : Pression artérielle en oxygène

RAP : Résistances de l'artère pulmonaire

SatO₂ : Saturation artérielle en oxygène

TAP : Tronc de l'artère pulmonaire

VCS : Veine cave supérieure

VD : Ventricule droit

VPG Veine pulmonaire gauche

VPD : Veine pulmonaire droite

TABLE DES MATIERES

PARTIE I- INTRODUCTION : MISE AU POINT SUR LA CIRCULATION DE TYPE FONTAN

1. Introduction	17
2. Anatomie	17
2.1 Atrésie d'une valve auriculoventriculaire	
2.2 Ventricule à double entrée (« vrai » ventricule unique)	
2.3 Position des gros vaisseaux	
2.4 Présence d'un obstacle sur la voie d'éjection droite	
2.5 Présence d'un obstacle sur la voie d'éjection gauche	
2.6 Hypoplasie du cœur gauche	
2.7 Anomalies complexes associées	
3. Physiopathologie du cœur univentriculaire	20
3.1 Circulation normale	
3.2 Circulation univentriculaire	
3.2.1 Principes généraux	
3.2.2 Équilibre optimal	
3.2.3 Physiopathologie et histoire naturelle	
3.2.4 Paramètres d'évaluation de la fonction circulatoire univentriculaire	
3.2.5 Modulation des débits	
3.2.6 Objectifs principaux d'équilibre de la circulation univentriculaire	
4. Prise en charge néonatale	22
4.1 Principes généraux	
4.2 Chirurgie palliative précoce	
4.3 Abstention thérapeutique en phase précoce	
5. Principes de l'opération de Fontan	25
5.1 Premier temps de la dérivation cavopulmonaire : les dérivations cavopulmonaires partielles.....	25
• Techniques chirurgicales	
a- Intervention de Glenn	
b- Dérivation cavopulmonaire bidirectionnelle ou partielle	
□ Avec circulation extracorporelle	
□ Sans circulation extracorporelle	
5.2 Second temps de la dérivation cavopulmonaire : procédure de Fontan.....	29
• Techniques chirurgicales	
5.2.1 Fontan historique	
5.2.2 Fontan type anastomose atriopulmonaire	
5.2.3 Dérivations cavopulmonaires excluant l'oreillette droite	
a- Exclusion partielle : «tunnellisation» intra-atriale	
b- Exclusion totale de l'oreillette droite	
c- Intervention de Kawashima	

5.3	Prise en charge périopératoire.....	35
5.3.1	Mesures générales de surveillance péri et postopératoire	
5.3.2	Anesthésie péri-opératoire	
5.3.3	Réanimation post-opératoire	
5.3.4	Questions et évolutions du concept du Fontan	
5.3.5	La fenestration	
6.	Évolution et pronostic après la procédure de Fontan.....	38
6.1	Devenir et pronostic à court terme	
6.1.1	Premier temps de la procédure : anastomose de Glenn	
6.1.2	Second temps de la procédure : opération de Fontan	
6.1.3	Complications chirurgicales	
6.1.4	Épanchements chyleux	
6.2	Devenir et pronostic à long terme	
6.2.1	La survie	
6.2.2	Les complications à long terme	
	a- Troubles du rythme à type d'arythmies supraventriculaires	
	b- Dégradation de la fonction myocardique	
	c-Fuite auriculoventriculaire	
	d- Thromboses du circuit cavopulmonaire	
	e-Entéropathie exsudative	
	f-Circulation collatérale systémico-pulmonaire	
	g-Fistules artérioveineuses pulmonaires	
	h-Hypoxie et cyanose	
	i-Endocardite infectieuse	
	j-Les réinterventions	
	k-Adaptation socioprofessionnelle	
	l-Transplantation cardiaque	
7.	Conclusion	46

Références

Partie II- ETUDES CLINIQUES RETROSPECTIVES

□	<i>1ere publication - Évolution et résultats des opérations de Fontan dans les cardiopathies congénitales univentriculaires ou assimilées.....</i>	<i>53</i>
□	<i>2ième Publication- Early to mid-term results of total cavopulmonary connection in adult patients.....</i>	<i>61</i>
	□ Introduction	
	□ Patients and Methods	
	□ Results	
	□ Comment	
	□ Références	

□	<i>3ème publication-Sutureless Pericardial repair of total anomalous pulmonary venous connections in Patients with right arterial isomerism</i>	72
---	---	----

PARTIE III : ETUDES CLINIQUES PROSPECTIVES

□	<i>4ème publication- Utilisation clinique d'un oxymètre de pouls de nouvelle génération dans le cadre de la chirurgie cardiaque pédiatrique</i>	79
---	---	----

□	<i>5ème publication- Comparaison des valeurs de débit cardiaque obtenues à l'aide d'un nouveau système d'impédancemétrie thoracique avec les données du cathéter artériel pulmonaire en postopératoire de chirurgie cardiaque</i>	86
---	---	----

□	<i>6ème publication (correspondence)- Why does the preoperative BNP level Predict the degree of Postoperative BNP elevation?</i>	92
---	--	----

PARTIE IV: ETUDES EXPERIMENTALES ANIMALES PROSPECTIVES

I-INTRODUCTION.....	95
II- MATERIEL ET METHODES.....	96
A) LA POPULATION.....	96
B) LA PHASE I.....	96
1-Anesthésie	
2-Chirurgie	
3-Hémodynamique	
4-Gaz du sang	
5-Suites post opératoires immédiates	
C) LA PHASE II.....	98
1-L'étape stérile	
a) Test d'hyperoxie	
b) Echographie de contraste	
c) Phlébographie	
c1) Veine jugulaire droite	
c2) Veine fémorale droite	
2-Le sacrifice	
a) Chirurgie et Hémodynamique	
b) Sacrifice et études in vitro	
b1) Anatomo-pathologie standard	
b2) Etude de la vasoréactivité pulmonaire in vitro	
-Tampons et réactifs	
-Etude fonctionnelle in vitro	
b3) Etude de l'apoptose de l'endothélium pulmonaire	
b4) Prélèvements à l'azote liquide	

D) ANALYSE STATISTIQUE.....	100
III- RESULTATS	
A) LA POPULATION.....	100
B) L'HEMODYNAMIQUE	
1- A J0	
2- A 3 mois	
a) Poumon droit	
b) Poumon gauche	
3- Comparaison poumon droit/poumon gauche	
a) Groupe I (SHAM)	
b) Groupe II (Non Pulsé)	
c) Groupe III (Pulsé)	
C) LES GAZ DU SANG.....	106
1- A J0	
2- A 3 mois	
3- Comparaison poumon droit/poumon gauche	
a) Groupe I (SHAM)	
b) Groupe II (Non Pulsé)	
c) Groupe III (Pulsé)	
D) TEST D'HYPEROXIE.....	108
E) ECHOGRAPHIE DE CONTRASTE	
F) PHLEBOGRAPHIE	
G) ANATOMO-PATHOLOGIE STANDARD.....	111
1- Macroscopie	
2- Microscopie	
H) ETUDE DE LA VASOMOTRICITE PULMONAIRE.....	117
1- Groupe I (SHAM)	
a) Contraction à la phényléphrine	
b) Relaxation à l'acétylcholine	
c) Relaxation au Ca ionophore (A23187)	
2- Groupe II (Non Pulsé)	
a) Contraction à la phényléphrine	
b) Relaxation à l'acétylcholine	
c) Relaxation au Ca ionophore (A23187)	
3- Groupe III (Pulsé)	
a) Contraction à la phényléphrine	
b) Relaxation à l'acétylcholine	
c) Relaxation au Ca ionophore (A23187)	
4- Comparaison de la vasomotricité pulmonaire droite entre les 3 groupes	
a) Contraction à la phényléphrine	
b) Relaxation à l'acétylcholine	
c) Relaxation au Ca ionophore (A23187)	
5- Relaxation au nitroprussiate	
I) APOPTOSE	
J) WESTERN BLOT DE l'eNOS SYNTHASE	

IV- DISCUSSION	131
A) METHODOLOGIE	
B) RESULTATS	
1-Role de l'endothélium pulmonaire dans la régulation du tonus artériel	
a) Compartimentation pariétal de l'artère	
b) Production de monoxyde d'azote par la cellule endothéliale	
c) Signalisations endothéliales	
2- Dysfonction endothéliale, RAP et type de flux	
3- Relaxation à l'acétylcholine, au Calcium ionophore et au NO	
4- Rôle de l'hypoxie	
5- Les malformations artério-veineuses	
6- Shear stress et FAVP	
C) IMPLICATIONS CLINIQUES	138
1- L'insuffisance cardiaque	
2- Les FAVP	
3- L'opération de FONTAN	

V- CONCLUSION	139
----------------------------	-----

REFERENCES

□ 7ème publication: Hemodynamics and arteriovenous malformations in cavopulmonary anastomosis: the case for residual antegrade pulsatile flow	142
• Introduction	
• Materials and methods	
• Results	
• Discussion	
• Références	

□8ème publication : Effects of lack of pulsatility on pulmonary endothelial function in the Fontan circulation	162
• Introduction	
• Materials and methods	
• Results	
• Discussion	
• Références	

Perspectives d'avenir	174
------------------------------------	-----

Annexes

Annexes 1 : La dérivation cavopulmonaire totale extracardiaque. Série lyonnaise.....	179
Annexe 2 : Liste des publications.....	202
Annexe 3 : Liste des congrès.....	203

PARTIE I - INTRODUCTION

MISE AU POINT SUR LA CIRCULATION DE TYPE FONTAN

1. Introduction

Le ventricule unique ou cœur univentriculaire désigne un concept physiopathologique où un seul ventricule fonctionnel assure en parallèle à la fois le débit pulmonaire et le débit aortique systémique. Les malformations cardiaques qui résultent en une circulation de type univentriculaire sont nombreuses et diverses. De façon générale, cette configuration physiopathologique n'est pas accessible à une réparation biventriculaire ; elle nécessite la conversion en une circulation de type Fontan qui permet, avec un fonctionnement univentriculaire, de séparer les circuits pulmonaire et systémique et de rétablir un système circulatoire «en série».

En 1971, Fontan et Baudet publient l'article référence décrivant une correction palliative chez un patient porteur d'une atrésie tricuspide, dans laquelle la circulation systémique et pulmonaire sont placées en série, avec anastomose directe entre l'oreillette droite (OD) et l'artère pulmonaire, ou entre l'OD et le ventricule droit (VD) (1). Ce travail fait suite aux travaux de la circulation cavo-pulmonaire décrits en 1950 par Carlon, Mondini et De Marchi en Italie (54 ,55) et tous les travaux de l'Ecole Soviétique, notamment ceux de Bakulev, bien avant Glenn et Patino en 1954 (56) et Glenn en 1958 (57).

Depuis cette date, les indications de la dérivation cavopulmonaire par anastomose directe entre les veines caves supérieure et inférieure et l'artère pulmonaire ont été étendues à la correction physio-pathologique de toutes les pathologies de type cœur fonctionnellement univentriculaire.

Malgré les succès initiaux de cette procédure, la longévité et l'efficacité de cette circulation originale ont été régulièrement questionnés, conduisant à de nombreuses modifications de l'opération originelle. L'utilité de l'OD dans cette connexion a été remise en question, ce qui a donné naissance au concept de tunnel latéral ou connexion cavopulmonaire totale. Dans cette opération, les veines caves supérieure et inférieure sont connectées aux artères pulmonaires. Cependant, alors que la veine cave supérieure subit une connexion directe, la veine cave inférieure est connectée par un conduit prothétique. La connexion inférieure peut se faire par tunnel intra-atrial ou conduit extra-cardiaque.

2. Anatomie

Les cardiopathies qui entraînent une circulation de type univentriculaire sont nombreuses (2, 3). De façon générale, l'une des deux cavités ventriculaires est significativement hypoplasique et un seul ventricule fonctionnel doit assurer à la fois la circulation pulmonaire et la circulation systémique. Même si les malformations sont hétérogènes sur le plan anatomique. Ce sont tous, *in fine*, des ventricules physiologiquement uniques.

2.1 Atrésie d'une valve auriculoventriculaire

L'une des deux valves auriculoventriculaires est atrétique, c'est-à-dire absente et non fonctionnelle. Il peut s'agir :

- Soit d'une atrésie tricuspide avec hypoplasie du ventricule droit et association possible à une atrésie ou un rétrécissement pulmonaire: le sang veineux cave qui se draine dans l'oreillette droite, ne peut être admis dans les cavités droites. Il est dévié vers l'oreillette gauche et le ventricule gauche à travers une communication interauriculaire. Le ventricule unique

2.4 Présence d'un obstacle sur la voie d'éjection droite

Il peut s'agir d'une sténose valvulaire avec hypoplasie de l'anneau pulmonaire, et/ou un obstacle sous valvulaire pulmonaire, ou bien une atrésie complète de la valve pulmonaire avec absence de perfusion antérograde entre le ventricule unique et la voie pulmonaire. L'importance de l'hypodébit pulmonaire qui en résulte dépend de la sévérité de l'obstacle. La perfusion de la voie pulmonaire dépend de la perméabilité du canal artériel en période néonatale pour les formes avec atrésie pulmonaire complète.

2.5 Présence d'un obstacle sur la voie d'éjection gauche

Comme mentionné précédemment au paragraphe « Position des gros vaisseaux », il peut s'agir d'une sténose aortique valvulaire, sous-valvulaire, ou d'une sténose de l'isthme aortique.

2.6 Hypoplasie du cœur gauche

L'ensemble du cœur gauche (valve mitrale, ventricule gauche, valve aortique et aorte ascendante) est hypoplasique et non fonctionnel (4, 5). Le sang veineux pulmonaire ne peut être admis dans les cavités gauches hypoplasiques. Il est dévié vers l'oreillette droite à travers une communication interauriculaire, puis vers le ventricule droit et l'artère pulmonaire. Le débit aortique est assuré par un shunt entre l'artère pulmonaire et l'arche aortique (canal artériel ou shunt systémicopulmonaire créé par voie chirurgicale). Le seul ventricule fonctionnel est donc représenté par le ventricule droit (figure 2).

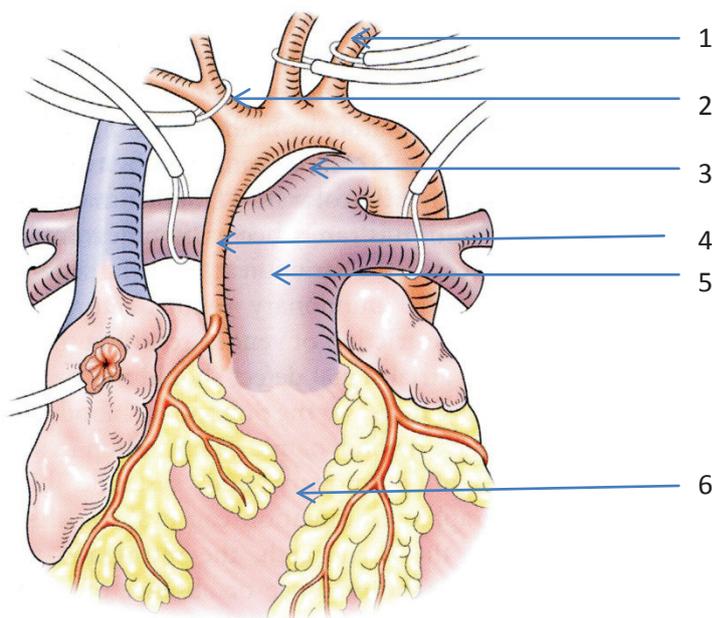


Figure 2. Hypoplasie du cœur gauche, schéma opératoire. (58). 1. Artère sous-clavière gauche 2. Tronc brachiocéphalique ; 3. Canal artériel ; 4. Aorte ascendante hypoplasique 5. Tronc de l'artère pulmonaire ; 6. Ventricule droit.

2.7 Anomalies complexes associées

D'autres anomalies anatomiques peuvent être associées dans chaque forme, et contribuent à aggraver la complexité de la cardiopathie, ses conséquences hémodynamiques et son pronostic.

Ainsi, on peut citer :

- Le retour veineux pulmonaire anormal: une ou plusieurs veines pulmonaires se drainent dans la circulation veineuse systémique (au niveau des veines caves ou de l'oreillette). Cet élément anatomique est important à considérer s'il s'agit d'augmenter un débit pulmonaire réduit.
- L'anomalie de retour des veines systémiques. Il peut s'agir de l'absence de retour cave inférieur remplacé par un retour veineux azygos dans la veine cave supérieure, ou de la présence d'une veine cave supérieure gauche et une veine cave supérieure droite sans tronc veineux innominé. Ces variantes anatomiques peuvent interférer sur les possibilités techniques de réalisation de l'anastomose cavopulmonaire.
- Le syndrome d'hétérotaxie : il désigne un groupe d'anomalies où il existe une inversion totale (*situs inversus*) ou incomplète (*situs ambigu*) des organes abdominaux et/ou thoraciques. Globalement, l'incidence est d'environ 1/15000 avec une composante génétique héréditaire familiale. Le syndrome d'hétérotaxie s'accompagne habituellement d'un isomérisme droit (les deux oreillettes sont de type droit et la segmentation bronchique est trilobaire), ou gauche (les deux oreillettes sont de type gauche et la segmentation bronchique est bilobaire). L'asplénie est plus fréquente en cas d'isomérisme droit et la polysplénie en cas d'isomérisme gauche. Le syndrome d'IVemark correspond à une hétérotaxie avec asplénie et isomérisme droit. La malformation cardiaque associée est souvent complexe de type univentriculaire, en dextrocardie, lévocardie ou mésocardie. Plusieurs gènes ont été identifiés dans les syndromes d'hétérotaxie.

3. Physiopathologie du cœur univentriculaire (6)

3.1 Circulation normale

À l'état normal, les circulations pulmonaire et systémique sont situées en série l'une par rapport à l'autre. Le circuit pulmonaire est le siège de résistances et pressions basses et reçoit le sang veineux désaturé amené par les veines caves dans l'oreillette droite (OD), puis le ventricule droit (VD). Le débit pulmonaire est établi par la fonction pulsatile du ventricule droit. Le circuit artériel aortique systémique fonctionne avec des résistances et des pressions élevées et reçoit le sang veineux oxygéné ramené du poumon par les veines pulmonaires vers l'oreillette gauche (OG) et le ventricule gauche (VG). La pression artérielle pulmonaire (PAP) moyenne normale est inférieure à 20 mmHg et les résistances vasculaires pulmonaires (RVP) inférieures à 1.1 Unité Wood. Le rapport du débit pulmonaire (QP) sur le débit systémique (QS) ou QP/QS est égal à 1.

3.2 Circulation univentriculaire

3.2.1 Principes généraux

Un seul ventricule assure les débits systémique et pulmonaire (2). Les deux circuits fonctionnent en parallèle (figure 1 et 2). La répartition entre les débits pulmonaire et systémique dépend donc du niveau respectif des résistances et des pressions dans chaque système. Les veines caves qui transportent le sang désaturé et les veines pulmonaires qui ramènent le sang oxygéné par le poumon se drainent respectivement dans les oreillettes droite et gauche. L'ensemble du débit cave et du débit pulmonaire est admis dans le seul ventricule unique qui est donc le siège d'une surcharge de volume. Le mélange des deux circulations

dans ce seul ventricule conduit à une désaturation obligatoire du flux sanguin systémique (aortique) ; le taux de saturation en oxygène du sang systémique dépend du débit pulmonaire (QP) effectif (c'est-à-dire du débit sanguin effectivement oxygéné dans le poumon) et du rapport entre débit pulmonaire et débit systémique (QP/QS).

3.2.2 Équilibre optimal

Les conditions, pour que l'équilibre de cette circulation univentriculaire soit optimal, sont :

- Maintenir un débit pulmonaire suffisant pour assurer une oxygénation correcte.
- D'éviter l'hyperdébit pulmonaire responsable d'une surcharge volumétrique du ventricule unique et d'une élévation des pressions pulmonaires. La surcharge de volume du ventricule unique est cause d'augmentation du travail myocardique et retentit à terme sur la fonction systolique. Elle peut également être responsable d'une insuffisance fonctionnelle de l'une ou des deux valves auriculoventriculaires (par dilatation annulaire) qui aggrave la dysfonction myocardique. L'hypertension artérielle pulmonaire secondaire à l'hyperdébit évolue à long terme vers la vasculopathie pulmonaire avec hypertension pulmonaire précapillaire (ou syndrome d'Eisenmenger) par hypertrophie irréversible de la paroi des artéioles pulmonaires.
- Eviter tout obstacle sur la voie d'éjection systémique aortique. Un tel obstacle favorise la déviation du flux vers la voie pulmonaire et contribue à augmenter le débit pulmonaire, d'une part, et entraîne l'élévation postcapillaire des pressions pulmonaires, d'autre part.
- Eviter tout obstacle interauriculaire en cas de restriction ou d'atrésie d'une valve auriculoventriculaire. Dans ce cas, il est indispensable d'établir un shunt non restrictif entre les deux oreillettes pour permettre la déviation du flux vers l'OG en cas d'atrésie tricuspide, ou vers l'OD en cas d'atrésie mitrale. En pratique, l'équilibre est obtenu avec un rapport QP/QS compris entre 1 et 1,5 (2,7), permettant d'obtenir une saturation artérielle en oxygène comprise entre 75 % et 85 %. Une saturation en oxygène plus élevée est le témoin d'un hyperdébit pulmonaire délétère pour la fonction du ventricule unique et responsable d'une défaillance circulatoire.

3.2.3 Physiopathologie et histoire naturelle

Les complications évolutives dépendent évidemment des caractéristiques anatomiques du cœur univentriculaire. Les plus fréquentes sont :

1. Fermeture progressive de la communication interventriculaire avec obstruction de la voie d'éjection du vaisseau qui la surplombe, aorte ou artère pulmonaire
2. Insuffisance de la ou des valves atrioventriculaires
3. Hypertrophie du ventricule unique avec dysfonction diastolique puis systolique à long terme
4. Troubles progressifs de la conduction atrioventriculaire
5. Maladie vasculaire obstructive pulmonaire en l'absence d'obstacle sur la voie pulmonaire.

Chacun de ces risques conditionnera l'attitude thérapeutique. Le ventricule unique est une cardiopathie cyanogène dite « à sang mélangé » dans laquelle la saturation dans l'aorte est identique à celle de l'artère pulmonaire. Les obstacles sur la voie pulmonaire sont responsables d'une cyanose habituellement croissante avec le développement staturo-pondéral mais qui peut rester longtemps tolérable si l'obstacle est bien calibré : suffisants pour éviter un shunt sévère et insuffisant pour être à l'origine d'une cyanose sévère. À l'inverse, l'absence d'obstacle conduit à un shunt important avec hypertension artérielle pulmonaire, et fait courir le risque de maladie vasculaire obstructive du poumon. Les obstructions au flux systémique peuvent se faire sur la valve aortique ou bien sur la communication interventriculaire restrictive. Si cette communication interventriculaire est petite depuis la vie fœtale, il n'est pas rare d'observer une coarctation ou une interruption de la crosse aortique.

3.2.4 Paramètres d'évaluation de la fonction circulatoire univentriculaire

L'extraction en oxygène (O₂) du sang périphérique est un témoin de la fonction circulatoire assurée par le ventricule unique. Un reflet de ce paramètre est représenté par la saturation en O₂ du sang veineux mêlé cave supérieur (SvO₂). Des études ont montré l'augmentation de la SvO₂ jusqu'à un QP/QS de 2 puis sa diminution au-delà, témoignant de l'effet délétère de l'hyperdébit pulmonaire sur la fonction circulatoire. Les paramètres permettant d'apprécier au mieux l'état hémodynamique dans cette physiopathologie univentriculaire sont : la saturation en O₂ du sang veineux central ou SvO₂, la différence artérioveineuse (DAV) : saturation artérielle en O₂ – saturation veineuse en O₂, et l'indice oméga d'extraction en O₂ : saturation artérielle en O₂ / (saturation artérielle en O₂ – saturation veineuse en O₂) (8-10).

3.2.5 Modulation des débits

Différents moyens permettent de moduler les résistances vasculaires pulmonaires (RVP) et les résistances vasculaires systémiques (RVS) et de faire varier les débits respectifs (11-16):

- Hypoxie et hypoventilation contribuent à augmenter les RVP et à limiter le débit pulmonaire, inversement O₂ et hyperventilation diminuent les RVP et augmentent le débit pulmonaire. L'administration d'O₂ chez ces patients doit donc se faire de façon contrôlée.
- Les agents hypertenseurs vasoconstricteurs artériels (adrénaline, dopamine) contribuent à augmenter les RVS et le QP, alors que les vasodilatateurs artériels ont l'effet inverse.

3.2.6 Objectifs principaux d'équilibre de la circulation univentriculaire

Il est important d'atteindre au mieux les objectifs principaux qui permettent d'obtenir un équilibre optimal entre les débits pulmonaire et systémique, tout en préservant la fonction contractile du ventricule.

En pratique, ces objectifs sont :

- Assurer un débit pulmonaire suffisant et non excessif, tel que QP/QS soit compris entre 1 et 2, pour une saturation cutanée en oxygène (SpO₂) comprise entre 75 % et 85 %.
- Préserver l'intégrité anatomique des branches pulmonaires.
- Préserver la fonction systolique du ventricule unique en :
 - Evitant tout obstacle sur la voie aortique.
 - Evitant l'hyperdébit pulmonaire.
 - Préservant la perfusion coronaire.

À titre indicatif, la formule qui permet le calcul du rapport QP/QS est la suivante :

$QP/QS = (SaO_2 - SvO_2) / (SvpO_2 - SaO_2)$ (avec SaO₂: saturation artérielle en oxygène ; SvO₂: saturation veineuse centrale en oxygène ; SvpO₂: saturation en oxygène des veines pulmonaires).

4. Prise en charge néonatale

Le diagnostic anténatal permet d'établir le pronostic des lésions anatomiques et surtout de prédire la physiopathologie postnatale, en particulier la ductodépendance de la cardiopathie.

4.1 Principes généraux

En pratique, la prise en charge médicochirurgicale néonatale doit :

- Assurer un débit pulmonaire suffisant pour l'oxygénation.
- Assurer un débit systémique sans obstruction.
- Eviter l'hyperdébit pulmonaire.

Les formes avec ductodépendance nécessitent le maintien de la perméabilité du canal artériel pendant les premiers jours de vie, dans l'attente d'une intervention chirurgicale. Cela est réalisable avec apport de prostaglandines en perfusion intraveineuse continue.

De façon générale, le cœur univentriculaire n'est pas compatible avec une correction anatomique biventriculaire. Le fonctionnement en parallèle des circulations pulmonaire et systémique est délétère à long terme pour la fonction du ventricule unique en raison de la surcharge volumétrique obligatoire qu'il induit. Il s'agira donc de séparer les deux circuits selon un fonctionnement « en série » tout en conservant un seul ventricule fonctionnel. C'est le but de la dérivation cavopulmonaire de type Fontan : dans ce montage, les veines caves sont reliées directement aux artères pulmonaires dans un système circulatoire non pulsé (circulation cavopulmonaire passive), dont le bon fonctionnement suppose l'absence d'obstacle sur la voie pulmonaire et des pressions et résistances pulmonaires strictement basses (du niveau ou inférieures aux pressions dans les veines caves).

4.2 Chirurgie palliative précoce

Les pressions et résistances pulmonaires étant élevées en période néonatale, la dérivation cavopulmonaire n'est pas réalisable en précoce. Il est donc nécessaire chez le nouveau-né de réaliser une intervention chirurgicale palliative, dont le but principal est de permettre un débit pulmonaire suffisant sans être excessif, tout en préservant à la fois le lit vasculaire pulmonaire et la fonction du ventricule unique. Cette intervention palliative dépend de l'anatomie et de la physiopathologie du cœur univentriculaire.

Il s'agira selon le cas :

- D'un cerclage de l'artère pulmonaire (figure 3), réalisé au premier mois de vie : cette intervention est réalisée dans les formes anatomiques qui entraînent un hyperdébit pulmonaire (ventricule unique sans obstacle droit). Le cerclage de l'artère pulmonaire peut être associé à la réparation d'un isthme aortique sténosé (opération de Crafoord), si la voie d'éjection sous valvulaire aortique n'est pas obstructive ;
- D'une anastomose systémicopulmonaire par tube de Goretex® (figure 3) qui établit un shunt entre l'aorte et l'artère pulmonaire. Cette intervention est réalisée dans les formes anatomiques qui entraînent un hypodébit pulmonaire (ventricule unique avec obstacle droit ou atrésie pulmonaire) ;
- Du premier temps de la chirurgie de Norwood en cas d'hypoplasie du cœur gauche ou d'obstacle majeur à l'éjection aortique (figure 4). Cette intervention est réalisée en période néonatale sous circulation extracorporelle et consiste à créer une néoaorte avec le tronc de l'artère pulmonaire et établir le débit pulmonaire par un shunt systémicopulmonaire entre l'artère sous-clavière droite et l'artère pulmonaire droite.

La chirurgie palliative néonatale doit en priorité protéger le lit vasculaire pulmonaire de la vasculopathie pulmonaire et assurer une oxygénation minimale suffisante à la croissance de l'enfant. La saturation en oxygène est habituellement comprise entre 75 % et 85 % pour obtenir une hémodynamique optimale pour le ventricule unique.

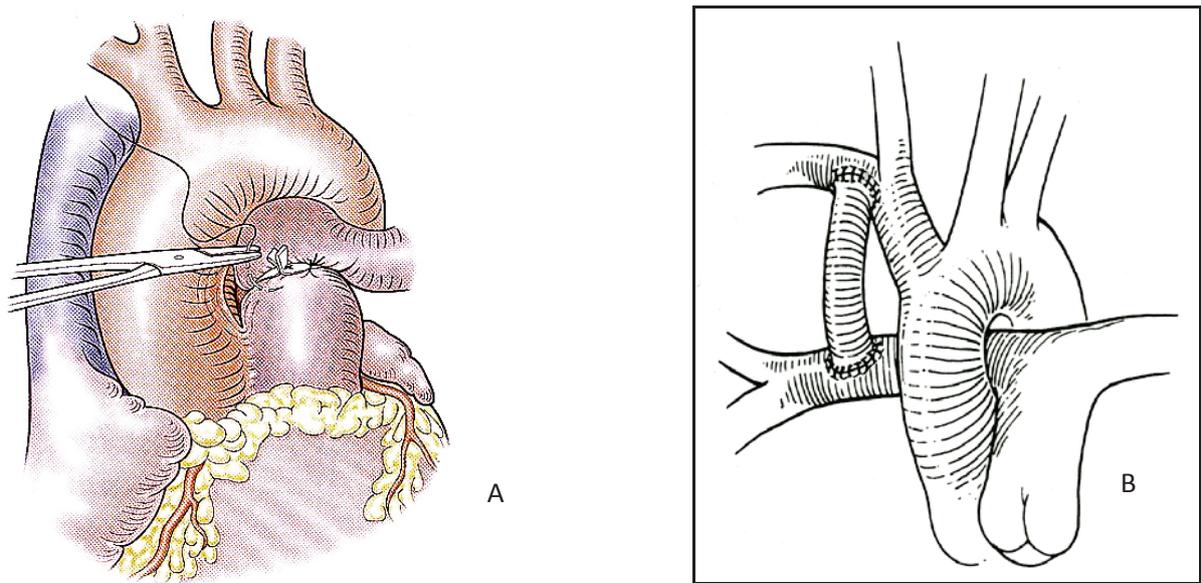


Figure 3.

A. Cerclage de l'artère pulmonaire (58).

B. Anastomose systémicopulmonaire entre le TABC et l'artère pulmonaire droite au moyen d'un tube de PTFE.

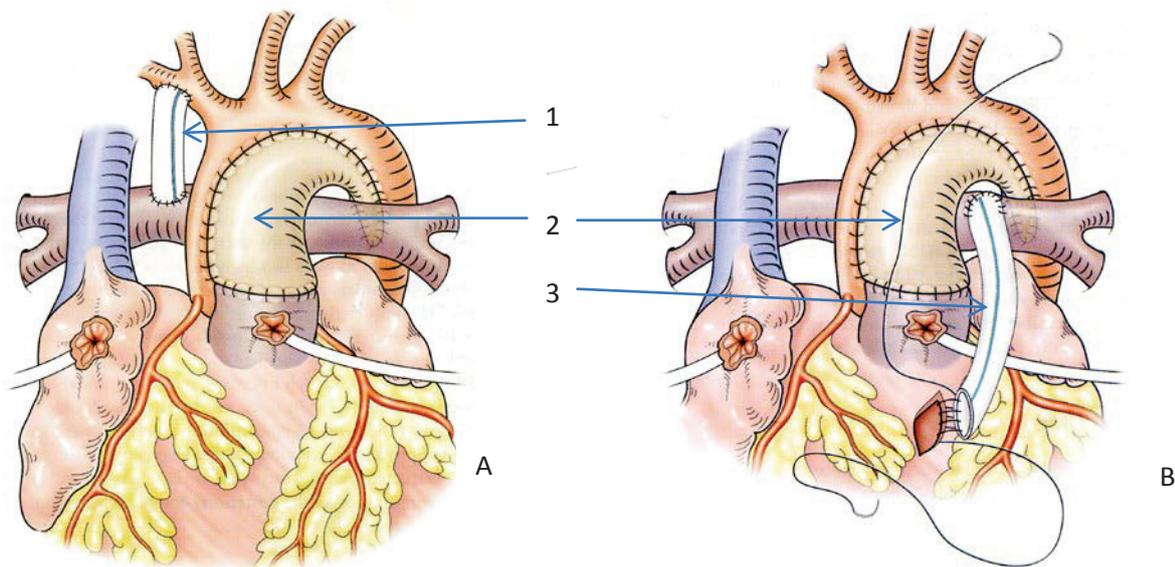


Figure 4. Procédure de Norwood (58). Norwood-I : reconstruction de l'aorte ascendante avec le tronc de l'artère pulmonaire et rétablissement du flux pulmonaire par un shunt systémico-pulmonaire (Norwood classique, A) ou un conduit ventriculo-pulmonaire (technique de Sano, B). 1. Anastomose systémico-pulmonaire ; 2. Néoaorte ; 3. Conduit ventriculopulmonaire.

4.3 Abstention thérapeutique en phase précoce

Certains cas ont une anatomie permettant une évolution favorable en période néonatale sans nécessité d'une intervention palliative. Ces patients bénéficient d'une protection « naturelle »

par une sténose pulmonaire native suffisante à limiter le débit pulmonaire, tout en autorisant une oxygénation satisfaisante.

5. Principes de l'opération de Fontan

Le principe de base de l'opération de Fontan originelle était de dériver le retour veineux systémique vers les artères pulmonaires sans l'aide d'un ventricule fonctionnel. Cette disposition permettait alors au ventricule fonctionnel d'être utilisé pour le débit systémique. Depuis sa description originelle en 1971, cette procédure a subi de nombreuses modifications. Malgré ces implémentations, ce principe central reste la base de différentes techniques utilisées actuellement pour réaliser cette opération.

De nombreux facteurs influencent l'approche de la chirurgie des ventricules fonctionnellement uniques. Les principales considérations incluent :

- L'utilisation de l'oreillette comme chambre contractile et l'utilisation de conduits valvés.
- La réalisation ou non d'une correction en deux temps (Glenn bidirectionnel suivi d'une totalisation Fontan).
- L'âge et le délai du programme Fontan.
- Le type de reconstruction : tunnellisation intra-atriale versus conduit extra-cardiaque, fenestration ou pas.

Le produit de ces considérations est une liste courte des options chirurgicales pour le ventricule fonctionnellement unique, incluant le shunt systemico-pulmonaire artériel, le Glenn bidirectionnel, le Fontan fenestré et le Fontan complet. Aucune de ces options ne représente une correction complète; et, en réalité, toutes sont palliatives avec des avantages et inconvénients variables. Malheureusement, les indications et le délai pour chacune de ces procédures reste insuffisamment définis. Ainsi, la mise en application de ces options varie d'un centre à l'autre.

La dérivation cavopulmonaire totale de type circulation de Fontan, option chirurgicale finale, est réalisée le plus souvent en deux temps chirurgicaux successifs pour permettre au ventricule unique de s'adapter aux modifications des conditions de charge qu'elle va induire, en particulier à la baisse de la précharge (par suppression du retour cave et diminution du retour veineux pulmonaire) (1, 17). Dans la circulation de Fontan, le retour veineux cave est connecté directement aux artères pulmonaires sans interposition d'un ventricule, et suppose un écoulement sanguin non pulsé vers le lit vasculaire pulmonaire (18). Le bon fonctionnement d'un tel circuit nécessite donc des pressions pulmonaires strictement basses (la pression pulmonaire moyenne doit être inférieure à 20 mmHg) avec une pression auriculaire gauche basse (donc l'absence d'obstacle gauche ou de dysfonction du ventricule unique ou de fuite sur la valve auriculoventriculaire), un gradient transpulmonaire bas (qui conditionne le passage sanguin à travers le poumon vers l'oreillette gauche) et des branches pulmonaires anatomiquement non hypoplasiques et non sténosées. Dans ce montage, le débit cardiaque dépend du retour veineux pulmonaire et donc des résistances vasculaires pulmonaires.

5.1 Premier temps de la dérivation cavopulmonaire : les dérivations cavopulmonaires partielles

Lorsque le débit pulmonaire est bas, ces interventions ont pour but d'augmenter le débit artériel pulmonaire sans entraîner de surcharge volumétrique du ventricule gauche.

Le premier temps de la dérivation cavopulmonaire, ou chirurgie de Glenn bidirectionnel, réalise une anastomose entre la veine cave supérieure et l'artère pulmonaire droite associée à la suppression de la palliation initiale (figure 5). Cette intervention est réalisée entre 4 et 6

mois de vie. Elle permet de dériver environ la moitié du débit sanguin désaturé vers le poumon : les artères pulmonaires étant confluentes, le sang cave supérieur se répartit entre les deux poumons. La saturation cutanée augmente à 85-90 %. Un traitement antiagrégant plaquettaire par acide acétylsalicylique est suffisant pour prévenir la thrombose de l'anastomose.

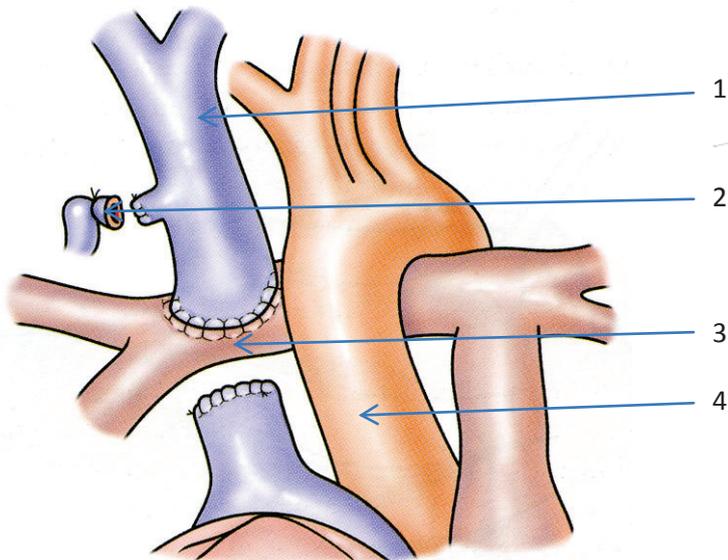


Figure 5. Anastomose cavobipulmonaire de Glenn bidirectionnel (58) (premier temps de la dérivation cavopulmonaire de type Fontan). 1. Veine cave supérieure ; 2. Azygos sectionnée; 3. Artère pulmonaire droite ; 4. Aorte ascendante

▫ **Techniques chirurgicales (19)**

a- Intervention de Glenn

C'est une anastomose terminoterminal de la veine cave supérieure et de l'artère pulmonaire droite. Elle était faite sans circulation extracorporelle (figure 6). Par thoracotomie droite, l'artère pulmonaire droite est disséquée sous tout son trajet. Les branches de division sont disséquées et isolées. Son origine est sectionnée et anastomosée au bord latéral de la veine cave supérieure. Ensuite, la veine cave supérieure est interrompue par une ligature entre l'anastomose et l'oreillette droite. Le débit de la veine cave supérieure est totalement dévié vers l'artère pulmonaire droite (20). Le résultat obtenu sur la cyanose est notable, mais des fistules artérioveineuses ont été décrites avec le temps, du côté droit, entraînant une désaturation artérielle et un risque d'hémoptysie. L'intervention de Glenn est pratiquement abandonnée du fait des complications.

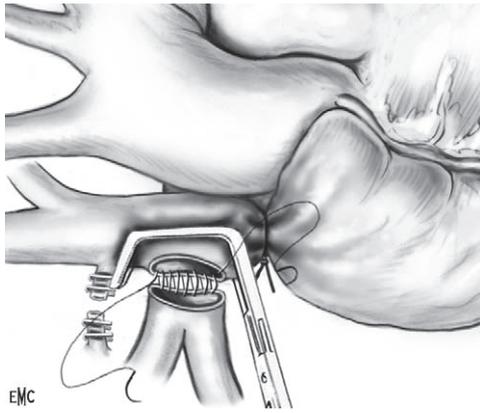


Figure 6. Intervention de Glenn. La veine azygos est sectionnée. L'artère pulmonaire droite est anastomosée à la veine cave supérieure. Ensuite, la veine cave supérieure est interrompue avant l'oreillette droite.

b- Dérivation cavopulmonaire bidirectionnelle ou partielle

La veine cave supérieure est déconnectée de l'oreillette droite et anastomosée en termino-latérale au bord supérieur de l'artère pulmonaire droite. La veine azygos est souvent sectionnée afin d'empêcher en cas de dysfonctionnement de l'anastomose une surcharge du système azygos avec des connections dans le réseau veineux péricardiques et d'améliorer la mobilisation de la veine cave supérieure, mais cette attitude dépend des équipes. Cette interruption de la veine azygos est bien évidemment interdite en cas d'anomalie de retour cave avec retour de la veine cave inférieure dans l'azygos (voir intervention de Kawashima, plus loin).

Le débit pulmonaire est ainsi augmenté sans surcharge volumique du ventricule gauche. On l'appelle aussi anastomose de Glenn bidirectionnelle. Il existe plusieurs modalités techniques.

▫ Avec circulation extracorporelle

Par sternotomie médiane, la circulation extracorporelle est installée entre la veine cave supérieure canulée très haut ou le tronc veineux innominé, la veine cave inférieure et l'aorte (figure 7). L'opération se fait en normothermie sans clampage aortique. La veine cave supérieure est libérée sur tout son trajet. La veine azygos est disséquée et sectionnée entre deux ligatures. La dissection peut être faite au bistouri électrique, sauf au bord droit de la veine cave supérieure au contact du nerf phrénique. La veine cave supérieure est sectionnée au ras de l'oreillette droite. L'artère pulmonaire droite est disséquée et libérée sur tout son trajet depuis la bifurcation pulmonaire jusqu'aux branches de division. Un clamp latéral est mis en place. Il est habituellement totalement occlusif, ce qui n'a pas de conséquences grâce à la circulation extracorporelle.

Le bord supérieur de l'artère pulmonaire droite est incisé au bistouri. L'ouverture est complétée aux ciseaux de Potts. L'anastomose est faite au monobrin 5/0 ou 6/0, la plus large possible, donc sur la totalité de la longueur de l'artère pulmonaire droite.

Un bon repère pour éviter la torsion de la veine cave supérieure est le moignon de la veine azygos situé au bord postérolatéral droit de la veine cave supérieure.

Dans la technique de Kreutzer (21) l'artère pulmonaire droite est cerclée à son origine pour favoriser le drainage de la veine cave supérieure.

En présence d'une veine cave supérieure gauche, le même montage est réalisé des deux côtés (figure 7F).

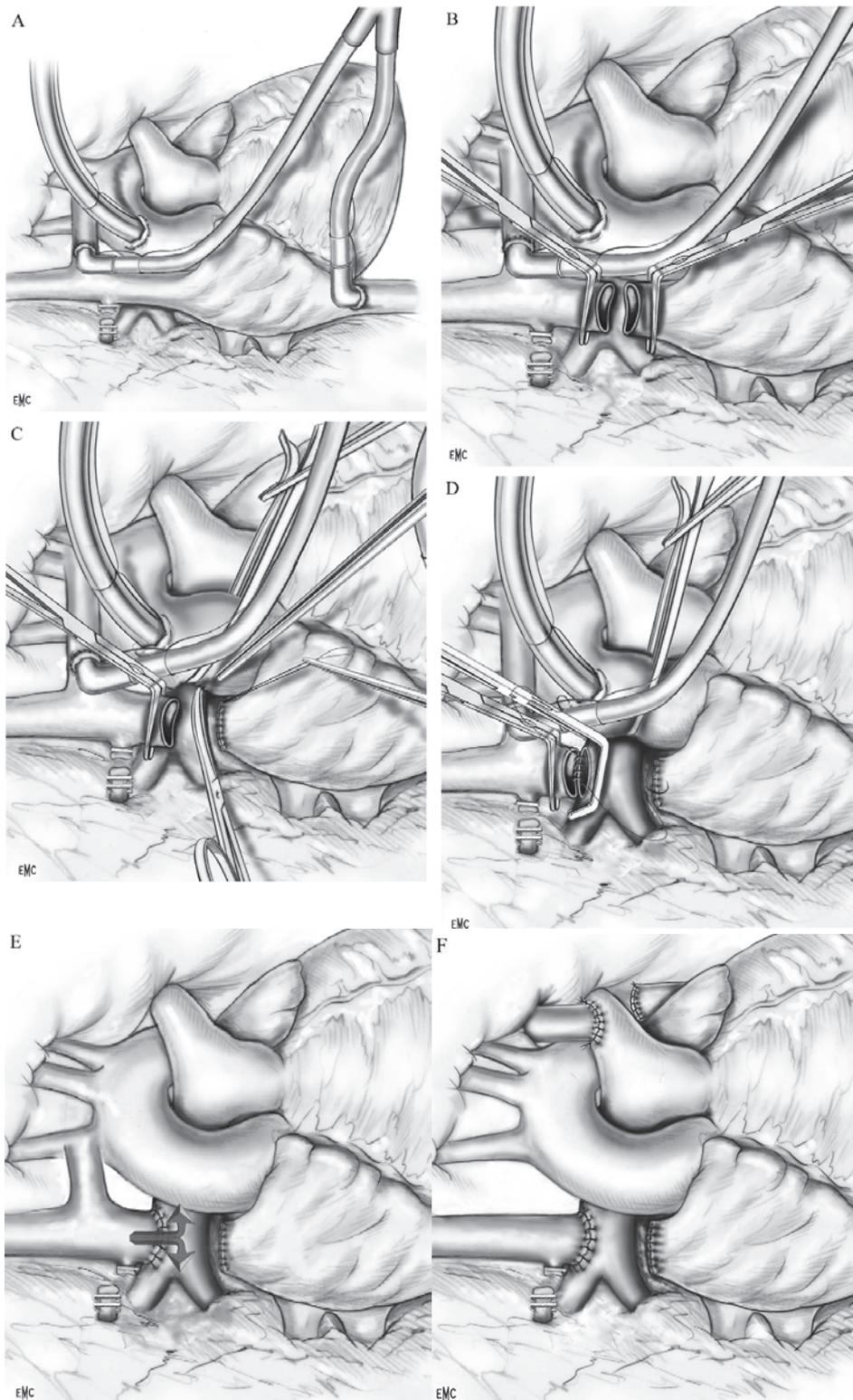


Figure 7. Dérivation cavopulmonaire bidirectionnelle avec circulation extracorporelle.

A. Section de la veine azygos et canulation. Libération de la veine cave supérieure.

B. Section de la veine cave supérieure et suture de l'extrémité distale.

C. Libération dissection de l'artère pulmonaire droite et libération des adhérences avec l'aorte. Un lac passé autour de l'aorte récline celle-ci vers le haut.

D. Clampage de l'artère pulmonaire droite et anastomose. E. Anastomose en position finale.

F. Anastomose bilatérale sur veine cave supérieure gauche.

▫ **Sans circulation extracorporelle**

- Avec mise en place d'un shunt (figure 8): par sternotomie médiane, un shunt est mis en place entre le tronc veineux innominé et l'oreillette droite après une injection d'héparine (2 à 3 mg/kg). Ce shunt permet d'exclure la terminaison de la veine cave supérieure entre deux clamps, afin de réaliser l'anastomose avec l'artère pulmonaire droite. Le reste de l'intervention ne diffère pas de la technique précédente, sauf que la ventilation pulmonaire est maintenue et peut gêner l'abord de l'artère pulmonaire. D'autre part, si le clampage total de l'artère pulmonaire n'est pas bien supporté, il faut recourir à un clampage latéral.
- Sans shunt (22): cette technique peut être faite par thoracotomie droite. Elle évite aussi la formation d'adhérences qui peuvent être gênantes lors d'une réintervention. L'hésitation à utiliser cette technique est le risque d'hypertension cave supérieure temporaire lors du clampage. Le clampage de la veine supérieure entraîne une élévation de la pression, mais il semble que les conséquences neurologiques soient nulles. Dans tous les cas de dérivation cavopulmonaire isolée, la communication interauriculaire est laissée ouverte, ainsi que la connexion ventricule droit-artère pulmonaire.

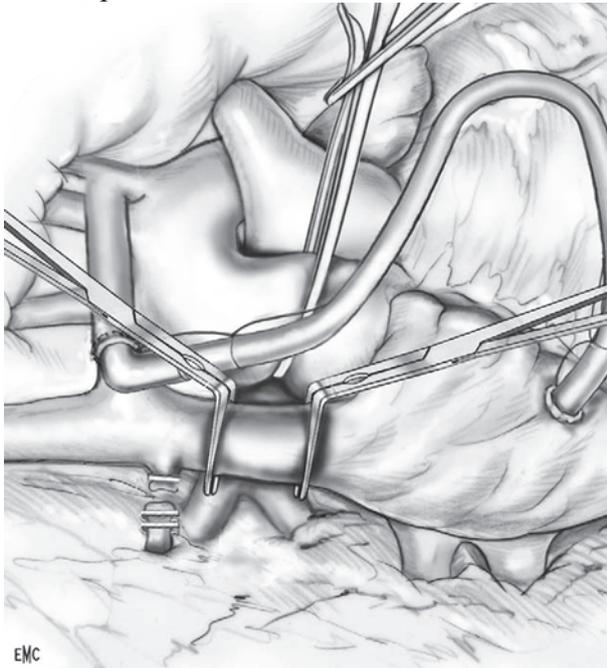


Figure 8. Anastomose cavopulmonaire bidirectionnelle avec une dérivation temporaire

5.2 Second temps de la dérivation cavopulmonaire : Procédure de Fontan

L'intervention est réalisée à l'âge compris entre 2 et 4 ans et totalise la dérivation cavopulmonaire par un tube externe (ou par une tunnellisation intra-atriale) reliant la veine cave inférieure et l'artère pulmonaire (figure 9). La dérivation cavopulmonaire totale supprime tout shunt intracardiaque, la saturation en O₂ est normale. Un traitement anticoagulant par antivitamine K est instauré pour une durée variable en fonction des équipes afin d'éviter une thrombose du tube prothétique (en maintenant un INR [*international normalized ratio*] entre 2 et 3).

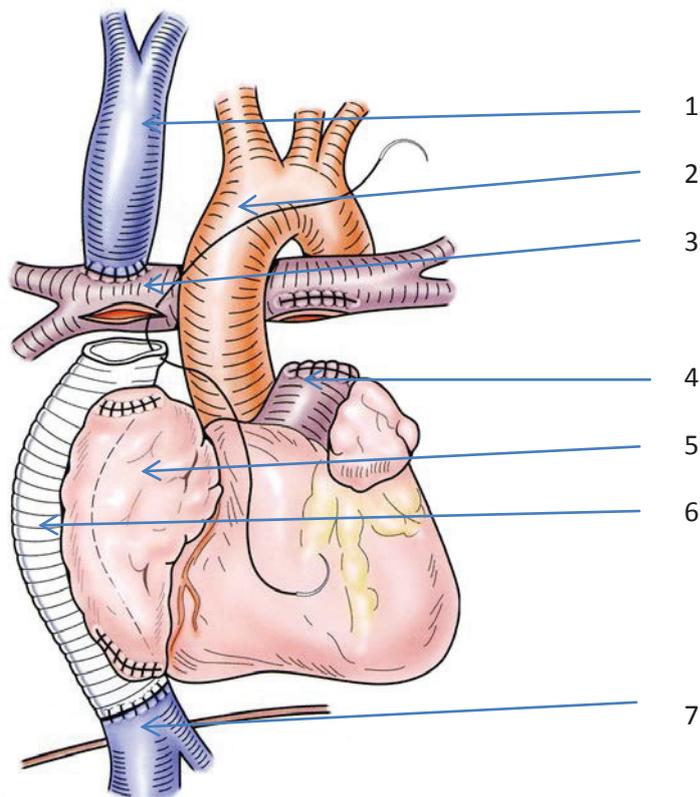


Figure 9. Dérivation cavopulmonaire totale (58). 1. Veine cave supérieure ; 2. Aorte ascendante ; 3. Artère pulmonaire droite ; 4. Tronc de l'artère pulmonaire sectionné ; 5. Oreillette unique ; 6. Tube extra-cardiaque; 7. Veine cave inférieure.

L'indication opératoire ne peut être retenue qu'au terme d'une évaluation préopératoire précise et complète par écho-doppler cardiaque, scanner thoracique et cathétérisme-angiographie. Ce bilan doit vérifier que l'ensemble des conditions soient réunies pour autoriser la réalisation du second temps de la procédure de Fontan : pression pulmonaire basse, branches pulmonaires normales, fonction ventriculaire normale, valve(s) auriculoventriculaire(s) continente(s) (ou fuite minime à modérée).

Dans ce système à basse pression, le moindre obstacle physique ou hémodynamique diminue le débit, augmente la stase et conduit à l'échec. Il a donc été décrit des critères de l'intervention de Fontan. Ils ont été modifiés, mais les exigences sont les mêmes :

1. Résistances pulmonaires inférieures à 2 unitéswood/m² ; cela implique que le diamètre des artères pulmonaires soit normal (calculé par les index de Mac Goon, Nakata ou autres).
2. Pression moyenne de l'artère pulmonaire inférieure à 15 mm Hg ;
3. Pression capillaire inférieure à 10 mm Hg ; ceci présume une fonction ventriculaire gauche et une valve mitrale normales.
4. Une anomalie des retours caves oblige à reconsidérer le montage pour l'adapter à l'anatomie.

Le bon fonctionnement du circuit cavopulmonaire non pulsé suppose l'intégrité anatomique du lit vasculaire pulmonaire et la normalité des pressions pulmonaires. Toute dysfonction myocardique, régurgitation tricuspide ou obstacle aortique sont facteurs d'élévation postcapillaire des pressions pulmonaires et donc de dysfonctionnement du circuit

cavopulmonaire. Ce dysfonctionnement se traduit par un débit pulmonaire insuffisant et donc par la chute du débit cardiaque.

On peut pallier ce phénomène, au prix d'une désaturation persistante, par une fenestration du circuit réalisant une communication entre le système cave inférieur et l'oreillette veineuse pulmonaire, permettant de diminuer les pressions dans le système cave et d'amener directement du flux dans le circuit systémique (sans passer par le poumon) pour prévenir l'hypodébit cardiaque.

Ces critères de sélection sont issus des «10 commandements» publiés par Choussat pour la réalisation d'une procédure de Fontan en 1977 (17). Ces critères, avec le temps, ont été étendus afin d'inclure des patients avec des cardiopathies plus complexes et qui ne remplissaient pas les critères de sélection originels de Choussat. Actuellement, il s'agit moins de sélection que de préparation au Fontan. Les palliations et étapes sont désormais organisées afin de réduire précocement la charge volumétrique du ventricule systémique. Les lésions hémodynamiques corrigibles sont réparées avant la totalisation. Cette évolution a très probablement contribué en grande partie à l'amélioration de morbi-mortalité des programmes Fontan contemporains.

- **Techniques chirurgicales**

Dans les dérivations totales, le sang des veines caves court-circuite totalement les ventricules.

Le montage a été utilisé pour l'atrésie tricuspide avant d'être utilisé pour les autres formes de ventricule unique. Il existe plusieurs interventions de Fontan correspondant à des modifications techniques. Les interventions de Fontan ont plusieurs points communs :

1. Séparation des circulations pulmonaire et systémique, donc disparition de la cyanose.
2. Régulation du débit pulmonaire par la différence de pression entre l'oreillette droite et l'oreillette gauche.

5.2.1 Fontan historique (1)

C'est l'association d'une intervention de Glenn, d'une homogreffé entre l'oreillette droite et l'extrémité proximale de l'artère pulmonaire gauche, d'une valvulation de la veine cave inférieure et d'une fermeture de la communication interauriculaire. L'intervention de Glenn a été assez vite abandonnée, ainsi que la valvulation de la veine cave inférieure, au profit des variantes techniques.

5.2.2 Fontan type anastomose atrio-pulmonaire ou atrio-infundibulaire

– Tube atriopulmonaire : un tube non valvulé est placé entre l'oreillette droite et le tronc de l'artère pulmonaire.

– Anastomose directe atriopulmonaire : lorsque l'oreillette droite est dilatée, il est possible de connecter directement l'auricule droite et l'artère pulmonaire, avec ou sans *patch* d'élargissement.

– Technique de Kreutzer (59) : c'est une anastomose directe entre l'auricule droite et l'infundibulum pulmonaire disséqué et libéré entièrement. Cette technique a été décrite en 1973. En 1979, Bjork (23) a apporté une variante en réalisant une anastomose entre l'auricule droite et l'infundibulum pulmonaire mais partielle : la face antérieure de l'auricule droite est incisée et rabattue pour faire un volet postérieur, la partie antérieure est en péricarde. L'intérêt de ces deux procédures est l'utilisation de la valve pulmonaire native.

Ces trois techniques ont pour inconvénient de faire passer l'anastomose devant l'aorte qui est toujours d'un diamètre important. Celle-ci risque de comprimer le montage sous le sternum.

– Anastomose atriopulmonaire directe rétroaortique (figure 10): après une mobilisation complète de l'artère pulmonaire et de ses branches de division, l'auricule droite est anastomosée à l'artère pulmonaire droite et au tronc de l'artère pulmonaire au bord droit de l'aorte, en fait, en rétroaortique. Si nécessaire, l'anastomose est agrandie en avant par une pièce de péricarde. L'anastomose se place entre l'aorte et la veine cave supérieure.

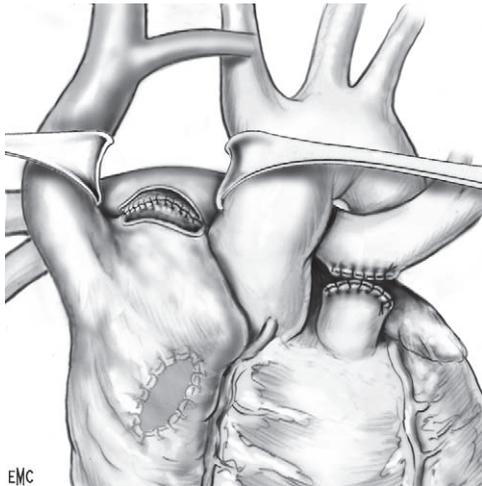


Figure 10. Intervention de Fontan type anastomose atriopulmonaire directe.

5.2.3 Dérivations cavopulmonaires excluant l'oreillette droite

Elles reposent sur les travaux de de Leval (24) pour la géométrie du montage. Les turbulences ont un rôle néfaste car elles ralentissent le débit de ce système à faible différence de pression. Tout est fait pour obtenir un flux laminaire en diminuant les obstacles (20). L'oreillette droite est donc exclue car elle est un facteur de stase et de trouble du rythme.

a- Exclusion partielle : «tunnellisation» intra-atriale (figure 11)

Par sternotomie médiane, la veine cave supérieure et les artères pulmonaires sont disséquées et libérées. La veine azygos est ligaturée et sectionnée.

La circulation extracorporelle est installée entre le tronc veineux innominé, la veine cave inférieure et l'aorte. L'intervention est faite en normothermie ou hyperthermie modérée. La veine cave supérieure est sectionnée au ras de l'oreillette droite et anastomosée en terminolatérale sur le bord supérieur de l'artère pulmonaire droite en dirigeant le flux vers le poumon droit (technique de Haller) (25).

Le tronc de l'artère pulmonaire est sectionné assez près de la bifurcation. L'extrémité distale est utilisée pour l'anastomose cave (distale) ou bien fermée par un *patch* selon l'anatomie du malade. Le but est d'éviter la torsion de l'artère pulmonaire droite et l'étirement de l'artère pulmonaire gauche.

Une incision atriale longitudinale est faite. La communication interatriale est laissée ouverte. La tunnellisation intra-atriale de la veine cave inférieure est confectionnée avec un *patch* de matériel non extensible de Gore-Tex® reliant l'arrivée des veines caves dans l'oreillette droite. Un tube est incisé dans sa longueur. Il est suturé sur la face externe de l'oreillette

droite. Le sinus coronaire est exclu de ce montage et se draine dans l'oreillette droite qui, par la communication inter-auriculaire, a la même pression que l'oreillette gauche. Ce temps nécessite un clampage aortique et une cardioplégie.

L'anastomose entre l'extrémité distale de la veine cave supérieure et le bord inférieur de l'artère pulmonaire droite dirige le flux vers le poumon gauche.

Dans la technique de de Leval (26), on utilise un patch de péricarde sur la jonction veine cave supérieure-artère pulmonaire droite pour harmoniser les courbures et diriger le flux cave inférieur vers le poumon droit.

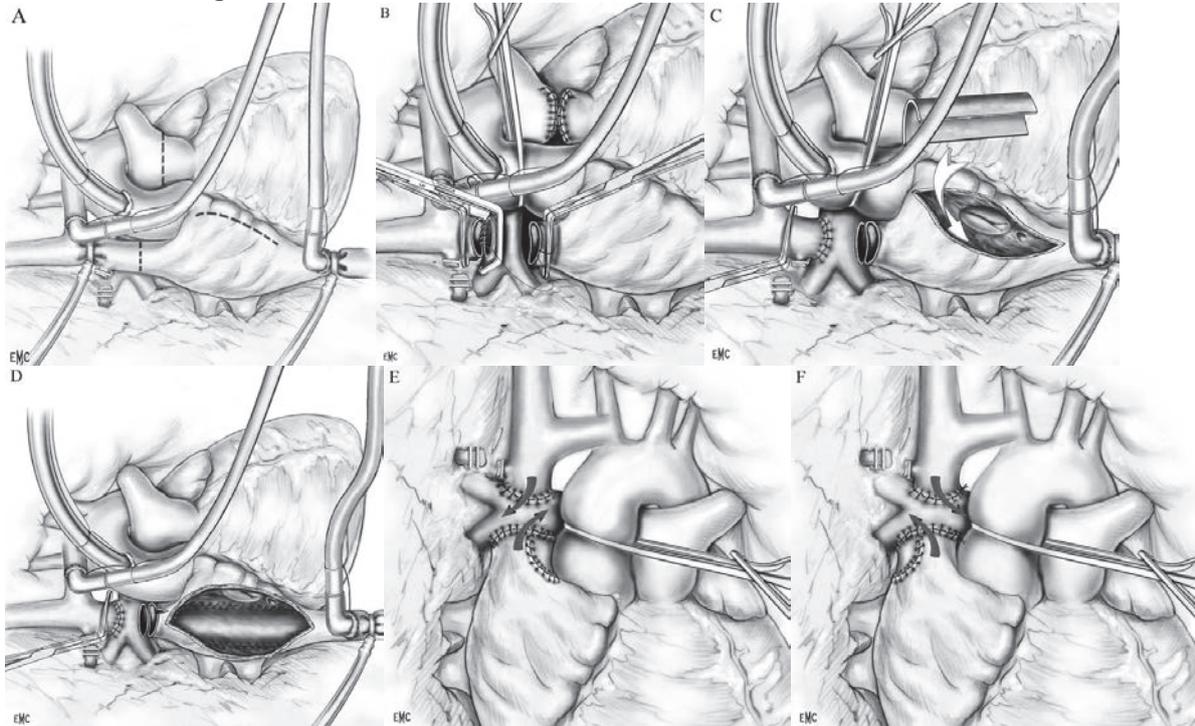


Figure 11. Dérivation cavopulmonaire totale avec tunnellation partielle de l'oreillette droite.
 A. Canulation et ligne d'incision sur la veine cave supérieure, l'artère pulmonaire et l'oreillette droite.
 B. Dérivation cavopulmonaire supérieure. Section suture du tronc de l'artère pulmonaire.
 C. Tunnellation intraatriale par un patch.
 D. Suture du patch intra-auriculaire.
 E. Anastomose de l'extrémité distale de la veine cave supérieure et de l'artère pulmonaire droite. Technique de Haller.
 F. Technique de de Leval. L'incision inférieure de l'artère pulmonaire droite déborde sur la branche inférieure. Un patch de GoreTex® est utilisé pour élargir l'anastomose et diriger le débit de la veine cave inférieure vers le poumon droit.

b- Exclusion totale de l'oreillette droite

Ces montages ont pour but de ne pas utiliser de tissu atrial de façon à éviter une distension, favoriser un flux laminaire et prévenir une fibrillation auriculaire.

– Tube intra-atrial (figure 12) : un tube de Gore-Tex® est placé entre les jonctions veine cave inférieure et veine cave supérieure. Le diamètre est le plus large possible chez l'enfant. Une anastomose cavopulmonaire supérieure bidirectionnelle est faite (cf. supra). L'extrémité distale de la veine cave supérieure est anastomosée au bord inférieur de l'artère pulmonaire droite.

– Tube externe (figure 13) : avec circulation extracorporelle, un tube est anastomosé sur la veine cave inférieure en terminoterminal et sur l'artère pulmonaire droite à son bord inférieur. Il n'est pas nécessaire de clamer l'aorte.

La veine cave inférieure est canulée dans le diaphragme à la jonction des veines sus-hépatiques ou bien on canule la veine fémorale. La veine cave inférieure est sectionnée à sa terminaison. L'extrémité distale est suturée et l'extrémité proximale est suturée au tube. L'extrémité distale du tube est anastomosée au bord inférieur de l'artère pulmonaire droite. La mise en place d'un tube de petit diamètre (chez un jeune enfant) laisse prévoir un risque de sténose progressive et de réopération. Une anastomose cavopulmonaire supérieure est associée.

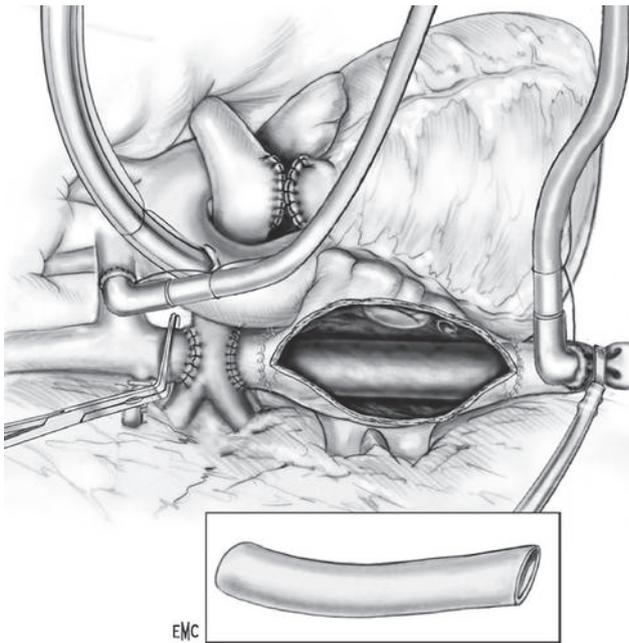


Figure 12. Tube intra-atrial.

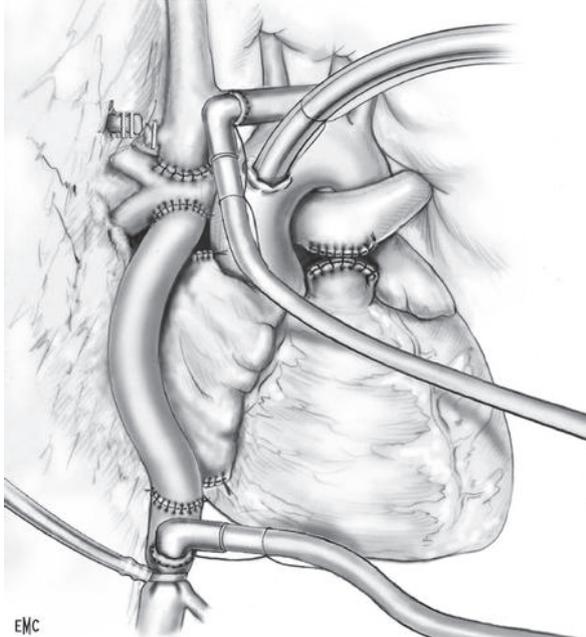


Figure 13. Tube extra-atrial.

c- Intervention de Kawashima (27)

En cas de retour de la veine cave inférieure par la veine azygos, la dérivation de la veine cave supérieure dans l'artère pulmonaire droite contient tout le sang veineux systémique, sauf le sinus coronaire et les veines sus-hépatiques. Ce montage décrit par Kawashima est employé dans cette situation (figure 14).

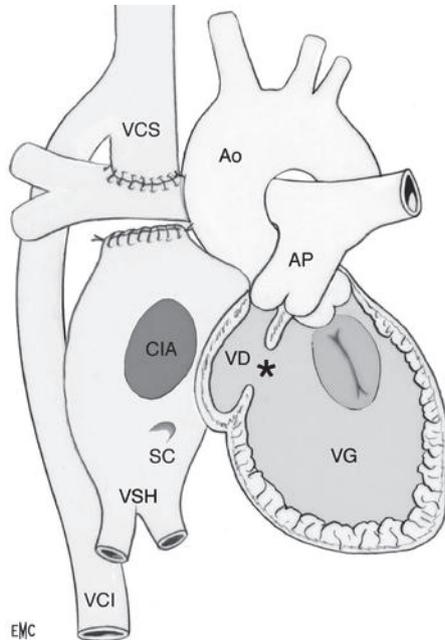


Figure 14. Intervention de Kawashima.

* : continuité azygos de la veine cave inférieure ; Ao : aorte ; AP : artère pulmonaire ; CIA : communication interauriculaire ; SC : sinus coronaire ; VCI : veine cave inférieure ; VCS : veine cave supérieure ; VD : ventricule droit ; VG : ventricule gauche ; VSH : veines sus-hépatiques.

5.3 Prise en charge périopératoire (28)

5.3.1 Mesures générales de surveillance péri et postopératoire

Le cathéter, placé dans la veine jugulaire interne, indique la pression pulmonaire. Un cathéter veineux central est placé soit par voie chirurgicale dans l'oreillette droite, soit en début d'opération par la veine fémorale dans la veine cave inférieure. Selon les équipes, un cathéter est mis en place en fin d'intervention dans l'oreillette gauche. La pression dans l'oreillette droite doit être entre 10 et 15 mmHg et maintenue par de l'albumine. En postopératoire, plusieurs mesures sont nécessaires pour diminuer les résistances pulmonaires :

1. Utilisation systématique d'inhalation de monoxyde d'azote, vasodilatateur pulmonaire sélectif.
2. Ventilation sans pression positive en fin d'expiration.
3. L'opéré est placé en position demi-assise pour favoriser le drainage cave supérieur .
4. Intubation de courte durée.

5.3.2 Anesthésie péri-opératoire

Les questions critiques de la prise en charge anesthésique du patient opéré pour totalisation de Fontan débutent dès l'entrée en salle. L'accès veineux est associé à un risque thrombo-embolique, et de nombreux centres ont banni les voies centrales dans la veine cave supérieure au profit de la voie fémorale.

Après sevrage de la circulation extra-corporelle, il est important d'assurer une volémie appropriée. Le but est d'optimiser le débit cardiaque avec la pression veineuse centrale la plus basse. La réduction des résistances pulmonaires passe par la lutte contre l'hypoxie et l'hypercapnie, la correction de l'acidose métabolique et le réchauffement. La ventilation se fera à la plus basse pression possible, afin de réduire les pressions intra thoraciques.

Van Arsdell (29) rapporte une réduction de la mortalité avec l'ultrafiltration, probablement liée en partie à la diminution des résistances vasculaires pulmonaires. Dans la même série, la mise en place précoce d'inotropes et de vasodilatateurs après le sevrage de la circulation extra-corporelle réduit la mortalité. Cette stratégie permet de réduire la chute post-opératoire du débit cardiaque et le délai inhérent associé à sa démonstration.

Le monitoring de la pression atriale systémique, permet de calculer le gradient transpulmonaire et de guider les interventions pharmacologiques. S'il est élevé, les vasodilatateurs pulmonaires comme le NO, les inhibiteurs des phosphodiesterases peuvent être utilisés pour réduire les résistances pulmonaires.

5.3.3 Réanimation post-opératoire

Le but de la réanimation post-opératoire après Fontan est d'optimiser le débit cardiaque avec la pression veineuse centrale la plus basse.

Le sevrage de la ventilation mécanique et l'extubation est souvent nécessaire afin d'obtenir l'hémodynamique optimale. La ventilation en pression positive augmente la pression des voies aériennes et la pression positive expiratoire augmente les résistances vasculaires pulmonaires et la pression intra-thoracique, conduisant à une diminution du remplissage ventriculaire. Ainsi, un débit cardiaque légèrement insuffisant peut simplement être amélioré par le passage en ventilation spontanée, si les conditions hémodynamiques le permettent.

Les obstacles au sevrage ventilatoire doivent être recherchés : épanchement pleural, atelectasie, pneumothorax, anomalies du montage chirurgical, paralysie phrénique. Cette dernière complication a une incidence particulièrement plus importante chez les patients opérés pour Fontan, puisque la ventilation est responsable du retour veineux systémique.

La mise en place d'électrodes épicaudiques bicamérales est indispensable, car la perte du synchronisme atrio-ventriculaire peut résulter en une dégradation hémodynamique sévère et un état de bas débit cardiaque. La survenue d'arythmies peut également altérer le débit cardiaque univentriculaire. Enfin, les tachycardies, en réduisant le temps de remplissage univentriculaire, sont également génératrices de bas débit.

Le dépistage agressif des situations de bas débit cardiaque est indispensable. Arythmies et ventilation mécanique sont des causes évidentes de bas débit. Des facteurs additionnels, tels une volémie inadéquate (basse précharge par hypovolémie), des résistances pulmonaires élevées, une défaillance ventriculaire, des fuites valvulaires atrio-ventriculaires, un obstacle anatomique sur le montage chirurgical, un obstacle de la voie d'éjection, une tamponnade, doivent être recherchés. Dans cette optique, la pression veineuse centrale, la pression atriale systémique et l'échocardiographie sont les éléments indispensables à ce dépistage. Dans certains cas, un cathétérisme peut être nécessaire afin d'évaluer la qualité du montage chirurgical. Un traitement agressif de tous ces facteurs contribuant au bas débit est indispensable, étant donné les conséquences critiques de la période post-opératoire précoce sur le pronostic de cette chirurgie.

5.3.4 Questions et évolutions du concept du Fontan

La procédure de Fontan originelle et ses modifications initiales ont cherché à utiliser la chambre atriale contractile comme pompe pour assister le débit sanguin vers les artères pulmonaires. Ces connexions atrio-pulmonaires ou infundibulaires bien qu'efficaces ont été progressivement abandonnées du fait des complications à long terme (comme la dilatation de l'oreillette unique, les troubles de rythme, la stase sanguine, etc.). A savoir que ce type de connexion présente des turbulences à l'entrée et la sortie de la cavité atriale et des pertes d'énergie additionnelles au niveau de l'anastomose atrio-pulmonaire. De plus, l'activité pulsatile de l'atrium exacerbe les turbulences qui sont inhérentes à une telle connexion.

Cependant, les dérivations cavopulmonaires excluant l'oreillette droite, qui sont la modification la plus réalisée actuellement, ne dépendent pas des propriétés contractiles de l'oreillette droite. La dérivation cavopulmonaire excluant l'oreillette droite, redirige, plus que ne propulse, le retour veineux systémique vers les artères pulmonaires.

La prise en charge traditionnelle du cœur fonctionnellement univentriculaire était une procédure néonatale palliative (shunt, cerclage ou reconstruction complexe), suivie d'une procédure de Fontan complète, plus tard. Depuis 1990, le Glenn bidirectionnel s'est progressivement imposé comme procédure intermédiaire entre ces deux étapes. Le concept de la correction par étape permet de réduire la morbi-mortalité de la totalisation ultérieure et est désormais largement utilisé.

La question du délai de la totalisation est encore mal définie. Les séries de la littérature rapportent des âges très variables, de l'enfant de moins de 1 an à l'adulte de 40 ans. Cependant, l'âge moyen des séries actuelles est de 4-5ans. Malgré le nombre important de procédures de Fontan réalisées dans le monde, ni l'âge optimal, ni le délai optimal n'ont encore été identifiés. D'autant plus que ces derniers peuvent varier en fonction de la cardiopathie sous-jacente (hypoplasie du cœur gauche versus atrésie tricuspide, par exemple).

La supériorité des dérivations cavopulmonaires excluant l'oreillette droite, sur le plan hémodynamique et en termes de morbi-mortalité, par rapport aux connexions atrio-pulmonaires, est démontrée. Cependant, les différences cliniques entre les différentes modifications des dérivations cavopulmonaires excluant l'oreillette droite restent imprécises. Les deux variantes les plus fréquentes sont la tunnellation intra-atriale et le conduit extra-cardiaque. Leurs résultats sont similaires, et aucune étude n'a prouvé de supériorité de l'une ou l'autre procédure. Le conduit extra-cardiaque a l'avantage d'être réalisable à cœur battant, en normothermie, sans clampage aortique. De plus, de par sa nature extracardiaque, aucun matériel étranger n'est placé dans le ventricule systémique, réduisant ainsi, théoriquement, le risque thrombo-embolique. A l'opposé, la tunnellation intra-atriale nécessite une hypothermie avec clampage aortique, et inclue du matériel prothétique dans le ventricule systémique. L'avantage de cette dernière procédure est la possibilité de le réaliser à tout âge : une partie du tunnel étant du tissu atrial natif, la croissance n'est pas un problème.

Le conduit extra-cardiaque, pour sa part, ne peut être réalisé que chez le grand enfant, chez qui la taille du conduit n'est plus un problème, sans quoi un remplacement de ce conduit sera nécessaire. Un autre avantage théorique, mais non démontré, du tube extracardiaque serait la réduction des arythmies atriales, en raison des moindres sutures atriales par rapport au tunnel intra-cardiaque. La décision entre les deux procédures peut être guidée par des considérations

anatomiques. Une situation anormale des retours veineux pulmonaires peut faire pencher en raison du risque d'obstacle avec une tunnelisation, pour un conduit extra-cardiaque.

A contrario, une situation anormale du retour veineux systémique avec multiples orifices peut faire préférer une tunnelisation.

L'évolution actuelle se fait de plus en plus vers l'exclusion totale de l'oreillette droite par tunnelisation prothétique de la veine cave inférieure, avec anastomose cavopulmonaire bidirectionnelle. Dans tous les cas de figure, l'anastomose cavopulmonaire bidirectionnelle est une excellente palliation qui peut être définitive (30, 31).

5.3.5 La fenestration

L'intérêt principal de la fenestration associée, est de diminuer l'hyperpression veineuse systémique, en améliorant la précharge ventriculaire et le débit cardiaque, au prix d'une désaturation variable.

Cette attitude a été adoptée systématiquement par certaines équipes avec l'argumentation principale que cette fenestration, en réduisant l'importance des épanchements pleuraux, diminuait la durée d'hospitalisation ; par contre il y en a ceux qui préconisent la fenestration uniquement chez les patients à haut risque avec HTAP importante en tenant compte du shunt droit gauche et le risque théorique d'embolie paradoxale.

Il a été démontré donc, que les complications postopératoires liées à la stase veineuse ont nettement diminué en cas de fenestration. En revanche, la plupart des études qui ont insisté sur l'intérêt de la fenestration, avaient surtout des séries de patients ayant des connexions de type intracardiaque, alors que les études récentes avec des séries exclusivement extracardiaques, ne montrent pas de différence significative avec ou sans fenestration en terme de morbi-mortalité.

Sur le plan technique, lorsqu'il existe un tube interne, la fenestration est faite entre le tube interne et l'oreillette droite par un emporte-pièce de 5 mm. Si le tube est externe, la fenestration est anastomosée par une suture à l'oreillette droite, soit directe soit au moyen d'un tube de PTFE de 4 à 6mm. Des procédés de fenestration calibrable ont été mis au point avec ajustement par serrage variable à l'aide de fils externes. Cette technique est applicable aux dérivations intra-atriales utilisant un patch. La désaturation produite par ce shunt droit-gauche est modeste. La fermeture est soit spontanée, soit par cathétérisme interventionnel, lorsque la situation hémodynamique est stabilisée.

6. Évolution et pronostic après la procédure de Fontan

6.1 Devenir et pronostic à court terme

6.1.1 Premier temps de la procédure : anastomose de Glenn

La mortalité opératoire est de 4 %. La saturation artérielle moyenne postopératoire est de 85 à 90 %. Cependant, les fistules artérioveineuses pulmonaires peuvent apparaître et la saturation artérielle diminue.

Après l'anastomose de Glenn, les éléments de surveillance sont:

- Degré de cyanose et saturation cutanée à l'oxymètre de pouls;
- Comportement alimentaire et croissance staturopondérale;
- Dyspnée, œdèmes périphériques ;
- Palpation des pouls et prise de la tension artérielle aux membres supérieurs et inférieurs.

Le risque d'embolie systémique et d'abcès cérébral existe tant que persiste le shunt droit-gauche intracardiaque, c'est-à-dire avant la totalisation de la dérivation cavopulmonaire.

Il faut insister sur la gravité des infections respiratoires qui sont un facteur de majoration de la cyanose et de décompensation cardiaque.

6.1.2 Second temps de la procédure : opération de Fontan

La mortalité opératoire est de 9 %. Elle est due à des résistances pulmonaires élevées et sous-estimées. Dans ce cas, un démontage en urgence est fait en ne laissant en place que la dérivation cavopulmonaire supérieure. Il semble que les résultats à court terme des tubes extracardiaques soient meilleurs (32), avec une mortalité opératoire très basse. La possibilité d'effectuer cette opération sans clampage aortique en serait la raison.

Après dérivation cavopulmonaire totale, la saturation cutanée est normale (> 95 %), il n'y a plus de shunt droit-gauche intracardiaque. Bien qu'aucun consensus formel n'existe sur la nécessité formelle d'une anticoagulation à long terme, la présence d'un tube prothétique cave inférieur et surtout la circulation cavopulmonaire non pulsée avec des pressions pulmonaires souvent à la limite supérieure de la normale sont des éléments en faveur d'un traitement antithrombotique par antivitamine K.

6.1.3 Complications chirurgicales

La mise en place du patch intra-atrial peut provoquer un obstacle sur le chenal cave inférieur et une distorsion des artères pulmonaires (33).

La fermeture de l'extrémité proximale de l'artère pulmonaire doit être faite en examinant les artères coronaires, qui sont extrêmement proches de l'anneau pulmonaire.

La fermeture de la bourse de canulation cave supérieure (sur le tronc innominé) ne doit pas être sténosante. Le risque existe surtout chez le petit enfant. Après ablation de la canule, la fermeture de l'orifice est faite à points séparés (quatre ou cinq) sans serrer la bourse.

6.1.4 Épanchements chyleux

Les suites postopératoires immédiates de la dérivation cavopulmonaire totale (Fontan et variantes) peuvent être compliquées, de façon non rare, par des épanchements pleuraux et péritonéaux prolongés, consécutifs à une stase dans le territoire cave. Il s'agit de la cause la plus fréquente des hospitalisations prolongées dans les suites d'une procédure de Fontan.

Ces épanchements peuvent se pérenniser pendant plusieurs semaines au cours de la période postopératoire initiale. Le tarissement de l'écoulement est obtenu par mise à jeun, alimentation parentérale et diurétisation dans un premier temps puis une réintroduction d'un régime spécifique dans un deuxième temps.

Cette complication est favorisée par des pressions pulmonaires à la limite supérieure des chiffres admis pour le bon fonctionnement de la dérivation. Ainsi, la pression dans le système cave est plus élevée que la normale, ce qui génère une gêne au retour lymphatique dans le système veineux cave. D'où l'idée de décompresser ce territoire (30) et de favoriser le remplissage des cavités gauches en réalisant une communication entre le territoire cave inférieur et l'oreillette droite (et par conséquent l'oreillette gauche par l'intermédiaire de la communication interauriculaire). Une communication interauriculaire, de 3,5 à 4,5 mm selon l'âge, est faite avec un emporte-pièce.

L'ultrafiltration peut également participer à la réduction de l'incidence de ces épanchements. En cas de pérennisation, un cathétérisme peut également être réalisé à la recherche d'obstruction sur le montage chirurgical.

6.2 Devenir et pronostic à long terme

6.2.1 La survie

Le pronostic à long terme après chirurgie de Fontan dépend de la cardiopathie sous-jacente (ventricule de type droit ou gauche) et des antécédents et résultats des chirurgies itératives (34, 35).

Les éléments de pronostic fonctionnel et vital défavorable sont :

- La dysfonction myocardique ;
- La fuite auriculoventriculaire ;
- Le niveau des pressions pulmonaires ;
- La présence d'un obstacle sur la voie d'éjection aortique ;
- La survenue d'arythmies.

La survie à 10 ans est de 80-90% pour les indications idéales non compliquées, et globalement de 60 % toutes indications confondues. Les échecs par dysfonction myocardique et/ou insuffisance de la valve auriculoventriculaire surviennent plus souvent si le ventricule unique est de type droit. À long terme, les patients restent exposés à des complications plus ou moins sévères (7-10). La stase dans l'oreillette droite entraîne une entéropathie exsudative et des troubles du rythme. Dans l'étude réalisée par F.Fontan et al (60), la survie actuarielle à 1 mois, 6 mois, 1, 5,10 et 15 ans était respectivement de 90%, 87%,87%, 86%, 84%, et 74% respectivement(figure 15).

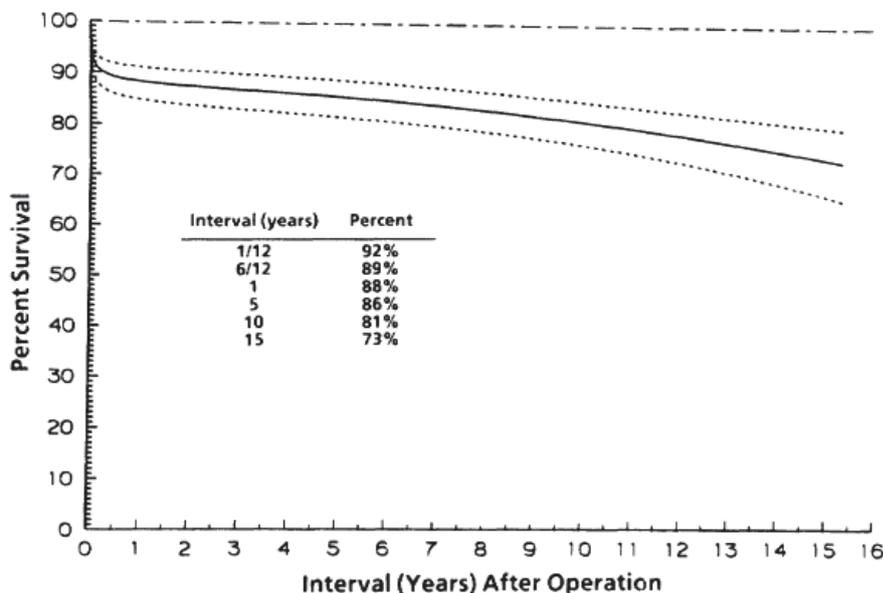


Figure 15 : Survie actuarielle après le « perfect Fontan » (60).

6.2.2 Complications à long terme

a- Troubles du rythme à type d'arythmies supraventriculaires

Ils sont plus fréquents dans l'intervention de Fontan classique (36) que dans les montages utilisant un tube. Il s'agit le plus souvent de flutter ou de fibrillation avec perte de la systole auriculaire et donc d'anomalies rythmiques mal tolérées sur le plan fonctionnel et hémodynamique (décompensation cardiaque, syncopes). Celles-ci sont difficiles à contrôler par un traitement médicamenteux (le plus souvent amiodarone), et habituellement non accessibles à un traitement ablatif en raison de l'absence de connexion entre les veines caves et les oreillettes. Seule la présence d'une fenestration du tube cave inférieur peut permettre un accès auriculaire pour une ablation. Dans les cas rebelles, il peut être nécessaire d'envisager la

mise en place d'un entraînement électrosystolique définitif, afin d'intensifier le traitement antiarythmique. Chez ces patients, seule la stimulation épicaudique est possible, car il n'y a pas d'accès endocavitaire par voie veineuse.

Les maladies du nœud sinusal sont en partie évitées par des incisions ou sutures à distance de la zone du nœud sinusal. En cas de troubles du rythme invalidants sur une anastomose atriopulmonaire, il est recommandé de faire une dérivation cavopulmonaire totale avec une chirurgie élecdive des foyers d'excitation auriculaires (37). La survenue de troubles du rythme est de 15 à 21% à 10 ans (Figure 16) (61).

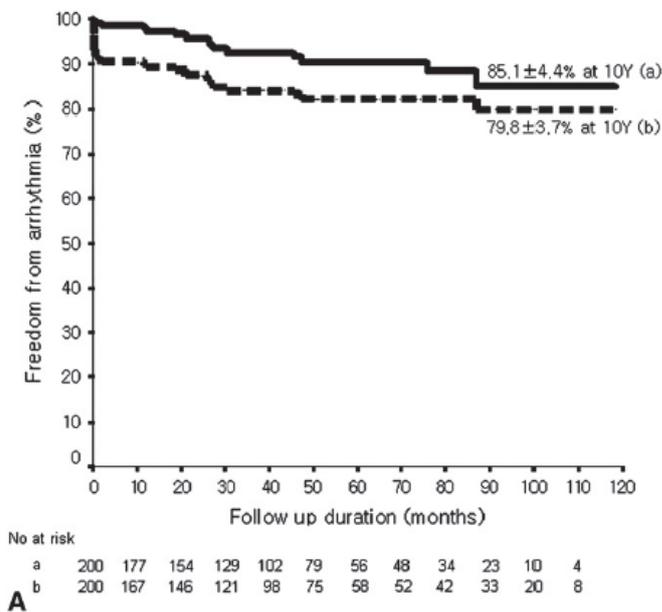


Figure 16 : Kaplan-Meier décrivant la non survenue globale de troubles de rythmes (ligne discontinue) et de troubles de rythmes tardifs (ligne continue) après Fontan extra-cardiaque (61)

b- Dégradation de la fonction myocardique

La dysfonction systolique du ventricule unique est un facteur pronostique particulièrement péjoratif (38, 39). En effet, la bonne contractilité ventriculaire est une condition majeure de bon fonctionnement du circuit cavopulmonaire. Toute élévation des pressions de remplissage ventriculaire retentit directement sur le débit pulmonaire. Cet effet est d'autant plus important que la dysfonction ventriculaire s'accompagne d'une insuffisance valvulaire auriculoventriculaire. La survenue d'une dysfonction est de 13% à 10 ans.

L'insuffisance cardiaque chronique dans les cœurs univentriculaires est multifactorielle : hypoxie chronique, surcharge en volume et en pression du ventricule unique. Elle dépend de l'anatomie cardiaque de base. Elle est plus fréquente lorsque le ventricule unique est de type droit, lorsqu'il y a des obstructions à l'éjection systémique (sténoses sous-aortiques, coarctation de l'aorte) et lors de régurgitation des valves atrioventriculaires. L'hémodynamique après le Fontan extracardiaque joue également un rôle important. Le traitement dépendra de la cause et associera souvent un traitement médicamenteux à un traitement chirurgical si des problèmes hémodynamiques résiduels sont présents. En dernier recours, on envisagera une greffe cardiaque.

c- Fuite auriculoventriculaire

Elle peut être précipitée par une greffe endocarditique, ou par la dilatation de l'anneau secondaire à l'altération de la fonction systolique du ventricule unique. Le caractère dysplasique des valves auriculoventriculaires soumises à un régime de pression systémique est propice à leur dégradation progressive au cours du temps, en dehors même de tout facteur surajouté. L'insuffisance de la (ou des) valve(s) auriculoventriculaire(s) est responsable de l'élévation postcapillaire des pressions pulmonaires, cause de dysfonction de la circulation cavopulmonaire (car la pression pulmonaire moyenne devient supérieure à la pression veineuse cave).

d- Thromboses du circuit cavopulmonaire

La circulation cavopulmonaire se fait dans un circuit non pulsé à basse pression. Par ailleurs, la connexion cave inférieure est assurée par un tube prothétique (le plus souvent extracardiaque). Ces deux conditions, associées à l'hyperviscosité, exposent donc à un risque significatif de thrombose du circuit (en particulier cave inférieur), risque d'autant plus important que les pressions caves (et pulmonaires) sont plus élevées, ou s'il existe un état de bas débit. Le risque embolique est celui d'une embolie pulmonaire, ou même d'une embolie systémique paradoxale si le tube cave inférieur comporte une fenestration dans l'oreillette. En conséquence, l'anticoagulation au long cours par antivitamine K est largement conseillée chez ces patients. Elle est formellement indiquée en cas de dysfonctionnement partiel du montage par pression pulmonaire au niveau limite supérieur, en cas d'antécédent thrombotique, de fenestration, d'arythmie ou de dysfonction myocardique. Une étude sud coréenne (61) portant sur 200 Fontans extra-cardiaques a déterminée la non survenue d'accident thrombo-embolique à 93% à 10 ans (Figure 17)

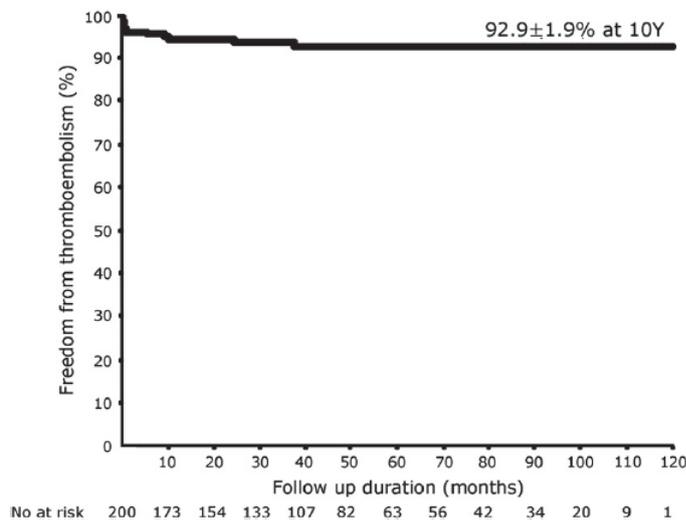


Figure 17 : Kaplan-Meier décrivant l'absence de survenue globale de problèmes thrombo-emboliques après Fontan (61)

e- Entéropathie exsudative

Elle représente une complication grave de la chirurgie univentriculaire par dérivation cavopulmonaire (40, 41). Elle doit être suspectée devant l'apparition de signes digestifs (diarrhée) avec hypoprotidémie et hypoalbuminémie. L'entéropathie exsudative est favorisée

par l'élévation des pressions dans le circuit cave. Elle se traduit par une malabsorption digestive avec déperdition protidique majeure entraînant des carences multiples. Elle survient dans 10 % des cas. Son traitement est très difficile et aléatoire. Fenestration du circuit, traitement corticoïde au long cours, héparinothérapie par héparine non fractionnée sont des moyens thérapeutiques souvent décevants. Le pronostic de cette complication est sévère et peut justifier la transplantation cardiaque, celle-ci ne permettant la régression de l'entéropathie exsudative que dans la moitié des cas seulement.

f- Circulation collatérale systémico-pulmonaire

La néoformation de cette circulation est d'origine inconnue. Elle est issue de l'aorte ou des troncs supra-aortiques et se destine préférentiellement au poumon droit. Elle est accessible à l'embolisation.

g-Fistules artérioveineuses pulmonaires

Le développement de fistules artério-veineuse (FAV) après une anastomose cavobipulmonaire a été signalé dans le suivi à long terme des enfants ayant eu cette procédure (42). Elles ont été décrites après dérivation totale, mais aussi après anastomose cavopulmonaire bidirectionnelle. Ces enfants devenaient sévèrement cyanosés par shunts droit-gauche intra pulmonaire. Ces FAV sont une grande cause de morbidité chez les enfants avec une dérivation cavopulmonaire bidirectionnelle (43). Malgré l'identification de ce problème depuis plus de trente ans, la cause exacte des FAV demeure inconnue.

Les FAV ont été initialement décrites dans le poumon homolatéral d'un Glenn unidirectionnel (42). Plusieurs études ont montré que les FAV se développent plus fréquemment quand le sang veineux hépatique efférent n'est pas directement en contact avec les artères pulmonaires (isomérisme) (44, 45). La déviation du sang hépatique dans l'artère pulmonaire lors de l'opération de Fontan entraîne la régression des FAVP (44).

Un autre cas clinique prouvant le rôle du foie est le développement des FAVP dans l'insuffisance hépatique observé dans le syndrome hépatopulmonaire (46).

La figure 18 explique le rôle du foie dans le développement des FAVP. Le foie est responsable de la production de facteurs anti-angiogénèse (47) exclus lors d'un Glenn unidirectionnel.

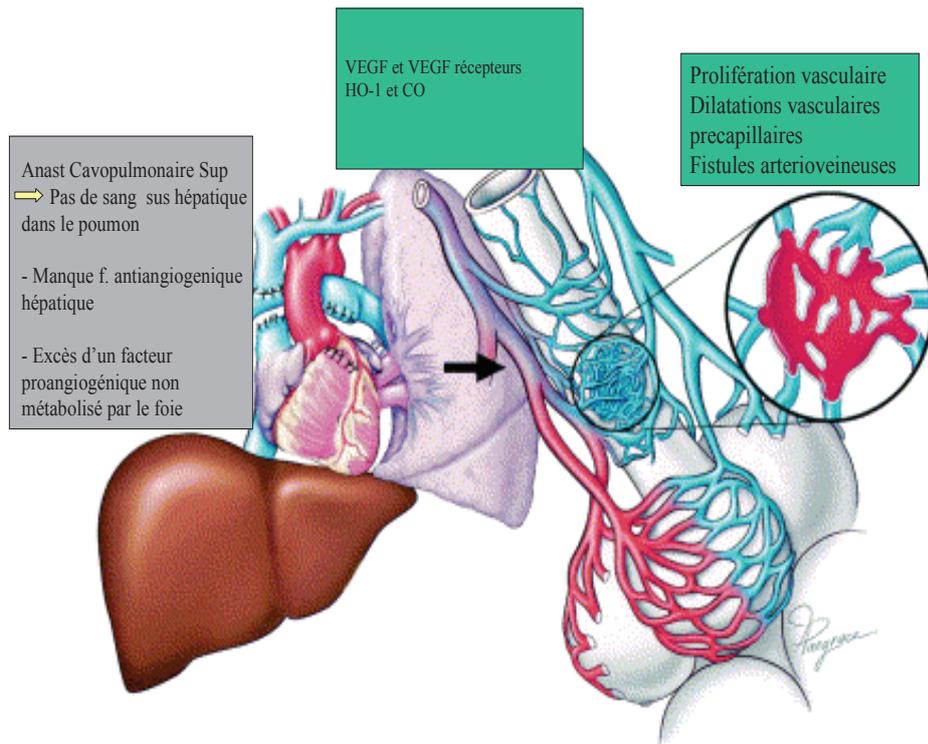


Figure 18. Rôle hépatique dans la genèse des fistules artério-veineuse dans les suites d'une anastomose cavobipulmonaire.

h- Hypoxie et cyanose

La réapparition d'une hypoxie après dérivation cavopulmonaire totale (sans fenestration) peut être le témoin d'une dégradation de la fonction myocardique, ou du développement de collatérales veineuses (due à l'hyperpression veineuse cave) se vidant dans l'OG, ou bien de la présence de fistules artérioveineuses intrapulmonaires.

i- Endocardite infectieuse

La prévention de l'endocardite infectieuse est appliquée à vie. Le risque dépend des lésions anatomiques intracardiaques (en particulier valvulaires) ; la présence d'un tube prothétique (cave inférieur) est également un élément à risque de greffe bactérienne. Ces cas se situent dans la catégorie des cardiopathies à risque modéré.

j- Les réinterventions

Les causes de réinterventions peuvent donc être multiples; entre autres, la révision du conduit extra cardiaque, une fenestration secondaire, la réparation ou le remplacement de la valve auriculo-ventriculaire, la pose d'un pace-maker, l'angioplastie d'une branche pulmonaire. Le degré de non réintervention dans une récente série sud -coréenne était de 82% à 10 ans (Figure 19) (61).

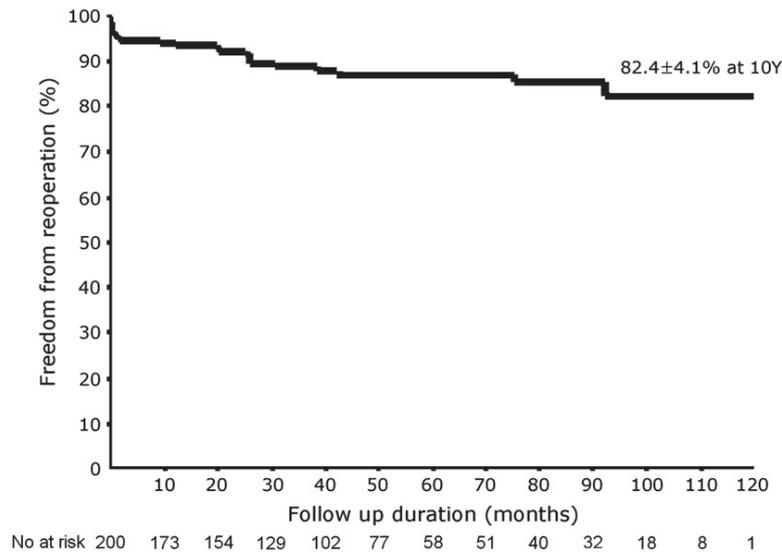


Figure 19 : Courbe de liberté de réintervention après Fontan extracardiac (61)

k- Adaptation socioprofessionnelle

L'aptitude sportive reste limitée aux activités modérées, le système cavopulmonaire non pulsé n'autorisant pas une adaptation cardiocirculatoire optimale à l'exercice intensif. Les activités et l'orientation professionnelle doivent tenir compte de cette limitation fonctionnelle. Le développement psychomoteur et intellectuel de ces enfants dépend de leur environnement sociofamilial et peut-être des chirurgies cardiaques itératives (48-51).

I-Transplantation cardiaque

Elle reste une alternative possible à tout âge, indiquée si la dysfonction myocardique ou la fuite auriculoventriculaire interdisent la totalisation de la procédure ou entraînent ultérieurement son dysfonctionnement et son incidence est de l'ordre de 2% à 12 ans (41, 52, 53). Elle peut être proposée à chaque étape de la procédure de Fontan, si les données hémodynamiques ne sont pas favorables à l'étape suivante, et si le patient est symptomatique. Elle peut être nécessaire à plus ou moins long terme après l'opération de Fontan en cas de dysfonctionnement et insuffisance cardiaque non contrôlables. Elle est également indiquée en cas d'entéropathie exsudative persistente ou invalidante et en cas de dysfonction aiguë du Fontan. Les résultats après transplantation cardiaque après échec tardif du Fontan sont de 62.4% à 1 an, 58.7% à 5 ans, 47.5 % à 10 ans (61) et sont moins bons que pour les greffes cardiaques des autres cardiopathies congénitales (Figure 20) ; ceci peut être expliqué par l'HTAP préopératoire, la chirurgie redux, des problèmes techniques de reconstruction de l'arbre pulmonaire, surtout si multi-opéré.

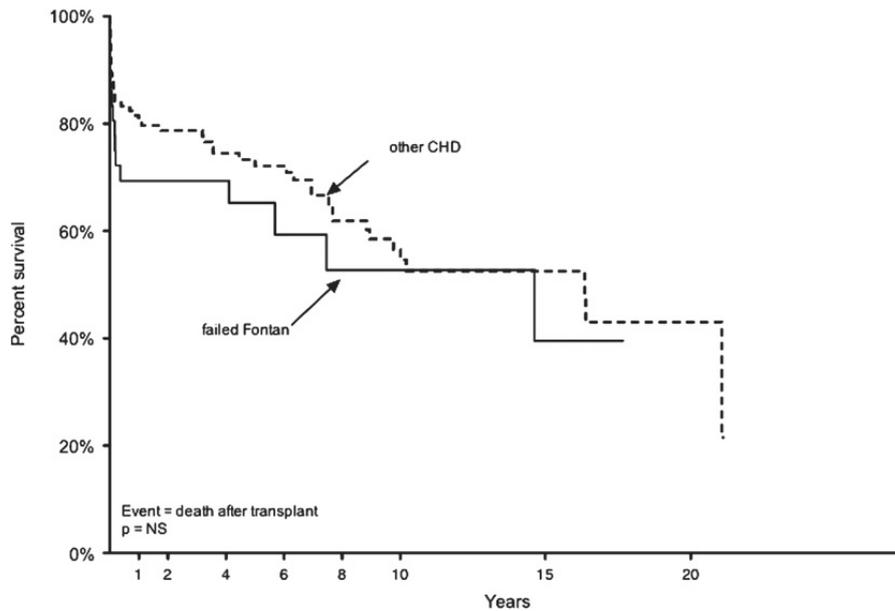


Figure 20 : Courbe de survie de Kaplan Meir décrivant la survie post transplantation cardiaque après Fontan, comparativement avec d'autres types de cardiopathies congénitales (61)

6. Conclusion

Le cœur univentriculaire regroupe nombre de cardiopathies congénitales complexes où l'équilibre entre une oxygénation satisfaisante et la préservation de la fonction myocardique est un compromis difficile à obtenir. La procédure de Fontan par dérivation cavopulmonaire totale permet de répondre à ce challenge. Elle reste cependant une palliation dont les résultats à long terme sont incertains et difficilement prévisibles.

La transplantation cardiaque est une solution de recours envisageable à tout âge en cas d'échec de la procédure de Fontan.

Références

1. Fontan F, Baudet E. Surgical repair of tricuspid atresia. *Thorax* 1971; 26:240-8.
2. Walker SG, Stuth EA. Single-ventricle physiology: perioperative implications. *Semin Pediatr Surg* 2004; 13:188-202.
3. Jacobs JP, Anderson RH, Weinberg PM, Walters 3rd HL, Tchervenkov CI, Del Duca D, et al. The nomenclature, definition and classification of cardiac structures in the setting of heterotaxy. *Cardiol Young* 2007; 17(suppl2):1-28.
4. Bardo DM, Frankel DG, Applegate KE, Murphy DJ, Saneto RP. Hypoplastic left heart syndrome. *Radiographics* 2001; 21:705-17.
5. Wernovsky G, Ghanayem N, Ohye RG, Bacha EA, Jacobs JP, Gaynor JW, et al. Hypoplastic left heart syndrome: consensus and controversies in 2007. *Cardiol Young* 2007; 17:75-86.
6. Di Filippo S. Ventricule unique. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Cardiologie, 11-940-E-60, 2010.
7. Blasco V, Leone M, Textoris J, Visintini P, Albanèse J, Martin C. Oxymétrie veineuse: physiologie et implications thérapeutiques. *Ann Fr Anesth Reanim* 2008; 27:74-82.
8. Rossi AF, Sommer RJ, Lotvin A, Gross RP, Steinberg LG, Kipel G, et al. Usefulness of intermittent monitoring of mixed venous oxygen saturation after stage I palliation for hypoplastic left heart syndrome. *AmJ Cardiol* 1994; 73:1118-23.
9. Hoffman GM, Ghanayem NS, Kampine JM, Berger S, Mussatto KA, Litwin SB, et al. Venous saturation and the anaerobic threshold in neonates after the Norwood procedure for hypoplastic left heart syndrome. *Ann Thorac Surg* 2000; 70:1515-21.
10. Tweddell JS, Hoffman GM, Fedderly RT, Ghanayem NS, Kampine JM, Berger S, et al. Patients at risk for low systemic oxygen delivery after the Norwood procedure. *Ann Thorac Surg* 2000; 69:1893-9.
11. Keidan I, Mishaly D, Berkenstadt H, Perel A. Combining low inspired oxygen and carbon dioxide during mechanical ventilation for the Norwood procedure. *Paediatr Anaesth* 2003; 13:58-62.
12. Taeed R, Schwartz SM, Pearl JM, Raake JL, Beekman RH, Manning PB, et al. Unrecognized pulmonary venous desaturation early after Norwood palliation confounds QP : QS assessment and compromises oxygen delivery. *Circulation* 2001; 103:2699-704.
13. Bradley SM, Simsic JM, Atz AM. Hemodynamic effects of inspired carbon dioxide after the Norwood procedure. *Ann Thorac Surg* 2001; 72:2088-93.
14. Bradley SM, Atz AM, Simsic JM. Redefining the impact of oxygen and hyperventilation after the Norwood procedure. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 127:473-80.

15. Hoffman GM, Tweddell JS, Ghanayem NS, Mussatto KA, Stuth EA, Jaquis RD, et al. Alteration of the critical arteriovenous oxygen saturation relationship by sustained afterload reduction after the Norwood procedure. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 127:738-45.
16. Nakano T, Kado H, Shiokawa Y, Fukae K, Nishimura Y, Miyamoto K, et al. The low resistance strategy for the perioperative management of the Norwood procedure. *Ann Thorac Surg* 2004; 77:908-12.
17. Choussat A, Fontan F, Besse F, Vallot F, Chauve A, Bricaud H. Selection criteria for Fontan's procedure. In: Anderson R, Shinebourne E, éditeurs. *Paediatric cardiology*. Edinburgh: Churchill Livingstone. 1978. p. 559-66.
18. Gewillig M, Kalis N. Pathophysiologic aspects after cavo-pulmonary anastomosis. *Thorac Cardiovasc Surg* 2000; 48:336-41.
19. Chauvaud S. Atrésie tricuspide. Intervention de Fontan et dérivations cavopulmonaires. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), *Techniques Chirurgicales Thorax*, 42-820, 2004.
20. Gerdes A, Kunze J, Pfister G, Sievers HH. Addition of a small curvature reduces power losses across total cavopulmonary connections. *Ann Thorac Surg* 1999; 67:1760–1764.
21. Kreutzer C, Mayorquim R, Kreutzer G, Conejeros W, Roman M, Vazquez H, et al. Experience with one and a half ventricle repair. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999; 117:662–668.
22. Jahangiri M, Keogh B, Shinebourne EA, Lincoln C. Should the bidirectional Glenn procedure be performed through a thoracotomy without cardiopulmonary bypass? *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999; 118:367–368.
23. Bjork V, Olin C, Djarke B, Thoren C. Right atrial-right ventricular anastomosis for correction of tricuspid atresia. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1979; 77:462–468.
24. De Leval M, Kilner P, Gewillig M, Bull C. Total cavopulmonary connection: a logical alternative to atrio-pulmonary connection for complex Fontan operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1988; 96:682–695.
25. Haller JA, Adkins JC, Worthington J, Rosenhorst J. Experimental studies on permanent bypass of the right heart. *Surgery* 1966; 59:1128.
26. De Leval M, Dubini G, Migliavacca F, Jalali H, Camporini G, Redington A, et al. Use of computational fluid dynamics in the design of surgical procedures: application to the study of competitive flows in cavopulmonary connections. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 111:502–513.
27. Kawashima Y, Kitamura S, Matsuda H, Shimazaki Y, Nakana S, Hirose H. Total cavopulmonary shunt operation in complex cardiac anomalies. A new operation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1984; 87:71–81.

28. Cohen GA, De Leval MR. Fontan procedure for functionally single ventricle and double inlet ventricle. In: Gardner TJ, Spray TL (éditeurs). *Operative Cardiac Surgery*, 5ème édition. Hodder Arnold Eds. 2004.p. 615-27.
29. Van Arsdell GS, McCrindle BW, Einarson KD, Lee KJ, Oag E, Caldarone CA, Williams WG. Interventions associated with minimal fontan mortality. *Ann Thorac Surg* 2000; 70:568-74.
30. Bridges ND, Jonas RA, Mayer JE, Flanagan MF, Keane JF, Castaneda AR. Bidirectional cavopulmonary anastomosis as interim palliation for high-risk Fontan candidates. Early results. *Circulation* 1990; 82:170–176.
31. Hanley FL. Editorial: the one and a half ventricle repair. We can do it, but should we do it? *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999; 117:659–661.
32. Petrossian E, Reddy VM, McElhinney DB, Addersdijk GP, Moore P, Parry AJ. Early results of the extracardiac conduit Fontan operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999; 117:688–696.
33. Angelini A, Frescura C, Stellin G, Thiene G. Cavopulmonary anastomosis in staging toward Fontan operation: pathologic substrates. *Ann Thorac Surg* 1998; 66:659–663.
34. Driscoll DJ, Offord KP, Feldt RH, Schaff HV, Puga PJ, Danielson GK. Fivetofifteen-year follow-up after Fontan operation. *Circulation* 1992; 85:469-96.
35. Driscoll J. Long-term results of the Fontan operation. *Pediatr Cardiol* 2007; 28:438-42.
36. Mertens L, Hagler DJ, Sauer U, Somerville J, Gewillig M. Protein losing enteropathy after the Fontan operation: an international multicenter study. PLE study group. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998; 115:1063–1073.
37. Mavroudis C, Backer CL, Kohr LM, Deal BJ, Stinios J, Muster AJ, et al. Bidirectional Glenn shunt in association with congenital heart repair: the 1 ventricular repair. *Ann Thorac Surg* 1999; 68:976–982.
38. Ricci M, Lombardi P, Galindo A, Schultz S, Vasquez A, Rosenkranz E. Effects of single-ventricle physiology with aortopulmonary shunt on regional myocardial blood flow in a piglet model. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006; 132:252-9.
39. Ricci M, Lombardi P, Galindo A, Vasquez A, Zuccarelli G, Rosenkranz E. Distribution of cardiac output and oxygen delivery in an acute animal model of single-ventricle. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 130:1062-70.
40. Mertens L, Hagler D, Somerville J, Sauer U, Gewillig M. Protein losing enteropathy after the Fontan operation : an international multicenter evaluation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998; 115:1063-73.
41. Brancaccio G, Carotti A, D'Argenio P, Michielon G, Parisi F. Protein-losing enteropathy after Fontan surgery! Resolution after cardiac transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2003; 22:484-6.

42. McFaul RC, Tajik AJ, Mair DD, Danielson GK, Seward JB. Development of pulmonary arteriovenous shunt after superior vena cava-right pulmonary artery (Glenn) anastomosis. *Circulation* 1977;55:212-6
43. Kopf GS, Laks H, Stansel HC et al. Thirty year follow up of superior vena cava pulmonary (Glenn) shunts. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1990; 100:662-71.
44. Srivastava D, Preminger T, Lock JE et al. Hepatic venous blood and the development of pulmonary arteriovenous malformations in congenital heart disease. *Circulation* 1995;92:1217-22
45. Moore JW, Kirby WC, Madden WA, Gaiether NS. Development of pulmonary arteriovenous malformations after modified Fontan operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1989; 98:1045-50.
46. Krowka MJ, Cortese DA. Hepatopulmonary syndrome: an evolving perspective in the era of liver transplantation. *Hepatology* 1990;11:138-42
47. Clement B, Musso O, Lietard J, There N. Homeostatic control of angiogenesis: a newly identified function of the liver? *Hepatology* 1999;29:621-3
48. Wernovsky G, Stiles KM, Gauvreau K, Gentles TL, DuPlessis AJ, Bellinger DC, et al. Cognitive development after the Fontan operation. *Circulation* 2000; 102:883-9.
49. Forbess JM, Visconti KJ, Bellinger DC, Jonas RA. Neurodevelopmental outcomes in children after the Fontan operation. *Circulation* 2001; 104(12suppl1):I127-I132.
50. Ricci M, Lombardi P, Galindo A, Coscarella E, Vasquez A, Rosenkranz E. Single-ventricle physiology reduces cerebral oxygen delivery in a piglet model. *Ann Thorac Surg* 2005; 80:686-93.
51. Atz AM, Cohen MS, Sleeper LA, McCrindle BW, Lu M, Prakash A, et al. Investigators of the Pediatric Heart Network.. Functional state of patients with heterotaxy syndrome following the Fontan operation. *Cardiol Young* 2007;17(suppl2):44-53.
52. Gamba A, Merlo M, Fiocchi R, Terzi A, Mammana C, Sebastiani R, et al. Heart transplantation in patients with previous Fontan operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 127:555-62.
53. Bernstein D, Naftel D, Addonizio CLJ, Gamberg P, Blume ED, Hsu D, et al. Pediatric Heart Transplant Study. Outcome of listing for cardiac transplantation for failed Fontan: a multi-institutional study. *Circulation* 2006; 114:273-80.
54. Mondini PG, Carlon CA, De Marchi R. Method of performing anastomosis between the superior vena cava and the right branch of the pulmonary artery; operative technic and experimental research. *G Ital Chir.* 1950 Nov; 6(11):775-91.

55. Carlon CA, Mondini PG, De Marchi R. A new vascular anastomosis for the surgical therapy of various cardiovascular defects. *G Ital Chir.* 1950 Nov; 6(11):760-74.
56. Glenn and Patino, J. F. (1954). Circulatory by-pass of the right heart. *Yale J. Biol. Med.*, 27, 147.
57. Glenn, W. W. L. (1958). Circulatory bypass of the right side of the heart. IV. Shunt between superior vena cava and distal right pulmonary artery-Report of clinical application. *New Engl. J. Med.*, 259, 117.
58. T.J. Gardner and T. L. Spray (eds), *Operative Cardiac Surgery*, fifth edition, Arnold Publishers, Hodder Education, London.
59. Kreutzer G, Galindez E, Bono H, et al. An operation for the correction of tricuspid atresia. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1973;66:613-621
60. Francis Fontan, John W. Kirklin, Guy Fernandez, Francisco Costa, David C. Naftel, Francesco Tritto, Eugene H. Blackstone. Outcome after a "Perfect" Fontan Operation. *Circulation* 1990;81:1520-1536
61. Jin Kim, Woong-Han Kim, Hong-Gook Lim, Jae-Young Lee. Outcome of 200 patients after an extracardiac Fontan procedure *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008;136:108-16
62. Ryan R. Davies, Jonathan M. Chen, Ralph S. Mosca. The Fontan Procedure: Evolution in Technique; Attendant, Imperfections and Transplantation for "Failure". *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Ann.* 2011; 14:55-66.

PARTIE II

**ETUDES CLINIQUES
RETROSPECTIVES**

□ 1^{ère} publication

Évolution et résultats des opérations de Fontan dans les cardiopathies congénitales univentriculaires ou assimilées

Notre travail a débuté par un état de lieu sur les résultats cliniques du Fontan, toutes procédures confondues de 1989 à 2002 dans le service de chirurgie des cardiopathies congénitales à l'hôpital cardiologique à Lyon. Les objectifs étaient d'apprécier les résultats des dérivations du cœur droit et analyser le pronostic en fonction des paramètres préopératoires et de la stratégie opératoire utilisée. Ainsi, 65 patients (41 H, 24 F) ont été opérés. L'âge moyen à l'intervention était de 10,3 ans. Les cardiopathies causales étaient essentiellement des cœurs univentriculaires avec (49 %) ou sans (26 %) atrésies tricuspides. Une anastomose cavopulmonaire bidirectionnelle (CPB) préalable était nécessaire chez 15 patients. Notre série a comporté 43 patients avec un montage de type Fontan intra-atrial, 10 montages de type Kreutzer et 8 avec un tube extracardiaque. La mortalité hospitalière a été de 13,8 %, plus importante dans les ventricules uniques sans atrésies tricuspides ($p < 0,01$) et chez les patients de moins de 4 ans ($p < 0,017$). Cinq réinterventions précoces ont été nécessaires dont un démontage, une CPB après Kreutzer et une thrombectomie de tube. Un patient est mort tardivement: les complications tardives ont été une entéropathie exsudative, un bloc auriculo-ventriculaire complet et 2 thromboses de tubes traitées par héparine : 75 % des patients sont en classe fonctionnelle NYHA I. Les conclusions de ce travail étaient que les résultats à $6,1 \pm 3$ ans des opérations de type Fontan étaient satisfaisants. Ils sont en constante amélioration. Le pronostic est meilleur si l'âge à l'intervention est supérieur ou égal à 4 ans. Effectuer une CPB préalable améliore les résultats. Le Fontan intra-atrial comporte plus de morbidité que le montage extracardiaque. L'évaluation de la fenestration reste à faire en termes de morbidité.

Ce travail a fait l'objet d'une publication:

Henaine R, Raisky O, Chavanis N, Aubert S, Di Filippo S, Ninet J. Evolution of the Fontan operation and results in patients with single ventricles or mixed congenital malformations **Arch Mal Coeur Vaiss**. 2005 Jan;98(1):13-9.

Il a été le point de départ de mon travail de Thèse car il m'a permis de percevoir les limites et les interrogations suscitées par la circulation de Fontan

A noter qu'en annexe (annexe I), une mise à jour plus spécifique du Fontan extracardiaque entre 1997 et 2011, a été réalisée, en analysant le devenir de 122 patients du service lyonnais. Cette nouvelle étude n'est pas encore soumise pour publication, elle fera l'objet d'une analyse supplémentaire pour une soumission ultérieure dans le cadre de l'HDR.

Évolution et résultats des opérations de Fontan dans les cardiopathies congénitales univentriculaires ou assimilées

Summary

Evolution of the Fontan operation and results in patients with single ventricles or mixed congenital malformations

R. Henaine*, O. Raisky*,
N. Chavanis*, S. Aubert*,
S. Di Filippo**
et J. Ninet*

Study objectives: to examine the results of right heart derivations and clinical outcomes according to preoperative characteristics and operative strategy implemented.

Methods: Fontan operations were performed in 65 patients (mean age =10.3 years, 41 males). The majority of cardiopathies were single ventricles (SV) with (49% of patients) or without (26%) tricuspid atresia. A palliative bidirectional cavo-pulmonary (BCP) anastomosis was performed prior to Fontan in 15 patients. Intra-atrial Fontan tunnelling was performed in 43 patients. Kreutzer-type operations in 10, and extracardiac tubes were used in 8 patients. The mean duration of follow-up was 6.1 ± 0.3 years.

Result: the 30-day mortality was 13.8%. Early mortality was higher among patients with SV with than without tricuspid atresia ($P < 0.01$), and among patients <4 years old. Early reoperations were required in 5 patients, including dismantling in 1, BCP anastomosis after Kreutzer procedure in 1, and tube thrombosis in 1 patient. A single death occurred past 30 days, and late adverse events included protein-losing enteropathy in 1 patient, complete atrioventricular block in 1, and tube thrombosis treated with heparin in 2 patients. At the end of follow-up, 75% were in New York Heart Association functional class I.

Conclusion: our intermediate-term results of Fontan-type operations were satisfactory, and steadily improving. The prognosis was better in patients operated at age 4 or older. A prior BCP anastomosis improved the results. A higher morbidity was observed with intra- than with extra-atrial Fontan procedures. The merit of fenestration procedures with respect to morbidity remains to be evaluated. Arch Mal Cœur 2005 ; 98 : 13-9.

Résumé

Objectifs : apprécier les résultats des dérivations du cœur droit et analyser le pronostic en fonction des paramètres préopératoires et de la stratégie opératoire utilisée.

Méthodes : 65 patients (41 H, 24 F) ont été opérés. L'âge moyen à l'intervention était de 10,3 ans. Les cardiopathies causales étaient essentiellement des cœurs univentriculaires avec (49 %) ou sans (26 %) atrésies tricuspides. Une anastomose cavopulmonaire bidirectionnelle (CPB) préalable est nécessaire chez 15 patients. Notre série a comporté 43 patients avec un montage de type Fontan intra-atrial, 10 montages de type Kreutzer et 8 avec un tube extracardiaque.

Résultats : la mortalité hospitalière a été de 13,8 %, plus importante dans les ventricules uniques sans atrésies tricuspides ($p < 0,01$) et chez les patients de moins de 4 ans ($p < 0,017$). Cinq réinterventions précoces ont été nécessaires dont un démontage, une CPB après Kreutzer et une thrombectomie de tube, un patient est mort tardivement ; les complications tardives ont été une entéropathie exsudative, un bloc auriculo-ventriculaire complet et 2 thromboses de tubes traitées par héparine ; 75 % des patients sont en classe fonctionnelle NYHA I.

Conclusion : les résultats à $6,1 \pm 3$ ans des opérations de type Fontan sont satisfaisants. Ils sont en constante amélioration. Le pronostic est meilleur si l'âge à l'intervention est supérieur ou égal à 4 ans. Effectuer une CPB préalable améliore les résultats. Le Fontan intra-atrial comporte plus de morbidité que le montage extracardiaque. L'évaluation de la fenestration reste à faire en termes de morbidité. Arch Mal Cœur 2005 ; 98 : 13-9.

(*) Service de chirurgie thoracique et cardiologique C transplantation cardiaque.

(**) Service de cardiologie C, hôpital cardiologique Louis Pradel, BP Lyon Montchat, 69394 Lyon Cedex 03.

E-mail : roland.henaine@chu-lyon.fr

(Tirés à part : Dr R. Henaine).

Article reçu en décembre 2003 et accepté en avril 2004.

Vous pouvez consulter la version anglaise de cet article dans son intégralité sur : www.webcardio.com

Depuis la première intervention réussie de correction de l'atrésie tricuspide rapportée par Fontan et Baudet en 1971 [1], de nombreuses modifications ont été proposées pour un nombre croissant de cardiopathies cyanogènes fonctionnellement univentriculaires [2]. Des études récentes se sont axées sur l'intérêt de réaliser la dérivation cavopulmonaire totale (CPT) en 1 ou 2 temps et d'utiliser une communication intra-atriale (fenestration) afin d'essayer d'améliorer les résultats à court et moyen termes des indications des « Fontan » à haut risque [3, 4]. La survie précoce s'est améliorée de 80 % dans les années 1970 à 90 % actuellement, malgré l'extension de l'intervention sur des cardiopathies univentriculaires plus complexes ou chez des patients à facteurs de risques plus élevés [5-7]. Comme la durée de survie et par conséquent le suivi à long terme augmentent, les facteurs de morbidité, de mortalité ainsi que le statut fonctionnel des patients se précisent [8]. Les arythmies supraventriculaires sont fréquentes, la capacité physique voire mentale [9] est réduite et certains patients font des accidents thrombo-emboliques ou des entéropathies exsudatives. Le montage extracardiaque semble avoir des avantages théoriques sur les autres techniques : il minimise le risque de sténoses pulmonaires, favorise un meilleur flux laminaire dans le tube et réduit la fréquence des arythmies supraventriculaires et des entéropathies exsudatives [10].

Le but de notre étude est de décrire l'évolution des techniques de Fontan dans notre centre, de déterminer le devenir à moyen terme des patients opérés et d'analyser le pronostic en fonction de la cardiopathie congénitale initiale et de la stratégie opératoire utilisée.

MATÉRIELS ET MÉTHODES

Population

Soixante-cinq patients ont été opérés d'octobre 1989 à mars 2002 : 41 de sexe masculin et 24 de sexe féminin. L'âge, le jour de l'opération, variait entre 8 mois et 30 ans (moyenne : 10,3 ans avec un écart type de 7,2) et 70 % des patients avaient entre 4 et 15 ans le jour de l'intervention. Le poids moyen à l'intervention était de $28,6 \pm 16,6$ kg (extrêmes : 7 et 80 kg).

Cardiopathies congénitales

Ce sont celles ayant une circulation de type univentriculaire anatomique ou fonctionnelle. Pour les atrésies tricuspides, elles ont été réparties selon la classification de Tandon et Edwards [11] : type I pour les vaisseaux normalement posés, type II pour les vaisseaux transposés, et type III pour les truncus ; a si atrésie pulmonaire, b si sténose pulmonaire et c si voie pulmonaire large. Ainsi, parmi les 32 atrésies tricuspides recensées, 47 % étaient de type Ib, 22 % Ia, 9 % Ic, 6 % IIc, 13 % IIb et 3 % IIc (tableau I).

Interventions préalables

L'indication dépendait de la cardiopathie congénitale initiale et de l'état de gravité du patient : la période de prise en charge de ces patients débutant en juillet 1967, les techniques palliatives ont évolué, certaines étant abandonnées aujourd'hui. Ainsi, 104 interventions préalables ont été réalisées chez 60 patients : une seule chez 27 patients, 2 chez 22 et 3 chez 11. Une CPT a été d'emblée nécessaire chez les 5 autres patients. Les types d'interventions avant la procédure de Fontan ont été essentiellement les shunts systémico-pulmonaires type Blalock-Taussig classique ou modifié. Quinze patients ont eu une anastomose cavopulmonaire bidirectionnelle (CPB) préalable. Deux patients, l'un ayant subi une anastomose atriopulmonaire, l'autre ayant reçu un tube entre l'oreillette droite (OD) et le ventricule droit infundibulaire préalablement dans un autre centre, ont été réopérés dans notre centre respectivement 9 et 16 ans après pour une dérivation CPT (tableau II).

Pression artérielle pulmonaire moyenne (PAPm) préopératoire

La PAPm mesurée par cathétérisme était en moyenne de $13,4 \pm 4,25$ mmHg. Six patients n'ont pas eu un cathétérisme préopératoire.

Types de connexions réalisées

Les techniques opératoires ont évolué depuis le premier « Fontan » réalisé dans notre service en 1989. Deux opérateurs ont réalisé l'ensemble des opérations :

TABLEAU I – RÉPARTITION DE LA POPULATION EN FONCTION DE LA CARDIOPATHIE CONGÉNITALE INITIALE

Atrésie tricuspide (AT)	32
Ventricule unique sans AT*	17
TGV + CIV + RP	6
VDDI	7
APSI	2
Maladie de UHL	1

APSI : atrésie pulmonaire à septum intact ; CIV : communication inter-ventriculaire ; RP : rétrécissement pulmonaire ; TGV : transposition des gros vaisseaux ; VDDI : ventricule droit à double issue.

* : un patient avec une oreillette et un ventricule uniques, présentait un syndrome d'ivemark avec situs inversus, transposition et dextrocardie.

TABLEAU II – TYPES D'INTERVENTIONS AVANT L'OPÉRATION DE FONTAN

Shunt systémico-pulmonaire*	70
Cerclage AP	13
Blalock-Hanlon** + cerclage AP	3
Valvulotomie pulmonaire***	1
Anastomose cavo-bipulmonaire	15
Anastomose atrio-pulmonaire	2

AP : artère pulmonaire.

* : dont une anastomose de Potts (anastomose directe entre l'aorte descendante et l'artère pulmonaire gauche) et une anastomose de Waterston (anastomose directe entre l'aorte ascendante et l'artère pulmonaire droite) ; ** : opération de Blalock-Hanlon : septectomie inter-auriculaire ; *** : pour l'atrésie pulmonaire à septum intact avec un ventricule droit modérément hypoplasique.

au début, l'intervention de Kreutzer (anastomose entre l'oreillette droite et l'infundibulum ventriculaire droit) était pratiquée pour les cardiopathies à valve pulmonaire saine ; cette technique a été abandonnée en 1994, ainsi que les autres anastomoses directes entre l'OD et l'artère pulmonaire (AP) au bénéfice des anastomoses entre la veine cave inférieure (VCI) et l'AP, soit par un tunnel intra-atrial (Fontan intracardiaque), soit par un tube en Gore-Tex extracardiaque (Fontan extracardiaque). Cette dérivation cave inférieure est associée à une anastomose CPB entre la veine cave supérieure et l'artère pulmonaire droite (APD). Enfin, depuis 1992, et en fonction de la pathologie initiale, le principe de réaliser en 2 temps la dérivation bicavo-pulmonaire a été appliqué en pratiquant d'abord une CPB, puis en un second temps, une anastomose entre la VCI et l'AP (tableau III).

Temps opératoires

Le temps de circulation extracorporelle (CEC) moyen et le temps de clampage moyen pour les Fontan en tunnel intra-atrial ($n = 43$) sont respectivement de 115 ± 30 et 57 ± 17 min. Pour les Fontan extracardiaques ($n = 8$), le temps moyen de CEC est de 73 ± 17 min pour un temps de clampage moyen de 51 ± 10 min ($p < 0,001$ pour le temps de CEC).

Fenestration

Pour les patients à haut risque (PAPm > 19 mmHg), nous avons appliqué récemment le principe de fenestration, c'est-à-dire, création d'une communication

TABLEAU III - TYPES DES CONNEXIONS DE FONTAN

Kreutzer* (1989-1993)	10
Bicavo-bipulmonaire	
atrio-pulmonaire**	4
tube intra-OD	
- fenêtré	2
- non fenêtré	41
tube extra-OD	8

OD : oreillette droite.

* : connexion de Kreutzer : anastomose entre l'oreillette droite et l'infundibulum ventriculaire droit réalisée dans le service de 1989 à 1993 ;

** : anastomose directe entre l'oreillette droite et l'artère pulmonaire.

TABLEAU IV - GESTES ASSOCIÉS

Fermeture de CIA	12
Fermeture CIV	8
Plasties des AP*	6
Damus-Kaye**	4
RVM***	2
Reconstruction TVI-VCS*	1
RA sous-valvulaire	3

AP : artères pulmonaires ; CIA : communication interauriculaire ; CIV : communication interventriculaire ; RA : rétrécissement aortique ; RVM : remplacement valvulaire mitral ; TVI : tronc veineux innominé ; VCS : veine cave supérieure.

* : avec patch en Gore-Tex ; ** : anastomose en termino-latérale entre le tronc de l'artère pulmonaire et la face latérale de l'aorte ascendante ; *** : malformation de la valve auriculo-ventriculaire type canal auriculo-ventriculaire complète, avec fuite importante.

entre la circulation veineuse systémique et la circulation veineuse pulmonaire. Deux patients seulement en ont bénéficié.

Gestes associés durant la procédure

Douze fermetures de communication interauriculaire et 8 communications interventriculaires ont été effectuées. Les plasties des artères pulmonaires ont été, pour la plupart, effectuées avec des patches en Gore-Tex, nécessaires du fait des sténoses après les anastomoses systémico-pulmonaires. Quatre interventions de Damus-Kaye (anastomose en termino-latérale entre le tronc de l'artère pulmonaire et la face latérale de l'aorte ascendante) ont été nécessaires, 3 pour des ventricules uniques (VU) et la 4^e pour un ventricule droit à double issue (VDDI). Une reconstruction avec un tube en Gore-Tex entre le tronc veineux innominé et la VCS pour éviter la tension du montage de l'anastomose CPB a été nécessaire chez un patient. Un autre patient, atteint d'une malformation de la valve auriculo-ventriculaire type canal auriculo-ventriculaire complet avec fuite importante, a subi un remplacement mitral par valve mécanique. Enfin, nous avons procédé chez un patient à la résection d'un rétrécissement aortique sous-valvulaire (tableau IV).

Stratégie d'anticoagulation postopératoire

L'héparine a été utilisée (temps de céphaline activée à 1,5 fois le témoin) puis de l'acénocoumarol (*international normalized ratio* [INR] entre 2,5 et 3,5).

Devenir postopératoire

La morbidité et la mortalité hospitalières ou précoces ont été définies à moins de 30 jours postopératoires, la morbidité et la mortalité tardives intervenant après ce terme. Le statut fonctionnel a été déterminé chez les survivants d'après la classification de la NYHA.

Analyse statistique

La distribution des variables quantitatives a été effectuée grâce au test de Student, au « test de Mann-Whitney » ou le « Wilcoxon Two-Sample Test » pour la comparaison de 2 groupes. La comparaison de fréquence entre 2 ou plusieurs groupes a été réalisée grâce à un test de χ^2 de Pearson ou au test exact de Fisher si l'effectif était inférieur à 5. La durée de survie a été calculée en faisant la différence entre la date de naissance et la date de survie ou la date de décès. La courbe de survie a été tracée grâce à la méthode de Kaplan-Meier. Ces études statistiques ont été effectuées grâce au support du logiciel SPSS utilisé dans notre service.

RÉSULTATS PRÉCOCES

Mortalité hospitalière

Neuf patients de notre série sont décédés à moins de 30 jours de l'intervention, soit 13,8 %. Deux patients ne se sont pas réveillés, un autre a fait un

accident vasculo-cérébral d'origine hémorragique. Un patient a été repris pour tamponnade et, dans le même temps opératoire, un shunt systémico-pulmonaire droit a été nécessaire devant une désaturation persistante : il est décédé en peropératoire. Les autres patients ont fait une défaillance multiviscérale.

Mortalité précoce en fonction de la cardiopathie

Elle révèle une importante mortalité des VU sans atrésie tricuspide par rapport aux atrésies tricuspides. Cette différence est significative (tableau V) [$p < 0,01$].

Mortalité précoce en fonction de l'âge à l'intervention

La mortalité précoce est nettement plus élevée pour les enfants opérés avant l'âge de 4 ans. Parmi les 9 patients décédés, 6 ont été opérés avant l'âge de 4 ans. Cette différence est significative (fig. 1) [$p < 0,0017$].

Mortalité en fonction de la période de l'intervention

En prenant les 2 périodes, 1989-1996, et 1997-2002, la mortalité baisse significativement de 18 à 4 %. En d'autres termes, 1 seul patient sur les 21 opérés dans la période 1997-2002 est décédé dans les 30 jours

TABLEAU V - MORTALITÉ PRÉCOCE EN FONCTION DE LA CARDIOPATHIE

	Un temps	Deux temps	Total
Atrésie tricuspide (%)	3	0	3 (9)
VU sans atrésie tricuspide (%)	3	1	4 (24)*
VDDI (%)	1	0	1 (20)
TGV + CIV + RP (%)	1	0	1 (17)
Total (%)	8	1	9 (13,8)

CIV : communication interventriculaire ; RP : rétrécissement pulmonaire ; TGV : transposition des gros vaisseaux ; VDDI : ventricule droit à double issue ; VU : ventricule unique.

* : $p < 0,01$ en comparant avec le groupe des atrésies tricuspides.

TABLEAU VI - COMPLICATIONS PRÉCOCES ET TARDIVES

Complications	Précoces	Tardives
Décès	9	1
Démontage	1	0
Thrombose du tube	1	2
CPB après Kreutzer	1	0
Fermeture CIA résiduelle	2	2
Effusions pleuro-péricardiques	5 (1)	1
Entéropathie exsudative	0	1
Pacemaker pour BAVC	0	1
Fibrillation auriculaire	0	2

1 : seul un patient sur les 8 avec un tube extracardiaque a fait une péricardite, les autres complications concernent les autres types de connexion.

1 : sur les 15 patients ayant bénéficié d'une CPB préalable, 1 seul a eu un épanchement péricardique.

Les autres complications concernent les patients ayant bénéficié de la procédure en un seul temps.

BAVC : bloc auriculo-ventriculaire complet ; CIA : communication interauriculaire ; CPB : cavopulmonaire bidirectionnelle.

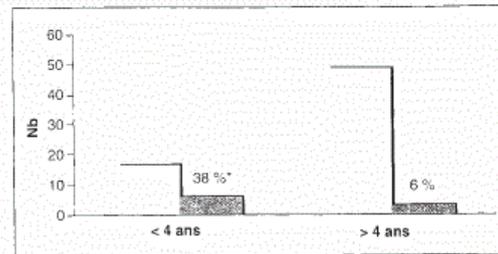


FIG. 1 - Mortalité précoce et âge à l'intervention. Dans le groupe de patients de moins de 4 ans ($n = 16$), 6 sont décédés (38 %). Alors que dans le groupe de patients supérieur ou égal à 4 ans ($n = 49$), 3 sont décédés (6 %). Cette différence de mortalité observée entre les deux tranches d'âge est significative. * : $p < 0,0017$.

FIG. 1 - Early mortality and age at intervention. In the group of patients less than 4 years old ($n=16$), 6 died (38%). In the group of patients aged 4 years or over ($n=49$), 3 died (6%). This observed difference in mortality between the two age ranges is significant. * : $p < 0,0017$.

ayant suivi l'intervention. Cela s'explique non seulement par l'amélioration de la réanimation et de la prise en charge médicale postopératoire, mais aussi par l'amélioration des indications et des techniques opératoires comme l'abandon de l'intervention de Kreutzer et de la connexion atriopulmonaire et la réalisation de l'anastomose cavo-bipulmonaire préalable au Fontan.

Complications précoces

Le taux de réinterventions précoces a été de 7,6 % : un patient traité par une dérivation totale avec un tube intra-OD a eu une anurie avec insuffisance cardiaque droite ayant conduit au démontage, 48 heures après, de la dérivation cave inférieure. Un autre patient fait, 5 jours après son opération de Fontan, une thrombose précoce du tunnel intra-atrial nécessitant une thrombectomie chirurgicale qui s'est révélée efficace. Au début de notre expérience, un patient traité par une intervention de Kreutzer a été réopéré 24 h après pour une totalisation par CBP pour hypoperfusion pulmonaire (tableau VI).

RÉSULTATS TARDIFS

Le suivi moyen après l'intervention de Fontan a été de 6,1 ans avec un écart-type de 3 ans. Nous n'avons aucun perdu de vue. Nous recensons un décès tardif (1,7 %), 50 jours après l'intervention, ce qui porte la mortalité globale à 15,3 % (fig. 2). L'âge moyen des patients est de $17,3 \pm 8$ ans (extrêmes : 1 et 37 ans) ; 75 % des patients sont au stade NYHA I, 25 % au stade NYHA II.

Complications tardives

Un patient a dû subir l'implantation d'un stimulateur cardiaque pour bloc auriculo-ventriculaire complet (BAVC). Deux autres ont souffert d'une fibrillation auriculaire dont une réduite après un choc électrique

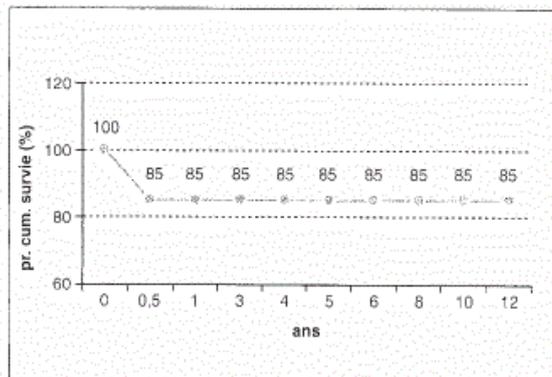


FIG. 2 - Survie actuarielle (méthode de Kaplan-Meier). Neuf patients sont décédés dans les 30 jours. On dénombre un seul décès tardif au 50^e jour.

FIG. 2 - Actuarial survival (Kaplan-Meier method). Nine patients died within 30 days. A single late death was recorded on day 50.

externe. Un patient avec un tunnel intra-atrial a fait une entéropathie exsudative persistante malgré 2 fenestrations et une chirurgie pour ligature nouvelle de l'AP ; enfin, 1 patient a eu un chylopéricarde repris 8 mois plus tard pour drainage et fenêtre pleuro-péricardique. Le décès tardif survenu au 50^e jour concernait le patient avec le syndrome d'Ivemark, conséquence d'une défaillance cardiaque globale (tableau VI).

Morbidité et mortalité en fonction du type de l'intervention

Deux patients (25 %) ayant bénéficié d'un Fontan extracardiaque sont décédés. Il s'agissait de malformations complexes : un VU avec canal atrioventriculaire complet, atrésie pulmonaire et tricuspide dans le cadre d'un syndrome d'Ivemark, et un ventricule et une oreillette uniques. La mortalité est de 12 % pour les Fontan intracardiaques, mais vu la différence des effectifs des sous-groupes [8 et 43 respectivement] nous ne pouvons interpréter cette différence. En termes de morbidité, seulement une péricardite était attribuée à un Fontan extracardiaque, les autres complications concernaient les Fontans intracardiaques (tableau V).

Morbidité et mortalité en fonction de la dérivation cavopulmonaire totale en 1 temps ou en 2 temps

La mortalité était de 6 % lorsque la dérivation était réalisée en 2 temps contre 18 % en 1 seul temps, mais la différence des effectifs des sous-groupes (15 et 50 respectivement) ne nous permet pas d'interpréter cette différence (tableau V). La morbidité est moindre pour les Fontan en 2 temps : sur les 15 patients ayant une CPB préalable, 1 seul a eu comme complication un épanchement péricardique.

Les autres complications (tableau VI) concernent les patients ayant bénéficié de la procédure en un seul temps.

PAPm

Les 10 patients décédés avaient une PAPm à $15,9 \pm 6$ mmHg contre $12,9 \pm 3$ mmHg chez les survivants.

Cette différence n'est pas significative.

DISCUSSION

Cette étude représente notre expérience de l'opération de Fontan et son évolution au cours des 13 dernières années. Durant ce temps, les cardiopathies congénitales requérant cette intervention sont devenues de plus en plus complexes réduisant les critères d'inclusion émis jadis par Choussat et Fontan [12] : pression artérielle pulmonaire basse < 15 mmHg, résistances artérielles pulmonaires basses < 4 unités/m², absence de distorsion de l'arbre pulmonaire, pas de régurgitation de la valve auriculo-ventriculaire, pas d'insuffisance mitrale, fraction d'éjection du ventricule gauche > 60 %, âge > 4 ans, rythme sinusal. Ce changement de critères était associé à un changement de la technique opératoire incluant la réalisation d'un tunnel intra-atrial ou d'un tube extracardiaque, la réalisation ou non d'une fenestration et, enfin, la dérivation totale en deux temps.

Facteurs pronostiques

L'âge est un facteur pronostique dans notre étude : 38 % des patients opérés avant 4 ans sont décédés ; ce pourcentage baisse à 6 % si l'on considère les enfants après 4 ans. Cette limite d'âge avait déjà été décrite dans les travaux préliminaires de Fontan et Choussat et par d'autres depuis [8].

PAPm

Nous n'avons pas trouvé de différence significative entre la PAPm des patients décédés et ceux en vie ; cela provient probablement que les deux groupes ne sont pas comparables et que d'autres facteurs interviennent comme l'âge, la cardiopathie initiale et la distorsion de l'arbre pulmonaire non étudiée dans notre série. Des auteurs ont trouvé une valeur > 19 mmHg comme facteur de mauvais pronostic [8].

Évolution des résultats en fonction des deux périodes

L'amélioration des résultats en fonction de la période précoce et récente de notre étude a été retrouvée par d'autres centres [13]. Dans notre travail, elle peut être expliquée par l'abandon en 1994 de la technique de Kreutzer, ainsi que des autres anastomoses directes entre l'oreillette droite et l'artère pulmonaire (dernière réalisée en 1995) au bénéfice des anastomoses entre la veine cave inférieure et l'artère pulmonaire soit par un tunnel intra-atrial (Fontan intracardiaque), soit par un tube en Gore-Tex extracardiaque (Fontan extracardiaque). Par ailleurs, les indications chirurgicales sont posées plus précocement, ne laissant pas évoluer trop longtemps le shunt systémico-pulmonaire ou

multiplier les gestes palliatifs. Cette évolution a été retrouvée par d'autres [14]. Les 3 décès ont été recensés avant 1994.

Enfin, l'atrésie tricuspide constitue la cardiopathie congénitale à bon pronostic actuellement dans notre service. Ces résultats sont encourageants en comparaison à d'autres études à grands effectifs [15].

Tunnel intra-atrial ou extracardiaque

Dans notre expérience, les résultats en termes de survie ont été meilleurs pour les patients ayant subi un tunnel intra-atrial. Cependant, les 2 décès concernant les Fontan extracardiaques concernaient des cardiopathies complexes dont un syndrome de Down, associées à un haut risque de mortalité [13, 16]. En termes de morbidité, le tunnel intra-atrial est associé à un plus haut pourcentage de troubles du rythme, d'entéropathies exsudatives, d'épanchements pleuraux, et de thrombose du tube. Par ailleurs, le temps de CEC était significativement plus élevé ; une étude canadienne avait montré que le temps de CEC plus court des tubes extracardiaques était un facteur diminuant la mortalité [17]. Le temps de CEC long avait un impact négatif sur les résultats [16].

Des études expérimentales ont montré que les sutures intra-atriales induisent des flutters auriculaires [18] et que la dynamique des fluides est moins optimale que dans un tube extracardiaque [19]. La distension auriculaire qui se produit en cas de tunnel intra-atrial peut conduire aux troubles du rythme supraventriculaire. Par ailleurs, les sutures intra-atriales provoquent des circuits de réentrées. Cependant, des études cliniques n'ont pas formellement prouvé qu'il y avait plus de troubles du rythme à long terme dans les tunnels intra-atriaux que dans les autres types de connexions [20]. Le Fontan extracardiaque permet d'éviter l'exposition de l'oreillette droite à une pression veineuse systémique élevée et par conséquent à une distension ; il permet d'éviter des incisions et des sutures auriculaires, des manipulations dans la jonction sino-nodulaire et théoriquement de diminuer le temps de CEC et d'éviter le clampage aortique et la cardioplogie. L'augmentation du facteur atrial natriurétique et l'augmentation de la pression intra-auriculaire dans les tunnels intra-atriaux expliquent la survenue des entéropathies exsudatives ; dans notre série, nous avons observé un cas d'entéropathie exsudative après un Fontan intra-atrial. Il a été étonnant de constater sa persistance malgré deux fenestrations successives.

Dérivation totale en un temps ou en deux temps

La moindre morbidité et mortalité des patients ayant nécessité une CBP est nette dans notre étude. Ce résultat a été retrouvé par d'autres auteurs [14, 17]. Il a été prouvé que cette anastomose préalable permet la diminution de la pré-charge ventriculaire droite [21]. Cette diminution préserve la fonction ventriculaire et évite la dilatation de l'anneau de la valve auriculo-ventriculaire or l'insuffisance de cette valve est considérée comme un facteur de très mauvais pronostic [8].

Fenestration

La fenestration augmente la précharge ventriculaire systémique et par conséquent le débit cardiaque et diminue par ailleurs l'hyperpression veineuse systémique ; les inconvénients de la fenestration sont la diminution de la saturation artérielle en oxygène du fait du shunt droite-gauche et le risque théorique d'embolie paradoxale. Cependant, des études récentes ont démontré l'intérêt de la fenestration non seulement chez les patients à haut risque mais également chez les patients à risque moyen en termes de diminution de la morbidité en ce qui concerne le temps de drainage postopératoire, la durée du séjour hospitalier et le taux de réinterventions [22]. Ces avantages sont d'autant plus intéressants que dans la plupart des cas, cette fenestration se ferme soit spontanément soit par cathétérisme interventionnel [4].

Anticoagulation

Dans notre série, 4,6 % des patients ont fait des accidents thrombo-emboliques ; nous préconisons donc dans notre service les anticoagulants antivitaminés K à vie. Cromme-Dijkhuis et al. ont suggéré qu'il existe des anomalies des facteurs de coagulation chez les patients après la procédure même si l'état clinique était normal [23]. Une équipe japonaise a démontré que l'augmentation des risques thrombo-emboliques était liée à un déficit de la thrombomoduline dans les cellules endothéliales du tissu veineux et que l'hypertension veineuse systémique dans la circulation du Fontan inhibait la synthèse de ce facteur [24].

Limites de l'étude

Cette étude est rétrospective avec une faiblesse des effectifs. La population est inhomogène en ce qui concerne les cardiopathies, l'âge et les techniques opératoires ce qui rend les comparaisons difficiles et les enseignements pratiques délicats. Enfin, les résultats exposés ne concernent que le moyen terme, un recul plus important est nécessaire.

CONCLUSION

Les dérivations bicavo-bipulmonaires ont évolué avec le temps ; elles sont appliquées à des cardiopathies de plus en plus complexes. Les résultats en terme de morbidité et de mortalité se sont améliorés avec les techniques et les stratégies opératoires actuelles. Notre étude permet de retenir l'amélioration des résultats chez les enfants opérés après l'âge de 4 ans ; le VU sans atrésie tricuspide reste la cardiopathie congénitale donnant les moins bons résultats. En ce qui concerne la stratégie opératoire, la réalisation chaque fois que possible d'une CPB dans un 1^{er} temps et en un 2^e temps de la totalisation par une dérivation du sang cave inférieur dans la circulation artérielle pulmonaire améliore les résultats en termes de morbidité et de mortalité. En ce qui

concerne la technique opératoire, le Fontan extracardiaque semble avoir moins de morbidité en prenant en compte l'entéropathie exsudative, les troubles de rythme supraventriculaire, les BAVC et les épanchements pleuro-péricardiques ; par contre en termes de mortalité, il ne semble pas y avoir de différence avec le Fontan intra-atrial. Enfin, si l'intérêt de la fenestration pour les patients à haut risque est prouvé, il reste à évaluer dans notre centre pour les patients à risque modéré.

Les résultats dont il est question dans notre étude ne concernent que le moyen terme. Or il s'agit d'interventions palliatives définitives : les appliquer à des patients de $10,3 \pm 7,2$ ans au moment de l'opération, doit faire espérer une quantité et une bonne qualité de survie de nombreuses décennies. Cette étude ne permet évidemment pas de répondre à cette question pourtant cruciale car l'échec à long terme signifie le décès ou la nécessité de transplanter dans la 4^e décennie de la vie, voire plus tôt.

MOTS CLÉS : opération de Fontan, dérivation bicavo-bipulmonaire, anastomose cavo-pulmonaire bidirectionnelle, Fontan extracardiaque, Fontan intra-atrial, fenestration.

Références

- Fontan F, Baudet E. Surgical repair of tricuspid atresia. *Thorax* 1971 ; 26 : 240-8.
- Mayer JE, Helgason H, Jonas RA et al. Extending the limits for modified Fontan procedures. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1986 ; 96 : 682-95.
- Lamberti JL, Spicer RL, Waldman JD et al. The bidirectional cavopulmonary shunt. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1990 ; 100 : 22-30.
- Bridges ND, Lock JE, Castaneda AR. Baffle fenestration with subsequent transcatheter closure: modification of the Fontan operation for patients at increased risk. *Circulation* 1990 ; 82 : 1681-9.
- Mair DD, Hagler DJ, Julsrud PR, Puga FJ, Schaff HV, Danielson GK. Early and late results of the modified Fontan procedure for double-inlet left ventricle: The Mayo Clinic experience. *J Am Coll Cardiol* 1991 ; 18 : 1727-32.
- Jacobs ML, Norwood WL. Fontan operation: Influence of modifications on morbidity and mortality. *Ann Thorac Surg* 1994 ; 58 : 945-52.
- Kane A, Godart F, Rey C, Brevière GM, Vaksman G, Francart C. Résultats à court et moyen terme des anastomoses cavo-pulmonaires totales. *Arch Mal Cœur* 1998 ; 91 : 553-60.
- Gentles TL, Mayer JE, Gauvreau K et al. Fontan operation in five hundred consecutive patients: Factors influencing early and late outcome. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997 ; 114 : 376-91.
- Forbes JM, Visconti KJ, Bellinger DC, Jonas RA. Neurodevelopmental outcomes in children after the Fontan operation. *Circulation* 2001 ; 104 (Suppl. 1) : I-121-I-132.
- Alexi-Meskishvili V, Ovroutski S, Dähnert I, Lange PE, Hetzer R. Early experience with extracardiac Fontan operation. *Ann Thorac Surg* 2001 ; 71 : 71-7.
- Tandon R, Edwards JE. Tricuspid atresia: reevaluation and classification. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1974 ; 67 : 530-42.
- Choussat A, Fontan I, Besse P, Vallot F, Chauve A, Bricaud H. Selection criteria for Fontan's procedure. In: Anderson RH, Shinebourne EA (eds). *Pediatr Cardiology*. Edinburgh : Churchill Livingstone, 1978 : 559-66.
- Bando K, Turrentine MW, Park HJ, Sharp TG, Scavo V, Brown JW. Evolution of the Fontan procedure in a single center. *Ann Thorac Surg* 2000 ; 69 : 1873-9.
- Haas GS, Hess H, Black M, Onnash J, Mohr FW, Van Son JAM. Extracardiac conduit Fontan procedure: early and intermediate results. *Eur J Cardiothorac Surg* 2000 ; 17 : 648-54.
- Mair DD, Puga FJ, Danielson GK. The Fontan procedure for tricuspid atresia: early and late results of a 25-year experience with 216 patients. *J Am Coll Cardiol* 2001 ; 37 : 933-9.
- Yoshimura N, Yamaguchi M, Oshima Y et al. Risk factors influencing early and late mortality after total cavopulmonary connection. *Eur J Cardio-thorac Surg* 2001 ; 20 : 598-602.
- Van Arsdell GS, McCrindle BW, Einarson KD et al. Interventions associated with minimal Fontan mortality. *Ann Thorac Surg* 2000 ; 70 : 568-74.
- Rodefeld MD, Bromberg BI, Schessler RB, Boineau JP, Cox JL, Huddleston CB. Atrial flutter after the lateral tunnel construction in the modified Fontan operation: a canine model. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996 ; 111 : 514-26.
- Lardo AC, Webber SA, Friehs I, del Nido PJ, Cape EG. Fluid dynamic comparison of intra-atrial and extracardiac total cavopulmonary connections. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999 ; 117 : 697-704.
- Stamm C, Friehs I, Mayer JE et al. Long term results of the lateral tunnel Fontan operation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001 ; 121 : 28-41.
- Allgood NL, Alejos J, Drinkwater DC, Laks H, Williams RG. Effectiveness of the bidirectional Glenn shunt procedure for volume unloading in the single ventricle patient. *Am J Cardiol* 1994 ; 74 : 834-6.
- Lemler MS, Scott W, Leonard SR, Stromberg D, Ramaciotti C. Fenestration improves clinical outcome of the Fontan procedure: A prospective, randomized study. *Circulation* 2002 ; 105 : 207-12.
- Cromme-Dijkhuis AH, Hess J, Hahlen K. Specific sequelae after Fontan operation at mid and long term follow up. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993 ; 106 : 1126-32.
- Tokunaga S, Kado H, Imoto Y et al. Total cavopulmonary connection with an extracardiac conduit: experience with 100 patients. *Ann Thorac Surg* 2002 ; 73 : 76-80.

□ 2^{ème} publication

Résultats à court et moyen terme des anastomoses cavo-pulmonaires totales chez l'adulte

Un travail clinique plus récent en collaboration avec le centre historique du Fontan, à Bordeaux, a été réalisé avec les patients de l'Hôpital du Haut Lévêque en se concentrant plus spécifiquement sur les patients ayant bénéficié d'une totalisation ou d'une conversion après l'âge de 18 ans. Ce travail a permis d'exposer les résultats à court et long terme et de dégager des facteurs de risque de morbi-mortalité pour cette procédure réalisée à un âge tardif.

Ainsi, entre Juin 1994 et Octobre 2010, 30 adultes (21.3 ± 5.5 ans) ont bénéficié d'une anastomose cavo pulmonaire totale (ACPT) par conduit extra-cardiaque. Vingt-deux d'entre eux ayant bénéficié au préalable d'une palliation pour leur ventricule unique ont bénéficié d'une totalisation et huit ont subi des conversions. Les données pré et post opératoires ont été revues rétrospectivement.

Les résultats ont montré que 6/9 patients ayant présenté une fibrillation auriculaire pré opératoire, ou tachycardie sinusale ont été traités par cathétérisme. Un clampage aortique a été nécessaire chez 12 patients et 16 patients avec ACPT ont été fenestrés. Un suivi moyen a été fait pendant 51 mois [4–198]. Le taux de mortalité précoce a été de 10%: 2/8 conversions and 1/22 totalisations. Un décès tardif a été noté pour le groupe avec conversion (56 mois postopératoire). Pendant la période postopératoire, quatre patients ont nécessité des stimulateurs cardiaques, des médicaments anti arythmiques à long terme, mais aucune transplantation cardiaque.

Les facteurs de risques pour une mortalité précoce ont été l'arythmie ($p=0.02$), le clampage aortique ($p=0.054$), la circulation extra corporelle en hypothermie (ECCH) ($p=0.03$). Les facteurs de risques pour la mortalité globale ont été la conversion ($p=0.047$), l'absence de fenestration ($p=0.036$), opération avant janvier 2006 ($p=0.036$), clampage aortique ($p=0.018$), ECCH ($p=0.008$), et arythmie ($p=0.005$). Dans la période pré opératoire, 17 patients ont été dans la classe NHYA II et 12 dans la classe NHYA III vs. 18 NYHA I and 9 NYHA II dans la période post opératoire ($p<0.001$). Lors de la dernière visite clinique, la fonction systémique du ventricule a été maintenue et aucune arythmie supra ventriculaire n'a été détectée.

En conclusion, les résultats ACPT à court et moyen terme pour les adultes sont encourageants pour la totalisation mais sont décevants pour la conversion. L'identification des facteurs de risque de mortalité devrait améliorer la sélection des patients devant bénéficier d'une ACPT.

Ce travail a fait l'objet d'une publication soumise et acceptée (in press) :

Roubertie F, Peltan J, **Henaine R**, Iriart POX, Thambo JB, Tafer N, Roques X. Early to mid-term results of total cavopulmonary connection in adult patients. *Ann Thorac Surg*. 2012 Dec 19. Epub ahead of print

Ainsi que d'une présentation au congrès STS par le Dr François Roubertie, chirurgien cardio-pédiatrique à l'hôpital du Haut Lévêque, au 48^{ème} congrès de la **Society of Thoracic Surgeons**, à Fort Lauderdale, Florida, janvier 28–1er février, 2012.

Résultats à court et moyen terme des anastomoses cavo-pulmonaires totales chez l'adulte

Abstract

Contexte: Le devenir des adultes avec anastomose cavo-pulmonaires totale (ACPT) n'a pas été étudié. Nous avons analysé les résultats à court et moyen terme de la morbi-mortalité chez les adultes sous ACPT et déterminés les facteurs de risques de mortalité.

Méthodes: Entre Juin 1994 et Octobre 2010, 30 adultes (21.3 ± 5.5 ans) ont bénéficiés d'une ACPT (conduit extra-cardiaque). Vingt-deux d'entre eux ayant bénéficié au préalable d'une palliation pour leur ventricule unique ont bénéficié d'une totalisation et huit ont subi des conversions. Les données pré et post opératoires ont été revues rétrospectivement.

Résultats: 6/9 patients ayant présenté une fibrillation auriculaire pré opératoire, ou tachycardie sinusale ont été traités par cathétérisme. Un clampage aortique a été nécessaire chez 12 patients et 16 patients avec ACPT ont été défénestrés. Un suivi moyen a été fait pendant 51 mois [4–198]. Le taux de mortalité précoce a été de 10%: 2/8 conversions and 1/22 totalisations. Un décès tardif a été noté pour le groupe avec conversion (56 mois postopératoire). Pendant la période postopératoire, quatre patients ont nécessité des stimulateurs cardiaques, des médicaments anti arythmiques à long terme, mais aucune transplantation cardiaque.

Les facteurs de risques pour une mortalité précoce ont été l'arythmie ($p=0.02$), le clampage aortique ($p=0.054$), la circulation extra corporelle en hypothermie (ECCH) ($p=0.03$). Les facteurs de risques pour la mortalité globale ont été la conversion ($p=0.047$), l'absence de fenestration ($p=0.036$), opération avant janvier 2006 ($p=0.036$), clampage aortique ($p=0.018$), ECCH ($p=0.008$), et arythmie ($p=0.005$). Dans la période pré opératoire, 17 patients ont été dans la classe NHYA II et 12 dans la classe NHYA III vs. 18 NYHA I and 9 NYHA II dans la période post opératoire ($p<0.001$). Lors de la dernière visite clinique, la fonction systémique du ventricule a été maintenue et aucune arythmie supra ventriculaire n'a été détectée.

Conclusion: Les résultats ACPT à court et moyen terme pour les adultes sont encourageants pour la totalisation mais sont décevants pour la conversion. L'identification des facteurs de risque de mortalité devrait améliorer la sélection des patients devant bénéficier d'une ACPT.

THE ANNALS OF THORACIC SURGERY

[Roland Henaine \(Author\) Queue](#)
[SummaryReviewer Area](#)

[SubmitSubmission History](#)
[HelpFAQFeedback Log Out](#)

Decision Letter

[\[Return to Queue\]](#)

To: Francois Roubertie <francois.roubertie@chu-bordeaux.fr>
From: ats@uphs.upenn.edu
Subject: ATS/2012/336891 - Manuscript Accepted
Cc:

RE: MS ID# ATS/2012/336891

TITLE: Early to mid-term results of total cavopulmonary connection in adult patients

Dear Dr. Roubertie:

Your revised paper has been received and is accepted for publication in The Annals of Thoracic Surgery. Thank you for being responsive.

The Editorial Office will check your submission for style points prior to transmitting it to our publisher. You will be contacted via email if more information is required, or if a correction needs to be made.

Congratulations and thank you for permitting us to publish this excellent contribution in The Annals.
Sincerely,

L. Henry Edmunds, Jr, M.D.

Editor

Early to Midterm Results of Total Cavopulmonary Connection in Adult Patients

AQ: au François Roubertie, MD, Julien Peltan, MD, Roland Henaine, MD, Pierre Oses, MD, Xavier Iriart, MD, Jean-Benoît Thambo, MD, Nadir Tafer, MD, and Xavier Roques, MD, PhD

Departments of Cardiovascular Surgery, Pediatric Cardiology, and Cardiac Anaesthesiology, Bordeaux Heart University Hospital, University of Bordeaux II, Bordeaux, France

Background. Total cavopulmonary connection (TCPC) has not been studied in adults. We investigated early and midterm morbidity and mortality in adults undergoing TCPC and assessed risk factors for mortality.

Methods. Between June 1994 and October 2010, 30 adults (21.3 ± 5.5 years) underwent TCPC (extracardiac conduit). Twenty-two patients who had palliated single ventricles underwent TCPC completions and 8 patients underwent TCPC conversions. Preoperative and perioperative data were reviewed retrospectively.

Results. Six of 9 patients with preoperative atrial flutter or fibrillation or intraatrial reentry tachycardia were treated in the catheterization room. An aortic cross-clamp was necessary in 12 patients, and 16 TCPCs were fenestrated. Mean follow-up was 51 months (range, 4–198 months). Early mortality was 10%: 2 of 8 conversions and 1 of 22 completions. There was 1 late conversion death (at 56 months postoperatively). Postoperatively, 4 patients required pacemakers and 1 patient required long-term antiarrhythmic medication, but no heart transplantations were necessary. Risk factors for early mortality were

arrhythmia ($p = 0.02$), aortic cross-clamp ($p = 0.054$), and extracorporeal circulation in hypothermia ($p = 0.03$). Risk factors for overall mortality were conversion ($p = 0.047$), absence of fenestration ($p = 0.036$), surgery before January 2006 ($p = 0.036$), aortic cross-clamp ($p = 0.018$), extracorporeal circulation in hypothermia ($p = 0.008$), and arrhythmia ($p = 0.005$). New York Heart Association functional class had improved at the last follow-up: preoperatively, 17 patients were in class II and 12 patients were in class III versus 18 patients in class I and 9 patients in class II postoperatively ($p < 0.001$). At the last clinical visit, systemic ventricular function was maintained, and no late supraventricular arrhythmia was found.

Conclusions. Early and midterm TCPC results for adults are encouraging for completion but are disappointing for conversion. Identified risk factors for mortality should improve patient selection for TCPC.

(Ann Thorac Surg 2012;xx:xxx)

© 2012 by The Society of Thoracic Surgeons

In 1971 Fontan and Baudet [1] reported the first physiologic repair of tricuspid atresia: this atrial-pulmonary connection became known as a Fontan procedure. Fontan surgery was then applied to different forms of single-ventricle circulation and resulted in definitive palliation. Since 1971, numerous modifications have been introduced to this operation: the ideal age at which to undergo surgery has been defined, and the technical procedure itself has evolved [2, 3]. The main technical evolution has been a total cavopulmonary connection (TCPC) using an intraatrial tunnel [2] or an extracardiac conduit [3] instead of an atrial-pulmonary connection to improve hemodynamics and, consequently, the Fontan circulation.

Concerning age, the original selection criteria included those older than 4 years but younger than 15 years [4].

Currently, TCPC is generally performed between 2 and 6 years of age [5]; risk factors for mortality have been studied and defined for this age group [6]. In contrast, TCPC has been rarely studied in adult patients (>16 years old) [7–9], and no risk factors have been defined. However, some adult patients (with a single ventricle), with or without surgical palliation, are candidates for TCPC surgery [10]. Adults who have a failed “classic” Fontan surgery (chronic arrhythmia, protein-losing enteropathy, pleural effusions, ventricular dysfunction, limited exercise capacity) are also possible candidates for TCPC [11].

This single-center study assessed early and late morbidity and mortality after TCPC performed in adults to either complete interim palliation (TCPC-comp) or to convert a failing atrial-pulmonary connection (TCPC-conv). The risk factors for mortality were also assessed.

Patients and Methods

Study Population

Approval for this study was granted by the Institutional Ethics Committee, and the need for individual consent

Accepted for publication Oct 2, 2012.

Presented at the Forty-eighth Annual Meeting of The Society of Thoracic Surgeons, Fort Lauderdale, FL, Jan 28–Feb 1, 2012.

Address correspondence to Dr Roubertie, Department of Cardiovascular Surgery, Haut Lévéque Hospital, 1 avenue Magellan, 33600 Pessac, France; e-mail: francois.roubertie@chu-bordeaux.fr.

© 2012 by The Society of Thoracic Surgeons
Published by Elsevier Inc

0003-4975/\$36.00
<http://dx.doi.org/10.1016/j.athoracsur.2012.10.004>

65 was waived. Thirty patients (>16 years old) who under- 65
66 went a TCPC procedure in Bordeaux Heart University 66
67 Hospital between June 1994 and October 2010 were 67
68 analyzed retrospectively. Twenty-two patients under- 68
69 went TCPC-comp and 8 patients underwent TCPC-conv. 69
70 During the same period, 80 patients (<16 years old) 70
71 underwent a TCPC for Fontan completion. 71

72 *Data Collection and Follow-up* 72

73 All data (preoperative, operative, postoperative) were 73
74 collected retrospectively from hospital records between 74
75 November 2010 and May 2011; data from the last visit 75
76 (since January 2011) were also considered. The duration 76
77 of the follow-up was defined as the period between 77
78 surgery and the last clinical visit. 78

79 *Preoperative Variables* 79

80 All data were retrieved from medical records. Demo- 80
81 graphic and anatomic data, past medical history, preop- 81
82 erative catheterization (hemodynamic values), and tran- 82
83 thoracic echocardiography results were systematically 83
84 reviewed from medical records to formulate a database. 84
85 Atrioventricular valve regurgitation was graded as none 85
86 (grade 0), mild (grade 1), moderate (grade 2), or severe 86
87 (grade 3) by Doppler echocardiography. Six patients with 87
88 preoperative supraventricular arrhythmia were mapped 88
89 and treated in the catheterization laboratory (radiofre- 89
90 quency ablation) if the atria were free of thrombi. 90

91 *Operative Variables* 91

92 Operative reports were recorded. Total cavopulmonary 92
93 connection operations were always performed with an 93
94 extracardiac polytetrafluoroethylene conduit. Standard 94
95 techniques of cannulation and extracorporeal circulation 95
96 were used, with modified ultrafiltration. Aortic cross-clamp 96
97 (ACC) time that was less than 15 minutes and only used to 97
98 enlarge an atrial septal defect was not considered as an 98
99 ACC according to the short duration of aortic cross- 99
100 clamping. Aortic cross-clamp and extracorporeal circula- 100
101 tion in hypothermia (ECCH; <28°C) were used selectively 101
102 but were abandoned after January 2006, except in 1 patient 102
103 who had an ascending aorta replacement. 103

104 In the TCPC-comp group all patients had prior pallia- 104
105 tion. A majority of patients underwent one (17 of 22 105
106 patients) or two (3 of 22 patients) palliative procedures 106
107 before a bidirectional cavopulmonary shunt (BCPS). Na- 107
108 tive stenotic pulmonary outflow or palliation was main- 108
109 tained with the BCPS when chronic ventricular volume 109
110 overload, with increasing ventricular size, was not found 110
111 preoperatively. The decision to perform interim pallia- 111
112 tion with BCPS associated with additional pulmonary 112
113 blood flow (APBF) was decided on a case-by-case basis. 113
114 No adult patient with BCPS and APBF was excluded from 114
115 the TCPC completion program. At the time of TCPC 115
116 completion, after establishing a cardiopulmonary bypass, 116
117 all APBF (pulmonary arterial band, various aortopulmo- 117
118 nary shunts, or native stenosed pulmonary flow) was 118
119 suppressed. 119

120 In the TCPC-conv group, the excess and thickly fibrous 120
121 atrial wall was partially resected. Arrhythmia surgery 121
122 122

65 concomitant with TCPC was performed when preopera- 65
66 tive arrhythmia ablation was not possible (atrial 66
67 thrombi). A cryoablation lesion with a right-side maze 67
68 [11] procedure was performed to treat paroxysmal atrial 68
69 flutter. A left-side Cox-maze III [11] procedure was per- 69
70 formed to treat paroxysmal atrial fibrillation. 70

71 Additional fenestration had been systematically used, 71
72 since January 2006, using a 6-mm polytetrafluoroethylene 72
73 graft between the conduit and the right atrium. After 73
74 weaning from cardiopulmonary bypass, prophylactic 74
75 permanent epicardial pacing leads (dual chamber) were 75
76 systematically implanted and placed in the rectus muscle 76
77 sheath. 77

78 *Postoperative Variables* 78

79 Total length of stay in hospital and intensive care and 79
80 duration of mechanical ventilation and pleural effusion 80
81 were recorded. Reoperation was defined as any surgery 81
82 carried out at more than 24 hours after TCPC; pacemaker 82
83 implantation was not considered a reoperation. 83

84 After TCPC, patients were seen once a year for fol- 84
85 low-up visits in Bordeaux Heart University Hospital. All 85
86 patients were assessed by transthoracic echocardiogra- 86
87 phy. To detect asymptomatic arrhythmia, cardiac rhythm 87
88 was systematically evaluated by 24-hour ambulatory 88
89 electrocardiography. All patients were systematically an- 89
90 ticoagulated with a vitamin K inhibitor. 90

91 Functional status was determined according to New 91
92 York Heart Association (NYHA) functional class. 92

93 *Statistical Analysis* 93

94 Statistical analyses were carried out using NCSS 2000 for 94
95 Windows (NCSS, Kaysville, UT). Early postoperative 95
96 death was defined as any death that occurred within 30 96
97 days of the procedure or during the same hospitalization. 97
98 Overall mortality was defined as death occurring from 98
99 the time of surgery to the most recent follow-up. Descrip- 99
100 tive data for continuous variables are reported as med- 100
101 ian, range, and mean \pm standard deviation; categorical 101
102 variables are presented as relative frequency. 102

103 The significances of continuous variables on overall, 103
104 early, and late mortality were determined using Stu- 104
105 dent's *t* test. Categorical variables were analyzed using 105
106 Fisher's exact two-tailed test. A probability value of less 106
107 than 0.05 was considered significant. The probability of 107
108 freedom-from-events (deaths) was estimated by the 108
109 Kaplan-Meier method. Freedom-from-event curves were 109
110 compared using the log-rank test. The NYHA functional 110
111 class was considered an ordinal variable, and the differ- 111
112 ence between preoperative and postoperative groups 112
113 was tested using the paired Student's *t* test. 113
114 114

115 *Results* 115

116 Thirty consecutive patients underwent TCPC (22 TCPC- 116
117 comp and 8 TCPC-conv) with an extracardiac conduit. 117
118 Mean age at surgery was 21.3 ± 5.5 years. Mean preop- 118
119 erative systemic oxygen saturation was $84\% \pm 6\%$. Demo- 119
120 graphic data and preoperative rhythms are listed in 120
121 Table 1. Preoperative hemodynamic and echocardi- 121
122 122

125
126
127
128
129
130
131
132
133
134
135
136
137
138
139
140
141
142
143
144
145
146

Table 1. Preoperative Demographic Data and Preoperative Rhythm of Total Cavopulmonary Connection Completion and Total Cavopulmonary Connection Conversion Patients

Variable	TCPC-Conv (n = 22)	TCPC-Comp (n = 8)
Age (y)	19.8 ± 4.6	26 ± 3.8
Male (n); female (n)	13; 9	3; 5
Anatomic diagnosis		
TA	9	4
PA/IVS	2	3
DILV	7	1
SRV	1	
Unbalanced CAVC	1	
MA	1	
DORV	1	
Preoperative arrhythmia		
SR	17	4
Aflut	4	3
IART	1	
Afib		1

Afib = paroxysmal atrial fibrillation; Aflut = paroxysmal atrial flutter; CAVC = common atrioventricular valve canal; DILV = double-inlet left ventricle; DORV = double-outlet right ventricle; IART = intraatrial reentry tachycardia; MA = mitral atresia; PA/IVS = pulmonary atresia with intact ventricular septum; SR = sinus rhythm; SRV = single right ventricle; TA = tricuspid atresia; TCPC = total cavopulmonary connection; TCPC-comp = TCPC completion; TCPC-conv = TCPC conversion.

147
148
149
150
151
152
153
154
155
156
157
158
159
160
161
162
163

graphic data are listed in Table 2. Associated procedures realized at completion and conversion are listed in Table 3.

No patients were lost to follow-up, and mean follow-up time was 51 months (range, 4 to 198 months). Mean cardiopulmonary bypass time was 140 ± 66 minutes, and mean ACC time in 12 patients was 69 ± 29 minutes; ECCH was used in 10 patients. Fenestration was per-

164
165
166
167
168
169
170
171
172
173
174
175
176
177
178
179
180
181
182
183
184

Table 2. Preoperative Hemodynamic and Echocardiograph Data from Total Cavopulmonary Connection Completion and Total Cavopulmonary Connection Conversion Patients

Variable	TCPC-Conv (n = 22)	TCPC-Comp (n = 8)
Mean VEDP (mm Hg)	8.5 ± 1.9	9.5 ± 1.4
EF <0.50 (n patients)	2	
Mean PAP (mm Hg)	12.2 ± 2.2	13 ± 1.5
Mean PVR (Wood units/m ²)	1.8 ± 0.7	1.9 ± 0.6
Atrioventricular valve regurgitation		
None	15	7
Mild	4	1
Moderate	3	
Nakata index (<200) (n patients)	1	
PLE (n patients)		1

EF = ejection fraction; PAP = pulmonary-artery pressure; PLE = protein-losing enteropathy; PVR = pulmonary vascular resistance; TCPC = total cavopulmonary connection; TCPC-Comp = TCPC completion; TCPC-Conv = TCPC conversion; VEDP = ventricular end-diastolic pressure.

Table 3. Associated Procedures During Total Cavopulmonary Connection Completion and Total Cavopulmonary Connection Conversion

Variable	Number of Procedures
TCPC completion	
MBTS ligation	7
Pulmonary outflow (stenosed or banded) suppression	15
Waterston shunt suppression	4
Atrial septectomy	2
Ascending-aorta replacement	1
Damus-Kaye-Stansel anastomosis	1
Pulmonary artery angioplasty	2
TCPC conversion	
Arrhythmia surgery (right-side)	2
Arrhythmia surgery (left-side)	1
Atrial thrombectomy	3
Atrial septectomy	2
Tricuspid-valve patch take-down	1

MBTS = modified Blalock-Taussig shunt; TCPC = total cavopulmonary.

formed in 16 patients. Sixteen of 30 patients had surgery after January 2006.

There were 3 early and 1 late operative deaths, all in patients who had surgery before January 2006. The overall survival rate for TCPC was 90%, 90%, and 86.7% at 1, 3, and 5 years, respectively, with a significant difference between TCPC-comp and TCPC-conv (Fig 1).

Total Cavopulmonary Connection Completion

Indications for surgery were increased cyanosis (12 of 22 patients), decreased exercise capacity (6 of 22 patients), and new onset of arrhythmia (4 of 22 patients). Mean interval between final interim palliation (Table 4) and completion was 7.3 ± 3.4 years.

There was 1 early death in a patient with borderline preoperative pulmonary artery pressure (mean, 18 mm Hg) and ventricular end-diastolic pressure (mean, 11 mm

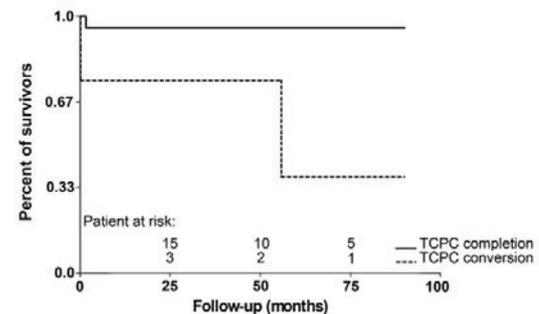


Fig 1. Survival rates in patients undergoing total cavopulmonary connection (TCPC) completion conversion (log-rank test, $p < 0.01$).

125
126
127
128
129
130
131
132
133
134
135
136
137
138
139
140
141
142
143
144
145
146
147
148
149
150
151
152
153
154
155
156
157
158
159
160
161
162
163
164
165
166
167
168
169
170
171
172
173
174
175
176
177
178
179
180
181
182
183
184

Table 4. Last Interim Palliation Before Completion in the Total Cavopulmonary Connection Completion Group and Original Atrial-Pulmonary Connection Before Conversion in the Total Cavopulmonary Connection Conversion Group

Procedure	Number of Patients
TCPC-comp (n = 22)	
BCPS + PAB	7
BCPS + AntAPBF	4
BCPS + left or right MBTS	3
BCPS + WS	3
BCPS + left or right MBTS + AntAPBF	2
BCPS + left MBTS + WS	1
BilBCPS + AntAPBF	1
BilBCPS + right MBTS + AntAPBF	1
TCPC-conv (n = 8)	
Atriopulmonary connection	3
Atriopulmonary connection ^b	2
Fontan (Kreutzer)	2
Glenn ^a + atriopulmonary connection	1

^a Original Glenn between superior vena cava and right pulmonary artery. ^b Atriopulmonary connection with homograft interposition between right atrial appendage and pulmonary artery.

AntAPBF = anterograde additional pulmonary blood flow through stenosed pulmonary artery; BCPS = bidirectional cavopulmonary shunt; BilBCPS = bilateral bidirectional cavopulmonary shunt; MBTS = modified Blalock-Taussig shunt; PAB = pulmonary artery banding; TCPC = total cavopulmonary connection; TCPC-comp = TCPC completion; TCPC-conv = TCPC conversion; WS = Waterston shunt.

Hg). The patient exhibited a low cardiac-output state postoperatively and underwent TCPC fenestration 6 hours later. The hemodynamic state improved, and he was extubated 7 days later, but he died of severe pulmonary sepsis 42 days postoperatively.

Total Cavopulmonary Connection Conversion

Indications for surgery were decreased exercise capacity associated with giant atria (4 of 8 patients), arrhythmia (1 of 8 patients), and arrhythmia associated with thrombi located in the giant atria with decreased exercise capacity (3 of 8 patients). Mean interval between the initial Fontan operation (Table 4) and conversion was 19.4 ± 5.7 years.

There were 2 early deaths at 2 days postoperatively, which were related to low cardiac output. Preoperative hemodynamic and echocardiograph data were within normal ranges, but these 2 patients had paroxysmal atrial flutter. These patients were placed on postoperative extracorporeal life support but died of multiorgan failure. These 2 patients underwent ACC and ECCH, and the extracardiac conduit was not fenestrated.

There was 1 late death at 56 months postoperatively. This patient experienced protein-losing enteropathy and paroxysmal atrial fibrillation preoperatively with normal hemodynamic and echocardiographic data. This arrhythmia was treated during surgery with a left Cox-maze. The postoperative period was uneventful, but the patient experienced permanent atrial fibrillation at 1 year postoperatively; protein-losing enteropathy became im-

proved postoperatively (2 years), but then progressively deteriorated. This patient refused to be placed on a waiting list for a heart transplant and suddenly died of septic shock.

Early Morbidity

Median duration of mechanical ventilation was 6 hours (range, 1 to 168 hours); mean duration of stay in intensive care was 6 ± 2 days, and mean duration of hospitalization among survivors was 21 ± 4 days. Mean duration of pleural effusion was 6 ± 2 days in fenestrated TCPC patients compared with 9 ± 2.5 days in TCPC patients without fenestration ($p = 0.02$).

Late Morbidity

No patient required reoperation and no patient was listed for orthotopic heart transplantation. No patient experienced a stroke or a thromboembolic event.

Late Morbidity: Arrhythmias in the Total Cavopulmonary Connection Completion Group

All patients with supraventricular arrhythmia in the TCPC-comp group (Table 1) were preoperatively treated in the catheterization laboratory with no recurrence during the follow-up period. One patient preoperatively treated for paroxysmal atrial fibrillation underwent epigastric pacemaker implantation for sinus-node dysfunction at 2 years postoperatively. One patient with a preoperative sinus rhythm and another with a preoperative first-degree atrioventricular nodal block underwent epigastric pacemaker implantation at 8 months and 1 year postoperatively, respectively.

One patient, at 4 months postoperatively, had an episode of new-onset paroxysmal atrial fibrillation; this arrhythmia was treated with antiarrhythmic medication and cardioversion with no recurrence.

Late Morbidity: Arrhythmias in the Total Cavopulmonary Connection Conversion Group

The only TCPC-conv patient treated preoperatively in the catheterization laboratory for paroxysmal atrial flutter was free of arrhythmia postoperatively. Two patients with preoperative paroxysmal atrial flutter and atrial thrombi underwent a surgical right-side maze procedure and had postoperative sinus rhythms, but they died in the early postoperative period. One patient underwent a left-side Cox-maze procedure for paroxysmal atrial fibrillation and retained sinus rhythm for 1 year; he was then placed on long-term antiarrhythmic medication owing to permanent atrial fibrillation.

One patient with a preoperative first-degree atrioventricular nodal block underwent epigastric pacemaker implantation at 2 months postoperatively. Sensing characteristics and the pacing threshold of the epicardial pacing leads were similar when they were implanted and when they were used at pacemaker implantation.

Risk Factors

No risk factor for late death was identified. Risk factors for early mortality were arrhythmia ($p = 0.02$), ACC ($p =$

0.054), and ECCH ($p = 0.03$). Risk factors for overall mortality were TCPC-conv ($p = 0.047$), absence of fenestration ($p = 0.036$), surgery before January 2006 ($p = 0.036$), ACC ($p = 0.018$), ECCH ($p = 0.008$), and arrhythmia ($p = 0.005$).

Functional Status

Median systemic oxygen saturation was 93% (range, 88% to 99%) at discharge and was 94% (range, 89% to 98%) at the last visit. Fenestrations were closed by intervention in 5 patients, were insignificant in 6 patients, and closed spontaneously in 5 patients. At the last echocardiogram report, no patient had more than grade I atrioventricular valve regurgitation, and the ventricular ejection fraction was greater than 0.50 in all patients.

At final follow-up, NYHA functional class had improved: preoperatively, 17 patients were in class II and 12 patients were in class III versus 18 patients in class I and 9 patients in class II postoperatively ($p < 0.001$).

Comment

Fontan surgery is usually performed in children, and adult patients undergoing this procedure are exceptions. Choussat and colleagues [4] originally listed "ten anatomic and physiologic commandments" and suggested that this procedure was best performed on children between the ages of 4 and 15 years. Consequently, the results and outcomes are from Fontan series primarily comprising pediatric patients and only a few adults. Two large series with various forms of atrial-pulmonary connection have been realized in heterogeneous patients (variable age with some adults): in this series, there was a decline in late survival in adults older than 30 years compared with nonadult patients [12, 13]; however, others have found that older age at surgery was not a risk factor for higher late mortality [14, 15]. Two studies have focused on adult Fontan surgery with the majority having an atrial-pulmonary connection [10, 16]: they found that survival varied from 81% [10] to 72% [16] at 10 years, and was 67% [16] at 15 years.

Currently, the ideal surgical program for Fontan circulation is a first stage that is generally performed with a BCPS [17], and all APBF are suppressed. Then a TCPC [2, 3] is constructed as a second stage between the ages of 2 and 6 years; this strategy dramatically improves early and late survival to more than 94% at 15 years [5]. Before these recently published good long-term TCPC results, outcomes for patients with "classic, atrial-pulmonary connection" Fontan were disturbing: the Fontan procedure was palliative [1] with progressive failure of the Fontan circulation. Furthermore, Gentles and associates [6] found that being younger than 4 years was associated with increased risk of early mortality. Thus, delaying Fontan surgery was logical. Performing a BCPS with APBF, either antegrade [18] through a stenotic or a banded native pulmonary artery, or retrograde through a systemic aorto-pulmonary shunt, is a controversial approach [19]. However, this approach may offer long-term palliation [18]: thus, we applied this strategy, in a case-

by-case approach, to delay the deleterious consequences of the Fontan circulation.

Early and midterm results were good in the TCPC-comp group. Overall mortality (<5%) was in accordance with recent previous reports of TCPC in adults [7-9]. However, our results are poor for the TCPC-conv group, with 2 early and 1 late deaths. In contrast, excellent results (early mortality <1%) for TCPC-conv have been reported in centers that are experienced in these procedures [11]. This could suggest poorer surgical management in our group with unnecessary prolonged ACC and unnecessary ECCH; a surgical learning curve is understandable with this extensive and difficult procedure. Four adults underwent TCPC-conv after January 2006, with no mortality.

Preoperative radiofrequency treatment in the catheterization laboratory was an efficient strategy in our series, but was limited by preoperative atrial thrombi. The use of this strategy could avoid ACC and hence could facilitate surgery. Sinus-node dysfunction that occurred late after Fontan surgery warranted routine insertion of permanent epicardial pacing leads [20]; our strategy of permanent epicardial-lead insertion avoided a challenging and hazardous redo sternotomy for a pacemaker and epicardial-lead implantation in 4 patients.

At final follow-up, NYHA status had improved in most TCPC patients within our study, as already described [7-9].

Long-term results are yet unknown. Two studies (patients with atrial-pulmonary connection realized at adult age) found that functional class, systolic ventricular function, atrioventricular valve regurgitation, and arrhythmia deteriorated at 5 years or longer after surgery [10, 16]. We hope that with the systematic use of an extracardiac conduit, the incidence of late atrial arrhythmias will be reduced. In our series, new-onset postoperative arrhythmia was rare at midterm. Total cavopulmonary connection decreased the occurrence of postoperative arrhythmia compared with atrial-pulmonary connection in a series of children [5]. Furthermore, extracardiac graft reconstruction necessitated fewer atrial suture lines than a lateral tunnel approach; consequently, the propensity toward arrhythmia could be reduced using an extracardiac conduit in adult patient [9].

Classic risk factors for mortality after Fontan surgery are well defined [6]. Like other teams [7, 10], we failed to identify any of these classic risk factors after TCPC performed in adult patients. In our series, ACC and ECCH were identified as risk factors for early and overall mortality. Myocardial dysfunction and low cardiac output states were clearly found in 2 early TCPC-conv deaths. This result corroborates other studies in which Fontan surgery was performed without ACC and even without ECCH [21] to avoid myocardial dysfunction and inflammatory damage. Absence of fenestration was a risk factor for overall mortality. Benefits of baffle fenestration include improved ventricular preload and increased cardiac output. Secondary deleterious effects of acute cyanosis were avoided in our adult patients, by using a calibrated conduit to fenestrate the TCPC. Total cavopul-

305 monary connection fenestration decreased the duration
306 of pleural effusion in our series, as already described [22].

307 The date of surgery was associated with overall mortality:
308 no deaths after January 2006 compared with 3 early
309 and 1 late deaths before January 2006. The date of surgery
310 probably encompasses the combined effect of several
311 evolutionary treatment strategies, such as ACC and
312 ECCH avoidance after January 2006 and systematic
313 fenestration after January 2006.

314 Preoperative arrhythmia was identified as the main
315 risk factor for early and overall mortality. All 4 deaths
316 (early and late) had preoperative arrhythmia. The 3
317 TCPC-conv deaths occurred in older patients (28, 30, 32
318 years) with giant atria containing old thrombi, and with
319 preoperative paroxysmal arrhythmia. Particularly in conversion
320 cases, arrhythmia could be a critical factor in the
321 chain of events leading to a failed Fontan circulation, but
322 this hypothesis is not confirmed by other studies [11].

323 This study has several limitations inherent to any
324 retrospective study, which limits data collection to variables
325 available in medical records. The study group was
326 small, and adverse events (mortality) were rare; therefore,
327 statistical results must be interpreted with caution,
328 and potential bias may have been introduced. There was
329 selection bias for TCPC-comp and TCPC-conv patients
330 as they were required to reach the age of 16 years for
331 inclusion in the study. Patients with interim BCPS and
332 APBF were regularly followed, and underwent TCPC-
333 comp when cyanosis increased (<85%), when there was
334 decreased exercise capacity, or when the patient experienced
335 a new-onset arrhythmia. Patients who have reached
336 adulthood with this interim palliation may represent
337 those with the best balance between systemic and
338 pulmonary blood flows. So bias in patient selection
339 perhaps has much to do with the outcomes presented for
340 TCPC-comp patients.

341 In conclusion, adults with a single ventricle and prior
342 palliation, who present for Fontan completion, are far
343 from the ideal and current strategy used to establish a
344 Fontan circulation. This study demonstrates that the
345 early to midterm results for TCPC-comp performed in
346 adult patients are excellent and their functional status
347 was greatly improved. However, a follow-up examination
348 is necessary to assess the long-lasting benefits of TCPC-
349 comp procedures performed in adult patients. In contrast,
350 results are still disturbing for TCPC-conv in adult
351 patients. An operative management strategy that avoids
352 ACC and ECCH, but systematically uses fenestration,
353 could improve results.

354 References

- 355
356
357 1. Fontan F, Baudet E. Surgical repair of tricuspid atresia.
358 *Thorax* 1971;26:240-8.
359 2. de Leval MR, Kilner P, Gewillig M, Bull C. Total cavopul-
360 monary connection: a logical alternative to atriopulmonary

305 connection for complex Fontan operations. Experimental
306 studies and early clinical experience. *J Thorac Cardiovasc*
307 *Surg* 1988;96:682-95.

- 308 3. Marcelletti C, Corno A, Giannico S, Marino B. Inferior vena
309 cava-pulmonary artery extracardiac conduit. A new form of
310 right heart bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1990;100:228-32.
311 4. Choussat A, Fontan F, Bessee P, Vallot F, Chauve A, Bricaud
312 H. Selection criteria for Fontan's procedure. In: Anderson
313 RH, Shinebourne EA, eds. *Pediatric cardiology*. Edinburgh:
314 Churchill Livingstone, 1978: 559-66.
315 5. d'Udekem Y, Iyengar AJ, Cochrane AD, et al. The Fontan
316 procedure: contemporary techniques have improved long-
317 term outcomes. *Circulation* 2007;116(11 Suppl):I-157-64.
318 6. Gentles TL, Mayer JE Jr, Gauvreau K, et al. Fontan operation in
319 five hundred consecutive patients: factors influencing early
320 and late outcome. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997;114:376-91.
321 7. Fujii Y, Sano S, Kotani Y, et al. Midterm to long-term
322 outcome of total cavopulmonary connection in high-risk
323 adult candidates. *Ann Thorac Surg* 2009;87:562-70.
324 8. Mott AR, Feltes TF, McKenzie ED, et al. Improved early
325 results with the Fontan operation in adults with functional
326 single ventricle. *Ann Thorac Surg* 2004;77:1334-40.
327 9. Ovroutski S, Alexi-Meskishvili V, Ewert P, Nürnberg JH,
328 Hetzer R, Lange PE. Early and medium-term results after
329 modified Fontan operation in adults. *Eur J Cardiothorac*
330 *Surg* 2003;23:311-6.
331 10. Gates RN, Laks H, Drinkwater DC Jr, et al. The Fontan
332 procedure in adults. *Ann Thorac Surg* 1997;63:1085-90.
333 11. Mavroudis C, Deal BJ, Backer CL, et al. J. Maxwell Cham-
334 berlain Memorial Paper for congenital heart surgery. 111
335 Fontan conversions with arrhythmia surgery: surgical les-
336 sons and outcomes. *Ann Thorac Surg* 2007;84:1457-66.
337 12. Fontan F, Kirklín JW, Fernandez G, et al. Outcome after a
338 "perfect" Fontan operation. *Circulation* 1990;81:1520-36.
339 13. Burkhardt HM, Dearani JA, Mair DD, et al. The modified
340 Fontan procedure: early and late results in 132 adult pa-
341 tients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;125:1252-9.
342 14. Driscoll DJ, Offord KP, Feldt RH, Schaff HV, Puga FJ,
343 Danielson GK. Five- to fifteen-year follow-up after Fontan
344 operation. *Circulation* 1992;85:469-96.
345 15. Humes RA, Mair DD, Porter CB, Puga FJ, Schaff HV, Dan-
346 ielson GK. Results of the modified Fontan operation in
347 adults. *Am J Cardiol* 1988;61:602-4.
348 16. Veldtman GR, Nishimoto A, Siu S, et al. The Fontan proce-
349 dure in adults. *Heart* 2001;86:330-5.
350 17. Bridges ND, Jonas RA, Mayer JE, Flanagan MF, Keane JF,
351 Castafieda AR. Bidirectional cavopulmonary anastomosis as
352 interim palliation for high-risk Fontan candidates: early
353 results. *Circulation* 1990;82(5 Suppl):IV-170-6.
354 18. Calvaruso DF, Rubino A, Ocello S, et al. Bidirectional Glenn
355 and antegrade pulmonary blood flow: temporary or defini-
356 tive palliation? *Ann Thorac Surg* 2008;85:1389-96.
357 19. Cleuziou J, Schreiber C, Cornelsen JK, Hörer J, Eicken A,
358 Lange R. Bidirectional cavopulmonary connection without
359 additional pulmonary blood flow in patients below the age
360 of 6 months. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008;34:556-62.
361 20. Cohen MI, Wernovsky G, Vetter VL, et al. Sinus node
362 dysfunction after a systematically staged Fontan procedure.
363 *Circulation* 1998;98(19 Suppl):II-352-9.
364 21. Petrossian E, Reddy VM, Collins KK, et al. The extracardiac
365 conduit Fontan operation using minimal approach extracor-
366 poreal circulation: early and midterm outcomes. *J Thorac*
367 *Cardiovasc Surg* 2006;132:1054-63.
368 22. Lemler MS, Scott WA, Leonard SR, Stromberg D, Ramaciotti
369 C. Fenestration improves clinical outcome of the Fontan
370 procedure: a prospective, randomized study. *Circulation*
371 2002;105:207-12.

365
366
367
368
369
370
371
372
373
374
375
376
377
378
379
380
381
382
383
384
385
386
387
388
389
390
391
392
393
394
395
396
397
398
399
400
401
402
403
404
405
406
407
408
409
410
411
412
413
414
415
416
417
418
419
420
421
422
423
424

DISCUSSION

DR CARL LEWIS BACKER (Chicago, IL): I think you have really presented two separate papers. One paper is on the primary Fontan procedure in the adult population. Your results for this are quite good and I congratulate you. You are leading the way here and in fact we should not be shying away from these ill patients.

Your other "paper" is on your results with the Fontan conversion. Here I would hesitate to indict the Fontan conversion operation based on a sample of only 8 patients. In our series at Children's Memorial Hospital, Chicago, we now have 135 Fontan conversions with only 2 operative deaths. For properly selected patients with proper management of their arrhythmia surgery during the operation the results are really quite good. Other series such as Dr Dearani's at the Mayo Clinic and Dr Fraser's at Texas Children's have also reported very good results with the Fontan conversion in fairly large numbers.

I would not agree with your conclusion that the Fontan conversion is a "bad" operation because in properly selected patients, it is a very good one.

I would also make the comment that your patient with PLE (protein-losing enteropathy) who then went 5 years after Fontan conversion is probably in some ways a success story. That patient could easily have died sooner than 5 years given the natural history of PLE.

The question I have for you is, what was your arrhythmia management strategy for both the adult patients and the Fontan conversion patients during the operation? Thank you.

DR ROUBERTIE: Thank you for your question.

We are aware of the excellent results for Fontan conversion from your center and have learned from your experience regarding surgical strategies. It is true that the results from our series for Fontan conversion were poor, at least for the first 4 surgical patients. We also agree that these results are probably linked to imprecise selection of patients or to a suboptimal surgical strategy (long aortic cross-clamp time or unnecessary aortic cross-clamp).

Concerning the arrhythmia strategy: all patients with preoperative supraventricular arrhythmia were mapped; they were treated in the catheterization room with radiofrequency ablation

if the atria were free of thrombi. Atria with thrombi were a contraindication for radiofrequency ablation in the catheterization lab. Surgery for arrhythmia associated to total cavopulmonary connection was performed when preoperative arrhythmia ablation was contraindicated. Surgery for arrhythmia followed your method of ablation. A cryoablation lesion with a right-sided maze procedure was performed to treat right-sided reentry tachycardia. A left-sided Cox-maze III procedure was performed to treat paroxysmal atrial fibrillation.

DR TARA B. KARAMLOU (Seattle, WA): This may be a bit of a digression; regarding the placement of epicardial leads at the time of the Fontan or conversion, have you run into any difficulty, then, obtaining MRIs (magnetic resonance images) in those patients? It is a useful modality for studying these patients long-term, but our radiologists have expressed some concerns.

Can you just describe a little bit what type of leads you use, and if you have run into similar difficulty, what alternate imaging are you using in lieu of the MRs?

DR ROUBERTIE: Bipolar steroid-eluting pacing leads were the most often used and were placed on the atria and ventricle.

Cardiovascular magnetic resonance (CMR) has gained widespread acceptance to evaluate pre[operative] and postoperative congenital heart disease and can provide accurate anatomical and functional details of surgical Fontan patients.

The current risk of heating leads is the major problem that undermines CMR safety: the tissue may be harmed, and high pacing thresholds may also be provoked by thermal injury. Consequently, in the postoperative period, diagnostic tools are limited to echocardiography and CT (computed tomography) scans.

Of note, 4 of our patients underwent an easy pacemaker implantation in the postoperative period, which avoided a risky redo sternotomy; thus, routine insertion of permanent epicardial pacing leads was justified.

At present, "CMR-compatible" endocardial pacing leads are available: we now await the development of similar "CMR-safe" epicardial pacing leads.

365
366
367
368
369
370
371
372
373
374
375
376
377
378
379
380
381
382
383
384
385
386
387
388
389
390
391
392
393
394
395
396
397
398
399
400
401
402
403
404
405
406
407
408
409
410
411
412
413
414
415
416
417
418
419
420
421
422
423
424

□ 3^{ème} Publication

Intérêt de la technique de réparation péricardique dans la correction des retours veineux pulmonaires anormaux totaux associés avec un isomérisme droit

Pour compléter la description clinique, il était intéressant dans ce travail de Thèse de signaler que les cavo-bipulmonaires et les bicavo-bipulmonaires ne sont pas seulement indiquées que pour la prise en charge des ventricules uniques ou des formes apparentées. Elles peuvent également concerner des cardiopathies congénitales de type biventriculaires au départ, et du fait d'évolution ou de complications ultérieures, nécessiter la dérivation d'une ou de la totalité du sang veineux cave afin de « décharger » un ventricule droit défaillant. Ainsi, dans un travail commun que nous avons réalisé avec l'équipe du Dr Naoki Yoshimura à Kobe au Japon, nous avons décrit une petite série d'enfants avec un retour pulmonaire anormal total associé à un isomérisme droit, association qui est connue comme facteur de risque d'obstruction veineuse pulmonaire secondaire. Le but de notre travail était d'évaluer l'intérêt de la technique utilisant une plastie du péricarde autologue pédiculé de l'enfant. Depuis novembre 2007, 5 patients, incluant trois nouveaux nés ont bénéficié de cette technique de plastie péricardique, trois d'emblée et deux secondairement après une obstruction veineuse pulmonaire. Sous hypothermie circulatoire, avec ou sans arrêt circulatoire, les veines pulmonaires étaient incisées le plus loin possible. La paroi atriale était partiellement résequée puis suturée sur le péricarde autour des veines. Il n'y a eu aucune récurrence de l'obstruction veineuse, et nous n'avons déploré aucun décès tardif. En revanche, deux patients ont eu besoin d'une cavo-bipulmonaire et un autre d'une totalisation de Fontan. Lors de ces procédures, la bonne perméabilité du collecteur a été attestée. Cette technique avec le péricarde peut non seulement être utile en cas de sténoses secondaires des veines pulmonaires mais également en primo intention lors de la prise en charge d'un RVPAT associé à un isomérisme droit.

Ce travail a fait l'objet d'une publication :

Yoshimura N, Oshima Y, **Henaine R**, Matsuhisa H Sutureless pericardial repair of total anomalous pulmonary venous connection in patients with right atrial isomerism. **Interact Cardiovasc Thorac Surg.** 2010 May;10(5):675-8.

Et d'une présentation orale dans un congrès par le Dr Naoki Yoshimura, chirurgien cardiaque pédiatrique à Kobé (Japon), au **5th World Congress of Pediatric Cardiology and Cardiac Surgery, Cairns, Australia, June 21–26, 2009.**

Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery

Sutureless pericardial repair of total anomalous pulmonary venous connection in patients with right atrial isomerism

Naoki Yoshimura, Yoshihiro Oshima, Roland Henaine and Hironori Matsuhisa
Interact CardioVasc Thorac Surg 2010;10:675-678; originally published online Feb 23, 2010;

DOI: 10.1510/icvts.2009.221440

The online version of this article, along with updated information and services, is located on the World Wide Web at:

<http://icvts.ctsnetjournals.org/cgi/content/full/10/5/675>

Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery is the official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery (EACTS) and the European Society for Cardiovascular Surgery (ESCVS). Copyright © 2010 by European Association for Cardio-thoracic Surgery. Print ISSN: 1569-9293.

Work in progress report - Congenital Sutureless pericardial repair of total anomalous pulmonary venous connection in patients with right atrial isomerism[☆]

Naoki Yoshimura^{a,*}, Yoshihiro Oshima^b, Roland Henaine^c, Hironori Matsuhisa^b

^aFirst Department of Surgery, University of Toyama, Graduate School of Medicine, 2630 Sugitani, 930-0194, Toyama, Japan

^bDepartment of Cardiovascular Surgery, Kobe Children's Hospital, Kobe, Japan

^cDepartment of Cardiovascular Surgery and Cardiac Transplantation, Hôpital Cardiovasculaire et pneumologique Louis Pradel, Lyon, France

Received 10 September 2009; received in revised form 1 February 2010; accepted 3 February 2010

Abstract

Surgical repair of total anomalous pulmonary venous connection (TAPVC) in patients with right atrial isomerism is associated with a significant risk of recurrent pulmonary venous obstruction (PVO). We evaluate the effect of sutureless repair to reduce the risk of recurrent PVO. Since November 2007, five patients, including three neonates, with right atrial isomerism underwent sutureless repair of TAPVC. The sutureless repair was used in three neonates as an initial procedure and in two infants as a procedure for postrepair PVO. Under deep hypothermic circulatory arrest or low flow cardiopulmonary bypass, pulmonary vein (PV) was incised as long as possible. The atrial wall was partially resected and anastomosed to the pericardial wall around the incised PV. There were no early deaths. No patients showed recurrence of PVO. There was one late death. Two patients underwent a bidirectional Glenn shunt after the sutureless repair. The pulmonary venous confluence was confirmed to be left open at the time of the Glenn surgery. The sutureless technique may be useful not only for postrepair PVO but also for non-operated TAPVC in neonates with right atrial isomerism.

© 2010 Published by European Association for Cardio-Thoracic Surgery. All rights reserved.

Keywords: Right atrial isomerism; Total anomalous pulmonary venous connection; Sutureless pericardial repair

1. Introduction

Despite improvements in the treatment of complex congenital heart disease, right atrial isomerism associated with total anomalous pulmonary venous connection (TAPVC) has remained a clinical challenge [1–3]. Surgical mortality following palliative procedures is still high. More than half of the patients who needed neonatal repair due to the presence of a pulmonary venous obstruction (PVO) died within a few months [2, 3]. Repair of TAPVC in patients with right atrial isomerism is associated with a significant risk of recurrent PVO, which makes it difficult to achieve right heart bypass operation. The prevention of this problem remains elusive. This article describes a sutureless pericardial repair of TAPVC in patients with right atrial isomerism.

2. Patients and methods

2.1. Patients

A sutureless technique was indicated in neonates with right atrial isomerism or patients who suffered from post-repair PVO. Since November 2007, five patients including three neonates with right atrial isomerism underwent sutureless pericardial repair of TAPVC at Toyama University Hospital (Table 1). The parents of the patients gave written informed consent before the operation. The anatomical subtypes of TAPVC included supracardiac type in three patients and infracardiac type in two patients. The sutureless repair was used in three neonates as an initial procedure and in two infants as a procedure for postrepair PVO. Three neonates demonstrated symptoms consistent with PVO, including pulmonary congestion and tachypnea. One patient required preoperative mechanical ventilation. These neonates underwent primary sutureless repair of TAPVC as a matter of urgency. Age at operation ranged from seven to 19 days and body weight ranged from 1.9 to 2.7 kg. One patient underwent pulmonary artery banding and another patient underwent a commissurotomy of the pulmonary valve at the time of the repair of TAPVC.

Another two infants underwent a standard anastomosis between the pulmonary venous confluence and common atrium at the age of one and seven months, respectively. One patient showed right side branch PVO and pulmonary hypertension at the age of six months. This patient underwent a sutureless repair to release the right side branch PVO at the age of seven months. Another patient showed right side branch PVO at 23 months of age. At the age of 26 months, this patient successfully underwent a Fontan-type operation without the repair of PVO. However, protein losing enteropathy developed six months after the Fontan-type operation. This patient underwent a sutureless repair

Another two infants underwent a standard anastomosis between the pulmonary venous confluence and common atrium at the age of one and seven months, respectively. One patient showed right side branch PVO and pulmonary hypertension at the age of six months. This patient underwent a sutureless repair to release the right side branch PVO at the age of seven months. Another patient showed right side branch PVO at 23 months of age. At the age of 26 months, this patient successfully underwent a Fontan-type operation without the repair of PVO. However, protein losing enteropathy developed six months after the Fontan-type operation. This patient underwent a sutureless repair

[☆] Presented at the 5th World Congress of Pediatric Cardiology and Cardiac Surgery, Cairns, Australia, June 21–26, 2009.

*Corresponding author. Tel.: +81-76-434-7330; fax: +81-76-434-5032.
E-mail address: ynaoki@med.u-toyama.ac.jp (N. Yoshimura).

© 2010 Published by European Association for Cardio-Thoracic Surgery

Table 1
Patient clinical characteristics

	Case 1	Case 2	Case 3	Case 4	Case 5
Age	12 days	19 days	2 years	7 months	7 days
Body weight (kg)	1.9	2.5	9.5	6.4	2.7
Type of TAPVC	Supracardiac	Infracardiac	Supracardiac	Supracardiac	Infracardiac
Indications	Primary	Primary	Branch PVO after Fontan	Branch PVO after TAPVC repair	Primary
Follow-up (months)	21	21	18	18	3
Echocardiography (m/s)	1.5	1.1	1.4	1.1	1.5
(Flow acceleration)	PVO (-)	PVO (-)	PVO (-)	PVO (-)	PVO (-)
Results	Alive BDG (1 year)	Alive	Alive	Alive BDG (11 months)	Late death

TAPVC, total anomalous pulmonary venous connection; PVO, pulmonary venous obstruction; BDG, bidirectional Glenn shunt.

to release the right side branch PVO at the age of 31 months.

Follow-up was obtained for all five patients. Mean duration of follow-up after sutureless repair was 16.2 ± 7.5 (range: 3–21) months.

2.2. Surgical technique for sutureless repair of TAPVC

Patients were placed on cardiopulmonary bypass. The superior and inferior caval veins were not dissected. Core cooling was continued until a rectal temperature of 23 °C was obtained. The aorta was cross-clamped and myocardial protection was achieved with cold blood cardioplegia [4, 5]. In the three neonates, the apex of the heart was elevated to facilitate exposure of the vertical pulmonary venous confluence located in the posterior mediastinum. The pulmonary venous confluence was dissected minimally. Posterior mediastinal pleura and the dilated pulmonary vein (PV) due to PVO were opened simultaneously with a fine surgical knife. Under hypothermic circulatory arrest or low flow cardiopulmonary bypass, incision of the pulmonary venous confluence was enlarged as long as possible. Effluent blood from the PV was blown out with a carbon dioxide blower. The incised pulmonary venous wall was left open with the aid of two or three 7-0 polypropylene stay sutures (Fig. 1). The atrial wall was partially resected and anasto-

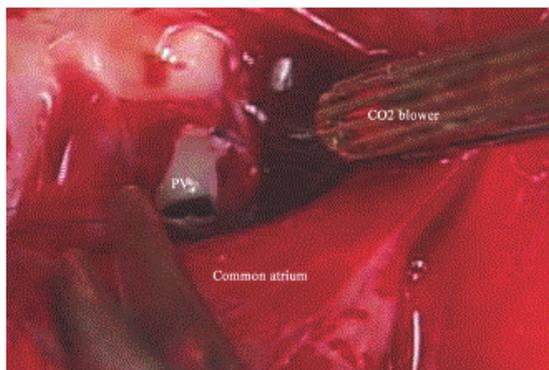


Fig. 1. Effluent blood from the pulmonary vein was blown out with a carbon dioxide blower. The incised pulmonary venous wall was left open with the aid of two or three 7-0 polypropylene stay sutures. PV, pulmonary vein; CO₂, carbon dioxide.

mosed to the posterior mediastinal pleura that surrounded the PV with a fine 7-0 polypropylene running suture. This suture line was placed on the pericardium, away from the pulmonary venous ostium (Fig. 2). Then cardiopulmonary bypass was re-established, and rewarming was done. When the rectal temperature reached 35.5 °C, the patients were weaned from cardiopulmonary bypass. Thereafter, delayed sternal closure was performed in neonates to avoid the compression by the edematous mediastinal tissue.

3. Results

3.1. Primary sutureless repair in neonates

There were no early deaths after the initial operation. No patients suffered from neurological complications. PVO was successfully released in all patients. Intraoperative massive bleeding into the left pleural cavity occurred in one patient. Cardiopulmonary bypass was re-established, the heart and the left sided pericardium were retracted toward the midline, exposing the anterior aspect of the pulmonary hilum. Massive bleeding from the incised left inferior PV was found and was repaired successfully with a fine 7-0 polypropylene running suture. This patient suffered from right sided chylothorax and underwent the ligation of the thoracic duct one month after the first operation. Although

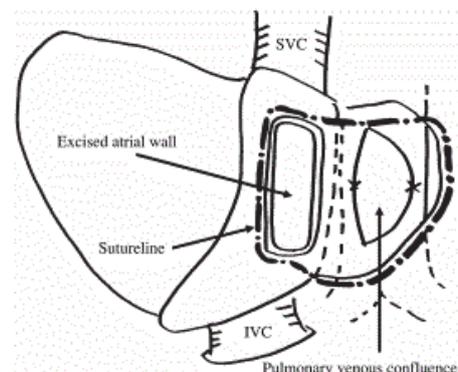


Fig. 2. Operative schema of primary sutureless repair of TAPVC in neonates. SVC, superior vena cava; IVC, inferior vena cava.

the chylothorax was successfully treated, the patient died from congestive heart failure due to the progression of the common atrioventricular valve insufficiency. The patient underwent valvuloplasty at the age of four months, but did not survive the operation. The pulmonary venous confluence was confirmed to be left open at the time of valvuloplasty. One patient underwent a bilateral bidirectional Glenn (BDG) shunt and common atrioventricular valvuloplasty at the age of 12 months. The pulmonary venous confluence was confirmed to be left open at the time of Glenn surgery (Fig. 3).

Latest Doppler echocardiography showed that no detectable PVO was present in the three patients who underwent primary sutureless repair.

3.2. Sutureless repair for postrepair PVO

Both infants successfully underwent the release of right side branch PVO. One patient showed marked improvement in pulmonary hypertension, and underwent bilateral BDG shunt four months after the sutureless repair. The patient is now doing well and scheduled for a Fontan-type operation. Another patient recovered from protein losing enteropathy after the sutureless repair.

4. Discussion

Patients with right atrial isomerism have poor outcomes because of a complex combination of cardiac anomalies [1, 2]. After becoming discouraged at poor outcomes, some institutes have been tempted to withdraw aggressive treatment from patients with right atrial isomerism and extra-cardiac TAPVC particularly when it is associated with PVO [2]. In such patients, abnormal positioning of the descending aorta and the PVs cause abnormal stacking of structures in the confined space which leads to compression of the PVs between the common atrium and the descending aorta or the spine. We have experienced two infants who suffered from right branch PVO after the repair of TAPVC. Although anastomotic stenosis did not occur, right PVs were compressed between the common atrium and the descending aorta and/or the spine in both cases. One patient showed

pulmonary hypertension before Glenn surgery, and another patient suffered from protein losing enteropathy after a Fontan-type operation. Sutureless pericardial repair solved these difficult problems.

Neonatal repair of TAPVC in patients with right atrial isomerism is associated with a significant risk of recurrent PVO or death, requiring a reoperation for stenosis and pulmonary hypertension [1–3]. The atrial wall of the right atrial isomerism is thick and the pectinate muscles are extensive all round the vestibule [6, 7]. Direct anastomosis between the atrial wall of the right atrial isomerism and the thin-walled pulmonary venous confluence is unreasonable especially during the neonatal period.

The sutureless technique was originally developed for the surgical management of PVO after TAPVC repair [8–10]. The main principle of a sutureless repair is to avoid trauma to the pulmonary venous wall and the endothelium, so as to reduce the risk of subsequent intimal hypertrophy. In addition, distortion of the pulmonary venous structures is prevented by this technique because the atrial wall is sutured to the less pliable posterior mediastinal pleura rather than to the thin pulmonary venous confluence. The prevention of geometric distortion of the suture line reduces local turbulence which may cause anastomotic stenosis [11].

Yun and associates modified the sutureless repair technique as a primary procedure for TAPVC associated with right atrial isomerism [1, 2]. They reported that the sutureless repair could be extended safely to the native PVO conducted into the adhesion-free pericardial cavity. However, the applicability of the sutureless repair to patients without previous cardiac surgery is not established. The efficacy of the primary sutureless technique in the prevention of PVO in patients with right atrial isomerism also remains to be established. Although the extension of the sutureless repair technique to the primary procedure for TAPVC requires adequate evaluation, there is no report of primary sutureless repair for TAPVC in patients with right atrial isomerism being treated in other institutions. We have adopted the sutureless repair technique as a primary procedure for TAPVC in neonates with right atrial isomerism. Since 2007, three neonates with right atrial isomerism underwent primary sutureless repair of TAPVC. All patients survived the first operation. No patient suffered from a recurrence of PVO. It was confirmed that the reported pulmonary venous confluence remained open into the atrial cavity at the time of a second operation in two patients. The primary sutureless repair of TAPVC might have the potential to improve the early and late outcome of patients with right atrial isomerism in terms of the prevention of recurrent PVO.

One patient suffered from massive bleeding into the left pleural cavity in this series. Yun and associates reported four cases in which such bleeding occurred [1]. They reported that the longitudinal division of the PVs into the pulmonary hilum might be associated with the violation of the thin pleura at the junction between the parietal and the visceral pleura overlying the pulmonary hilum in patients without intrapericardial adhesion. An incision of the pulmonary venous confluence should not extend to the portion of each PV.

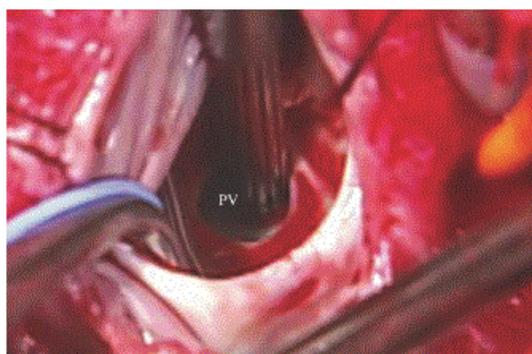


Fig. 3. The pulmonary venous confluence was confirmed to remain open into the atrial cavity at the time of a Glenn operation. PV, pulmonary vein.

5. Conclusion

The sutureless pericardial repair of TAPVC could be performed safely not only for postrepair PVO but also for non-operated neonates with right atrial isomerism. All patients survived the operation and no patient suffered from recurrence of PVO. The sutureless pericardial repair technique is therefore considered to improve the early and late outcome of patients with right atrial isomerism.

References

- [1] Yun TJ, Coles JG, Konstantinov IE, Al-Radi OO, Wald RM, Guerra V, de Oliveira NC, Van Arsdell GS, Williams WG, Smallhorn J, Caldarone CA. Conventional and sutureless techniques for management of the pulmonary veins: evolution of indications from postrepair pulmonary vein stenosis to primary pulmonary vein anomalies. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005;129:167–174.
- [2] Yun TJ, Al-Radi OO, Adata I, Caldarone CA, Coles JG, Williams WG, Smallhorn J, Van Arsdell GS. Contemporary management of right atrial isomerism: effect of evolving therapeutic strategies. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006;131:1108–1113.
- [3] Lodge AJ, Rychik J, Nicolson SC, Ittenbach RF, Spray TL, Gaynor JW. Improving outcomes in functional single ventricle and total anomalous pulmonary venous connection. *Ann Thorac Surg* 2004;78:1688–1695.
- [4] Toyoda Y, Yamaguchi M, Yoshimura N, Oka S, Okita Y. Cardioprotective effects and the mechanisms of terminal warm blood cardioplegia in pediatric cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;125:1242–1251.
- [5] Hasegawa T, Yoshimura N, Oka S, Ootaki Y, Toyoda Y, Yamaguchi M. Evaluation of heart fatty acid-binding protein as a rapid indicator for assessment of myocardial damage in pediatric cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004;127:1697–1702.
- [6] Uemura H, Ho SY, Devine WA, Kilpatrick LL, Anderson RH. Atrial appendages and venoatrial connections in hearts from patients with visceral heterotaxy. *Ann Thorac Surg* 1995;60:561–569.
- [7] Uemura H, Ho SY, Devine WA, Anderson RH. Analysis of visceral heterotaxy according to splenic status, appendage morphology, or both. *Am J Cardiol* 1995;76:846–849.
- [8] Lacour-Gayet F, Zoghbi J, Serraf AE, Belli E, Plot D, Rey C, Marcon F, Brunlaux J, Planche C. Surgical management of progressive pulmonary venous obstruction after repair of total anomalous pulmonary venous connection. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999;117:679–687.
- [9] Najm HK, Caldarone CA, Smallhorn J, Coles JA. A sutureless technique for the relief of pulmonary vein stenosis with the use of in situ pericardium. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998;115:468–470.
- [10] Devaney EJ, Chang AC, Ohye RG, Bove EL. Management of congenital and acquired pulmonary vein stenosis. *Ann Thorac Surg* 2006;81:992–995.
- [11] Buitrago E, Panos AL, Ricci M. Primary repair of infracardiac total anomalous pulmonary venous connection using a modified sutureless technique. *Ann Thorac Surg* 2008;86:320–322.

PARTIE III

**ETUDES CLINIQUES
PROSPECTIVES**

Parallèlement aux études cliniques retrospectives, le besoin de conduire des études prospectives cliniques est grand. Cependant, ces études peuvent comporter des biais dans les paramètres évalués (comme le BNP) ou dans les appareils de mesures qui évaluent certains paramètres, dans les cardiopathies cyanogènes. En effet, il faut éviter d'extrapoler les résultats ou les techniques de mesures qu'on utilise dans les cardiopathies non cyanogènes aux cardiopathies cyanogènes, dues à la physiopathologie spécifique de celles-ci.

Les deux études qui suivent, ainsi que le commentaire sur le BNP, ont été réalisées afin d'affiner des futures études cliniques que nous sommes entrain d'élaborer chez des patients qui vont bénéficier ou qui ont déjà bénéficié d'une procédure type Fontan.

L'importance de ces articles réside dans le fait que, parallèlement au travail expérimental fait essentiellement au laboratoire de chirurgie expérimental à Marie-Lannelongue, une réflexion s'est développée sur la thématique de la cardiopathie cyanogène.

D'une manière générale, les travaux prospectifs réalisés, nous ont permis des approches en cliniques humaines et de prendre la mesure des difficultés du travail expérimental clinique loin du domaine plus « aseptisé » de l'expérimentation animale. En effet, dans cette dernière, les manipulations sont définies à l'avance et le travail se consacre entièrement à celle-ci alors que dans le travail en clinique humaine, en plus de l'objectif expérimental, il reste fondamentalement l'opération chirurgicale avec ses aléas que le patient va bénéficier.

D'une manière plus spécifique, nous voulions, en mettant ces trois publications dans la Thèse, souligner l'importance des appareils de mesures, et des paramètres qu'on évolue dans nos résultats et nos discussions. Ainsi, nous avons démontré dans l'article 4 la supériorité d'une nouvelle technologie de l'oxymétrie de pouls (SpO₂ ng) face à un oxymètre de pouls d'ancienne génération (SpO₂ ag) chez des enfants porteurs d'une cardiopathie cyanogène en réanimation. Dans l'article 5, nous voulions attirer l'attention sur les limites de la mesure du débit cardiaque avec un nouveau système d'impédancemétrie thoracique par rapport aux données du cathéter artériel pulmonaire en postopératoire de chirurgie cardiaque. C'est important, sachant qu'une des évolutions possibles des cardiopathies cyanogènes est la dysfonction ventriculaire gauche et par conséquent dans nos travaux en perspectives (voir en Annexe, perspectives d'avenir) sur la protection myocardique du cœur cyanogène, pouvoir bien évoluer la fonction ventriculaire gauche en plus de l'échographie avant et après la cardioplégie est primordial dans les critères de jugements de la cardioplégie. Et enfin, dans l'article 6 qui est une lettre à l'Editeur, nous voulions justement souligner qu'on ne peut extrapoler n'importe quel paramètre appliqué en générale à la chirurgie cardiaque et l'appliquer aux cardiopathies cyanogènes univentriculaires. En effet, le stress oxydatif pré-existant, ajouté au rôle aggravant de la CEC, perturbent certains paramètres comme la BNP, rendant prudente son interprétation après totalisation de Fontan.

En conclusion, cette partie, bien que d'un premier abord loin du travail expérimental animal de la partie IV, concerne néanmoins les cardiopathies congénitales cyanogènes et a eu une contribution énorme dans la maturation scientifique de notre équipe et dans l'établissement de collaborations scientifiques ayant conduit à élaborer progressivement les futurs axes de recherche sur l'Hypoxie –Réoxygénation Myocardique dans les cardiopathies cyanogènes décrits de manière plus détaillés dans le chapitre « Perspectives d'Avenir ».

□ **4^{ième} publication**

Utilisation clinique d'un oxymètre de pouls de nouvelle génération dans le cadre de la chirurgie cardiaque pédiatrique

Le monitoring de la saturation artérielle en oxygène (SaO_2) par l'oxymètre de pouls (SpO_2) est obligatoire en réanimation. Notre but était de comparer la fiabilité d'une nouvelle technologie de l'oxymétrie de pouls (SpO_2 ng) face à un oxymètre de pouls d'ancienne génération (SpO_2 ag) chez des enfants porteurs d'une cardiopathie cyanogène en réanimation. C'est une étude prospective, monocentrique réalisée à l'hôpital cardiologique de Lyon. Dix patients (de sept jours à 53 mois) étaient étudiés en postopératoire de chirurgie cardiaque. Chaque patient était équipé des deux saturomètres de pouls. SaO_2 , SpO_2 ag et SpO_2 ng étaient déterminées toutes les quatre heures. SaO_2 était déterminée à partir du sang obtenu à l'aide d'un cathéter artériel radial situé du côté des oxymètres de pouls. La précision de SpO_2 ag et SpO_2 ng par rapport à SaO_2 était déterminée d'après la méthode de Bland-Altman. Les données étaient comparées à l'aide d'un test t.

Un total de 136 déterminations de SaO_2 était réalisée. La SaO_2 moyenne était de 76 ± 15 %. SpO_2 ag était significativement différente de SaO_2 , tandis que SpO_2 ng ne différait pas de SaO_2 . Dans 21 cas, la SpO_2 ag n'était pas disponible en raison d'un signal de mauvaise qualité. SpO_2 ng était disponible pour les 136 déterminations. Pour les 115 déterminations restantes, la précision de SpO_2 ng était significativement meilleure que celle de SpO_2 ag. Cette SpO_2 ng est plus fiable et plus précise que SpO_2 ag pour la surveillance de la SaO_2 postopératoire en chirurgie cardiaque pédiatrique, dans le cadre des cardiopathies cyanogènes.

Ce travail a fait l'objet d'une publication :

Cannesson M, **Hénaine R**, Di Filippo S, Neidecker J, Bompard D, Védrinne C, Lehot JJ. [Clinical usefulness of new-generation pulse oximetry in the paediatric cardiac surgery setting. *Ann Fr Anesth Reanim*. 2008 Oct; 27(10):808-12.

Ainsi que d'une présentation à deux congrès, par le Dr Maxime Cannesson, anesthésiste réanimateur, **Maxime Cannesson, MD, PhD**, Associate Professor of Anesthesiology, Director, Clinical Research, Director, Cardiac Anesthesia, Department of Anesthesiology & Perioperative Care, University of California Irvine 101 S City Drive, Orange, CA 92868

1. **49^e Congrès National de la Société française d'anesthésie et de réanimation, 26 au 29 Septembre 2007 - Palais des Congrès, Paris**
2. **American Society of Anesthesiology October 13-17, 2007. San Francisco, CA, USA.**

Article original

Utilisation clinique d'un oxymètre de pouls de nouvelle génération dans le cadre de la chirurgie cardiaque pédiatrique[☆]

Clinical usefulness of new-generation pulse oximetry in the paediatric cardiac surgery setting

M. Cannesson^{a,*}, R. Hénaine^b, S. Di Filippo^c, J. Neidecker^a,
D. Bompard^a, C. Védrinne^a, J.-J. Lehot^a

^a Service d'anesthésie-réanimation, hôpital cardiovasculaire et pneumologique Louis-Pradel, 28, avenue du Doyen-Lépine, 69500 Lyon-Bron, France

^b Service de chirurgie cardiaque congénitale, hôpital cardiovasculaire et pneumologique Louis-Pradel, 28, avenue du Doyen Lépine, 69500 Lyon-Bron, France

^c Service de cardiologie pédiatrique, hôpital cardiovasculaire et pneumologique Louis-Pradel, 28, avenue du Doyen-Lépine, 69500 Lyon-Bron, France

Reçu le 17 janvier 2008 ; accepté le 27 juin 2008

Disponible sur Internet le 4 octobre 2008

Résumé

Objectif. – Le monitoring de la saturation artérielle en oxygène (SaO₂) par l'oxymètre de pouls (SpO₂) est obligatoire en réanimation. Notre but était de comparer la fiabilité d'une nouvelle technologie de l'oxymétrie de pouls (SpO₂ ng) face à un oxymètre de pouls d'ancienne génération (SpO₂ ag) chez des enfants porteurs d'une cardiopathie cyanogène en réanimation.

Type d'étude. – Étude prospective, monocentrique dans un hôpital universitaire spécialisé.

Patients et méthodes. – Dix patients (de sept jours à 53 mois) étaient étudiés en postopératoire de chirurgie cardiaque. Chaque patient était équipé des deux saturomètres de pouls. SaO₂, SpO₂ ag et SpO₂ ng étaient déterminées toutes les quatre heures. SaO₂ était déterminée à partir du sang obtenu à l'aide d'un cathéter artériel radial situé du côté des oxymètres de pouls. La précision de SpO₂ ag et SpO₂ ng par rapport à SaO₂ était déterminée d'après la méthode de Bland-Altman. Les données étaient comparées à l'aide d'un test *t*.

Résultats. – Un total de 136 déterminations de SaO₂ était réalisé. La SaO₂ moyenne était de 76 ± 15 %. SpO₂ ag était significativement différente de SaO₂, tandis que SpO₂ ng ne différait pas de SaO₂. Dans 21 cas, la SpO₂ ag n'était pas disponible en raison d'un signal de mauvaise qualité. SpO₂ ng était disponible pour les 136 déterminations. Pour les 115 déterminations restantes, la précision de SpO₂ ng était significativement meilleure que celle de SpO₂ ag.

Discussion. – SpO₂ ng est plus fiable et plus précise que SpO₂ ag pour la surveillance de la SaO₂ postopératoire en chirurgie cardiaque pédiatrique, dans le cadre des cardiopathies cyanogènes.

© 2008 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Abstract

Objectives. – Arterial oxygen saturation (SaO₂) monitoring using pulse oximeter (SpO₂) is mandatory in the intensive care unit. The aim was to assess bias and precision of new (SpO₂ ng) and old (SpO₂ og) pulse oximeter technologies in the postoperative period following pediatric cardiac surgery in cyanotic children.

Study design. – Prospective, monocentric.

Patients and methods. – Ten patients (7 days to 53 months old) were studied in the postoperative period following palliative cardiac surgery. SaO₂, SpO₂ og, and SpO₂ ng were obtained every 4 hours. SaO₂ of arterial blood sample was obtained from an intra-arterial catheter located in the radial artery, on the same side as the oximeters. Bias and precision were assessed using Bland-Altman analysis.

[☆] Ce travail a été présenté au 49^e Congrès national de la Société française d'anesthésie et de réanimation 2007 et au Congrès de l'American Society of Anesthesiology 2007.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : maxime_cannesson@hotmail.com (M. Cannesson).

Results. – We obtained 136 SaO₂ determinations. Mean SaO₂ was 76 ± 15%. SpO₂ og was significantly different from SaO₂, while SpO₂ ng was not different from SaO₂. In 21 (15%) cases, SpO₂ og was not available whereas SpO₂ ng was available in 136 (100%) cases. In the remaining 115 cases, SpO₂ ng's precision was significantly better than SpO₂ og's precision.

Discussion. – SpO₂ ng is more accurate and more reliable than SpO₂ og for SaO₂ monitoring in the postoperative period following pediatric cardiac surgery in cyanotic children.

© 2008 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Pléthysmographie ; Chirurgie cardiaque pédiatrique ; Saturation en oxygène ; Pédiatrie

Keywords: Plethysmography; Paediatric cardiac surgery; Oxygen saturation; Paediatrics

1. Introduction

La surveillance continue de la saturation artérielle en oxygène (SaO₂) par l'oxymétrie de pouls (SpO₂) est un procédé relativement ancien, qui a connu une adoption rapide et quasi universelle par la communauté des anesthésistes réanimateurs [1,2], et qui est aujourd'hui obligatoire en réanimation et au bloc opératoire, tant dans l'environnement adulte qu'en pédiatrie. Cependant, la fiabilité et la précision de l'oxymétrie de pouls sont remises en question depuis quelques années dans les situations où sont rencontrés des artefacts liés aux mouvements, des états d'hypoperfusion périphérique importants ou des SaO₂ anormalement basses [3–6]. Récemment, des oxymètres de pouls dits de nouvelle génération (SpO₂ ng) ont été décrits [7]. Ces oxymètres ont été conçus spécialement pour les situations dans lesquelles les oxymètres de pouls dits d'ancienne génération (SpO₂ ag) étaient pris en défaut. Ainsi, il a été montré que ces nouveaux oxymètres apportaient des résultats plus fiables et plus précis en cas d'hypoperfusion périphérique et de saturation basse [8–15].

Certaines cardiopathies congénitales sont cyanogènes. De plus, certaines interventions de chirurgie cardiaque congénitales du nouveau-né et du nourrisson ne sont que palliatives. Dans ces situations, la période postopératoire est marquée par la persistance d'une cyanose [16] ainsi que par une instabilité hémodynamique qui peut entraîner un état d'hypoperfusion périphérique [17]. Il est donc particulièrement important dans cet environnement d'obtenir des outils de monitoring fiables et précis de la SaO₂. Une nouvelle génération d'oxymètres de pouls (Masimo LNOP Blue Sensor[®], Masimo Corp., Irvine, CA, États-Unis) a été conçue spécialement pour la mesure de la SaO₂ chez le nouveau-né en situation d'hypoxie. Le principe repose sur le fait que l'oxymètre a été étalonné pour des SaO₂ basses à partir de valeurs mesurées et non pas à partir de données extrapolées sur des SaO₂ plus élevées.

Le but de notre travail était d'évaluer la fiabilité et la précision de cet oxymètre et de le comparer à un oxymètre de pouls d'ancienne génération dans la période postopératoire de chirurgie cardiaque pédiatrique.

2. Patients et méthode

2.1. Patients

Entre le 1^{er} janvier 2007 et le 1^{er} décembre 2007, nous avons inclus dix patients hospitalisés en réanimation pour prise en

charge postopératoire d'une chirurgie cardiaque pédiatrique après accord du comité consultatif de protection des personnes dans la recherche biomédicale (CCPPRB) local. Les critères d'inclusion étaient les suivants :

- un consentement signé et éclairé des parents de l'enfant ;
- un poids inférieur à 10 kg ;
- une chirurgie palliative dans le cadre d'une cardiopathie cyanogène ;
- une indication de mise en place d'un cathéter artériel radial pour la prise en charge périopératoire (à la discrétion du clinicien).

Le seul critère d'exclusion était l'impossibilité de mise en place d'un cathéter artériel radial.

2.2. Paramètres mesurés

Chaque patient était équipé d'un cathéter artériel radial. Du même côté que le cathéter artériel, la main du patient était équipée d'un oxymètre de pouls (N-395, Tyco HealthCare) connecté à un moniteur de réanimation conventionnel utilisant l'ancienne génération équivalente au N-200 (GE Marquette Solar 8000, General Electrics, Milwaukee, WS, États-Unis) ainsi que d'un oxymètre de pouls de nouvelle génération (Masimo LNOP Blue Sensor[®], Masimo Corp.) connecté à un moniteur dédié (Radical 7, Masimo Corp.). Les oxymètres étaient protégés par un champ hermétique à la lumière afin d'éviter les interférences lumineuses.

2.3. Protocole d'étude

Les patients étaient étudiés dès l'arrivée en réanimation, puis toutes les quatre heures jusqu'à l'ablation du cathéter artériel qui était ordonnée par le clinicien en charge du patient. À chaque étape du protocole étaient recueillies SaO₂, SpO₂ ag, SpO₂ ng et l'indice de perfusion (IP) donné par le moniteur Radical 7. Pour la mesure de la SpO₂ par l'oxymètre de pouls, l'absorption lumineuse dans le rouge et l'infrarouge sont utilisées. Une quantité de lumière constante (DC) est absorbée par la peau, les tissus et le sang non artériel, tandis qu'une quantité pulsatile (AC) est absorbée par le sang artériel. Pour le calcul de l'IP, l'absorption infrarouge pulsatile est indexée sur l'absorption infrarouge non pulsatile et est exprimée en pourcentage (IP = (AC/DC) × 100) et reflète l'amplitude de l'onde de pléthysmographie qui dépend du tonus vasomoteur de

la zone étudiée. Les paramètres étaient recueillis au moment exact où le prélèvement artériel était réalisé pour l'analyse des gaz du sang (Radiometer ABL-700, Radiometer, Bronshoj, Danemark) afin de pouvoir comparer SaO_2 , SpO_2 ag et SpO_2 ng. Le recueil des valeurs de SpO_2 ag et SpO_2 ng était réalisé par un observateur qui n'avait pas connaissance de la SaO_2 . Si l'un des oxymètres de pouls n'affichait pas de valeur de SpO_2 au moment du prélèvement artériel, l'observateur attendait cinq minutes. Si aucune valeur n'était donnée par l'oxymètre de pouls après ces cinq minutes, la valeur était marquée comme non disponible.

2.4. Analyse statistique

Les données sont présentées sous la forme moyenne plus ou moins écart type. Un test de Pearson était réalisé pour tester la relation linéaire entre SpO_2 ag, SpO_2 ng et SaO_2 , puis une analyse de Bland-Altman était réalisée pour comparer ces paramètres [18]. Les biais moyens de SpO_2 ag et SpO_2 ng par rapport à la SaO_2 étaient testés à l'aide d'un test *t* de Student. Les écarts types de la moyenne des différences observées entre SpO_2 ag et SaO_2 et entre SpO_2 ng et SaO_2 étaient testés par un test de Fisher. Une valeur de $p < 0,05$ était considérée comme statistiquement significative. Toutes les analyses statistiques étaient réalisées à l'aide du logiciel SPSS 13.0 (SPSS 13.0 for Windows, SPSS, Chicago, IL, États-Unis).

3. Résultats

3.1. Analyse globale

L'âge des enfants allait de sept jours à 53 mois, le poids de 2,9 à 9,8 kg et la taille de 48 à 86 cm. Les interventions chirurgicales étaient les suivantes : trois interventions de Norwood et sept anastomoses cavopulmonaires. Un total de 136 déterminations de SaO_2 était réalisé. Dans 21 cas (15 %), la SpO_2 ag n'était pas disponible en raison d'un signal de mauvaise qualité, tandis que la SpO_2 ng était disponible pour les 136 déterminations. L'IP moyen pour la SpO_2 ng était de $0,92 \pm 0,79$ %. On observait une relation statistiquement significative entre SaO_2 et SpO_2 ag ($n = 115$; $r = 0,82$; $p < 0,01$) ainsi qu'entre SaO_2 et SpO_2 ng ($n = 136$; $r = 0,95$; $p < 0,01$) (Fig. 1). La SaO_2 moyenne était de 76 ± 15 % (maximum 100 %, minimum 31 %). La SpO_2 ag moyenne était significativement différente de la SaO_2 (79 ± 9 % versus 76 ± 15 % ; $p < 0,01$), tandis que la SpO_2 ng ne différait pas de la SaO_2 (75 ± 16 % versus 76 ± 15 % ; $p = 0,65$) (Tableau 1). Sur les 115 déterminations pour lesquelles les données étaient obtenues à la fois pour SpO_2 ag et SpO_2 ng, le biais moyen de SpO_2 ng était plus petit que celui de SpO_2 ag, bien que cette différence ne soit pas statistiquement significative ($-0,21 \pm 3,57$ % versus $-0,86 \pm 6,37$ % ; $p = 0,19$) (Tableau 1) (Fig. 1). La précision (écart type des différences observées entre SpO_2 ag ou SpO_2 ng et SaO_2) était cependant significativement

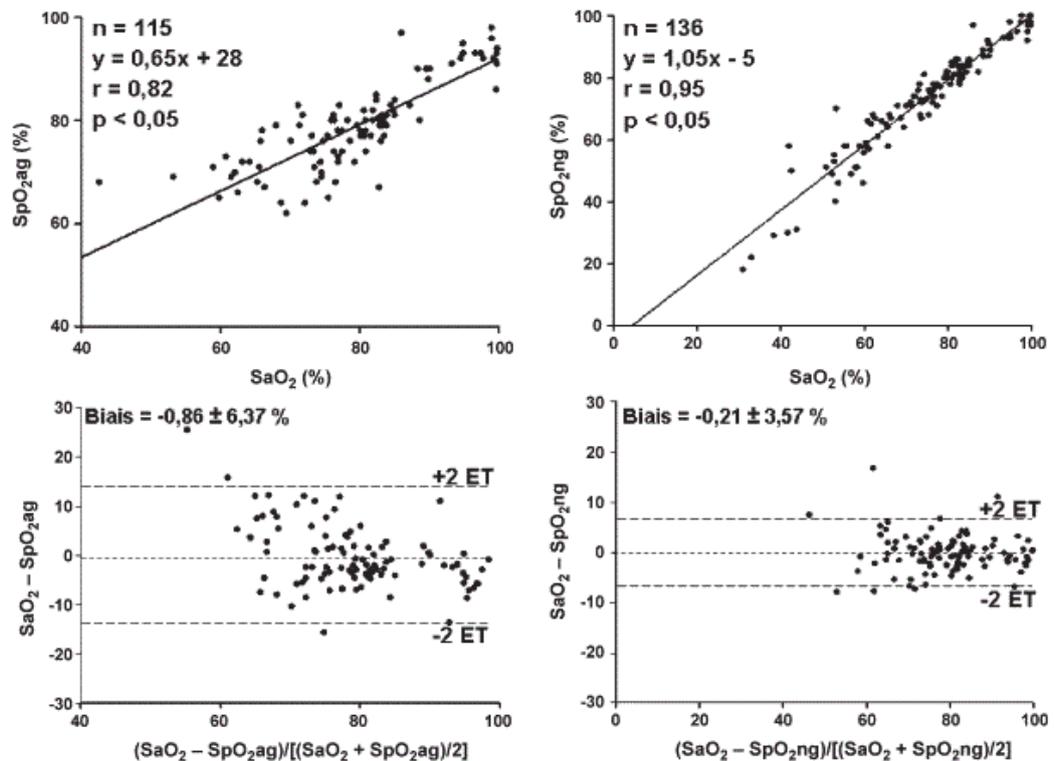


Fig. 1. Relations (figures du haut) et représentations graphiques de l'analyse de Bland-Altman (figures du bas) pour les saturations artérielles en oxygène (SaO_2), ancienne génération (SpO_2 ag) et nouvelle génération (SpO_2 ng). ET : écart type.

Tableau 1
Valeurs de la saturation artérielle en oxygène (SaO₂), de l'oxymètre de pouls ancienne génération (SpO₂ ag) et de l'oxymètre de pouls nouvelle génération (SpO₂ ng) pour les 115 paires de valeurs obtenues

	SaO ₂	SpO ₂ ag	SpO ₂ ng
Moyenne ± ET (%)	76 ± 15	79 ± 9 [*]	75 ± 16 [†]
Biais (%)	–	–0,86	–0,21
Précision (%)	–	6,37	3,57 [†]

ET : écart type.

^{*} $p < 0,05$ comparé à SaO₂ ; [†] $p < 0,05$ comparé à SpO₂ ag.

meilleure pour SpO₂ ng que pour SpO₂ ag (3,57 % versus 6,37 % ; $p < 0,05$ – test de Fischer).

3.2. Analyse des saturations très basses (≤ 60 %)

Parmi les 136 données obtenues, 26 présentaient une SaO₂ inférieure ou égale à 60 %. Parmi ces 26 données, SpO₂ ag n'était disponible que pour cinq cas (19 %), tandis que SpO₂ ng était disponible dans tous les cas. La SaO₂ moyenne de ces données était de 52 ± 9 %. L'IP moyen était de $1,31 \pm 1,30$ %. La SpO₂ ng moyenne pour ces valeurs était de 49 ± 13 % et n'était pas statistiquement différente de SaO₂ ($p = 0,33$). Par ailleurs, il existait une relation statistiquement significative entre SaO₂ et SpO₂ ng pour ces valeurs très basses ($r = 0,78$; $p < 0,05$). Cependant, le biais moyen de SpO₂ ng par rapport à SaO₂ pour ces valeurs très basses était très important $-3,00 \pm 8,8$ %. La comparaison avec SpO₂ ag n'était pas réalisée en raison du trop faible nombre de patients.

4. Discussion

Les résultats de ce travail montrent que l'oxymétrie de pouls dite de nouvelle génération est plus fiable (moins de données manquantes) et plus précise que l'oxymétrie de pouls dite d'ancienne génération pour le monitoring non invasif de la SaO₂ en postopératoire de chirurgie cardiaque pédiatrique.

La surveillance non invasive de la SaO₂ par l'oxymètre de pouls existe depuis plusieurs années et s'est largement répandue dans les blocs opératoires et en réanimation, en faisant un monitoring incontournable dans notre spécialité depuis 1994 [1,2]. L'intérêt de ce monitoring repose sur le fait que l'œil humain est peu fiable et peu sensible pour la reconnaissance clinique de la cyanose [19]. Cependant, la situation idéale où l'oxymètre permet un monitoring non invasif, continu, fiable et précis de la SaO₂ est rarement rencontrée en pratique clinique. La performance des oxymètres de pouls conventionnels dépend de nombreux facteurs tels que les mouvements, la lumière ambiante, la perfusion périphérique, la valeur de la SaO₂ et les artefacts électromagnétiques [20,21]. Par ailleurs, la précision des oxymètres de pouls varie grandement en fonction des fabricants en raison des différents algorithmes utilisés. Ces algorithmes sont limités par l'éventail de saturations qui peuvent être obtenues sans risques chez le volontaire sain et par la précision de la méthode de mesure de référence de la SaO₂ [22]. Ainsi, de

nombreuses études ont montré que les oxymètres de pouls étaient d'autant moins précis que la saturation était basse. Si la plupart des oxymètres présentent un biais et une précision inférieurs à 2 ± 3 % quand la SaO₂ est supérieure à 90 %, il est démontré que lorsque la SaO₂ descend autour de 80 % le biais moyen peut varier de $-15,0$ à $13,1$ % et la précision de $1,0$ à $16,0$ % [23–26].

L'oxymètre testé dans cette étude est un oxymètre de pouls dit de nouvelle génération et doté d'une technologie spécifique dédiée aux basses saturations et calibré spécifiquement pour la pédiatrie. Les spécificités de cet oxymètre reposent sur le fait qu'il a été étalonné chez des enfants présentant des saturations pouvant descendre jusqu'à 60 %, tandis que l'ensemble des oxymètres ne font qu'extrapoler ces valeurs très basses à partir de saturations obtenues le plus souvent au-dessus de 80 %. Cela explique en partie les résultats observés avec cette technologie et, en particulier, l'augmentation très importante du biais pour les valeurs de SaO₂ inférieures ou égales à 60 %. Il faut noter, par ailleurs, que chez les patients de notre série, les résultats obtenus avec l'oxymètre de pouls d'ancienne génération sont équivalents à ceux observés dans la littérature médicale sur le sujet [23–26].

La valeur moyenne de l'IP observé chez les patients de la présente série est basse ($0,92 \pm 0,79$ %). Cela est en relation probable avec la gravité des patients. Les valeurs faibles de l'IP sont un reflet de l'hypoperfusion tissulaire périphérique et peuvent expliquer l'absence de signal dans 15 % des cas avec SpO₂ ng [8]. Cependant, cette situation est en relation avec la majorité des situations rencontrées dans la phase postopératoire de chirurgie cardiaque pédiatrique et reflète donc la réalité clinique. Certains auteurs ont proposé l'utilisation d'oxymètres de pouls à l'oreille ou au front pour ce type de situations en raison du fait que ces sites sont moins sensibles aux variations du tonus vasomoteur que le doigt.

4.1. Limites de l'étude

Dans cette étude, nous avons comparé deux oxymètres de pouls de technologies et de fabricants différents. Le but de ce travail était, en effet, de comparer les couples SpO₂ ag–SaO₂ et SpO₂ ng–SaO₂. Il est possible que la différence de technologie liée aux algorithmes des différents constructeurs soit responsable des différences observées. Cependant, la différence en termes de nouvelle contre ancienne technologie est plus probablement la cause de cette différence. En effet, de nombreux travaux différents se sont intéressés à la comparaison entre des produits de constructeurs différents, mais de même génération, en trouvant des résultats divergents selon les études. La technologie utilisée dans ce travail (LNOP Blue Sensor[®]), n'avait jamais été testée dans ces conditions. Il est probable que les résultats soient superposables avec des produits du même constructeur.

Les oxymètres utilisés dans ce travail sont dédiés à l'enfant de moins de 30 kg. Les résultats ne peuvent donc pas être extrapolés à l'adulte ou l'enfant de plus de 30 kg porteur d'une cardiopathie congénitale cyanogène.

5. Conclusion

Nos résultats montrent que l'oxymétrie de pouls, dite de nouvelle génération, utilisant l'oxymètre LNOP Blue Sensor[®] est plus précise et plus fiable que l'oxymétrie conventionnelle pour le monitoring continu et non invasif de la SaO₂ en postopératoire de chirurgie cardiaque pédiatrique chez des enfants cyanosés.

Références

- [1] Dorlas JC, Nijboer JA. Photo-electric plethysmography as a monitoring device in anaesthesia. Application and interpretation. *Br J Anaesth* 1985;57:524–30.
- [2] Jubran A. Pulse oximetry. *Crit Care* 1999;3:R11–7.
- [3] Freund PR, Overand PT, Cooper J, Jacobson L, Bosse S, Posner KL, et al. A prospective study of intraoperative pulse oximetry failure. *J Clin Monit* 1991;7:253–8.
- [4] Moller JT, Johannessen NW, Espersen K, Ravlo O, Pedersen BD, Jensen PF, et al. Randomized evaluation of pulse oximetry in 20,802 patients: II. Perioperative events and postoperative complications. *Anesthesiology* 1993;78:445–53.
- [5] Moller JT, Pedersen T, Rasmussen LS, Jensen PF, Pedersen BD, Ravlo O, et al. Randomized evaluation of pulse oximetry in 20,802 patients: I. Design, demography, pulse oximetry failure rate, and overall complication rate. *Anesthesiology* 1993;78:436–44.
- [6] Schmitt HJ, Schuetz WH, Proeschel PA, Jaklin C. Accuracy of pulse oximetry in children with cyanotic congenital heart disease. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1993;7:61–5.
- [7] Goldman JM, Petterson MT, Kopotic RJ, Barker SJ. Masimo signal extraction pulse oximetry. *J Clin Monit Comput* 2000;16:475–83.
- [8] Robertson FA, Hoffman GM. Clinical evaluation of the effects of signal integrity and saturation on data availability and accuracy of Masimo SET and Nellcor N-395 oximeters in children. *Anesth Analg (Paris)* 2004;98:617–22.
- [9] Richards NM, Giuliano KK, Jones PG. A prospective comparison of 3 new-generation pulse oximetry devices during ambulation after open heart surgery. *Respir Care* 2006;51:29–35.
- [10] Malviya S, Reynolds PI, Voepel-Lewis T, Siewert M, Watson D, Tait AR, et al. False alarms and sensitivity of conventional pulse oximetry versus the Masimo SET technology in the pediatric care unit. *Anesth Analg (Paris)* 2000;90:1336–40.
- [11] Kawagishi T, Kanaya N, Nakayama M, Kurosawa S, Namiki A. A comparison of the failure times of pulse oximeters during blood pressure cuff-induced hypoperfusion in volunteers. *Anesth Analg* 2004;99:793–6.
- [12] Irita K, Kai Y, Akiyoshi K, Tanaka Y, Takahashi S. Performance evaluation of a new pulse oximeter during mild hypothermic cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg* 2003;96:11–4.
- [13] Hay WWJ, Rodden DJ, Collins SM, Melara DL, Hale KA, Fashaw LM. Reliability of conventional and new pulse oximetry in neonatal patients. *J Perinatol* 2002;22:360–6.
- [14] Bohnhorst B, Corinna P, Christian P. Pulse oximeter's reliability in detecting hypoxemia and bradycardia: Comparison between a conventional and two new generation oximeters. *Crit Care Med* 2000;28:1565–8.
- [15] Barker SJ. "Motion-resistant" pulse oximetry: a comparison of new and old models. *Anesth Analg (Paris)* 2002;95:967–72.
- [16] Cannesson M, Piriou V, Neidecker J, Lehot JJ. Anesthésie pour chirurgie non cardiaque chez le patient adulte porteur d'une cardiopathie congénitale. *Ann Fr Anesth Reanim* 2007;26:931–42.
- [17] Wernovsky G, Wypij D, Jonas RA, Mayer Jr RA, Hanley FL, Hickey PR, et al. Postoperative course and hemodynamic profile after the arterial switch operation in neonates and infants. *Circulation* 1995;92:2226–35.
- [18] Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet* 1986;1:307–10.
- [19] Comroe JH, Bothello S. The unreliability of cyanosis in the recognition of arterial anoxemia. *Am J Med Sci* 1947;214:1–9.
- [20] Trivedi NS, Ghouri AF, Lai E, Shah NK, Barker SJ. Effects of motion, ambient light, and hypoperfusion on pulse oximeter function. *J Clin Anesth* 1997;9:178–83.
- [21] Trivedi NS, Ghouri AF, Lai E, Shah NK, Barker SJ. Pulse oximeter performance during desaturation and resaturation: a comparison of seven models. *J Clin Anesth* 1997;9:184–8.
- [22] Ralston AC, Webb RK, Runciman WB. Potential errors in pulse oximetry. I. Pulse oximeter evaluation. *Anaesthesia* 1991;46:202–6.
- [23] Nickerson BG, Sarkisian C, Tremper KK. Bias and precision of pulse oximeters and arterial oximeters. *Chest* 1988;93:515–7.
- [24] Hannhart B, Heberer JP, Saunier C, Laxenaire MC. Accuracy and precision of fourteen pulse oximeters. *Eur Respir J* 1991;4:115–9.
- [25] Severinghaus JW, Naifeh KH. Accuracy of response of six pulse oximeters to profound hypoxia. *Anesthesiology* 1987;67:551–8.
- [26] Severinghaus JW, Naifeh KH, Koh SO. Errors in 14 pulse oximeters during profound hypoxemia. *J Clin Monit* 1989;5:72–81.

□ 5^{ème} publication

Comparaison des valeurs de débit cardiaque obtenues à l'aide d'un nouveau système d'impédancemétrie thoracique avec les données du cathéter artériel pulmonaire en postopératoire de chirurgie cardiaque

Le monitoring du débit cardiaque (DC) est pratiqué quotidiennement dans le cadre de la chirurgie cardiaque et est particulièrement nécessaire lors des chirurgies des cardiopathies cyanogènes avec dysfonction ventriculaire gauche. Ce monitoring est nécessaire également dans les études expérimentales animales (voir partie IV). Le dispositif le plus fréquemment utilisé pour ce monitoring reste le cathéter artériel pulmonaire (CAP) reposant sur le principe de la thermodilution. Cependant, cette technique très invasive peut engendrer un certains nombres de complications infectieuses, thrombotiques et/ou mécaniques. Plusieurs nouvelles technologies ont été développées dans cette optique : thermodilution transpulmonaire, Doppler œsophagien, bioimpédance thoracique, réinhalation partielle de CO₂ (NICO), échocardiographie. Néanmoins, ces nouveaux outils sont soit invasifs (thermodilution transpulmonaire nécessitant une voie veineuse centrale et un cathéter artériel spécifique en fémoral), soit dépendants de l'expertise de l'opérateur (Doppler œsophagien), soit peu fiables (NICO), soit nécessitant une formation spécifique longue (échocardiographie). De plus, la plupart de ces outils présentent un fonctionnement complexe et nécessitent une calibration. Un nouveau dispositif d'impédancemétrie thoracique est proposé pour le monitoring non invasif du débit cardiaque (DC) (ICG Monitor 862146, Philips Medical System, Philips, Suresnes, France). La fiabilité de ce nouvel outil en pratique clinique n'a pas été testée dans le cadre de la chirurgie cardiaque. Le but de cette étude était donc de comparer le DC obtenu avec ce dispositif d'impédancemétrie thoracique (DC_{ICG}) avec celui du cathéter artériel pulmonaire (DC_{CAP}). c'est une étude prospective, monocentrique qui a été menée à l'hôpital cardiologique à Lyon. Treize patients étaient étudiés en période postopératoire. DC_{ICG} et DC_{CAP} étaient déterminés à l'arrivée en réanimation, puis toutes les quatre heures. Une analyse de Bland et Altman, suivie d'une analyse de Critchley et Critchley étaient utilisées pour étudier l'agrément entre les deux méthodes, ainsi que le pourcentage d'erreur de la méthode d'impédancemétrie. Les valeurs de DC_{CAP} étaient comprises entre 2,6 et 11,0 l/min et celles de DC_{ICG} entre 1,8 et 11,7 l/min. Il existait une relation statistiquement significative entre DC_{CAP} et DC_{ICG} ($r = 0,61$; $p < 0,001$). L'agrément entre DC_{CAP} et DC_{ICG} était de $-0,5 \pm 1,3$ l/min (analyse de Bland-Altman). Le pourcentage d'erreur de la méthode d'impédancemétrie était de 49 % (méthode de Critchley et Critchley). Ces données mettent en évidence un agrément et un pourcentage d'erreur ne permettant pas de recommander l'utilisation de ce nouveau moniteur dans le contexte étudié.

Ce travail a fait l'objet d'une publication:

Simon R, Desebbe O, **Hénaine R**, Bastien O, Lehot JJ, Cannesson M. [Comparison of ICG thoracic bioimpedance cardiac output monitoring system in patients undergoing cardiac surgery with pulmonary artery cardiac output measurements]. *Ann Fr Anesth Reanim*. 2009 Jun;28(6):537-41.

Et a été présenté à un congrès international par le Dr Simon: à l'**American Society of Anesthesiology, October 18-22, 2008; Orlando, USA.**



ELSEVIER
MASSON

Disponible en ligne sur
ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com

Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation 28 (2009) 537–541

Annales
françaises
d'ANESTHÉSIE
ET DE RÉANIMATION

Article original

Comparaison des valeurs de débit cardiaque obtenues à l'aide d'un nouveau système d'impédancemétrie thoracique avec les données du cathéter artériel pulmonaire en postopératoire de chirurgie cardiaque[☆]

Comparison of ICG thoracic bioimpedance cardiac output monitoring system in patients undergoing cardiac surgery with pulmonary artery cardiac output measurements

R. Simon^a, O. Desebbe^a, R. Hénaïne^b, O. Bastien^a, J.-J. Lehot^a, M. Cannesson^{a,*}

^a Service d'anesthésie-réanimation, hôpital cardiovasculaire et pneumologique Louis-Pradel, 28, avenue du Doyen-Lépine, 69500 Lyon-Bron, France

^b Service de chirurgie cardiaque, hôpital cardiovasculaire et pneumologique Louis-Pradel, 28, avenue du Doyen-Lépine, 69500 Lyon-Bron, France

Reçu le 17 novembre 2008 ; accepté le 21 avril 2009

Disponible sur Internet le 13 juin 2009

Résumé

Objectif. – Un nouveau dispositif d'impédancemétrie thoracique est proposé pour le monitoring non invasif du débit cardiaque (DC) (ICG Monitor 862146, Philips Medical System, Philips, Suresnes, France). La fiabilité de ce nouvel outil en pratique clinique n'a pas été testée dans le cadre de la chirurgie cardiaque. Le but de cette étude était donc de comparer le DC obtenu avec ce dispositif d'impédancemétrie thoracique (DC_{ICG}) avec celui du cathéter artériel pulmonaire (DC_{CAP}).

Type d'étude. – Prospective, monocentrique dans un hôpital universitaire spécialisé.

Matériel et méthodes. – Treize patients étaient étudiés en période postopératoire. DC_{ICG} et DC_{CAP} étaient déterminés à l'arrivée en réanimation, puis toutes les quatre heures. Une analyse de Bland et altman, suivie d'une analyse de Critchley et Critchley étaient utilisées pour étudier l'agrément entre les deux méthodes, ainsi que le pourcentage d'erreur de la méthode d'impédancemétrie.

Résultats. – Les valeurs de DC_{CAP} étaient comprises entre 2,6 et 11,0 l/min et celles de DC_{ICG} entre 1,8 et 11,7 l/min. Il existait une relation statistiquement significative entre DC_{CAP} et DC_{ICG} ($r = 0,61 ; p < 0,001$). L'agrément entre DC_{CAP} et DC_{ICG} était de $-0,5 \pm 1,3$ l/min (analyse de Bland-Altman). Le pourcentage d'erreur de la méthode d'impédancemétrie était de 49 % (méthode de Critchley et Critchley).

Conclusion. – Ces données mettent en évidence un agrément et un pourcentage d'erreur ne permettant pas de recommander l'utilisation de ce nouveau moniteur dans le contexte étudié.

© 2009 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Hémodynamique ; Débit cardiaque ; Monitoring ; Bioimpédance ; Non invasif ; Chirurgie cardiaque ; Statistiques

Abstract

Objective. – Thoracic bioimpedance has been proposed for cardiac output (CO) determination and monitoring without calibration or thermodilution (ICG Monitor 862146, Philips Medical System, Philips, Suresnes, France). The accuracy and clinical applicability of this technology has not been fully evaluated in the cardiac surgery setting. We designed this prospective study to compare the accuracy of the ICG Monitor (CO_{ICG}) versus pulmonary artery catheter standard bolus thermodilution (CO_{PAC}) in patients after cardiac surgery or having benefited from cardiac surgery.

Study design. – Prospective, monocentric.

Material and methods. – We studied 13 patients in the postoperative period. CO_{ICG} and CO_{PAC} were determined at the arrival in the intensive care unit and every four hours. Bland-Altman and Critchley and Critchley's analysis were used to assess the agreement between CO_{ICG} and CO_{PAC}.

[☆] Ce travail a été présenté au congrès de l'American Society of Anesthesiology 2008.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : maxime_cannesson@hotmail.com (M. Cannesson).

Results. – CO_{PAC} ranged from 2.6 to 11.0 l/min and CO_{ICG} ranged from 1.8 to 11.7 l/min. There was a significant relationship between CO_{PAC} and CO_{ICG} ($r = 0.61$; $p < 0.001$). Agreement between CO_{PAC} and CO_{ICG} was -0.5 ± 1.3 l/min (Bland-Altman analysis). Percentage error between the two methods was 49% (Critchley and Critchley's analysis).

Conclusion. – We found clinically unacceptable agreement between CO_{ICG} and CO_{PAC} in this setting. Despite its non invasiveness, this device cannot be recommended for CO monitoring in the postoperative period following cardiac surgery.

© 2009 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Keywords: Haemodynamic; Cardiac output; Monitoring; Bioimpedance; Non invasive; Cardiac surgery; Statistics

1. Introduction

Le monitoring du débit cardiaque (DC) est pratiqué quotidiennement dans le cadre de la chirurgie cardiaque. Le dispositif le plus fréquemment utilisé pour ce monitoring reste le cathéter artériel pulmonaire (CAP) reposant sur le principe de la thermodilution. Cependant, cette technique très invasive peut engendrer un certains nombres de complications infectieuses, thrombotiques et/ou mécaniques [1]. De plus, son utilité clinique reste fréquemment discutée et a nettement diminuée au cours de la dernière décennie [2,3]. Des solutions alternatives pour le monitoring du DC dans le cadre de la chirurgie cardiaque soulèvent donc, logiquement, un intérêt particulier chez les cliniciens. Plusieurs nouvelles technologies ont été développées dans cette optique : thermodilution transpulmonaire [4–6], Doppler œsophagien, bioimpédance thoracique, réinhalation partielle de CO_2 (NICO), échocardiographie. Néanmoins, ces nouveaux outils sont soit invasifs (thermodilution transpulmonaire nécessitant une voie veineuse centrale et un cathéter artériel spécifique en fémoral), soit dépendants de l'expertise de l'opérateur (Doppler œsophagien), soit peu fiables (NICO), soit nécessitant une formation spécifique longue (échocardiographie). De plus, la plupart de ces outils présentent un fonctionnement complexe et nécessitent une calibration [7–10].

La bioimpédance électrique transthoracique pour la détermination du DC a été proposée pour la première fois en 1932 par Atzler et al [11]. En 1966, Kubicek et al. [12] ont présenté le premier appareil permettant un monitoring continu et non invasif du DC basé sur l'analyse de l'onde d'impédance. Cette technique repose sur la détection des variations de l'impédance électrique thoracique liées aux déplacements du sang au cours de chaque cycle cardiaque. Le volume d'éjection ventriculaire et le DC sont alors dérivés de l'analyse de l'onde d'impédancemétrie [13]. Les algorithmes de mesure du DC ont été améliorés au cours du temps [14] et les dispositifs récents ont été développés pour le monitoring périopératoire et pour la réanimation.

Le but de cette étude était de tester la capacité d'un nouveau dispositif de bioimpédance thoracique (ICG Monitor 862146, Philips Medical System, Philips, Suresnes, France) à déterminer le DC de manière précise en postopératoire de chirurgie cardiaque.

2. Matériel et méthodes

Ce protocole a reçu l'accord du Comité consultatif de protection des personnes dans la recherche biomédicale (CCPPRB) local. Tous les patients ont donné leur consentement

éclairé par écrit. Entre novembre 2007 et mai 2008, 13 patients ont été inclus en postopératoire de chirurgie cardiaque. Les critères d'exclusion étaient une taille inférieure à 30 cm, un poids inférieur à 30 kg ou supérieur à 155 kg, une pression artérielle moyenne supérieure à 130 mmHg, une arythmie cardiaque soutenue, une fuite aortique, un épanchement péricardique, la présence d'un entraînement cardiaque interne ou externe en cours d'utilisation. Ce groupe était constitué de 11 hommes et de deux femmes âgés de 32 à 83 ans (âge moyen 61 ans \pm 14 ans). L'induction de l'anesthésie était réalisée avec du propofol (3–5 mg/kg) et du sufentanil (0,3 μ g/kg), et l'intubation oro-trachéale était facilitée à l'aide de cisatracurium (0,1 mg/kg). Après l'induction anesthésique, un cathéter artériel (8 cm 5Fr) (Arrow International Inc., Reading, PA, États-Unis) était inséré dans l'artère radiale droite ou gauche du patient, un cathéter veineux central à trois lumières (16 cm 8,5Fr) (Arrow International Inc., Reading, PA, États-Unis), ainsi qu'un CAP (Swan-Ganz cathéter, 7,5 Fr ; Baxter Edwards, Lifescience, LLC, Irvine, CA, États-Unis) étaient insérés dans la veine jugulaire interne droite. Les têtes de pression (Medex Medical Ltd., Rossendale, Lancashire, Royaume-Uni) étaient placées au niveau de la ligne axillaire moyenne et fixées au lit afin de les maintenir à hauteur de l'oreillette droite pendant toute la durée de l'étude. Le zéro de pression était fait à la pression atmosphérique. La position correcte du CAP en zone 3 de West était vérifiée par la méthode décrite par Teboul et al. [15] vérifiant que le rapport de la variation de la pression artérielle pulmonaire d'occlusion à la variation de la pression artérielle pulmonaire restait inférieur à 1. L'anesthésie était maintenue à l'aide d'une perfusion continue de propofol (5–8 mg/kg par heure) et de sufentanil (0,7–1,0 μ g/kg par heure). Tous les patients étaient ventilés en volume contrôlé avec un volume courant de 8 à 10 ml/kg et une fréquence respiratoire entre 12 et 15 par minute. La pression expiratoire positive était réglée entre 0 et 5 cmH₂O.

2.1. Détermination du débit cardiaque

La détermination du DC était réalisée à l'arrivée du patient en réanimation, puis toutes les quatre heures jusqu'à la sortie de la réanimation. À chaque étape du protocole, le DC était déterminé à l'aide du système de bioimpédance (DC_{ICG}) et par thermodilution à l'aide du CAP (CO_{CAP}).

2.2. Débit cardiaque par thermodilution

DC_{CAP} était mesuré par thermodilution en utilisant la moyenne de cinq mesures successives et en éliminant les

valeurs minimum et maximum obtenues après injection d'un bolus de 10 ml de glucosé à 5 % à température ambiante et sans tenir compte du cycle respiratoire. L'index cardiaque et le volume d'éjection indexé étaient calculés selon la formule : index cardiaque = DC/surface corporelle.

2.3. Débit cardiaque par la méthode d'impédancemétrie thoracique

Deux paires d'électrodes de surface (M4608A ICG Sensor, Philips Medical System, Philips, Suresnes, France) étaient placées à la base du cou et à la partie inférieure du thorax au niveau des lignes axillaires moyennes, au niveau de l'apophyse xiphoidé. Ces électrodes étaient alors connectées au moniteur d'impédancemétrie (ICG Monitor 862146, Philips Medical System, Philips, Suresnes, France). DC_{ICG} était déterminé à l'aide de ce dispositif selon la formule : $DC = FC \times VTEP \times TEVG \times (dZ/dt_{max})/ITB$, où FC est la fréquence cardiaque, VTEP est le volume de tissu électrique participant, TEVG est le temps d'éjection ventriculaire gauche, dZ/dt_{max} est le taux de variation de l'impédance au cours de la systole et ITB est l'impédance thoracique basale. Afin d'optimiser la précision et la fiabilité des paramètres, les données présentées par le moniteur sont moyennées sur un total de 30 cycles cardiaques. Le moniteur affiche une valeur représentant le pourcentage de cycles cardiaques acceptés pour la mesure. Dans le manuel d'utilisateur, il est précisé qu'un résultat inférieur à 30 % rend la mesure affichée inacceptable. Par conséquent, une détermination de DC_{ICG} en présence d'un taux d'acceptation inférieur à 30 % était exclue de l'analyse.

2.4. Analyse statistique

Les données sont présentées sous la forme moyenne \pm écart-type ou médiane [espace interquartile]. La corrélation entre DC_{CAP} et DC_{ICG} était évaluée par un test de Spearman. Une analyse de Bland et Altman [16] pour évaluer le biais (moyenne des différences) et la précision (écart-type du biais) entre les deux méthodes. Un test de Kolmogorov-Smirnov était utilisé pour évaluer la normalité de distribution des données étudiées. Le pourcentage d'erreur entre les deux méthodes était évalué par la méthode de Critchley et Critchley [17]. Les données quantitatives étaient comparées à l'aide d'un test de Mann Whitney ou de Wilcoxon. Une valeur de $p < 0,05$ était considérée comme statistiquement significative.

3. Résultats

3.1. Données démographiques

Treize patients ont été inclus (huit pontages aortocoronaires et cinq chirurgies valvulaires). Leurs données démographiques sont résumées dans le Tableau 1. La durée de séjour en réanimation était de 72 heures (28 à 112 heures). Cinq patients recevaient des catécholamines pour le sevrage de la circulation extracorporelle (dobutamine de 5 à 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ par minute et noradrénaline de 0,05 à 0,15 $\mu\text{g}/\text{kg}$ par minute). Chez aucun

Tableau 1
Données démographiques des patients.

Age (années)	61 \pm 14
Taille (cm)	171 \pm 8
Poids (kg)	77 \pm 11
Surface corporelle (m^2)	1,9 \pm 0,1
Score IGS II	15 \pm 3

Données sous la forme moyenne \pm écart-type.

patients n'avait été mis en place de ballonnet de contre pulsion intra-aortique. Au total, 266 paires de données étaient analysées.

3.2. Comparaison des valeurs absolues de DC_{ICG} et de DC_{CAP}

Les valeurs de DC_{CAP} étaient comprises entre 2,6 et 11,0 l/min et celles de DC_{ICG} entre 1,8 et 11,7 l/min. Le pourcentage moyen de cycles cardiaques acceptés était de 85 % \pm 17 % (minimum : 30 % ; maximum : 100 %). On observait une différence statistiquement significative entre la valeur moyenne de DC_{CAP} et celle de DC_{ICG} (5,3 \pm 1,6 contre 4,8 \pm 1,2 l/min ; $p < 0,001$). On observait une relation statistiquement significative entre DC_{CAP} et DC_{ICG} ($r = 0,61$; $p < 0,001$) (Fig. 1). L'agrément entre DC_{CAP} et DC_{ICG} était de $-0,5 \pm 1,3$ l/min (Fig. 1) (analyse de Bland et altman). Le pourcentage d'erreur entre les deux méthodes était de 49 % (méthode de Critchley et Critchley).

3.3. Évolution de DC_{CAP} et DC_{ICG} entre deux mesures consécutives

On n'observait pas de différence significative entre le pourcentage d'évolution de DC_{CAP} et de DC_{ICG} entre deux mesures consécutives sur l'ensemble des 266 paires de données analysées (0,9 % \pm 12,9 % vs 0,6 % \pm 12,5 % ; $p = 0,73$). On observait une relation faible, mais statistiquement significative entre le pourcentage d'évolution de DC_{CAP} et de DC_{ICG} entre deux mesures consécutives ($r = 0,21$; $p = 0,01$) (Fig. 2).

4. Discussion

Ces résultats montrent que ce nouveau dispositif basé sur la mesure du DC à partir de l'impédancemétrie thoracique (ICG Monitor 862146, Philips Medical System, Philips, Suresnes, France) n'est pas acceptable en pratique clinique pour le monitoring du DC en postopératoire de chirurgie cardiaque (précision de la technique par analyse de Bland et altman $> 0,8$ l/min et indice de Critchley et Critchley > 30 %).

Le monitoring du DC est réalisé quotidiennement en postopératoire de chirurgie cardiaque. Cependant, le CAP est invasif et son utilisation est associée à une augmentation de certains risques infectieux, mécaniques et thrombotiques [1]. Cela explique la multiplication de nouvelles technologies et de publications sur des techniques alternatives de monitoring du DC dans ce contexte qui soient moins invasives [4–6,8–10,18,19]. Cependant, jusqu'à ce jour, aucun dispositif n'a réellement

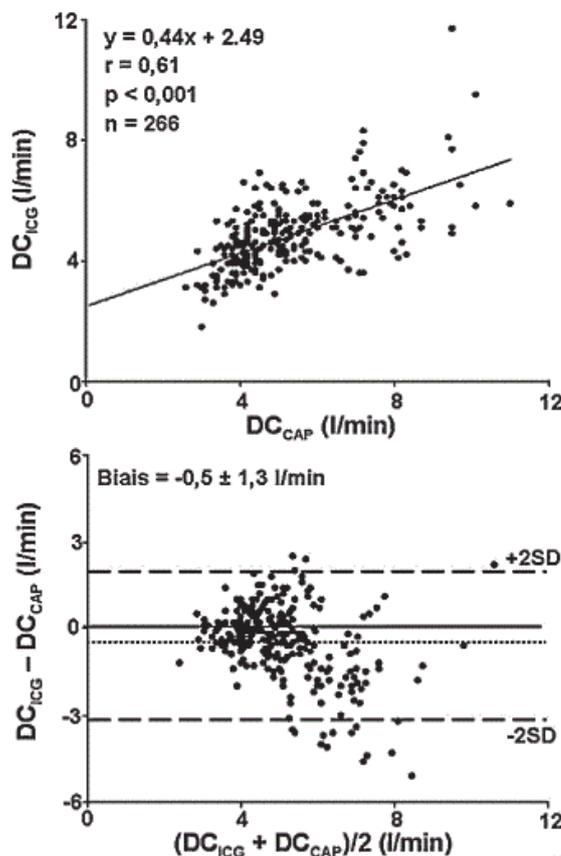


Fig. 1. Relation et représentation de Bland et altman pour l'agrément entre le débit cardiaque obtenu par thermodilution et par impédancemétrie. DC_{CAP} : débit cardiaque obtenu avec le cathéter artériel pulmonaire ; DC_{ICG} : débit cardiaque obtenu avec le dispositif d'impédancemétrie.

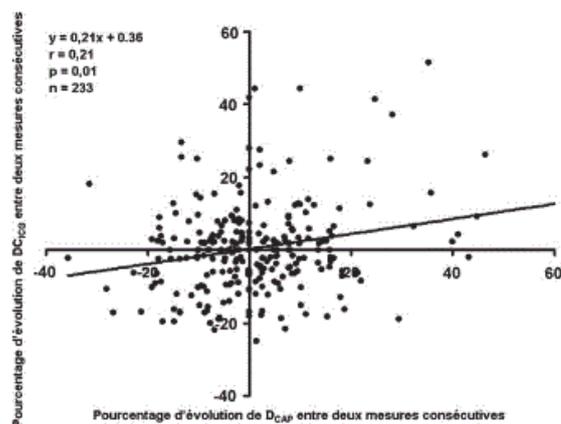


Fig. 2. Relation entre les pourcentages d'évolution du débit cardiaque de la thermodilution et de l'impédancemétrie entre deux mesures successives. DC_{CAP} : débit cardiaque obtenu avec le cathéter artériel pulmonaire ; DC_{ICG} : débit cardiaque obtenu avec le dispositif d'impédancemétrie.

permis de dépasser le CAP en termes de précision et d'acceptabilité clinique pour le monitoring hémodynamique.

L'impédancemétrie thoracique a été décrite il y a plus de 60 ans [11,12]. Plusieurs algorithmes et équations ont été décrits au cours de ces dix dernières années dans le but d'améliorer les dispositifs et les logiciels pour la détermination du DC, afin que cette technologie puisse entrer dans la pratique clinique en anesthésie et en réanimation [20,21]. Cependant, les résultats des études comparant le DC obtenu avec le CAP à celui obtenu avec la technique de bioimpédance en réanimation et au bloc opératoire restent très discutés et controversés, quel que soit le dispositif ou l'algorithme utilisé [22–25].

Dans une méta-analyse publiée en 1999, Raaijmakers et al. [26] ont réunis 164 coefficients de corrélation obtenus à partir de 13 792 mesures et ont mis en évidence que c'est en chirurgie cardiaque que l'impédancemétrie présente la plus mauvaise fiabilité. Sur l'ensemble de leurs résultats, ils obtenaient un r^2 de 0,67 tandis que ce r^2 était seulement de 0,44 chez les patients de chirurgie cardiaque. En comparaison, nos résultats mettent en évidence un r^2 de 0,37 ($r = 0,61$). Les raisons pour lesquelles l'impédancemétrie thoracique a de mauvais résultats en chirurgie cardiaque peuvent être multiples. Tout d'abord, l'air présent dans le thorax après la sternotomie peut diminuer la fiabilité de la méthode et la précision des résultats dans ce contexte. Par ailleurs, les épanchements pleuraux qui peuvent se voir dans le cadre de la chirurgie cardiaque peuvent eux-aussi induire des erreurs de mesure. Dans notre étude, tous nos patients avaient des drains pleuraux en postopératoire. Enfin, certains auteurs semblent suggérer que la fiabilité de la mesure du DC par l'impédancemétrie thoracique serait meilleure après la 24^e heure postopératoire en chirurgie cardiaque [27,28].

De nombreux monitorages invasifs (CAP, thermodilution transpulmonaire) et non invasifs (Doppler œsophagien, réinhalation partielle de CO₂, échocardiographie) ont été proposés pour la détermination du DC au bloc opératoire et en réanimation. La plupart d'entre eux sont utilisés en pratique clinique quotidienne. Cependant, sans parler de leurs limitations techniques propres, ils présentent tous un certain degré d'imperfection dans leur précision comparé au CAP [19,29]. Dans notre étude, l'agrément entre les deux techniques était moins bon que ceux présentés dans la plupart des études publiées portant sur des technologies bien acceptées [5,6,8,30–34]. De manière générale, pour le DC, on considère comme acceptable une précision de 0,8 l/min et un indice de Critchley et Critchley inférieur à 30 %. Il faut, cependant, garder à l'esprit que même deux techniques de thermodilution obtenues avec le CAP (continue et intermittente) peuvent présenter un agrément imparfait [35].

4.1. Limites de l'étude

Notre étude présente certaines limitations. Ainsi, aucun patient n'était équipé d'une contre pulsion par ballonnet intra-aortique et nos résultats ne peuvent être extrapolés à cette situation, même s'il est probable que les résultats seraient encore plus imparfaits. Cependant, dans le cas où les patients

auraient été équipés d'un tel dispositif, les résultats auraient été hautement discutables.

5. Conclusion

Ces résultats ne permettent pas de recommander l'utilisation du dispositif de monitoring du DC par impédancemétrie, étudié ici comme un monitoring fiable du DC en postopératoire de chirurgie cardiaque.

6. Conflits d'intérêts

Aucun.

Références

- [1] Connors Jr AF, Speroff T, Dawson NV, Thomas C, Harrell Jr FE, Wagner D, et al. The effectiveness of right heart catheterization in the initial care of critically ill patients. SUPPORT Investigators. *JAMA* 1996;276:889–97.
- [2] Richard C, Warszawski J, Anguel N, Deye N, Combes A, Bamoud D, et al. Early use of the pulmonary artery catheter and outcomes in patients with shock and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;290:2713–20.
- [3] Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med* 2008;36:296–327.
- [4] Sander M, von Heymann C, Foer A, von Dossow V, Grosse J, Dushe S, et al. Pulse contour analysis after normothermic cardiopulmonary bypass in cardiac surgery patients. *Crit Care* 2005;9:R729–34.
- [5] Rauch H, Muller M, Fleischer F, Bauer H, Martin E, Bottiger BW. Pulse contour analysis versus thermodilution in cardiac surgery patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 2002;46:424–9.
- [6] Buhre W, Weyland A, Kazmaier S, Hanekop GG, Baryalei MM, Sydow M, et al. Comparison of cardiac output assessed by pulse-contour analysis and thermodilution in patients undergoing minimally invasive direct coronary artery bypass grafting. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1999;13:437–40.
- [7] Cholley BP, Vieillard-Baron A, Mebazaa A. Echocardiography in the ICU: time for widespread use! *Intensive Care Med* 2006;32:9–10.
- [8] Della Rocca G, Costa MG, Pompei L, Coccia C, Pietropaoli P. Continuous and intermittent cardiac output measurement: pulmonary artery catheter versus aortic transpulmonary technique. *Br J Anaesth* 2002;88:350–6.
- [9] de Abreu MG, Quintel M, Ragaller M, Albrecht DM. Partial carbon dioxide rebreathing: a reliable technique for noninvasive measurement of non-shunted pulmonary capillary blood flow. *Crit Care Med* 1997;25:675–83.
- [10] Tan HL, Pinder M, Parsons R, Roberts B, van Heerden PV. Clinical evaluation of USCOM ultrasonic cardiac output monitor in cardiac surgical patients in intensive care unit. *Br J Anaesth* 2005;94:287–91.
- [11] Atzler E, Lehmann G. Über ein neues verfahren zur darstellung der herztätigkeit (dielektrographie). *Arbeitsphysiol* 1932;5:636–80.
- [12] Kubicek WB, Karnegis JN, Patterson RP, Witsoe DA, Mattson RH. Development and evaluation of an impedance cardiac output system. *Aerospace Med* 1966;37:1208–12.
- [13] Sramek BB. Thoracic electrical bioimpedance measurements of cardiac output. *Crit Care Med* 1994;22:1337–9.
- [14] Fortin J, Habenbacher W, Heller A, Hacker A, Grillenberger R, Innerhofer J, et al. Non-invasive beat-to-beat cardiac output monitoring by an improved method of transthoracic bioimpedance measurement. *Comput Biol Med* 2006;36:1186–203.
- [15] Teboul JL, Besbes M, Andrivet P, Axler O, Douguet D, Zelter M, et al. A bedside index assessing the reliability of pulmonary occlusion pressure measurements during mechanical ventilation with positive end-expiratory pressure. *J Crit Care* 1992;7:22–9.
- [16] Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet* 1986;1:307–10.
- [17] Critchley LA, Critchley JA. A meta-analysis of studies using bias and precision statistics to compare cardiac output measurements techniques. *J Clin Monit Comput* 1999;15:85–91.
- [18] Cannesson M, Attouf Y, Rosamel P, Joseph P, Bastien O, Lehot JJ. Comparison of FloTrac cardiac output monitoring system in patients undergoing coronary artery bypass grafting with pulmonary artery cardiac output measurements. *Eur J Anaesthesiol* 2007;1–8.
- [19] Cholley BP, Payen D. Noninvasive techniques for measurements of cardiac output. *Curr Opin Crit Care* 2005;11:424–9.
- [20] Moshkovitz Y, Kaluski E, Milo O, Vered Z, Cotter G. Recent developments in cardiac output determination by bioimpedance: comparison with invasive cardiac output and potential cardiovascular applications. *Curr Opin Cardiol* 2004;19:229–37.
- [21] Bernstein DP, Lemmens HJ. Stroke volume equation for impedance cardiography. *Med Biol Eng Comput* 2005;43:443–50.
- [22] Heringlake M, Handke U, Hanke T, Eberhardt F, Schumacher J, Gehring H, et al. Lack of agreement between thermodilution and electrical velocimetry cardiac output measurements. *Intensive Care Med* 2007;33:2168–72.
- [23] Suttner S, Schollhorn T, Boldt J, Mayer J, Rohm KD, Lang K, et al. Noninvasive assessment of cardiac output using thoracic electrical bioimpedance in hemodynamically stable and unstable patients after cardiac surgery: a comparison with pulmonary artery thermodilution. *Intensive Care Med* 2006;32:2053–8.
- [24] Sageman WS, Riffenburgh RH, Spiess BD. Equivalence of bioimpedance and thermodilution in measuring cardiac index after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2002;16:8–14.
- [25] Atallah MM, Demain AD. Cardiac output measurement: lack of agreement between thermodilution and thoracic electric bioimpedance in two clinical settings. *J Clin Anesth* 1995;7:182–5.
- [26] Raaijmakers E, Faes TJ, Scholten RJ, Goovaerts HG, Heethar RM. A meta-analysis of three decades of validating thoracic impedance cardiography. *Crit Care Med* 1999;27:1203–13.
- [27] Thomas AN, Ryan J, Doran BR, Pollard BJ. Bioimpedance versus thermodilution cardiac output measurements: the Biomed NCCOM3 after coronary bypass surgery. *Intensive Care Med* 1991;17:383–6.
- [28] Sageman WS, Amundson DE. Thoracic electrical bioimpedance measurement of cardiac output in post-aortocoronary bypass patients. *Crit Care Med* 1993;21:1139–42.
- [29] Berton C, Cholley B. Equipment review: new techniques for cardiac output measurement—oesophageal Doppler, Fick principle using carbon dioxide, and pulse contour analysis. *Crit Care* 2002;6:216–21.
- [30] Kotake Y, Moriyama K, Innami Y, Shimizu H, Ueda T, Morisaki H, et al. Performance on noninvasive partial CO₂ rebreathing cardiac output and continuous thermodilution cardiac output in patients undergoing aortic reconstruction surgery. *Anesthesiology* 2003;99:283–8.
- [31] Godje O, Hoke K, Goetz AE, Felbinger TW, Reuter DA, Reichart B, et al. Reliability of a new algorithm for continuous cardiac output determination by pulse-contour analysis during hemodynamic instability. *Crit Care Med* 2002;30:52–8.
- [32] Monchi M, Thebert D, Cariou A, Bellenfant F, Joly LM, Brunet F, et al. Clinical evaluation of the Abbot Qvue-OptiQ continuous cardiac output system in critically ill medical patients. *J Crit Care* 1998;13:91–5.
- [33] Pittman J, Bar-Yosef S, SumPing J, Sherwood M, Mark J. Continuous cardiac output monitoring with pulse contour analysis: a comparison with lithium indicator dilution cardiac output measurement. *Crit Care Med* 2005;33:2015–21.
- [34] Valtier B, Cholley BP, Belot J, de La Coussaye JE, Mateo J, Payen D. Noninvasive monitoring of cardiac output in critically ill patients using transesophageal Doppler. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:77–83.
- [35] Bendjelid K, Schutz N, Suter PM, Romand JA. Continuous cardiac output monitoring after cardiopulmonary bypass: a comparison with bolus thermodilution measurements. *Intensive Care Med* 2006;32:919–22.

□ 6^{ème} publication (Lettre à l'Editeur):

Pourquoi le niveau du BNP préopératoire, est corrélé à son augmentation post opératoire?

Le Brain Natriuretic Peptid (BNP) est utilisé en chirurgie cardiaque dans la surveillance post opératoire de la souffrance myocardique. A la suite d'un article de Mainwaring et all (Mainwaring RD, Parise C, Wright SB, Juris AL, Ahtel RA, Fallah H. Brain natriuretic peptide levels before and after ventricular septal defect repair. *Ann Thorac Surg* 2007;84:2066-9), nous avons commenté ses résultats dans la mesure où il fallait distinguer l'augmentation du BNP en post opératoire dans les cardiopathies cyanogènes et non cyanogènes. En effet ,chez 30 patients ayant bénéficié d'une totalisation type Fontan,le BNP a moins augmenté proportionnellement que chez des patients en post opératoire de correction de tétralogie de Fallot.Ceci est probablement du au fait qu'après une totalisation de Fontan,la surcharge volumétrique du ventricule droit se réduit considérablement contrairement aux corrections type ventriculaires comme les fermetures de communication interventriculaire ou de correction de Fallot.Voilà un exemple typique qu'il ne faut pas extrapoler des résultats qui s'applique aux cardiopathies non cyanogènes aux cyanogènes, des cyanogènes biventriculaires par rapport aux univentriculaires ,comme il ne faut pas extrapoler des résultats de l'adulte à la pédiatrie.

Ce commentaire a fait l'objet d'une publication :

Yoshimura N, **Henaine R**, Ootaki Y, Matsuhisa H, Misaki T. Why does the preoperative BNP level predict the degree of postoperative BNP elevation? *.Ann Thorac Surg*. 2008 Aug; 86(2):694.

5. Koch A, Zink S, Singer H. B type natriuretic peptide in patients with systemic right ventricle. *Cardiology* 2008;110:1-7.
6. Koch A, Zink S, Singer H, Dittrich S. B-type natriuretic peptide levels in patients with functionally univentricular hearts after cavopulmonary connection. *Eur J Heart Fail* 2008;10:60-2.
7. Del Ry S, Giannessi D, Clerico A. Plasma brain natriuretic peptide measured by fully-automated immunoassay and by immunoradiometric assay compared. *Clin Chem Lab Med* 2001;39:446-50.
8. Morita E, Yasue H, Yoshimura M, et al. Increased plasma levels of brain natriuretic peptide in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 1993;88:82-91.
9. D'Souza SP, Yellon DM, Martin C, et al. B-type natriuretic peptide (BNP) limits infarct size in rat isolated heart via K-ATP channel opening. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2003;284:H1592-600.
10. Hama N, Itoh H, Shirakami G, et al. Rapid ventricular induction of brain natriuretic peptide gene expression in experimental acute myocardial infarction. *Circulation* 1995;92:1558-64.

Why Does the Preoperative BNP Level Predict the Degree of Postoperative BNP Elevation?

To the Editor:

We read with great interest the article by Mainwaring and associates [1] concerning the changes in perioperative brain natriuretic peptide (BNP) levels in infants and children with ventricular septal defect (VSD). They demonstrated three important findings in their study. First, there was a close correlation between the preoperative levels of BNP and the amount of left-to-right shunt (Qp/Qs) through the VSD. Second, all of the patients demonstrated significant elevations in the postoperative BNP. Third, the degree of postoperative elevation in the BNP was correlated with the relative increase in the preoperative BNP and Qp/Qs. They concluded that the severity of heart failure preoperatively predicted the degree of postoperative BNP elevation. We have a few comments on this important investigation.

We previously reported that plasma BNP levels closely correlated with the biventricular volume in infants and children with congenital heart disease, and that the patients with Qp/Qs greater than 2.0 had higher correlation between the BNP levels and the left ventricular volume [2]. Our results were consistent with those of Mainwaring and associates [1]. We also evaluated the changes in the perioperative BNP levels in 30 patients who underwent a total cavopulmonary connection (TCPC) and 30 patients who underwent a definitive repair for Fallot's tetralogy [3]. In our study, the plasma BNP levels increased abruptly after the termination of the cardiopulmonary bypass (CPB) in patients with Fallot's tetralogy, as well as in those undergoing a TCPC. This result was also consistent with that of Mainwaring and associates [1]. However, the plasma BNP levels were significantly lower in the TCPC group than in the group with Fallot's tetralogy, even though the preoperative BNP levels were significantly higher in the TCPC group than in the group with Fallot's tetralogy [3]. The probable explanation is that the TCPC procedure offers the considerable advantage of lowering the ventricular volume load during the immediate postoperative period [4], whereas the volume overload in both ventricles increases immediately after repair for Fallot's tetralogy [5]. We observed that the mean left atrial pressure was lower for the TCPC group than for the Fallot's tetralogy group during the postoperative period [3].

It is unclear why the level of the postoperative elevation in BNP correlated with the relative increase in the preoperative

BNP and Qp/Qs in the study by Mainwaring and associates [1]. It is well known that the secretion of BNP is stimulated by an increase of the ventricular end-systolic wall stress. The removal of a volume load after the closure of VSD should be associated with a decrease in the secretion of BNP. The degree of postoperative elevation in the BNP might be affected by perioperative variables, which included the ventricular volume load, the effects of CPB, and the surgical manipulation on myocardial function and wall stress. Further evaluation of preoperative and postoperative ventricular volume load by echocardiographic findings or changes in the central venous pressure may thus elucidate these questions. Finally, age of the patient at the time of surgery might also affect the degree of postoperative BNP elevation.

Naoki Yoshimura, MD

First Department of Surgery
University of Toyama
Graduate School of Medicine
2630 Sugitani
Toyama 930-0194, Japan
e-mail: ynaoki@med.u-toyama.ac.jp

Roland Henaine, MD

Department of Cardiovascular Surgery and Cardiac Transplantation
Hôpital Cardiovasculaire et pneumologique Louis Pradel
28 Ave du Doyen Lepine
Bron, 69500 France
e-mail: roland.henaine@chu-lyon.fr

Yoshio Ootaki, MD

Department of Cardiothoracic Surgery
Cleveland Clinic
9500 Euclid Ave
Cleveland, OH 44195
e-mail: otakiy@ccf.org

Hironori Matsuhisa, MD

Takuro Misaki, MD
First Department of Surgery
University of Toyama
Graduate School of Medicine
2630 Sugitani
Toyama, 930-0194, Japan

References

1. Mainwaring RD, Parise C, Wright SB, Juris AL, Achtel RA, Fallah H. Brain natriuretic peptide levels before and after ventricular septal defect repair. *Ann Thorac Surg* 2007;84:2066-9.
2. Ootaki Y, Yamaguchi M, Yoshimura N, Oka S, Yoshida M, Hasegawa T. Secretion of A-type and B-type natriuretic peptides into the bloodstream and pericardial space in children with congenital heart disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;126:1411-6.
3. Yoshimura N, Yamaguchi M, Oshima Y, et al. Suppression of the secretion of atrial and brain natriuretic peptide after total cavopulmonary connection. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000;120:764-9.
4. Petrossian E, Reddy VM, McElhinney DB, et al. Early results of the extracardiac conduit Fontan operation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999;117:688-96.
5. Kurosawa H, Morita K, Yamagishi M, Shimizu S, Becker AE, Anderson RH. Conotruncal repair for tetralogy of Fallot: midterm results. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998;115:351-60.

PARTIE IV

ETUDES EXPERIMENTALES ANIMALES PROSPECTIVES

1) Le travail expérimental

I- INTRODUCTION

Un travail expérimental a été initié au laboratoire de chirurgie expérimental au Centre Chirurgical de Marie-lannelongue (Le Plessis-Robinson) sous la direction du Pr. Alain Serraf puis poursuivi secondairement entre Lyon et Paris ; nous avons pu créer ainsi un modèle porcin expérimental chronique de trois mois permettant l'étude de la pulsatilité et de la voie antérograde pulmonaire et d'observer l'effet de leur diminution et de leur absence au niveau du poumon. Ce modèle certes est une cavopulmonaire supérieure mais la non pulsatilité qu'une cavopulmonaire unidirectionnelle génère permet, à l'instar de la circulation de Fontan d'étudier l'effet de ce flux au niveau de l'endothélium pulmonaire. En effet, après une procédure de Fontan et du fait de l'absence de ventricule droit, le flux sanguin pulmonaire passe d'un mode pulsé vers un mode de flux continu. L'évolution naturelle post-opératoire de ces patients reste parsemée de problèmes avec une progressive augmentation des résistances vasculaires pulmonaires et par conséquent une baisse du débit cardiaque. Ces faits se traduisent cliniquement par des signes périphériques d'insuffisance cardiaque droite (dilatation de l'oreillette droite, hépatomégalie, œdèmes des membres inférieurs, entéropathie exsudative) mais aussi du ventricule systémique avec hypoperfusion coronaire. L'analyse des courbes de survie actuarielle montre une mortalité post-opératoire régulière avec 70% de survie 15 ans après l'intervention même dans les indications idéales. Les raisons de cette dégradation progressive sont mal connues.

La contrainte de cisaillement ou « shear stress » provoquée par la pulsatilité est bien connue pour maintenir le fonctionnement normal de la cellule endothéliale avec production locale de monoxyde d'azote. Il semble donc logique de penser que la disparition du flux pulsé soit responsable d'une dégradation de la fonction endothéliale artérielle pulmonaire, d'une baisse de la vasodilatation artérielle et de l'augmentation des résistances vasculaires pulmonaires (2,3), ce qui pourrait être responsable de l'échec tardif des « Fontans ».

Ainsi des études récentes ont bien démontré une corrélation entre l'augmentation des résistances vasculaires pulmonaires et la dysfonction endothéliale pulmonaire chez ces patients avec absence de relaxation endothéliale dépendante aux agonistes classiquement utilisés (4). Outre son action sur la sécrétion « in situ » de monoxyde d'azote, le shear stress joue également un rôle important dans la survie des cellules endothéliales et son absence est responsable d'une apoptose de ces cellules. Il intervient également dans le maintien de l'anticoagulation « in situ ».

Il y a peu d'études sur les résistances pulmonaires et la réponse au NO à long terme après Fontan (5). Nombreuses études expérimentales sur l'effet du flux continu ou pulsé sur l'endothélium pulmonaire ont été effectuées in vitro, dans des conditions non physiologiques, c'est-à-dire à poumon explanté, ce qui éliminait l'effet du système nerveux autonome sur la vasomotricité pulmonaire ainsi que l'effet d'autres agents hormonaux vasoactifs (6). Peu d'études expérimentales ont été faites in vivo sur une longue période (7). En effet, il n'existe pas de modèle animal de circulation de Fontan car ils ne sont pas viables. En revanche, la réalisation d'une dérivation cavo-pulmonaire unilatérale est compatible avec une survie prolongée. L'originalité de notre étude réside dans la réalisation d'un modèle animal où l'endothélium vasculaire pulmonaire droit est soumis à un flux continu alors que le côté gauche reçoit un flux pulsé selon des conditions physiologiques proches de la normale. Ainsi chaque animal est son propre témoin, en fonction du côté étudié.

L'hypothèse sous jacente à ce travail est la suivante :

La réalisation chirurgicale d'une circulation de type Fontan avec un flux pulmonaire continu est responsable dans des délais variant de 3 à 6 mois d'une perte de la fonction endothéliale homolatérale. Cette dysfonction endothéliale se manifeste par une absence de relaxation endothéliale dépendante aux agonistes de type acétylcholine. L'absence de pulsatilité est responsable en outre d'une apoptose des cellules endothéliales du lit vasculaire pulmonaire concerné et peut être à l'origine de micro thrombus distaux dans les territoires vasculaires concernés. Les conséquences directes de ces anomalies sont une augmentation des résistances vasculaires pulmonaires associées à une amputation du territoire vasculaire distal.

Si cette hypothèse se révélait exacte, il serait intéressant de rétablir une pulsatilité sans pour autant entraîner une dysfonction du montage chirurgical par hyperdébit pulmonaire. Pour cela, une communication restrictive entre la circulation pulsée et continue est facile à établir et à calibrer à l'aide de bougies de Hégar.

Le but de notre étude est de déterminer les modifications morphologiques, histologiques, et fonctionnelles de l'endothélium artériel pulmonaire soumis à trois types de flux différents : un flux pulsé, un flux continu avec une micropulsatilité graduée et enfin un flux continu total. Comparer la physiologie endothéliale du lit vasculaire pulmonaire et démontrer ainsi l'intérêt du maintien d'une pulsatilité dans la circulation de Fontan.

Ce travail a permis secondairement de mettre en évidence la formation des fistules artério-veineuses pulmonaires par la privation du poumon du sang efferent hépatique.

II- MATERIEL ET METHODES

A- LA POPULATION

37 cochons, répartis de façon aléatoire en trois groupes, ont été déterminés. Ils ont été traités selon les règles de l'INSERM rapportées dans « Expérimentation Animale : mode d'emploi » (Chimie et Ecologie, INSERM).

L'expérimentation se déroule en deux phases distantes de trois mois.

Le groupe I est le groupe Sham.

Le groupe II est le groupe non pulsé.

Le groupe III est le groupe pulsé.

B- LA PHASE I

1- Anesthésie

Après une prémédication par la Kétamine intramusculaire (100mg/kg), tous les porcs étaient anesthésiés avec du Pentobarbital intraveineux (10 mg/kg bolus, suivi par une perfusion continue de 0,1 mg/kg/min). Ils étaient également curarisés avec du Pavulon® (0,3mg/kg). Après l'intubation endotrachéale, une ventilation avec une pression positive de 5cm H₂O était effectuée (ventilateur MMS107) avec un volume courant de 10 ml/kg et une fréquence respiratoire de 18 cycles /min avec une fraction d'oxygène inspiré (FiO₂) de 0,5 .La température de l'animal était maintenue à 37°C.

2- Chirurgie

Sous conditions d'asepsie rigoureuse, dans un champ stérile, une sternotomie médiane est pratiquée ainsi qu'une péricardotomie extra-pleurale. Thymectomie complète. Dissection élargie de la veine cave supérieure (VCS) en réalisant une section- suture de la veine azygos et des deux veines mammaires. La VCS était ainsi libérée jusqu'au carrefour jugulo-sous clavier.

Dissection entre l'aorte ascendante et l'artère pulmonaire. Dissection de l'artère pulmonaire droite (APD) depuis sa naissance à coté de l'artère pulmonaire gauche (APG) jusqu'à l'émergence de la branche lobaire supérieure droite.

Après des mesures hémodynamiques détaillées ci-dessous, héparinisation à 1mg/Kg.

Section-suture de la VCS à son abouchement au niveau de l'oreillette droite (OD) au Prolène® 5/0, clampage de la VCS et de l'APD et réalisation d'une anastomose termino-latérale VCS-APD depuis l'origine de l'APD, jusqu'à sa première division lobaire au Prolène® 6/0.

Le **Groupe SHAM** a subi toutes les manipulations (Sternotomie, hémodynamique, etc...) mais n'a eu aucune manipulation chirurgicale ni de la veine cave supérieure ni de l'artère pulmonaire droite (sternotomie « blanche »).

Dans le **groupe II** (schéma 1), l'origine de l'APD était ligaturée avec un fil de lin, ainsi le poumon droit recevait son débit sanguin uniquement de la VCS donc en flux **non pulsé**. Par ailleurs, il était privé du sang hépatique. Le poumon gauche, quant à lui, recevait la totalité du sang ventriculaire droit, donc pulsé, et le sang hépatique.

Dans le **groupe III** (schéma 2), l'origine de l'APD était cerclée avec une bougie de 3mm, laissant ainsi un petit passage antérograde du VD **pulsé**. Ainsi le poumon droit recevait le sang par la VCS et le VD, il y avait donc une micropulsatilité et il n'était pas privé complètement du sang hépatique ; le poumon gauche recevait le débit VD restant.

Nous avons ainsi trois types de flux :

- Le flux pulsé physiologique dans l'artère pulmonaire gauche des groupes II et III.
- Le flux continu dans l'artère pulmonaire droite du groupe II
- Le flux continu avec une micropulsatilité contrôlée dans l'APD du groupe III.

Dans les deux derniers groupes ainsi constitués, chaque cochon était son propre contrôle puisque le poumon droit soumis à un flux artériel pulmonaire continu totalement ou partiellement était comparé à son poumon gauche soumis lui à un régime pulsé exclusif.

3- Hémodynamique

Par ponction directe, la pression a été déterminée dans l'aorte, le tronc de l'artère pulmonaire (TAP), l'APD, la VCS, l'oreillette gauche et l'oreillette droite.

Les débits de l'aorte, le TAP et l'APD ont été déterminés par la mesure de cycle de temps-transit par le Transonic® Animal Research Flowmeters série T106/T206.

Les résistances pulmonaires ont été calculées selon la formule : $R = (P1 - P2) / Q$ où P1 est la pression en mmHg en amont de l'artère pulmonaire, P2 en aval et Q le débit de l'artère pulmonaire en question en L/min. R est en unité Wood.

Dans le groupe III, les résistances pulmonaires droites n'ont pas pu être calculées dans l'APD, les vaisseaux n'étant pas en série, en effet l'APD était alimentée simultanément par la VCS et par le TAP ; seule une comparaison de pression entre le coté droit et gauche a pu être faite.

4- Gaz du sang (GDS)

La PaO₂, la PaCO₂, la SaO₂ ont été déterminées dans l'aorte et le TAP avec le Rapidlab® modèle 348 du laboratoire Bayer.

Hémodynamique et gaz du sang ont été réalisés avant et après l'anastomose.

Le groupe I (Sham) a seulement subi une sternotomie pour effectuer ces mesures.

5- Suites post-opératoires immédiates

Après fermeture sur un drain, les cochons sont extubés sur table et ramenés à l'animalerie. Le traitement post opératoire était : antibioprofylaxie de 48 heures par Claforan®1g en IM - Gentamycine® 80mg IM, antalgiques par Nubain®0,2 mg/kg en IM pendant 4 jours et une Héparine de bas poids moléculaire à dose isocoagulante (Fraxiparine®2000UI/jour en SC) jusqu'au sacrifice. Le drain était enlevé à J₁.

C- LA PHASE II

Elle avait lieu environ trois mois après la phase I et comportait, pour des raisons d'organisation au laboratoire et d'injection d'Iode, une étape stérile et une semaine plus tard l'étape du sacrifice proprement dite.

1- L'étape stérile

Sous anesthésie générale et dans un champ stérile, abord chirurgical de la veine jugulaire droite et introduction d'un désilet 5F. Puis abord du Scarpa droit, dissection du pédicule fémoral droit et introduction dans la veine fémorale droite d'un désilet 7F.

a- Test d'hyperoxie : Par ponction de l'artère fémorale droite, et sous 21% de FiO_2 , prélèvement sanguin pour réalisation de gaz du sang. Réalisation de la même manœuvre après 10 min de ventilation à 100% de FiO_2 . Ce test est un marqueur des fistules artério-veineuses pulmonaires FAVP (8).

Nous l'avons considéré comme positif quand l'augmentation de la PaO_2 , sous 100% de FiO_2 , était inférieure à 5 fois la PaO_2 sous 21% de FiO_2 .

b- Echographie de contraste : Au moyen du désilet jugulaire, nous avons rempli, dans une seringue de 10 ml, 8ml d'eau stérile et 2 ml d'air, fait un mélange rapide afin d'obtenir un soluté avec des microbulles et injecté rapidement dans la jugulaire : si FAVP visualisation avec une échographie cardiaque trans-thoracique des bulles d'air dans l'oreillette gauche à moins de 3 battements cardiaques (chez un sujet normal, apparition après 8 battements cardiaques) (9,10).

c- Phlébographie :

c1- Veine jugulaire droite : Au moyen d'une sonde d'angiographie Berman® 5F injection de 80 ml de produit radio opaque (Omnipaque®) à 9 cc/sec afin de visualiser en un premier temps la perméabilité de l'anastomose dans les groupes II et III et la présence éventuelle avec une injection très distale la présence de FAVP.

c2- Veine fémorale droite : Au moyen d'une sonde d'angiographie Berman® 7F injection de 60 ml de produit radio opaque (Omnipaque®) à 12 cc/sec afin de visualiser l'arbre pulmonaire gauche la présence éventuelle avec une injection très distale la présence de FAVP.

Les porcs étaient ensuite extubés et renvoyés à l'animalerie.

2- Le sacrifice

Il survenait une semaine après l'étape précédente.

Il comportait :

a- Chirurgie et Hémodynamique :

- Sous anesthésie générale, réalisation d'une thoracotomie postéro latérale gauche, ouverture du 4^{ème} espace intercostale et dissection de l'aorte descendante, de l'artère pulmonaire gauche et des veines pulmonaires.
- Nous réalisons ensuite des mesures hémodynamiques (Pression artérielle de l'aorte, de l'APG, des veines pulmonaires gauches, débit aortique et pulmonaire gauche) ainsi que des GDS (Aorte, APG, VPG).
- Ensuite, réalisation d'une thoracotomie postéro latérale droite, ouverture du 4^{ème} espace intercostale et dissection de l'artère pulmonaire droite et des veines pulmonaires droites ; cette partie était rendue plus laborieuse du fait d'adhérences denses du poumon droit et d'un développement lymphatique très important. Nous réalisons ensuite des mesures hémodynamiques (pression de l'APD, des veines pulmonaires droites, et débit pulmonaire droit) ainsi que des GDS (APD, VPD).

- Le calcul des résistances pulmonaires a été réalisé comme décrit ci-dessus.

b- Sacrifice et études in vitro :

Sacrifice de l'animal par exsanguination post-héparinisation et après prélèvement rapide du bloc cœur poumon, réalisation de plusieurs prélèvements pour :

b1- Anatomo-pathologie standard :

Analyse macroscopique d'un segment pulmonaire du lobe inférieur gauche et droit pour étude des vaisseaux lymphatiques, veineux et artérielles pulmonaires.

Pour la microscopie optique standard, les prélèvements ont été fixés dans le formol à 10% puis inclus en bloc de paraffine. Des coupes sériées de 4 µm ont été réalisées.

Les colorations ont été réalisées à l'Hématéine -Eosine ou à l'Orcéine

b2- Etude de la vasoréactivité pulmonaire in vitro

• Tampons et réactifs

La solution tampon était le Krebs-Heinselet : NaCl 118,3 mmol/l, KCl 4,7 mmol/l, CaCl₂ 2,5mmol/l, MgSO₄ 1,2 mmol/l, KH₂PO₄ 1,2mmol/L, NaHCO₃ 25mmol/l, EDTA 0,03 mmol/l et glucose 11,1 mmol/l.

Les réactifs utilisés étaient les suivants :

- A 23187 ou Calcium ionophore® (Sigma Chemical Compagny),
- Acétylcholine® chloride (Sigma Chemical Compagny),
- Phényléphrine® (Sigma Chemical Compagny),
- Nitroprussiate® de sodium (Hoffmann-LaRoche),
- Indométhacine ® (Sigma Chemical Compagny).

L'Acétylcholine® et la Phényléphrine® étaient dissoutes dans de l'eau distillée stérile puis dans la solution de Krebs-Heinselet.

L'Indométhacine® (10⁻⁵ mol/l) était ajoutée dans le bain d'organe pour inhiber la voie de la cyclooxygénase donc de la relaxation endothéliale due à la libération de prostacycline ou la contraction à la thromboxane A₂ induite par l'Acétylcholine®.

• Etude fonctionnelle in vitro

Les artères pulmonaires intraparenchymateuses étaient disséquées soigneusement de façon à ne pas léser l'endothélium et débarrasser des tissus adipeux pulmonaires adjacents. Des courts segments de 1,5 cm de long ont été ainsi obtenus à partir des poumons gauche et droit de chaque animal. Ces segments étaient ensuite découpés en anneaux de 3mm de long et 4mm de diamètre externe. Trois à quatre anneaux ont été obtenus à partir de chaque poumon. Ces anneaux étaient placés dans des bains à organe isolé de 10 ml contenant une solution de Krebs à une température de 37°C, tonométrée avec un mélange gazeux (95% O₂ et 5% CO₂). Ces anneaux étaient suspendus entre deux fins crochets d'acier, l'un fixe et l'autre relié à un capteur de force isométrique (LB-5, Showa-sokki, Japon). La force développée par la préparation est enregistrée et traitée par un analyseur des données Miox système (EMKA® technology).

Les anneaux d'artères pulmonaires étaient étirés pour obtenir une tension initiale (précharge) de 1g. En effet, des études pilotes ont montré que la précharge de 1g appliquée aux anneaux d'artères pulmonaires chez le porc représente la tension initiale optimale (11). La préparation était équilibrée pendant 60 à 90 min pour obtenir une stabilisation Cette précharge est la force passive assurant le tonus de base nécessaire pour toute réponse contractile ou relaxante à un agoniste. Pendant cette étude, la solution tampon de Krebs-Henseleit dans le bain était remplacée toutes les 10 minutes. L'indométacine, inhibiteur de la cyclooxygénase était ajoutée dans la solution de Krebs avant chaque expérimentation.

Le bain à organe isolé était constitué d'une double paroi permettant la circulation d'un bain-marie à 37°C. Le volume de la cuve était de 10 ml, remplie à partir d'un réservoir grâce à un tuyau d'arrivée situé au fond de la cuve. La solution de Krebs était évacuée par un trop-plein. Ainsi, l'anneau une fois placé dans le bain restait en permanence immergé au moment du renouvellement de la solution de Krebs.

La réactivité vasculaire pulmonaire a été étudiée par :

- Des courbes de contraction effet-concentration cumulatives à la Phényléphrine® (10⁻⁹mol/l_3.10⁻⁴mol/l)
- Des courbes de relaxation effet-concentration cumulatives à l'Acétylcholine® (10⁻⁹mol/l_10⁻⁴mol/l) sur des préparations précontractées à la Phényléphrine®.
- Des courbes de relaxation effet-concentration cumulatives au Calcium ionophore® (10⁻¹⁰mol/l_3.10⁻⁷mol/l) sur des préparations précontractées à la Phényléphrine®.

Les courbes de contraction effet-concentration à la Phényléphrine® étaient exprimées en milligrammes et l'effet des agonistes (Acétylcholine®, Calcium® ionophore,) en pourcentage de contraction à la Phényléphrine®.

La sensibilité des préparations pour l'agoniste contractant a été exprimée par la valeur EC50 obtenue en calculant le logarithme négatif de la concentration permettant d'obtenir 50% de la réponse maximale (-log M de la concentration efficace à 50%).

La réponse maximale (E max) induite par l'agoniste correspond à l'intensité maximale de contraction ou de relaxation. E max est exprimée pour la Phényléphrine® en grammes et pour les agonistes (Acétylcholine®, Calcium® ionophore) en pourcentage de contraction à la Phényléphrine®.

b4- Prélèvements à l'azote liquide

Quatre fragments par poumon ont été prélevés et conservés à l'azote liquide à moins 80°C pour des études ultérieures de biologie moléculaire notamment l'étude de la NO synthase, du VEGF, de l'endothéline et de l'apoptose par méthode d'immunofluorescence.

D- ANALYSE STATISTIQUE:

Tous les résultats sont exprimés en moyenne +/- erreur standard. Les comparaisons ont été effectuées avec une analyse de variance à double voie (ANOVA) suivie d'un test de Fisher. Une différence était considérée significative si p était inférieur à 0,05.

II- RESULTATS

A- LA POPULATION

Sur les 37 cochons opérés seulement 30 ont été inclus dans l'étude.

En effet, les trois premiers sont décédés en per-opératoire du fait de la difficulté technique à réaliser l'anastomose entre la VCS et l'APD, celle-ci étant plus postérieure que chez l'humain et de paroi fine et fragile. Deux autres décès per-opératoires ont été déplorés pour fibrillation ventriculaire irréductible. Un cochon est décédé à J8, l'autopsie révélant un épanchement pleural gauche important et enfin le dernier est décédé à 1 mois de cause inconnue.

Au total, nous obtenions ainsi 10 cochons par groupe de poids initial de 20,14 Kg +/-2,4.

B- L'HEMODYNAMIQUE

1- A J₀

Le tableau I résume les données hémodynamiques des trois groupes avant toute manipulation chirurgicale : les trois groupes ne montraient pas initialement de différence par rapport aux données initiales.

Tableau 1 : Paramètres hémodynamiques des 3 groupes avant toute opération chirurgicale

	GROUPE I	GROUPE II	GROUPE III	p-value
N	10	10	10	NS
POIDS (kg)	19,96+/-0,73	21,6+/-2,72	19+/-2,55	NS
PAOm (mmHg)	52,8+/-12,45	56,6+/-7,41	54+/-3,1	NS
PTAPm (mmHg)	10,9+/-1,81	10,4+/-1,91	11,8+/-1,3	NS
PAPDm (mmHg)	9+/-2,76	9,6+/-3,78	8,8+/-2,68	NS
POGm (mmHg)	3,9+/-1,43	4,6+/-1,29	3,8+/-2,19	NS
PVCSm (mmHg)	4+/-2,31	4,7+/-2,97	3,3+/-0,44	NS
PODm (mmHg)	3,4+/-1,94	3,4+/-2,4	2,8+/-1,1	NS
Q AO (L/min)	1,9+/-0,13	2,1+/-0,47	2+/-0,22	NS
Q TAP (L/min)	1,96+/-0,08	2,04+/-0,42	2,+/-0,23	NS
Q VCS (L/min)	0,55+/-0,06	0,8+/-0,36	0,52+/-0,21	NS
Q APD (L /min)	1,27+/-0,05	1,32+/-0,27	1,3+/-0,15	NS
R APD uWood	5,47+/-1,82	4,69+/-2,13	6,23+/-1,37	NS

TABLEAU I : Paramètres hémodynamiques des trois groupes avant toute manipulation chirurgicale. Il n'existe aucune différence significative initiale (NS).

PAOm : Pression moyenne de l'aorte

PTAPm : Pression moyenne du tronc de l'artère pulmonaire

PAPDm : Pression moyenne de l'artère pulmonaire droite

POGm : Pression moyenne de l'oreillette gauche

PVCSm : Pression moyenne de la veine cave supérieure

PODm : Pression moyenne de l'oreillette droite

Q AO : Débit sanguin de l'aorte

Q TAP : Débit sanguin du tronc de l'artère pulmonaire

Q APD : Débit sanguin de l'artère pulmonaire droite

R APD : Résistance de l'artère pulmonaire droit.

Après la confection de l'anastomose, les mesures ont été reprises pour le groupe II et III (Tableau 2).

Tableau 2 : Paramètres hémodynamiques des groupes II et III immédiatement après la confection de l'anastomose non pulsée (groupe II) ou pulsée (groupe III)

	GROUPE II	GROUPE III	p-value
PAOm (mmHg)	51,8 +/-16,31	50,8 +/-6 ,84	NS
PTAPm (mmHg)	16,4 +/-4 ,26	13,7 +/-3 ,11	NS
PAPDm (mmHg)	7,2 +/-2 ,25	6,9 +/- 1,38	NS
POGm (mmHg)	2,5 +/- 0,35	4,9 +/-1 ,24	P=0,0032
PVCSm (mmHg)	11,2 +/- 1,3	11,4 +/-2 ,38	NS
PODm (mmHg)	4,4 +/-1 ,78	3,9 +/- 0,96	NS
Q AO (L/min)	2,11 +/-0 ,47	1,98+/-0,22	NS
Q TAP (L/min)	1,64 +/-0,47	1,75 +/-0 ,26	NS
Q VCS (L/min)	0,47 +/-0 ,014	0,41 +/-0 ,06	NS

TABLEAU II : Paramètres hémodynamiques des groupes II et III immédiatement après la confection de l'anastomose non pulsée (groupe II) ou pulsée (groupe III). Seule la POGm présente une différence significative.

PAOm : Pression moyenne de l'aorte

PTAPm : Pression moyenne du tronc de l'artère pulmonaire

PAPDm : Pression moyenne de l'artère pulmonaire droite

POGm : Pression moyenne de l'oreillette gauche

PVCSm : Pression moyenne de la veine cave supérieure

PODm : Pression moyenne de l'oreillette droite

Q AO : Débit sanguin de l'aorte

Q TAP : Débit sanguin du tronc de l'artère pulmonaire

2- A 3 mois

Le tableau III résume les modifications hémodynamiques après trois mois de vie et avant le sacrifice.

Les poids variant après trois mois de vie entre les groupes, nous en avons tenu compte dans notre analyse statistique.

L'analyse des données révèle, notamment (Figure 1):

a- Poumon droit

- Une augmentation importante de la pression dans l'APD dans le groupe non pulsé, elle est significativement plus élevée par rapport au groupe SHAM ($p < 0,0001$) et par rapport au groupe pulsé ($p < 0,0001$). L'augmentation est également observée dans le groupe pulsé mais à un degré moindre, mais restant significative par rapport au groupe SHAM ($p = 0,0005$).
- Il existe également une hypertension veineuse pulmonaire droite du groupe non pulsé par rapport au SHAM ($p = 0,002$) et par rapport au groupe pulsé ($p = 0,003$). Par contre le SHAM et le groupe pulsé ne montraient pas de différence.
- **Les résistances artérielles pulmonaires droites sont plus importantes dans le groupe non pulsé par rapport au groupe SHAM ($p = 0,003$)**. Nous rappelons que la résistance pulmonaire droite du groupe pulsé ne peut être calculée, les vaisseaux n'étant pas en série.

b- Poumon gauche

- Une augmentation de la pression pulmonaire gauche des groupes non pulsés ($p = 0,019$) et pulsés ($p = 0,05$) par rapport au groupe témoin. Par contre la pression n'est pas différente entre les deux groupes opérés
- Contrairement au poumon droit, il n'existe pas de différence entre les trois groupes des pressions veineuses pulmonaires
- Contrairement au poumon droit, les résistances pulmonaires ne sont pas différentes entre les trois groupes.

Tableau 3 : Paramètres hémodynamiques des 3 groupes après 3 mois, le jour du sacrifice

	GROUPE I	GROUPE II	GROUPE III	p-value
Poids (kg)	40,2+/-7,98	53,6+/-6,73	45,6+/-2,51	P=0,005*
PAOm (mmHg)	82,3+/-25,1	57,3+/-5,82	70+/-19,2	P=0,023*
PAPGm (mmHg)	12,6+/-1,29	19,4+/-4,66	17,9+/-4,39	P=0,019* P=0,05***
PAPDm (mmHg)	11,1+/-0,65	26,7+/-1,3	14,2+/-0,82	P<0,0001* P<0,0001** P=0,0005***
PVPGm (mmHg)	7,4+/-1,47	8,6+/-0,41	8,8+/-0,67	NS
PVPDm (mmHg)	7,1+/-0,22	14,1+/-3,	7,4+/-2,6	P=0,002* P=0,003**
Q AO (L/min)	2,34+/-0,58	2,57+/-0,45	2,32+/-0,24	NS
Q APG (L/min)	1,48+/-0,18	2,62+/-0,52	2,16+/-0,37	P=0,0006* P=0,014***
Q APD (L/min)	1,7+/-0,58	1,82+/-0,045	1,68+/-0,36	NS
R APD uWood	2,36+/-0,45	6,92+/-1,83	NM	P=0,003*
R APG uWood	3,56+/-0,82	3,92+/-1,4	4,09+/-1,83	NS

TABLEAU III : Paramètres hémodynamiques des trois groupes après trois mois, le jour du sacrifice.

PAOm : Pression moyenne de l'aorte

PAPGm : Pression moyenne de l'artère pulmonaire gauche

PAPDm : Pression moyenne de l'artère pulmonaire droite

PVPGm : Pression moyenne de la veine pulmonaire gauche

PVPDm : Pression moyenne de la veine pulmonaire droit

Q AO : Débit sanguin de l'aorte

Q APG : Débit sanguin de l'artère pulmonaire gauche

Q APD : Débit sanguin de l'artère pulmonaire droite

R APD : Résistances de l'artère pulmonaire droite

R APG : Résistances de l'artère pulmonaire gauche

NM : non mesurables

* : Entre le groupe I et le groupe II

** : Entre le groupe II et III

*** : Entre le groupe I et III

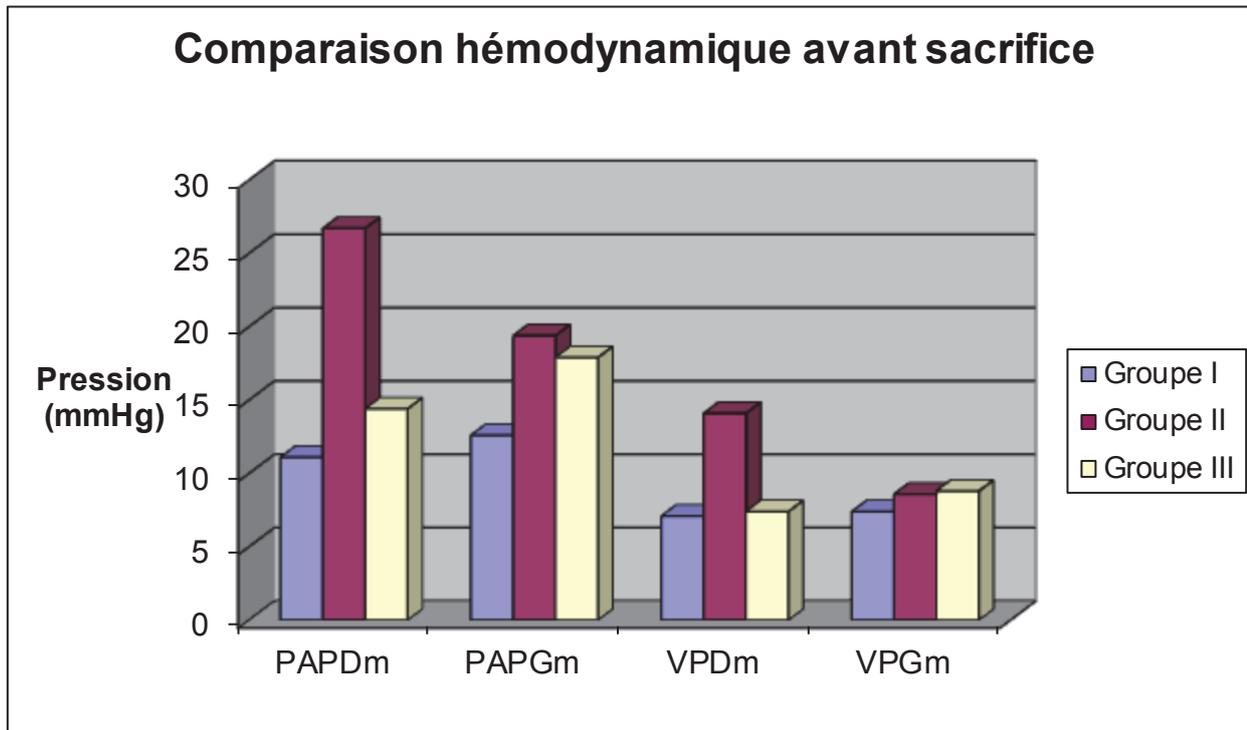


Figure 1 : Comparaison hémodynamique entre les trois groupes avant sacrifice.

La PAPD m dans le groupe non pulsé (II) est significativement plus élevée par rapport au groupe SHAM (I) ($p < 0,0001$) et par rapport au groupe pulsé (III) ($p < 0,0001$). L'augmentation est également observé dans le groupe pulsé par rapport au groupe SHAM ($p = 0,0005$).

On observe une élévation de la PAPGm des groupes non pulsé ($p = 0,019$) et pulsé ($p = 0,05$) par rapport au groupe témoin. Par contre la pression n'est pas différente entre les deux groupes opérés.

Il existe également une élévation de la PVPDm du groupe non pulsé par rapport au SHAM ($p = 0,002$) et par rapport au groupe pulsé ($p = 0,003$). Par contre le SHAM et le groupe pulsé ne montraient pas de différence.

Enfin il n'existe pas de différence entre les trois groupes de la PVPGm.

PAPGm : Pression moyenne de l'artère pulmonaire gauche

PAPDm : Pression moyenne de l'artère pulmonaire droite

PVPGm : Pression moyenne de la veine pulmonaire gauche

PVPDm : Pression moyenne de la veine pulmonaire droit

3- Comparaison poumon droit/poumon gauche

a- Groupe I (SHAM)

Comme prévu, il n'y a pas de différence significative entre le poumon droit et le poumon gauche pour les pressions des artères ou veines pulmonaires ainsi que pour les résistances artérielles pulmonaires.

b- Groupe II (Non Pulsé)

La pression moyenne de l'artère pulmonaire droite est significativement plus élevée qu'à gauche ($p=0,0003$) (Figure 1bis), ainsi que pour les résistances pulmonaires ($p=0,0015$) (Figure 2) et la pression moyenne des veines pulmonaires ($p=0,0004$) (Figure 3).

Nous avons donc une hypertension artériovoineuse pulmonaire droite par rapport au poumon controlatéral.

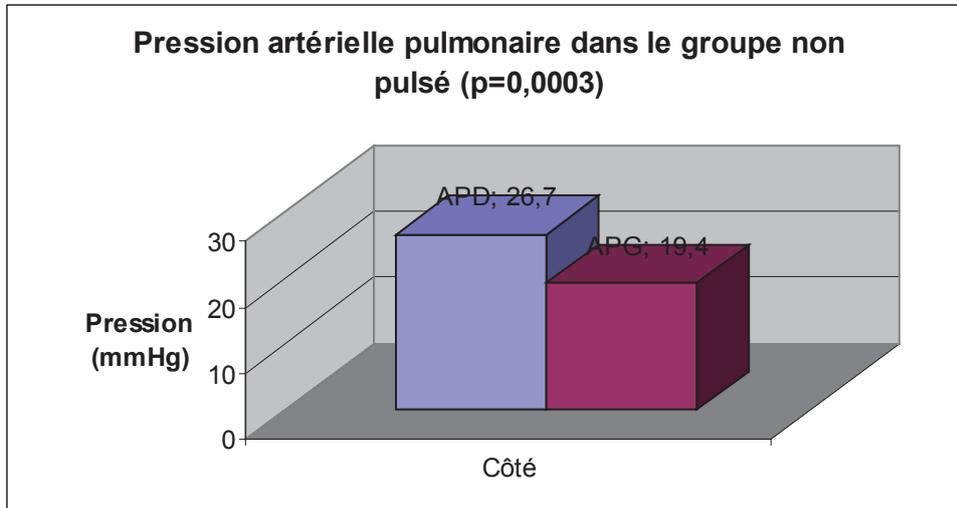


Figure 1 bis : Comparaison des pressions moyennes de l'APD et de l'APG dans le groupe II

Fig. 1bis: Comparaison des pressions moyennes de l'artère pulmonaire droite (APD) et de l'artère pulmonaire gauche (APG) dans le groupe II (Non pulsé). Test de Fisher en tenant compte du poids comme covariable. Il existe une différence significative avec un $p=0,0003$

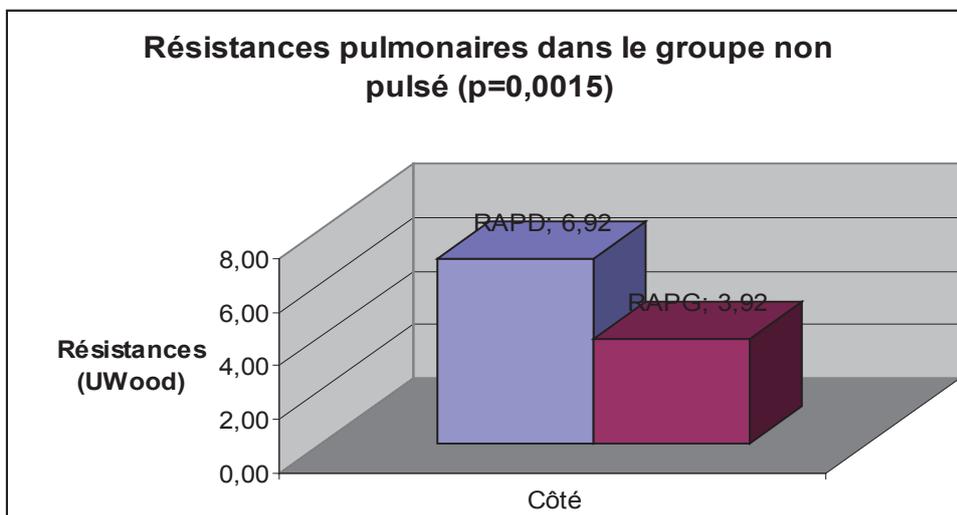


Figure 2 : Comparaison des résistances artérielles pulmonaires droites (RAPD) et gauches (RAPG) dans le groupe II.

Fig2 : Comparaison des résistances artérielles pulmonaires droites (RAP D) et gauches (RAP G) dans le groupe II. Test de Fisher en tenant compte du poids comme covariable. Il existe une différence significative avec un $p=0,0015$.

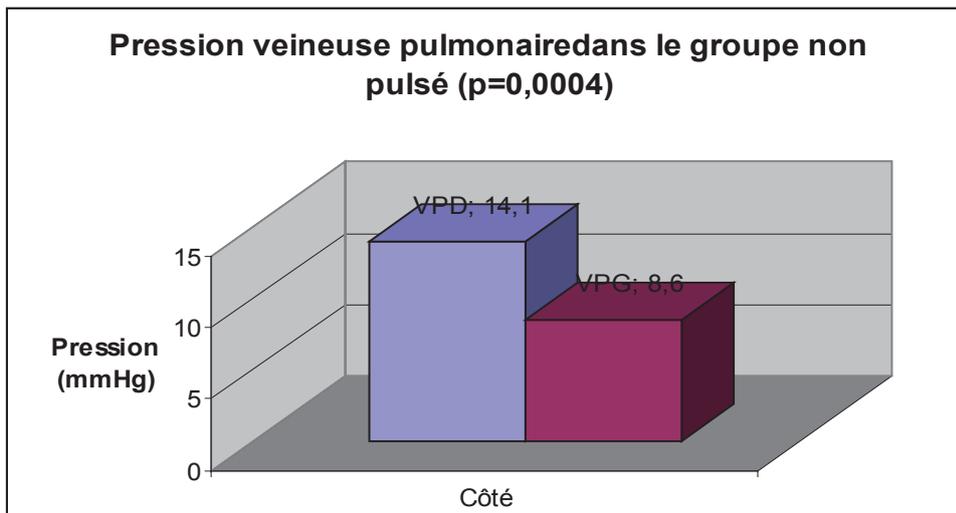


Figure 3 : Comparaison des pressions veineuses pulmonaires droites (VPD) et gauches (VPG) (groupe II)

c- Groupe III (Pulsé)

Les différences observées ne sont pas significatives, en outre la PAPG m semble supérieure au coté droit sans être significative (tableau III).

C- LES GAZ DU SANG

1- A J₀ :

Le tableau IV résume les données initiales des trois groupes avant toute manipulation. Les groupes ne présentent pas de différence initiale sauf curieusement pour la PCO₂ du TAP.

Tableau 4 : Gaz du sang du tronc de l'artère pulmonaire (TAP) et de l'aorte (Ao) avant toute chirurgie dans les 3 groupes.

	Groupe I	Groupe II	Groupe III	P-value
PCO ₂ -TAP (mmHg)	28,5+/-6,58	39,72+/-4,89	29,22+/-2,21	P=0,0047* P=0,0084**
PO ₂ -TAP (mmHg)	37,95+/-3,27	38,6+/-4,6	43,4+/-4,2	NS
SatO ₂ -TAP (%)	80+/-5	74,9+/-9,16	84,6+/-4,68	NS
PCO ₂ -Ao (mmHg)	20,25+/-5,84	20,22+/-3,7	25,32+/-6,9	NS
PO ₂ -Ao (mmHg)	251,4+/-50,55	197+/-29,14	223 +/-58	NS
SatO ₂ -Ao (%)	99,72+/-0,13	99,3+/-0,36	99,5+/-0,29	NS

Tableau IV : Gaz de sang du tronc de l'artère pulmonaire (TAP) et de l'aorte (Ao) avant toute chirurgie dans les trois groupes.

SatO₂ : Saturation artérielle en oxygène.

* : Entre le groupe I et le groupe II

** : Entre le groupe II et III

*** : Entre le groupe I et III

NS : Non significatif

Les comparaisons ont tenu compte du poids comme covariable

2- A 3 mois :

Le tableau V résume les données le jour du sacrifice.

Les saturations en oxygène dans les veines pulmonaires droites sont plus élevées dans les groupes II et III par rapport au groupe SHAM, probablement dus à des shunts artério-veineux. Cette différence n'est toutefois pas significative.

La PO₂ de l'APD et l'APG est basse dans le groupe III par rapport au groupe SHAM. Cette diminution est significative ($p=0,03$ pour les deux côtés).

Tableau 5 : Gaz de sang le jour du sacrifice dans les 3 groupes

	Groupe I	Groupe II	Groupe III	P-value
PCO ₂ -Ao (mmHg)	27,9+/-5	28,45+/-5,9	24,42+/-2,9	NS
PO ₂ -Ao(mmHg)	252,28+/-101	272,9+/-87,5	359,6+/-37,32	NS
SatO ₂ -Ao (%)	99,54+/-0,48	99,52+/-0,47	99,88+/-0,045	NS
PCO ₂ -APG (mmHg)	31,6+/-10,4	34,3+/-8,6	31,88+/-3,48	NS
PO ₂ -APG (mmHg)	39,9+/-4,6	36,5+/-4,5	34+/-2,5	P=0,03***
SatO ₂ -APG (%)	81,6+/-6,8	72,6+/-14,17	74+/-7,08	NS
PCO ₂ -APD (mmHg)	37,5+/-14,3	29,78+/-0,74	37,28+/-11,44	NS
PO ₂ -APD (mmHg)	42+/-6,9	37,36+/-0,7	34,18+/-5,2	P=0,03***
SatO ₂ -APD (%)	79,8+/-12,2	71,7+/-0,83	65,68+/-12,7	NS
PCO ₂ -VPG (mmHg)	21,7+/-9,29	32,02+/-10,29	28,42+/-4,7	P=0,04*
PO ₂ -VPG (mmHg)	187,66+/-114,126	157,06+/-75,34	202,28+/-64,519	NS
SatO ₂ -VPG (%)	98,96+/-0,991	96,38+/-7,09	99,52+/-0,268	NS
PCO ₂ -VPD (mmHg)	29+/-15,7	15,7+/-6,08	20+/-3,9	NS
PO ₂ -VPD (mmHg)	265,48+/-83,1	231+/-76,6	332+/-78,7	NS
SatO ₂ -VPD (%)	95,884+/-5,3	99,45+/-0,24	99,82+/-0,11	NS

Tableau V : Gaz de sang le jour du sacrifice dans les trois groupes.

Ao : Aorte

APG : Artère pulmonaire gauche

APD : Artère pulmonaire droite

VPG : Veine pulmonaire gauche

VPD : Veine pulmonaire droite

SatO₂ : Saturation artérielle en oxygène.

* : Entre le groupe I et le groupe II

** : Entre le groupe II et III

*** : Entre le groupe I et III

NS : Non significatif

Les comparaisons ont tenu compte du poids comme covariable

3- Comparaison poumon droit/poumon gauche

a- Groupe I (SHAM)

Comme prévu, aucune différence significative n'a été dégagée entre les deux côtés.

b- Groupe II (Non Pulsé)

La PCO_2 des veines pulmonaires droites est effondrée par rapport aux gauches avec un $p=0,0104$. La PO_2 et la saturation en oxygène des veines pulmonaires droites sont supérieures à gauche, sans toutefois dégager une différence statistique.

Ces résultats suggèrent un manque d'échange gazeux artério-veineux dans les capillaires pulmonaires ou un shunt artério-veineux

c- Groupe III (Pulsé)

Nous retrouvons les mêmes résultats au niveau des veines pulmonaires que précédemment, mais ils ne sont significatifs que pour la PaO_2 (la PO_2 des VPD > PO_2 VPG avec $p=0,0209$).

D- TEST D'HYPEROXIE

Tous les porcs des groupes I et III ont multiplié par un facteur d'au moins 5 la PaO_2 quand la FiO_2 est passée de 21% à 100% (Figure 4).

Pour le groupe II, l'augmentation était en moyenne en dessous de 5, le test a donc été considéré comme positif pour ce groupe.

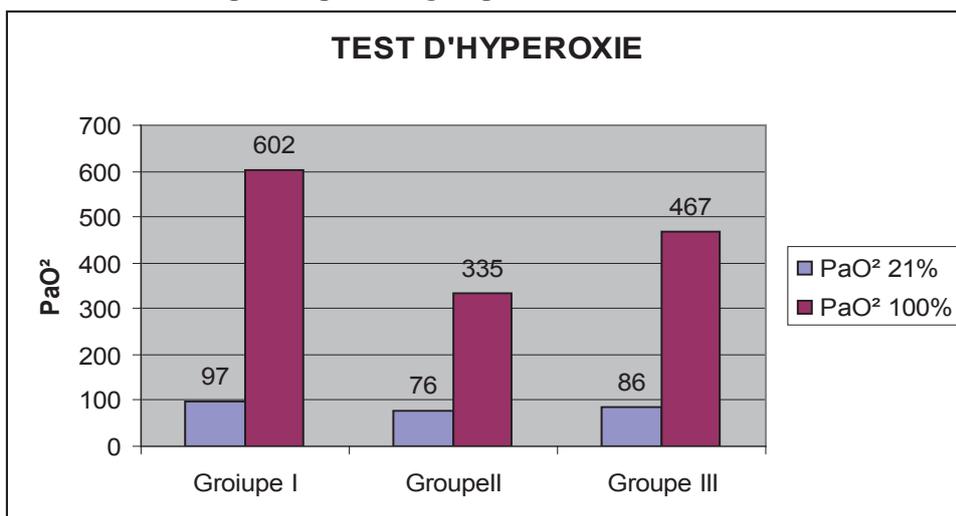


Figure 4 : Test d'hyperoxie dans les 3 groupes

Figure 4 : Test d'hyperoxie dans les trois groupes. Seule la PaO_2 du groupe II n'a pas augmentée de plus de 5 fois sa valeur quand la FiO_2 passait de 21% à 100%.

E- ECHOGRAPHIE DE CONTRASTE

Dans le groupe I et III, les échographies de contraste étaient négatives (Figure 5).

Par contre dans le groupe II ,9 des 10 cochons avaient des échographies positives : les microbulles injectées dans la VCS apparaissaient dans l'oreillette gauche en moins de trois systoles cardiaques (Figure 5 bis).

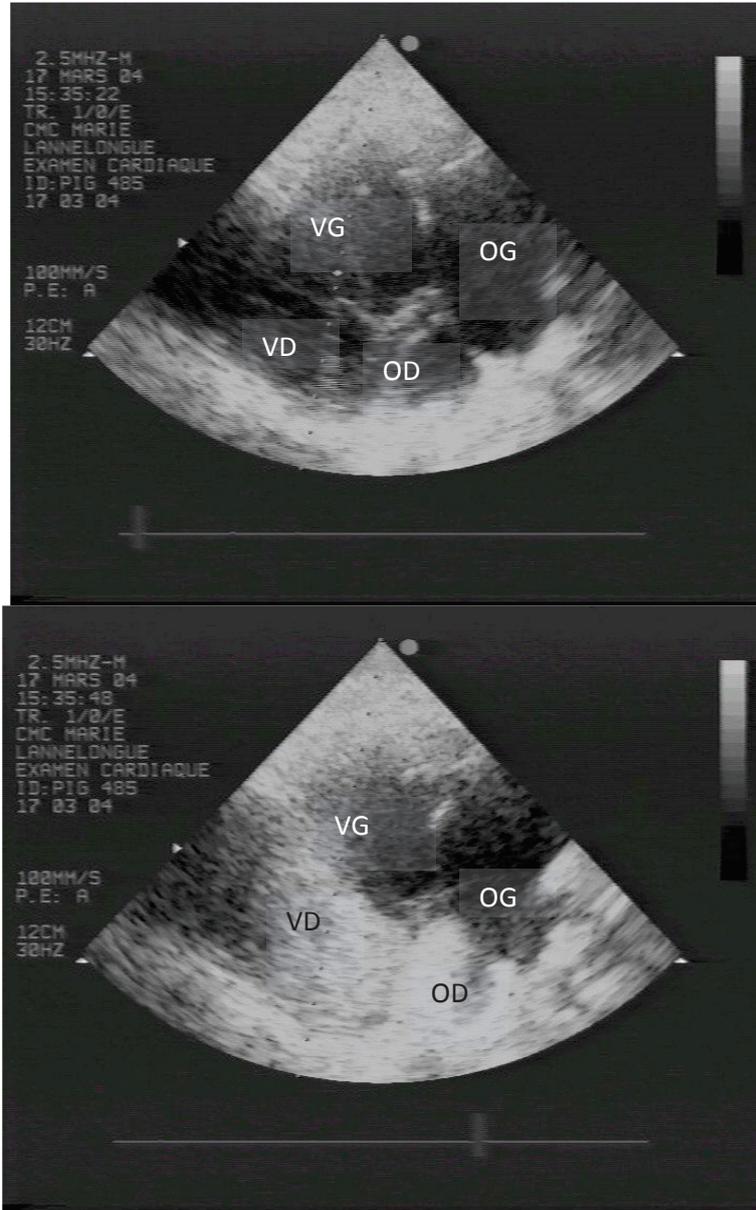


Figure 5: Echographie de contraste chez un porc du groupe III

Figure 5 : Echographie de contraste chez un porc du groupe III : La photo du haut représente l'échographie avant injection des bulles d'air, celle du bas après l'injection des bulles d'air n'a opacifié que les cavités droites et cela après plus de 7 battements cardiaques : le test est donc négatif.

OD : Oreillette droite ; VD : Ventricule droit ; OG : Oreillette gauche ; VG : Ventricule gauche.

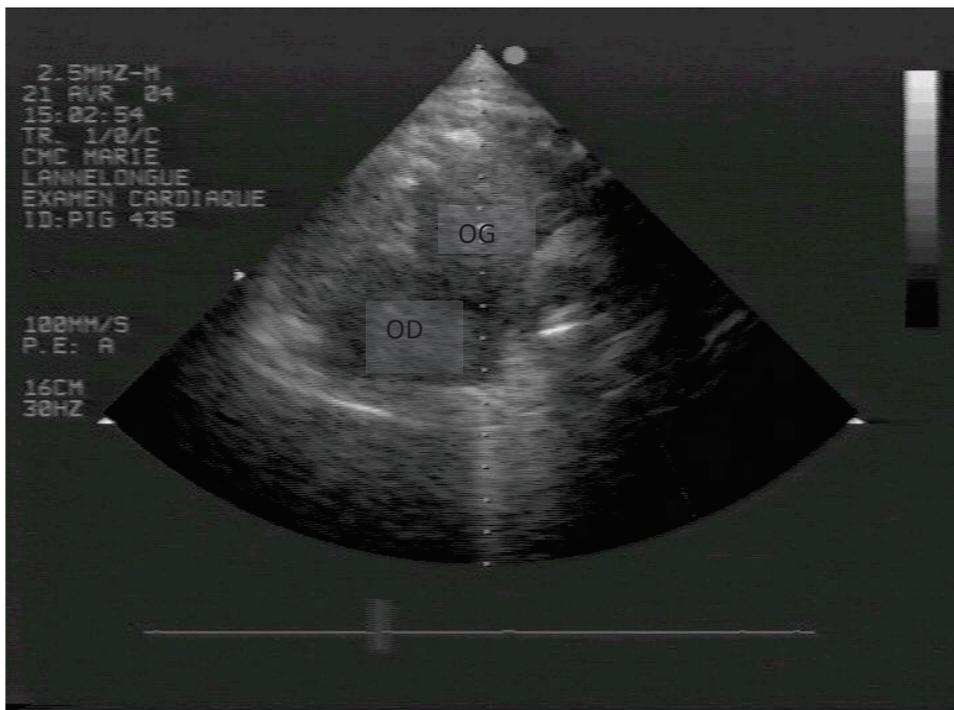
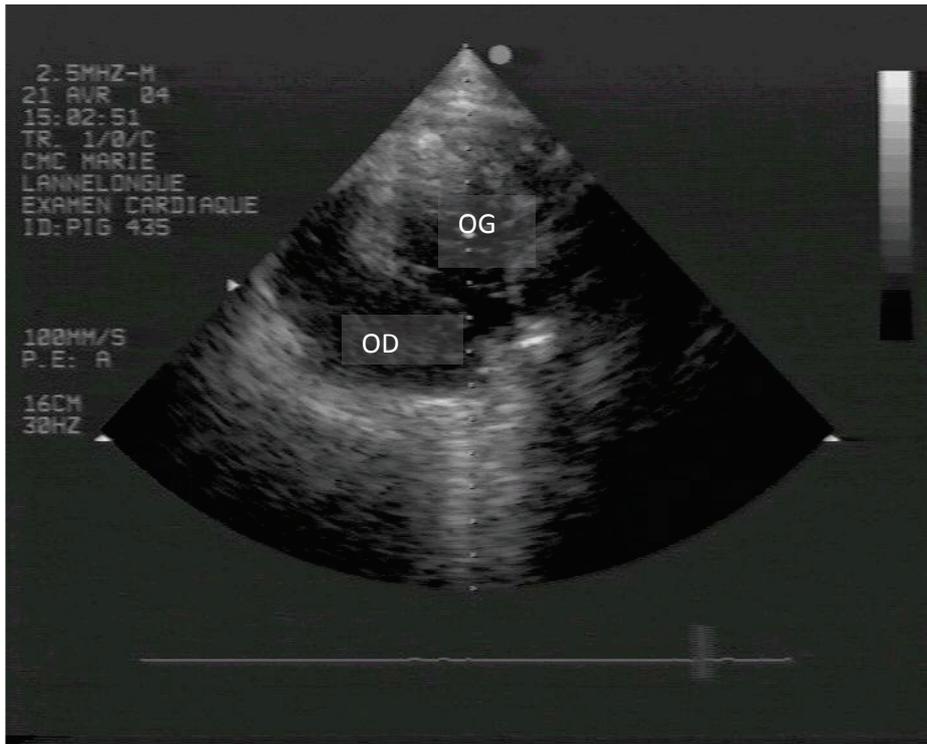


Figure 5 bis : Echographie de contraste chez un porc du groupe II

Figure 5 bis : Echographie de contraste chez un porc du groupe II : La photo du haut représente l'échographie avant injection des bulles d'air, celle du bas après l'injection. L'injection des bulles d'air a opacifié les cavités droites et gauches et cela après moins de 3 battements cardiaques : le test est donc positif et suggère la présence de fistules artérioveineuses pulmonaires. OD : Oreillette droite ; OG : Oreillette gauche.

F- PHLEBOGRAPHIE

9 cochons du groupe II avaient une bonne perméabilité de l'anastomose (Figure 6); le dixième montrait un faible passage VCS-APD avec développement de dérivations veino-cardiaques. La forte pression dans l'APD pourrait expliquer ce résultat. Par ailleurs, ce porc présentait une échographie de contraste positive : il s'agit donc d'un exemple de faux positif pour ce test.

Dans le groupe III, deux porcs présentaient un faible passage VCS-APD mais un passage antérograde conservé.

Nous n'individualisons pas de fistule artério-veineuse pendant cet examen .

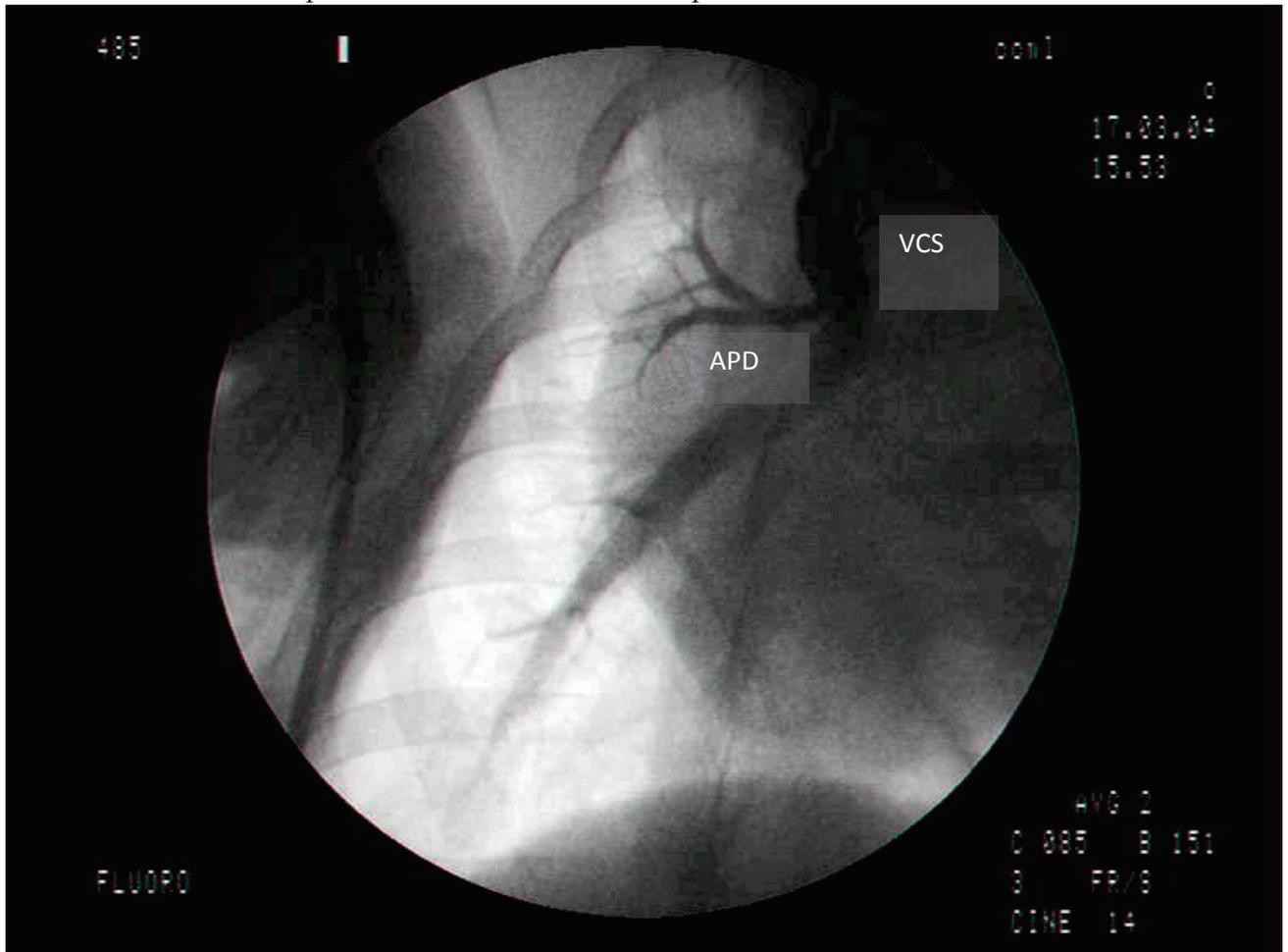


Figure 6 : Phlébographie d'une anastomose cavopulmonaire droite d'un cochon du groupe II

Figure 6 : Phlébographie d'une anastomose cavopulmonaire droite d'un cochon du groupe II
VCS : Veine cave supérieure. APD : Artère pulmonaire droite.

G- ANATOMO-PATHOLOGIE STANDARD

1- Macroscopie

L'observation macroscopique comparative des deux poumons du groupe II montre une anastomose perméable dans tous les cas, l'artère pulmonaire droite présente un calibre moins important que l'artère pulmonaire gauche. Par ailleurs une hyperplasie vasculaire sur la périphérie du parenchyme pulmonaire s'est développée du côté droit par rapport au poumon gauche (figure 7). En effectuant un prélèvement des artères pulmonaires, on remarque des adhérences d'origine lymphatiques très importantes à droites rendant la dissection de l'APD délicate (figure 8). Il existe par ailleurs un développement ganglionnaire important à droite, dans la région hilare. Ces lésions sont inexistantes à gauche (figure 9).

Dans le groupe III, ces lésions existent à droite mais à un degré moins important.

Les anastomoses dans ce groupe sont toutes perméables avec un passage antérograde présent et contrôlé à 3 mm (figure 10); une seule anastomose VCS-APD est sténosée due probablement à un problème technique (points d'hémostase lors de l'opération initiale).

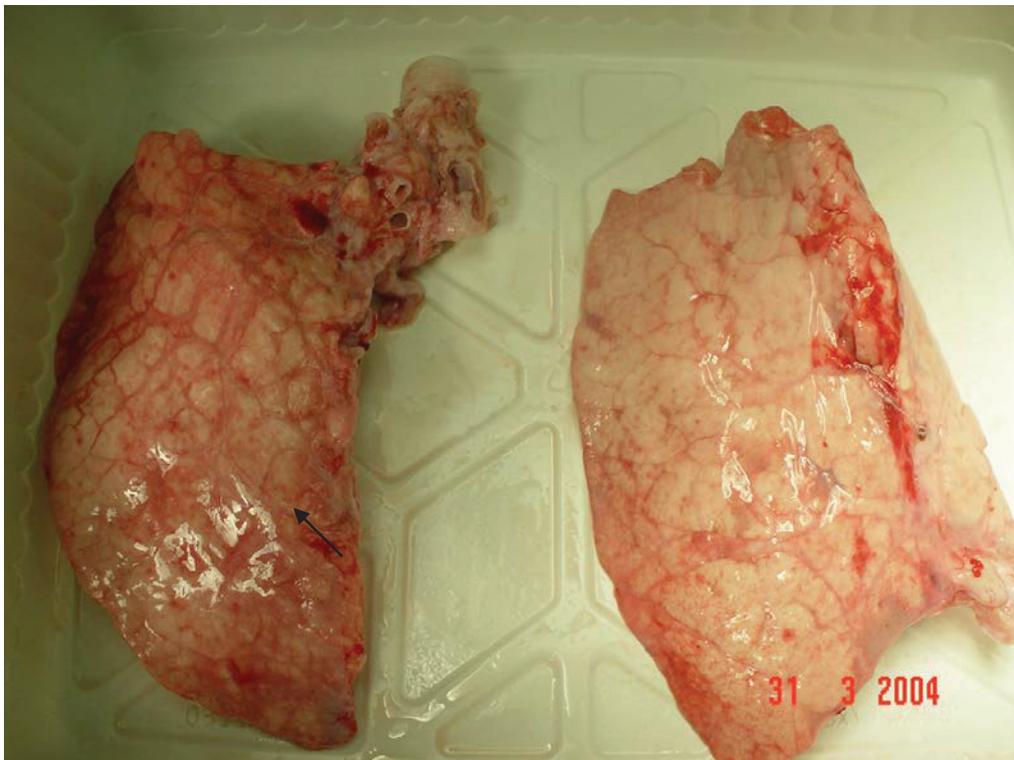


Figure 7 : Comparaison macroscopique du poumon droit (flèche) par rapport au poumon gauche dans le groupe II

Fig 7 : Comparaison macroscopique du poumon droit (Flèche) par rapport au poumon gauche dans le groupe II non pulsé montrant une hypervascularisation périphérique droite plus importante

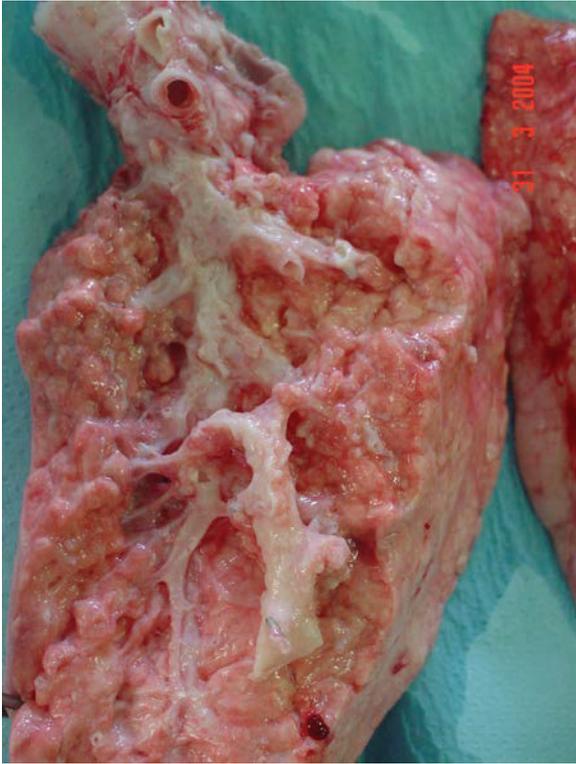


Figure 8 : Poumon droit d'un cochon du groupe II

Fig 8 : Poumon droit d'un cochon du groupe II montrant le développement d'adhérences au niveau de l'arbre artériel pulmonaire (l'artère pulmonaire droite est réclinée).

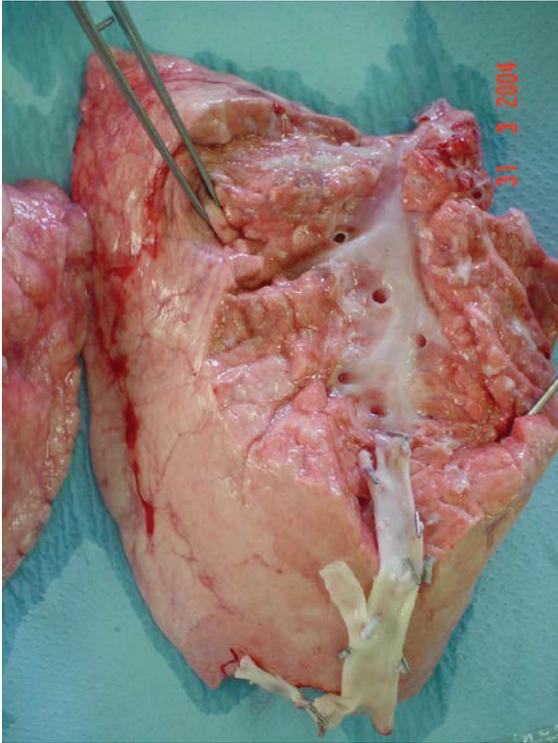


Figure 9 : Poumon gauche du même cochon du groupe II

Fig 9 : Poumon gauche du même cochon du groupe II montrant l'absence d'adhérences vasculo-bronchique (l'artère pulmonaire gauche est réclinée).

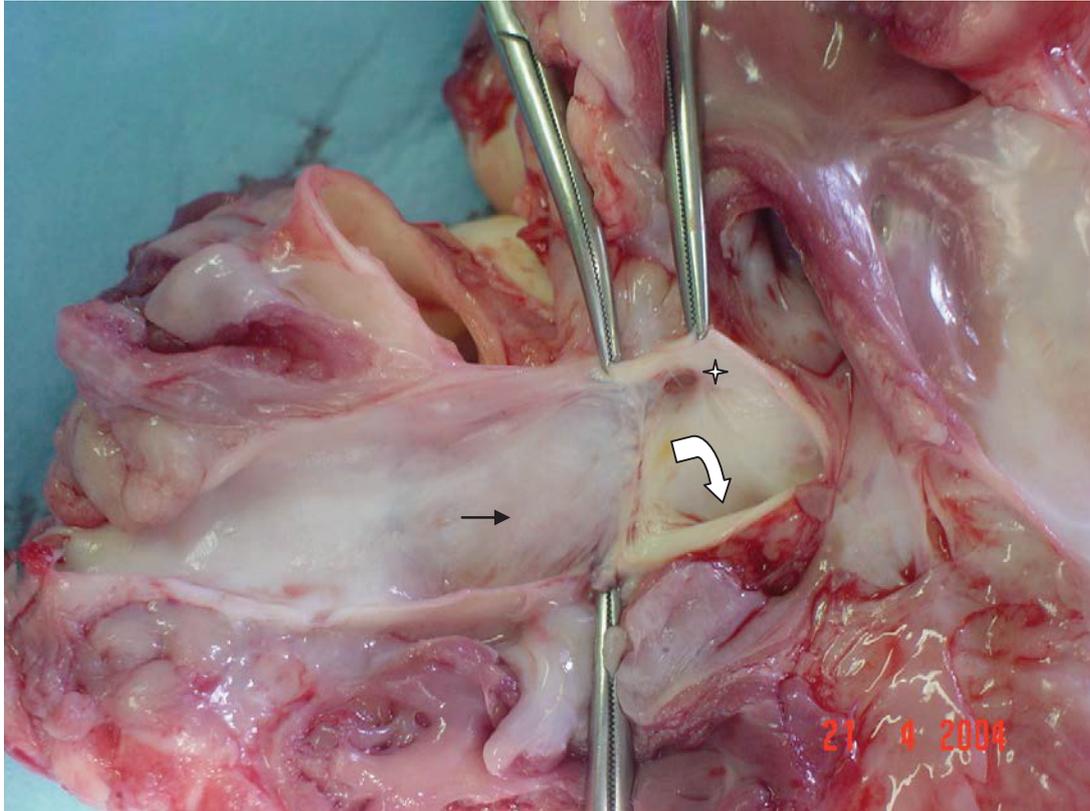


Figure 10 : Vue de l'anastomose ouverte longitudinalement d'un cochon du groupe III

Fig 10 : Vue de l'anastomose ouverte longitudinalement d'un cochon du groupe III, montrant la veine cave supérieure (flèche simple), le passage antérograde (l'étoile) et l'artère pulmonaire droite (flèche avec virage).

2- Microscopie

L'analyse histologique montre sur le poumon droit une très importante hyperplasie veineuse sous pleurale, interlobulaire et le long des axes bronchiques (figure 11). Les veines ont une paroi très épaissie avec un média musculaire hyperplasique (figure 12). Cet aspect évoque l'existence de shunts artério-veineux. Il n'y a pas d'inflammation. Par ailleurs le nombre de capillaires semble augmenté.

Le poumon gauche était strictement normal.

Ces lésions ont été observées dans les groupes II et III, le groupe SHAM ne présentait aucune anomalie.

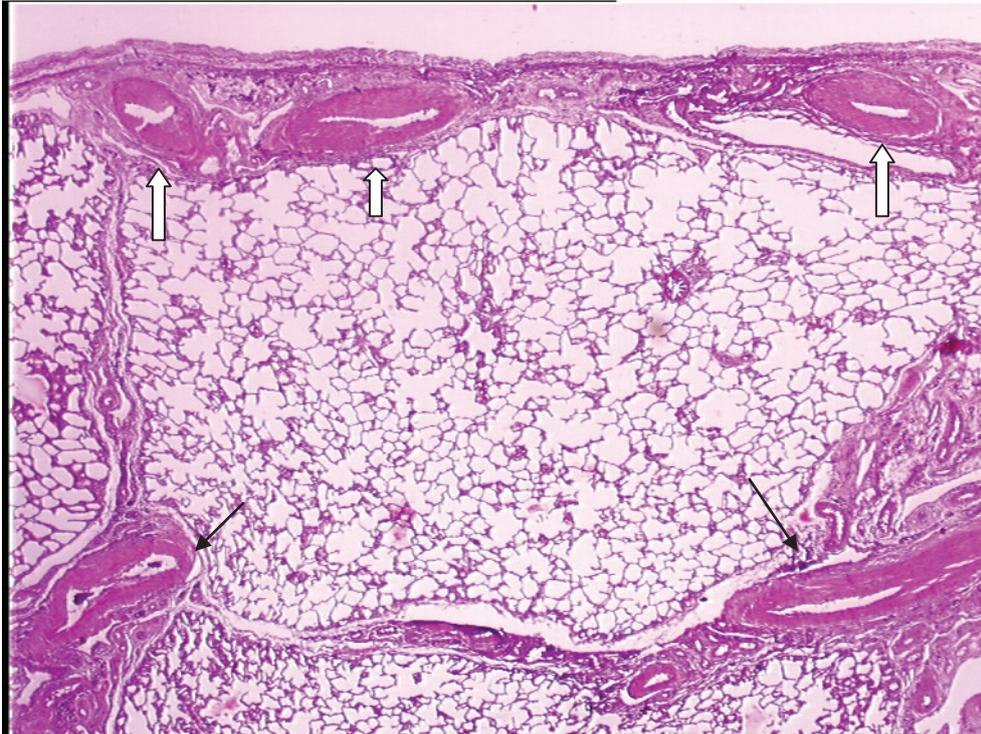


Figure 11 : Hypertrophie veineuse interlobulaire (fleche noire) et sous pleurale (fleche pleine) dans le poumon droit d'un cochon du groupe II (Coloration Hématéine- Eosine, microscopie optique)

Fig 11 : Hypertrophie veineuse interlobulaire (flèche noire) et sous pleurale (flèche pleine) dans le poumon droit d'un cochon du groupe II (Coloration Hématéine- Eosine, Microscopie optique)

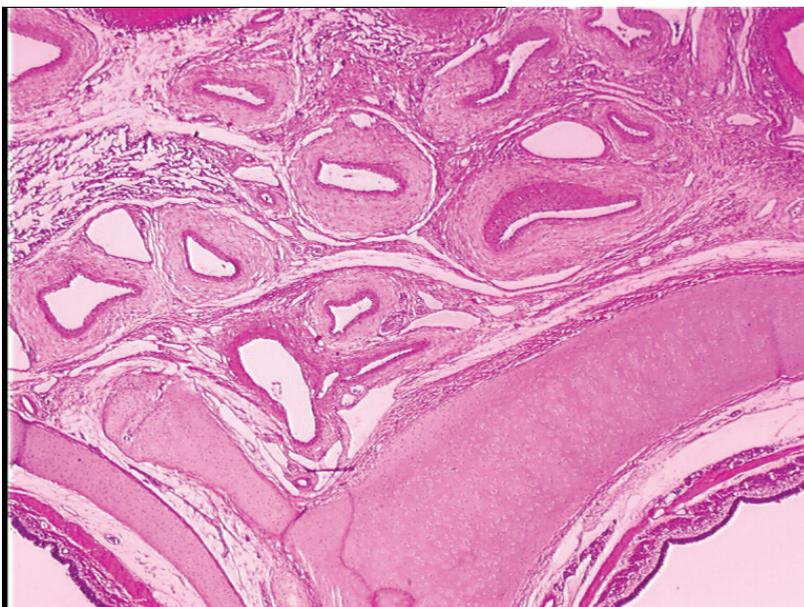


Figure 12 : Hypertrophie veineuse pulmonaire parabranchique dans le poumon droit d'un cochon du groupe II (Coloration Hématéine-Eosine, microscopie optique)

Par ailleurs sur un prélèvement droit du groupe II, on mettait en évidence quelques veines paraissant naître directement de la paroi de certaines artères pulmonaires élastiques. Cette particularité histologique évoque probablement une fistule pulmonaire artério-veineuse (figure13).

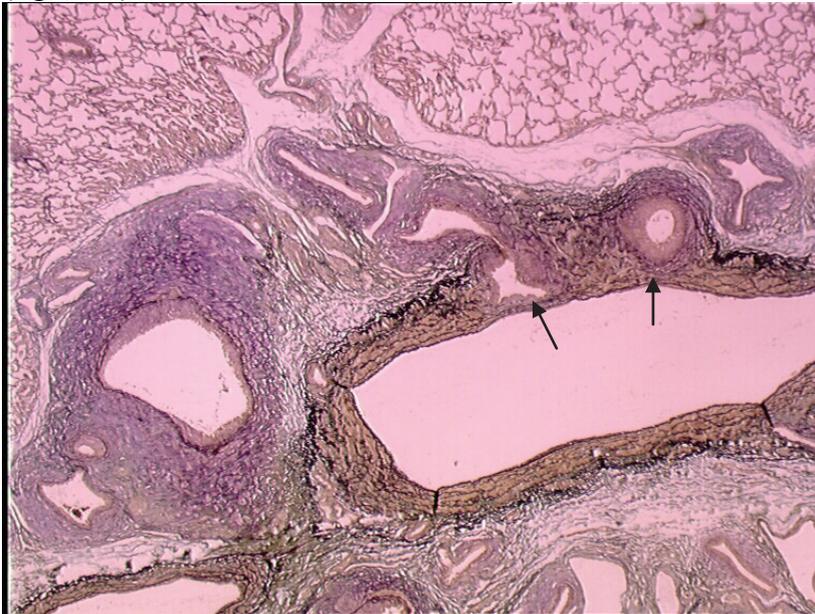


Figure 13 : Hypertrophie veineuse pulmonaire et aspect de pénétration d'une veine pulmonaire dans la paroi artério-pulmonaire (flèches) dans le poumon droit d'un cochon du groupe II (Coloration Fustine-Resorcine, microscopie optique)

Fig 13 : Hypertrophie veineuse pulmonaire et aspect de pénétration d'une veine pulmonaire dans la paroi artériel pulmonaire (flèches) dans le poumon droit d'un cochon du groupe II (Coloration Fustine-Résorcine , Microscopie optique)

H- ETUDE DE LA VASOMOTRICITE PULMONAIRE

1- Groupe I (SHAM)

a- Contraction à la Phényléphrine (Figure 14)

Comme prévu, il n'existe pas de différence entre les artères des poumons droit et gauche. Contraction maximale (Emax) APD = $3,32g \pm 0,50$ et APG = $3,69g \pm 0,55$ ($p=0,621$). EC50 APD = $1,42 \cdot 10^{-6} \pm 3,76 \cdot 10^{-7}$ et APG = $5,88 \cdot 10^{-7} \pm 4,1 \cdot 10^{-7}$; ($p=0,141$).

Groupe I

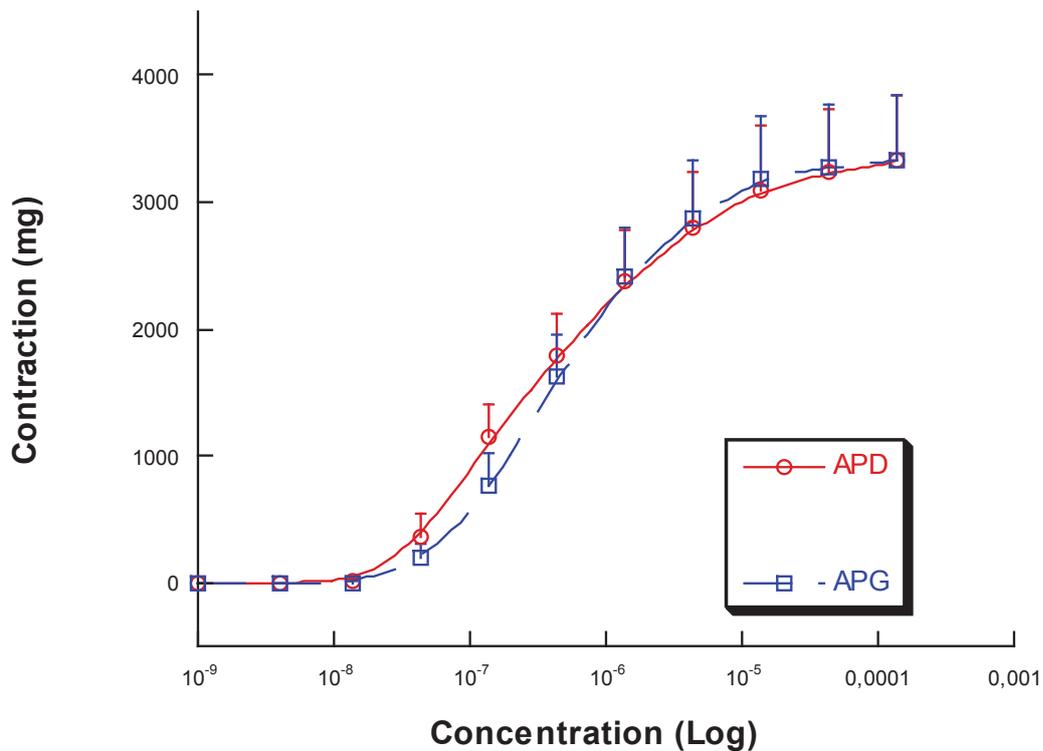


Figure 14 : Courbes cumulatives effet-concentration à la Phényléphrine des artères pulmonaires droite et gauche dans le groupe I.

Fig14 : Courbes cumulatives effet-concentration à la phényléphrine des artères pulmonaires droite et gauche dans le groupe I. Comme prévu. Il n'y a pas de différence entre les deux côtés.

b- Relaxation à l'Acétylcholine (Figure 15)

La relaxation maximale est identique à droite comme à gauche :

Emax APD=59,4%±7 et APG= 58,9%±7 (p=0,952)

EC50 APD=1,16.10⁻⁷ ±3,6.10⁻⁸ et APG=1,33.10⁻⁷±/ 3,5.10⁻⁸ (p=0,741)

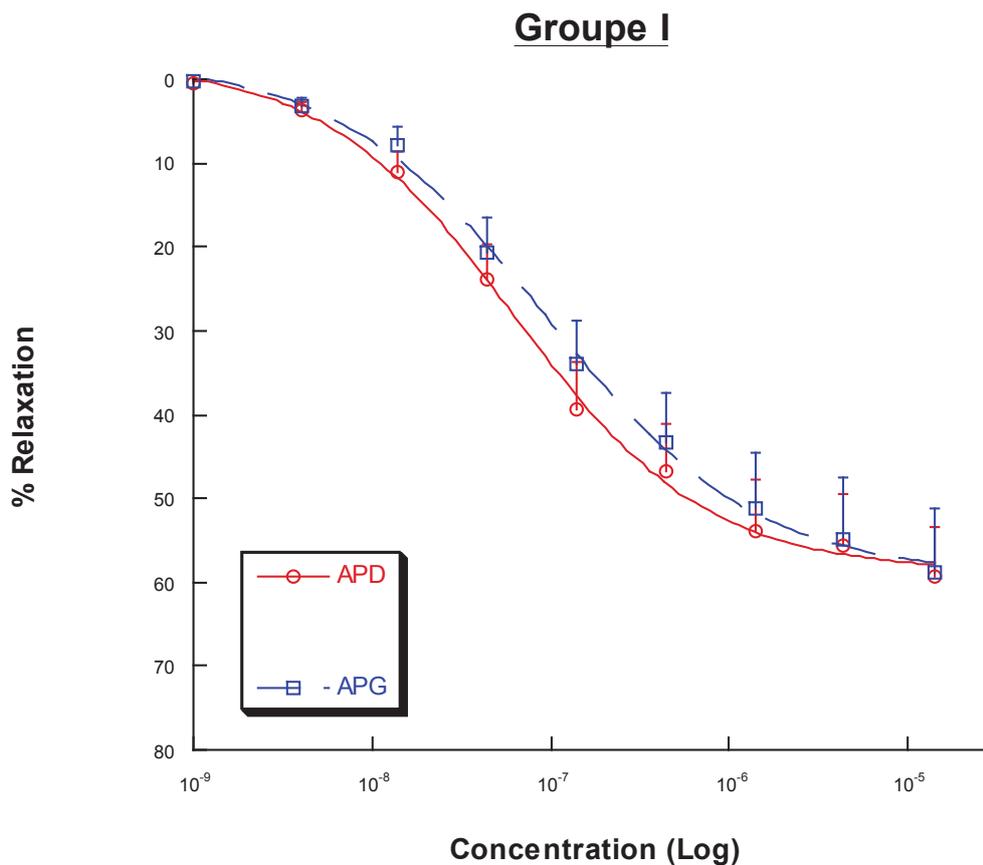


Figure 15 : Courbes cumulatives effet-concentration à l'Acétylcholine des artères pulmonaires droite et gauche dans le groupe I.

Fig15 : Courbes cumulatives effet-concentration à l'acétylcholine des artères pulmonaires droite et gauche dans le groupe I. Comme prévu, il n'y a pas de différence entre les deux côtés.

c) Relaxation au Calcium ionophore (A23187) (Figure 16)

La relaxation est identique

Emax APD=76,8%±6,7 et APG= 78,2%±7,3 (p=0,881)

EC50 APD=2,36.10⁻⁷ ±2,9.10⁻⁸ et APG=2,81.10⁻⁷± 3,2.10⁻⁸ (p=0,314)

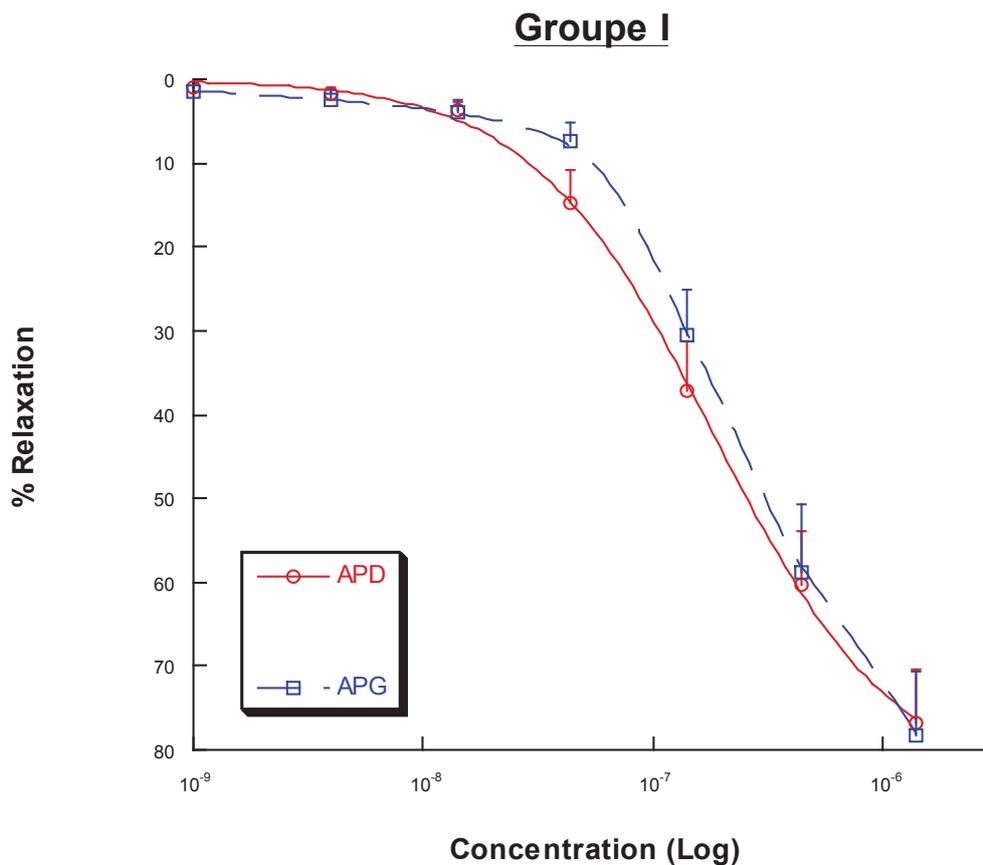


Figure 16 : Courbes cumulatives effet-concentration au Calcium ionophore (A23187) des artères pulmonaires droite et gauche dans le groupe I.

Fig16: Courbes cumulatives effet-concentration au calcium ionophore (A23187) des artères pulmonaires droite et gauche dans le groupe I. Comme prévu, il n'y a pas de différence entre les deux côtés.

2- Groupe II (Non Pulsé)

a- Contraction à la Phényléphrine (Figure 17)

Il existe une différence significative en faveur de l'APD.

E_{max} APD = $3,75 \text{ g} \pm 0,37$ et APG = $1,95 \text{ g} \pm 0,35$ (**$p=0,001$**)

EC_{50} APD = $8,30 \cdot 10^{-7} \pm 1,9 \cdot 10^{-7}$ et APG = $5,60 \cdot 10^{-7} \pm 1,8 \cdot 10^{-7}$ ($p=0,323$).

Groupe II

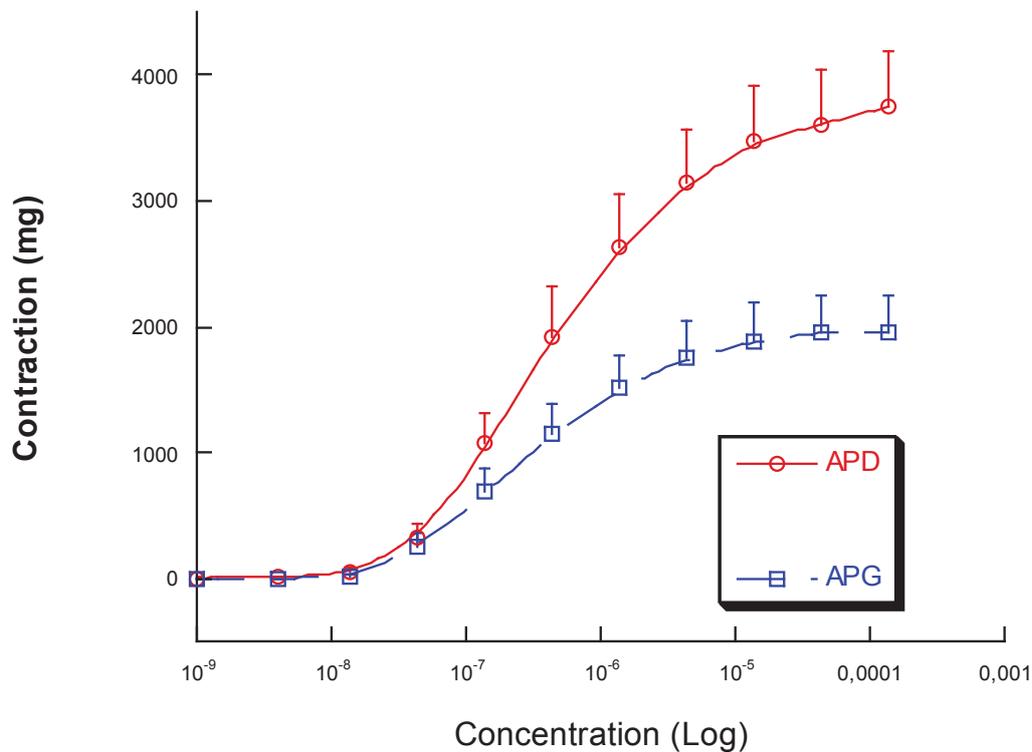


Figure 17 : Courbes cumulatives effet-concentration à la Phényléphrine des artères pulmonaires droite et gauche dans le groupe II.

Fig17 : Courbes cumulatives effet-concentration à la phényléphrine des artères pulmonaires droite et gauche dans le groupe II. La contraction est meilleure à droite qu'à gauche ($p=0,001$).

b- Relaxation à l'Acétylcholine (Figure 18)

La relaxation maximale est altérée dans le poumon droit non pulsé par rapport au poumon gauche pulsé mais de façon non statistiquement significative:

E_{max} APD=49,9% \pm 7,2 et APG= 62,8% \pm 6,2 ($p=0,187$)

EC_{50} APD=1,90.10⁻⁷ \pm 5,04.10⁻⁸ et APG=1,04.10⁻⁷ \pm 4,3.10⁻⁸ ($p=0,210$)

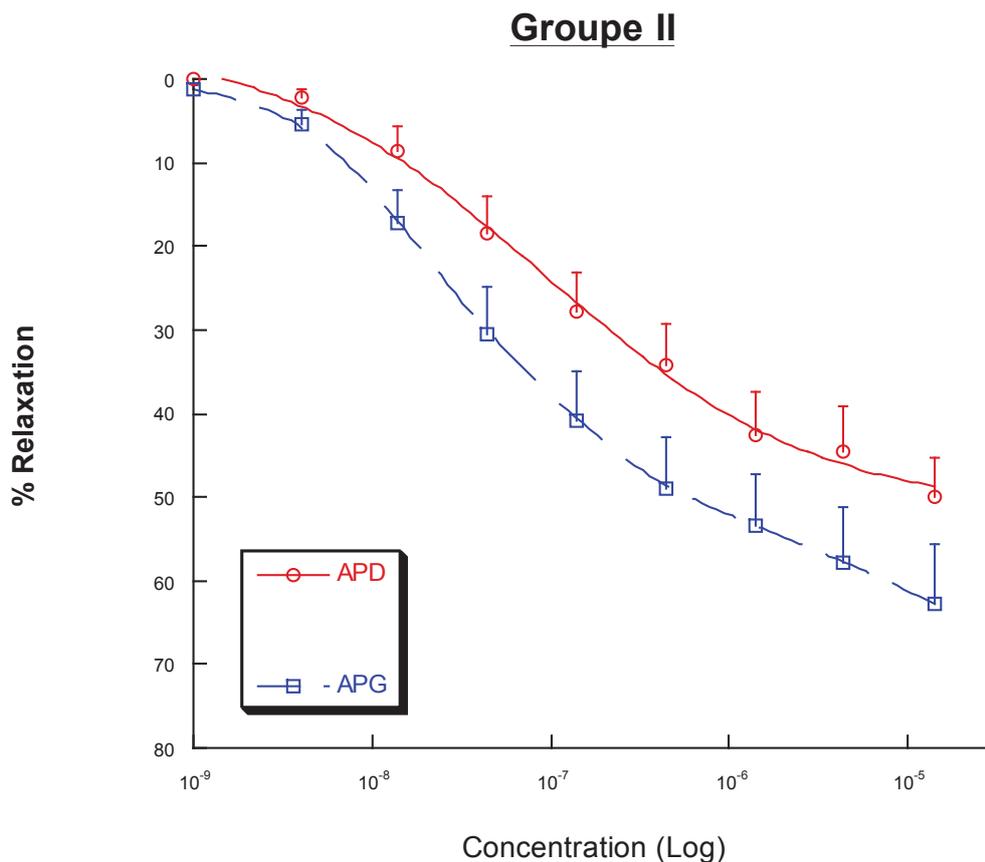


Figure 18 : Courbes cumulatives effet-concentration à l'Acétylcholine des artères pulmonaires droite et gauche dans le groupe II.

Fig 18 : Courbes cumulatives effet-concentration à l'acétylcholine des artères pulmonaires droite et gauche dans le groupe II. La relaxation est altérée à droite.

c- Relaxation au Calcium ionophore (A23187) (Figure 19)

La relaxation maximale est altérée dans le poumon droit non pulsé par rapport au poumon gauche pulsé:

Emax APD=49,6%+/-6,4 et APG= 75,3%+/-6,2 (p=0,07)

EC50 APD=3,93.10⁻⁷ +/-3,9.10⁻⁸ et APG=3,31.10⁻⁷+/- 3,8.10⁻⁸ (p=0,262)

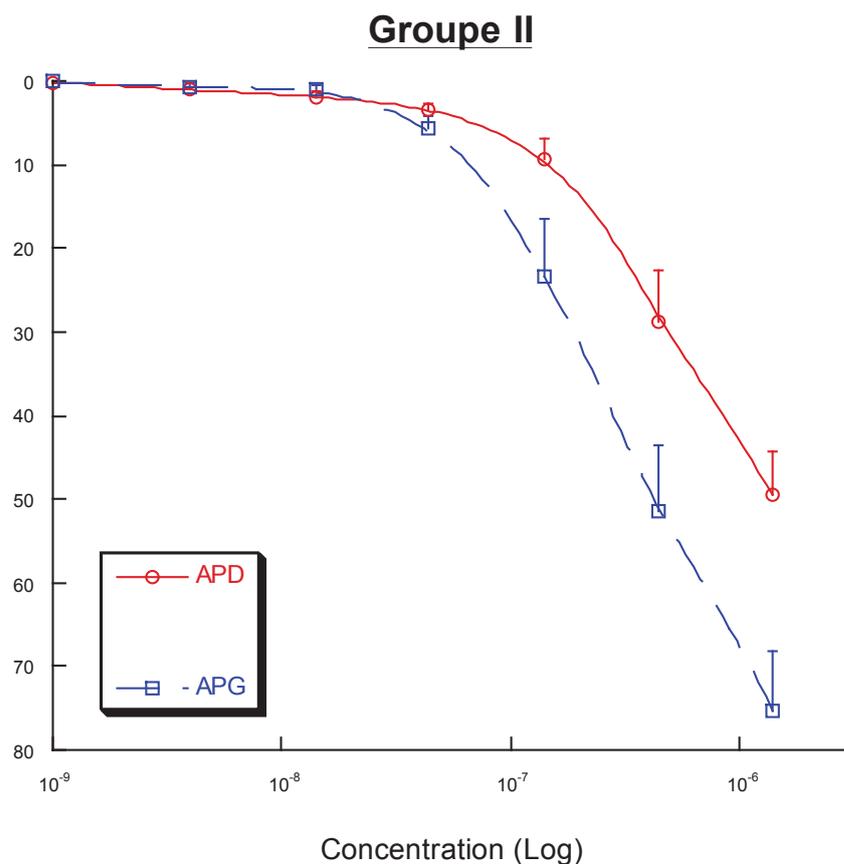


Figure 19 : Courbes cumulatives effet-concentration au Calcium ionophore (A23187) des artères pulmonaires droite et gauche dans le groupe II.

Fig 19: Courbes cumulatives effet-concentration au calcium ionophore (A23187) des artères pulmonaires droite et gauche dans le groupe II. La relaxation est altérée à droite

3- Groupe III (Pulsé)

a- Contraction à la Phényléphrine (Figure 20)

Il n'existe pas de différence significative entre les deux côtés :

E_{max} APD = $3,69g \pm 0,36$ et APG = $3,88g \pm 0,36$ ($p=0,715$)

EC_{50} APD = $3,01 \cdot 10^{-6} \pm 7,6 \cdot 10^{-7}$ et APG = $1,07 \cdot 10^{-7} \pm 7,6 \cdot 10^{-7}$ ($p=0,08$).

Groupe III

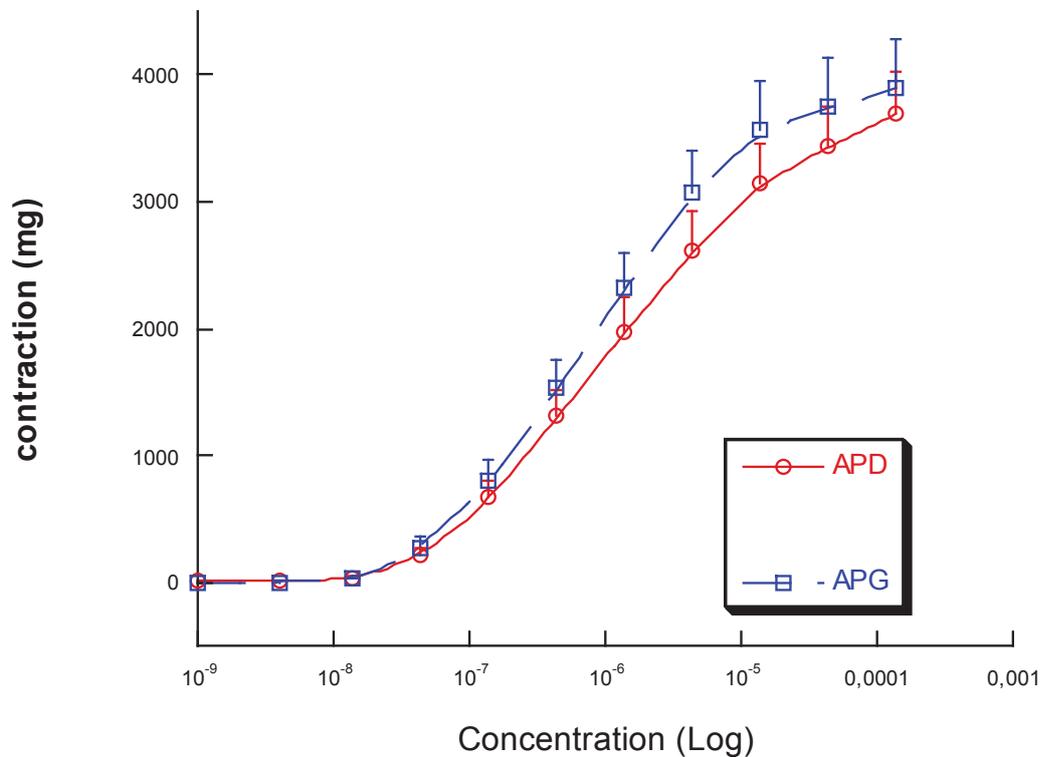


Figure 20 : Courbes cumulatives effet-concentration à la Phényléphrine des artères pulmonaires droite et gauche dans le groupe III.

Fig 20 : Courbes cumulatives effet-concentration à la phényléphrine des artères pulmonaires droite et gauche dans le groupe III .La contraction est similaire des deux côtés.

b- Relaxation à l'Acétylcholine (Figure 21)

Il n'existe pas de différence significative entre les deux côtés :

Emax APD=50,4%±4,4 et APG= 46,4%±3,8 (p=0,495)

EC50 APD=1,66.10⁻⁷ ±6,7.10⁻⁸ et APG=2,75 .10⁻⁷± 5,9.10⁻⁸ (p=0,233)

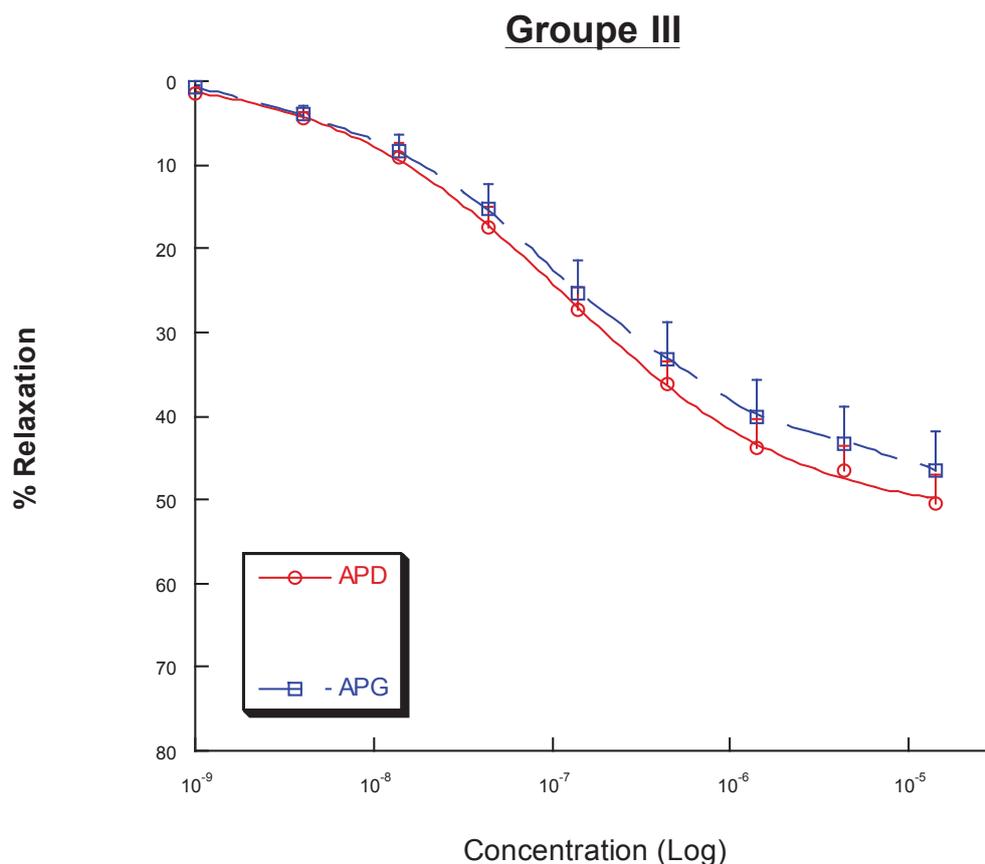


Figure 21 : Courbes cumulatives effet-concentration à l'Acétylcholine des artères pulmonaires droite et gauche dans le groupe III

Fig 21 : Courbes cumulatives effet-concentration à l'acétylcholine des artères pulmonaires droite et gauche dans le groupe III .La relaxation est similaire des deux côtés

c- Relaxation au Calcium ionophore (A23187) (Figure 22)

Il n'existe pas de différence significative entre les deux côtés :

Emax APD=44,6% \pm 7,3 et APG= 47,2% \pm 6,7 (p=0,796)

EC50 APD=4,22.10-7 \pm 4,3.10-8 et APG=4,31.10-7 \pm 3,4.10-8 (p=0,879)

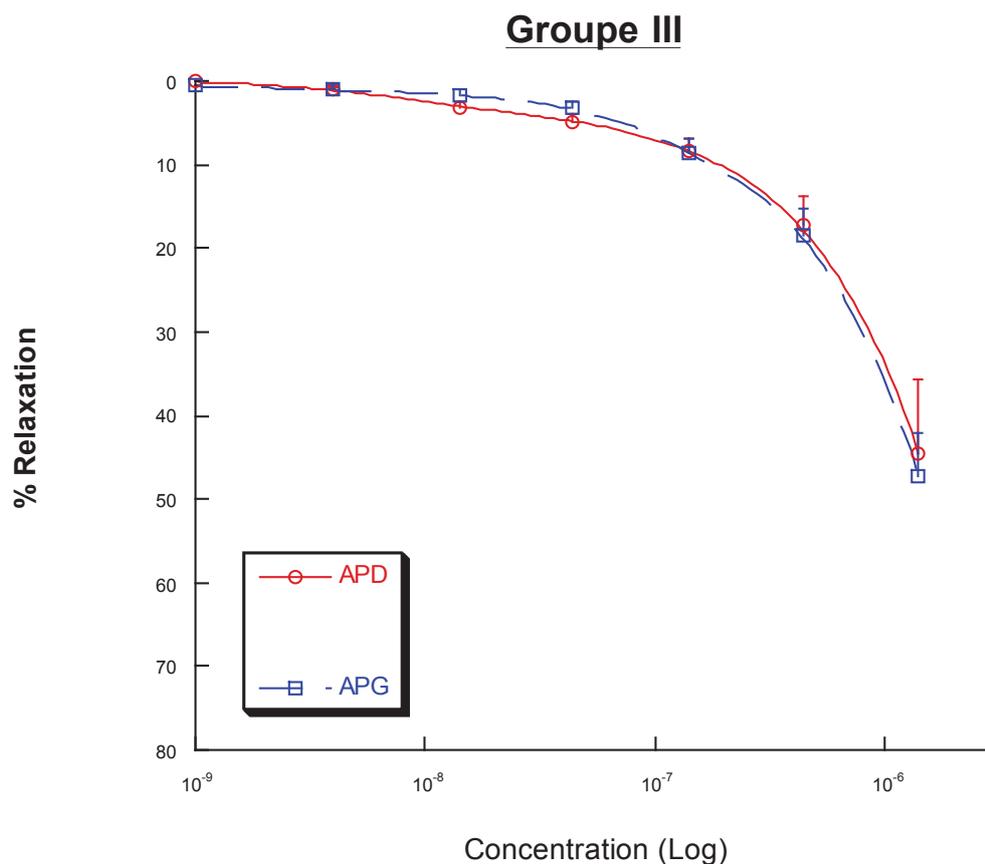


Figure 22 : Courbes cumulatives effet-concentration au Calcium ionophore (A23187) des artères pulmonaires droite et gauche dans le groupe III.

Fig 22: Courbes cumulatives effet-concentration au calcium ionophore (A23187) des artères pulmonaires droite et gauche dans le groupe III .La relaxation est similaire des deux côtés.

4- Comparaison de la vasomotricité pulmonaire droite entre les 3 groupes :
a- Contraction à la Phényléphrine (figure 23)

Il n'existe pas de différence significative du poumon droit entre les groupes.

Artères Pulmonaires Droites

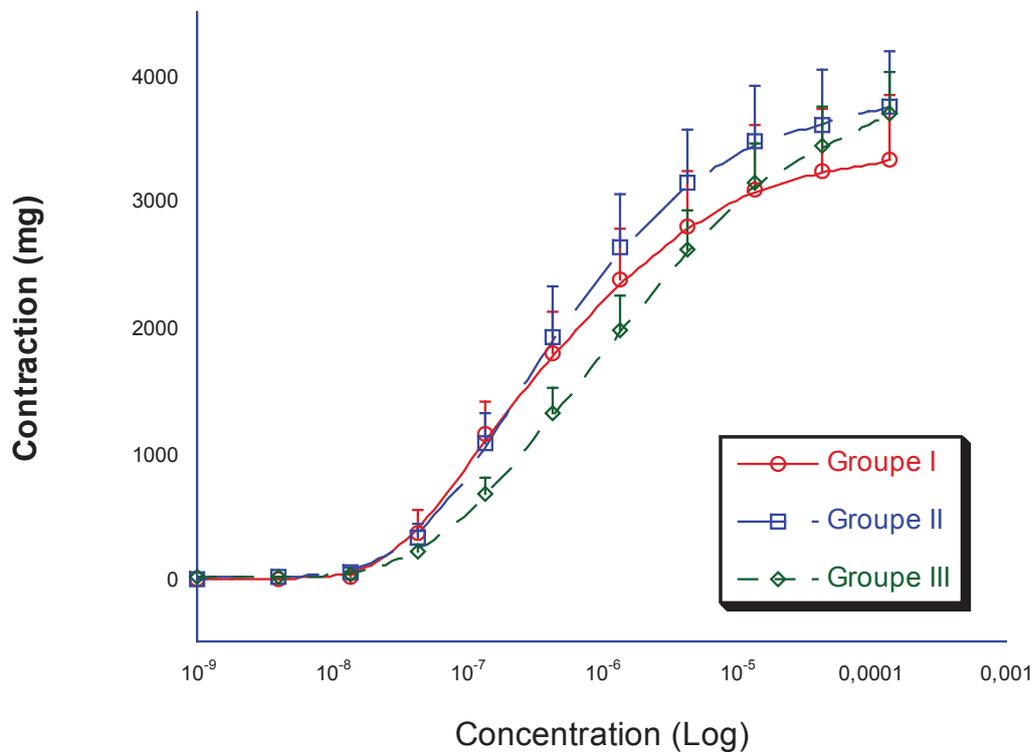


Figure 23 : Comparaison pour l'artère pulmonaire droite des courbes cumulatives effet-concentration à la Phényléphrine pour les 3 groupes.

Fig23: Comparaison pour l'artère pulmonaire droite des courbes cumulatives effet-concentration à la phényléphrine pour les trois groupes. La contraction est similaire dans les trois groupes.

d- Relaxation à l'Acétylcholine (figure 24)

Il existe une différence entre les groupes II et III par rapport au groupe I, mais elle n'est pas statistiquement significative ($p=0,333$ et $0,334$ respectivement).

Par contre, il n'existe pas de différence entre le groupe pulsé et non pulsé.

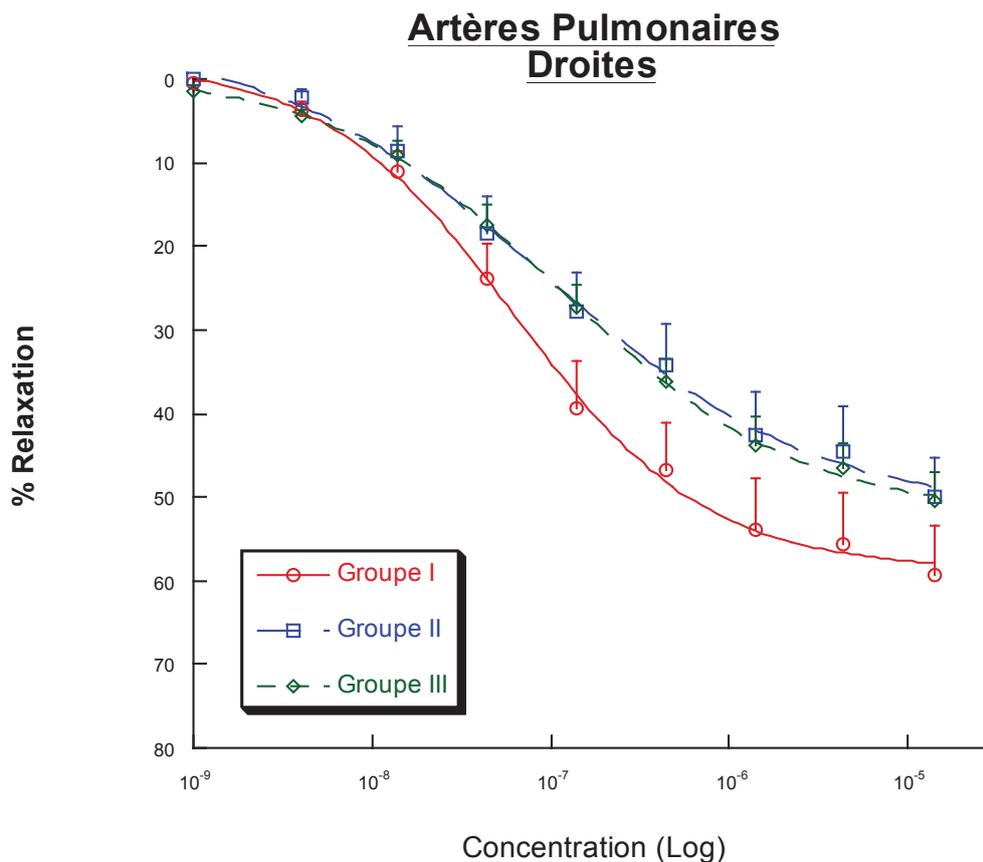


Figure 24 : Comparaison pour l'artère pulmonaire droite des courbes cumulative effet-concentration à l'Acétylcholine dans les 3 groupes.

Fig 24 : Comparaison pour l'artère pulmonaire droite des courbes cumulative effet-concentration à l'acétylcholine dans les trois groupes. Le groupe II et II présentent une moins bonne relaxation que le groupe SHAM ; par ailleurs il n'y a pas de différence entre le groupe II et III.

e- Relaxation au Calcium ionophore (figure 25)

Il existe une différence statistiquement significative entre le groupe pulsé et le groupe témoin ($p=0,0003$ pour le E max et $p=0,001$ pour le EC50) et entre le groupe non pulsé et le groupe témoin ($p=0,002$ pour le E max et $p=0,003$ pour le EC50).

Par contre, il n'y a pas de différence entre le groupe II et III.

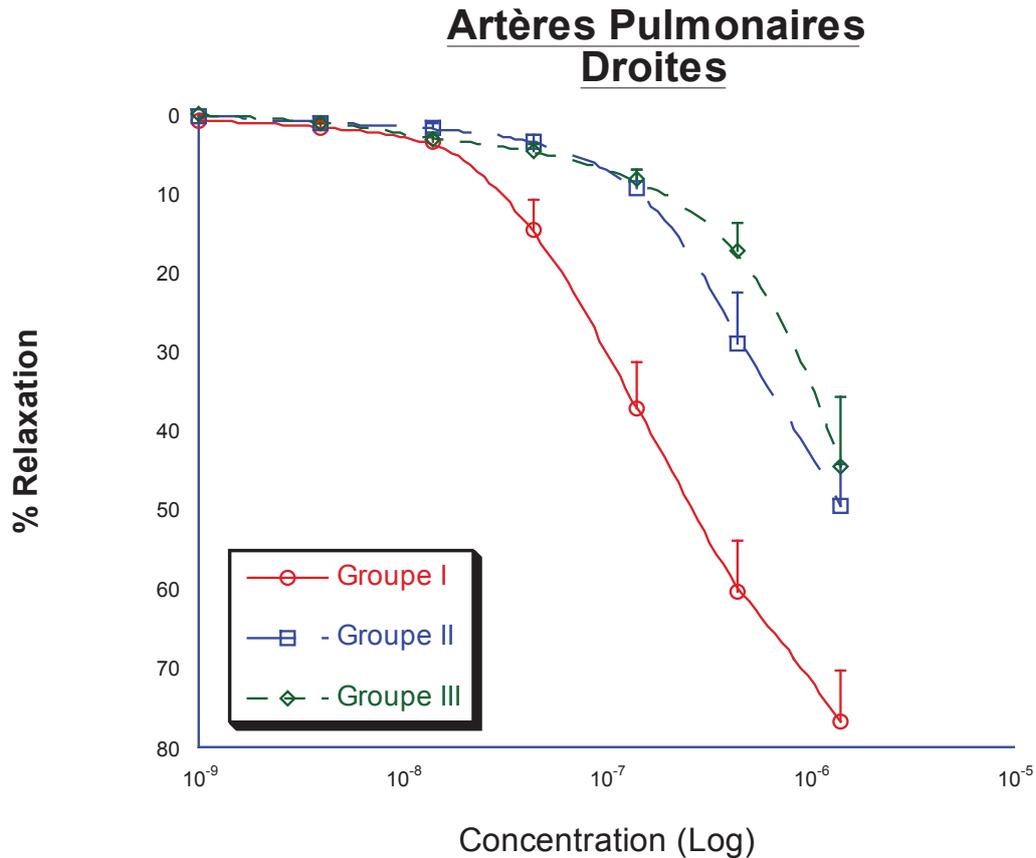


Figure 25 : Comparaison pour l'artère pulmonaire droite des courbes cumulatives effet-concentration au Calcium ionophore dans les 3 groupes

Fig 25 : Comparaison pour l'artère pulmonaire droite des courbes cumulatives effet-concentration au calcium ionophore dans les trois groupes. Le groupe II et III présentent une moins bonne relaxation que le groupe SHAM ($p=0,002$ et $p=0,0003$ respectivement) ; par ailleurs il n'y a pas de différence entre le groupe II et III.

4- Relaxation au Nitroprussiate

- Dans le groupe SHAM, au niveau de l'APD, elle est de 113% \pm 18,9 contre 115% \pm 18,9 dans l'APG (NS).
- Dans le groupe II, au niveau de l'APD elle est de 115% \pm 17,6 contre 108% \pm 17,6 dans l'APG (NS).
- Dans le groupe III, au niveau de l'APD elle est de 101% \pm 11,4 contre 96,7% \pm 11,4 dans l'APG (NS).

Ce qu'on peut tirer de ces résultats, c'est que la relaxation non endothélium dépendante n'a pas été altérée par la dérivation chirurgicale, elle est présente de la même façon des deux côtés quelque soit le groupe.

I- APOPTOSE

Nous n'avons pas pu mettre en évidence d'apoptose dans l'endothélium pulmonaire dans les trois groupes. Une autre étude est en cours en étudiant l'apoptose endothéliale par immunofluorescence afin de vérifier s'il y a effectivement une absence d'apoptose ou si la méthode utilisée n'était pas adéquate.

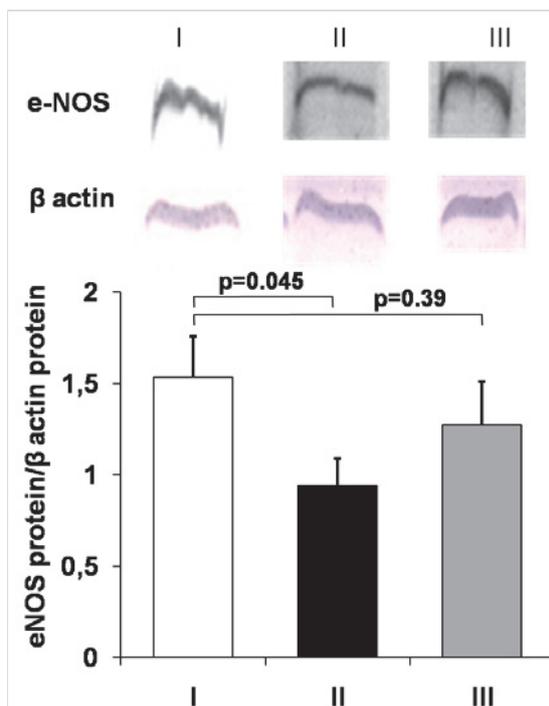
J- WESTERN BLOT DE l'eNOS SYNTHASE

For protein isolation, the snap-frozen lung tissues were placed on ice and then were homogenized using an Ultrathurax in 1 mL of CHAPS lysis buffer [50 mM Tris HCl (pH 7.6), 750 mM NaCl, 5 mM EDTA, 5 mM EGTA, 5 mM leupeptine, 5 mM PMSF, 1% CHAPS]. Extracts were then clarified by centrifugation (490 g for 15 min, at 4°C), and the supernatant was removed for protein determination using Bradford technique and for Western blot analysis.

Protein extract (150 µg) were separated on 7% SDS-polyacrilamide gel and electrophoretically transferred to polyvinylidene difluoride membranes (Immobilon® transfer membran, IPVH00010, Millipore). The membranes were blocked at the room temperature with 5% Bovine Serum Albumin (BSA, A 4503-100G, Sigma) in Tris-buffered saline containing 0.1% Tween 20 (TBS-T). The membranes were incubated, after 1 h of blocking, with mouse polyclonal anti-eNOS (1/1000, N30020, Transduction Laboratories) diluted on blocking solution for one hour at room temperature. Membranes were washed 2 X 15 min and 1 X 15 min with TBS-T before they were hybridized with 1/10000 dilution of anti-mouse horseradish peroxidase antibody (401215, Calbiochem) for one hour at room temperature. After 2 X 5 min and 1 x 15 min washes, bands were visualized with chemiluminescence on radiographic film (Kodak BioMax MS Film) using ECL Kit® (Amersham, Arlington Heights, IL).

A lung extract prepared from a sham piglet was included on each gel as an internal control. Each membrane was probed for the protein of interest and then reprobred for β-actin. Each densitometric value (Gene Tools®, Syngene, Cambridge) was divided by its β-actin control to obtain a relative value for eNOS protein levels. Relative values were averaged and then corrected using a factor defined as relative protein level of internal control obtained from

that particular blot divided by relative protein level of internal control from the reference membrane of the same protein of interest. Results were reported as proportion of internal control that equaled 1.



IV- DISCUSSION

A- METHODOLOGIE

L'intérêt de notre étude était de pouvoir comparer trois groupes distincts et surtout de pouvoir comparer chez un même cochon, le côté droit soumis à différents types de flux non physiologique versus le côté gauche physiologique ; ainsi chaque cochon représentait son propre contrôle.

L'autre intérêt réside dans la longévité de trois mois qui permet au flux non pulsé d'entraîner ses propres altérations.

Plusieurs difficultés ont émaillées notre travail de recherche : d'abord la difficulté technique de réaliser l'anastomose directement et sans interposition d'une homogreffe ou d'un tube ; en effet les rapports anatomiques sont différents chez l'humain où la proximité de l'APD par rapport à la VCS rendent cette anastomose aisée contrairement au cochon où l'APD est plus postérieure ; par ailleurs nous réalisons cette intervention sans circulation extracorporelle rendant le clampage de l'artère pulmonaire droite délicat. Néanmoins, après quelques interventions nous avons réussi à mettre au point le modèle chirurgical.

En ce qui concerne l'hémodynamique lors de la phase II, il aurait été plus facile de la réaliser par cathétérisme, qui aurait évité une deuxième chirurgie plus à risque du fait des adhérences opératoires ; cependant le fait d'avoir un flux continu dans l'APD des groupes II et III ne permettait pas un calcul du débit par la méthode de Swann-Ganz. En outre, réaliser des mesures par cathétérisme à gauche et chirurgicaux à droite n'auraient pas été d'une bonne rigueur scientifique.

Réaliser une phlébographie avant le sacrifice des cochons soulevait le problème de l'effet délétère éventuel de l'iode sur l'endothélium pulmonaire ce qui risquait de fausser les résultats ; mais la nécessité de contrôler les anastomoses rendait cet examen nécessaire ; nous avons toutefois attendu une semaine après la phlébographie pour réaliser le sacrifice et, de toute façon, l'effet délétère de l'iode s'exerçait de la même manière à droite et à gauche et n'altérait pas, à priori, les études comparatives droite-gauche.

Ce délai de trois mois comportait une autre conséquence à laquelle nous avons dû nous adapter durant le travail de recherche : le poumon droit privé de sang efférent hépatique allait développer des fistules artério-veineuses ; pour étudier exclusivement l'effet du flux pulsé, un modèle où le poumon droit ne sera pas privé du sang hépatique aurait été plus correcte : ce modèle est l'intervention de Fontan elle-même ; cependant ce modèle n'est pas viable à trois mois en modèle expérimental et par ailleurs doit se faire sous CEC, ce qui constitue une manipulation autrement plus lourde ; néanmoins, l'étude de ces FAVP a enrichi notre travail et pourra donner du matériel pour une autre thématique de recherche.

Enfin, une étude avec un plus grand effectif serait intéressante afin de dégager plus de différence statistiquement significative.

B- RESULTATS :

1- Rôle de l'endothélium pulmonaire dans la régulation du tonus artériel

Ce rôle est en rapport avec la compartimentation fonctionnelle et structurale de la paroi artérielle.

a- Compartimentation pariétale de l'artère : elle juxtapose un compartiment endoluminal associant les cellules endothéliales aux éléments plasmatiques et figurés du sang circulant ; un compartiment médial constitué de cellules musculaires lisses et de matrices extracellulaires ; un compartiment adventiciel externe faisant l'interface avec les tissus environnants. A cette compartimentation structurale correspond une compartimentation fonctionnelle régulant le tonus vasomoteur qui, diffus, va définir le niveau des résistances périphériques déterminant la pression artérielle, et qui, local, va

distribuer le débit cardiaque en fonction des activités métaboliques des différents tissus.

L'état de contraction ou de relaxation des cellules musculaires lisses définit le tonus vasomoteur. Les deux états extrêmes de relaxation complète ou de contracture des cellules musculaires lisses artérielles systémiques sont incompatibles avec la vie. Les communications modulant le tonus vasomoteur sont de deux types : soit des communications centripètes de l'adventice et des tissus vers la média ; soit des communications centrifuges du compartiment sang-endothélium vers la média (figure 26). Les signaux intracellulaires réglant la fonction contractile des cellules musculaires lisses sont aussi de deux types : soit des signaux mobilisant le calcium vers le cytosol provoquant la contraction ; soit des signaux immobilisant le calcium en dehors du cytosol provoquant la relaxation. En l'absence de toute communication et de tout signal la cellule musculaire lisse est spontanément relaxée, ce qui implique dans le système artériel systémique, la constance physiologique des communications et des signaux vasoconstricteurs.

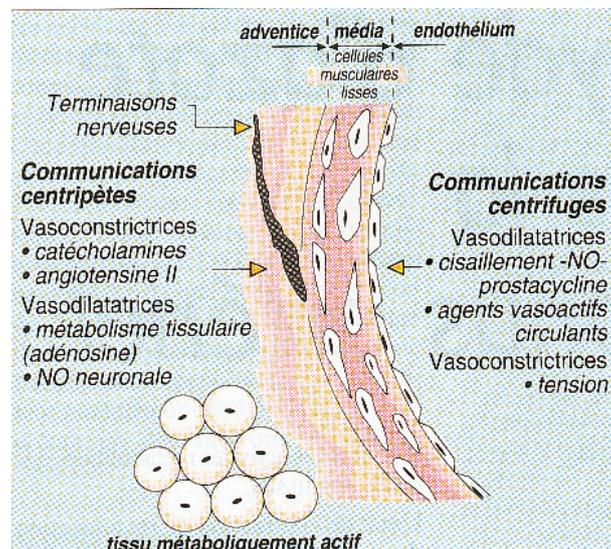


Figure 26 : Structures et fonctions compartimentées de la paroi artérielle.

Fig 26 : Structures et fonctions compartimentées de la paroi artérielle. Communications centrifuges du dedans en dehors, produites à partir du sang circulant ; communications centripètes, du dehors en dedans, produites par les terminaisons nerveuses, les enzymes sont absorbées dans l'interstitium tissulaire et par l'activité métabolique des tissus (38).

Les communications physiologiques vasoconstrictrices sont principalement de type centripète. Cela est vrai pour le tonus catécholaminergique, où les amines vasopressives sont libérées au niveau des jonctions neuromusculaires situées à l'interface de l'adventice et des cellules musculaires lisses médiales. Il en est de même pour le tonus angiotensinergique où les protéines du système, la rénine et l'angiotensinogène, absorbées dans l'interstitium tissulaire engendrent les angiotensines. A l'inverse, les communications vasodilatatrices peuvent être centrifuges enclenchées dans l'endothélium (12) ou centripètes engendrées par l'activité métabolique des tissus environnants. Les communications vasodilatatrices dépendantes de l'endothélium sont essentiellement le fait des artères de conductance, adaptant le diamètre de ces vaisseaux aux besoins métaboliques périphériques. En présence d'un dysfonctionnement

endothélial, les communications centrifuges vasodilatatrices peuvent devenir vasoconstrictrices.

Une des caractéristiques des premiers messagers extracellulaires responsables de ces communications, peptides-amines vasopressives, gaz tels que le NO, sont leur labilité. Ces molécules ont un espace de diffusion extrêmement réduit du fait de leur catabolisme immédiat. A l'opposé, l'organisation syncytiale (13) des cellules musculaires lisses explique la diffusion des signaux intracellulaires. Les cellules musculaires lisses sont connectées les unes aux autres par l'intermédiaire de protéines de membranes appelées connexines, qui assurent la diffusion des seconds messagers d'une cellule à l'autre.

Les contraintes hémodynamiques (centrifuges) sont capables d'induire des signaux dans la cellule musculaire lisse (14) et dans la cellule endothéliale. La cellule musculaire lisse perçoit essentiellement la contrainte tensionnelle, produit de la pression et du rayon, et qui se traduit par son étirement. En réponse à cet étirement la cellule va se contracter, c'est ce qu'on appelle le tonus myogénique.

Le cœur est aussi générateur d'énergie cinétique qui se traduit au niveau de la paroi par une force de friction ou contrainte de cisaillement (shear stress) perçue par l'endothélium. Dans un vaisseau donné, le cisaillement est proportionnel à la viscosité sanguine, à la vitesse du sang, et inversement proportionnel au rayon.

Alors que la contrainte tensionnelle induit une réponse calcique, des phosphorylations et une contraction dans la cellule musculaire lisse, la contrainte de cisaillement va induire les mêmes signalisations dans la cellule endothéliale.

b- Production de monoxyde d'azote par la cellule endothéliale :

NO est le principal agent de communication d'origine endothéliale relaxant la cellule musculaire lisse. Il a aussi une polarité d'action vers le compartiment sanguin où il inhibe l'agrégation plaquettaire.

Il est produit à partir de l'arginine par l'activité d'une NO synthase (NOS) endothéliale constitutive sensible au calcium et aux phosphorylations (15). La NOS III est constitutivement exprimée dans l'endothélium. Les activités de NOS sont inhibées par des arginines substituées. (L-NMNA, L-NAME). L'activité de la NOS endothéliale est dépendante des voies de signalisation capables de mobiliser le calcium et d'induire des phosphorylations dans la cellule endothéliale (16).

c- Signalisations endothéliales :

Deux grands types de signaux sont capables la NOS endothéliale : des agents pharmacologiques couplés à la voie des inositol phosphates ou à des tyrosine kinases dans la cellule endothéliale, et la contrainte hémodynamique de cisaillement du sang sur l'endothélium. Les systèmes peptidergiques possédant des récepteurs à 7 domaines transmembranaires couplés à la phospholipase C dans la cellule endothéliale sont capables d'induire une production de NO. C'est le cas de l'acétylcholine et des récepteurs muscariniques, de la bradykinine (récepteurs B2), de l'endothéline (récepteurs Eta et ETb) des purines, de l'angiotensine II, de l'adrénaline (récepteurs A2 adrénergiques) de l'histamine... La majorité de ces substances peuvent être directement actives sur la cellule musculaire lisse dont elles provoquent la constriction. Elles sont ambiguës ; leur action finale, vasoconstrictrice directe ou vasorelaxante endothélium dépendant est en rapport avec leur biodisponibilité respective dans le compartiment lumière endothélium par rapport au compartiment médial.

Le principal facteur hémodynamique d'activation de la NOS III est la contrainte de cisaillement.

La fraction du sang sur la cellule endothéliale y engendre des signaux : signaux de mécano-transmission de la contrainte hémodynamique au cytosquelette cellulaire passant par les molécules d'adhérence de la famille des intégrines ; signaux de mécano-transduction qui, à partir de la déformation de la membrane cellulaire, vont activer des seconds messagers intracellulaires aboutissant à la mobilisation du calcium (figure 27). A viscosité constante, c'est la vitesse sanguine qui est le principal déterminant du cisaillement. Plus la vitesse du sang augmente, plus l'endothélium va sécréter du NO. Le second déterminant du cisaillement est la dimension vasculaire. A débit constant, plus le vaisseau est large, moins le cisaillement est fort. L'augmentation de la vitesse accroît la friction, fait sécréter plus de NO, dilate le vaisseau, augmente son rayon et tend à normaliser le cisaillement. En cas d'augmentation des besoins métaboliques dans un territoire donné, il se produit une vasodilatation distale, centripète, induisant une augmentation du gradient de pression entre les artères proximales et les artérioles présentes dans le tissu métaboliquement actif. Cette augmentation du gradient de pression induit une augmentation des vitesses circulatoires dans les artères de conductance destinées à ce territoire. L'augmentation de friction endothéliale, la sécrétion accrue de NO et la vasodilatation qui en découlent vont adapter le diamètre des artères à l'augmentation de débit. C'est ainsi que les vaisseaux de conductance s'adaptent dans un territoire donné aux besoins métaboliques.

La régulation de la sécrétion de NO est immédiate en rapport avec l'augmentation d'activité de la NO synthase endothéliale. A plus long terme lorsque le stimulus d'activation persiste, l'expression de l'enzyme augmente en rapport avec une transcription accrue du gène. Cela semble vrai quels que soient les stimuli initiaux physiologiques, pharmacologiques ou pathologiques.

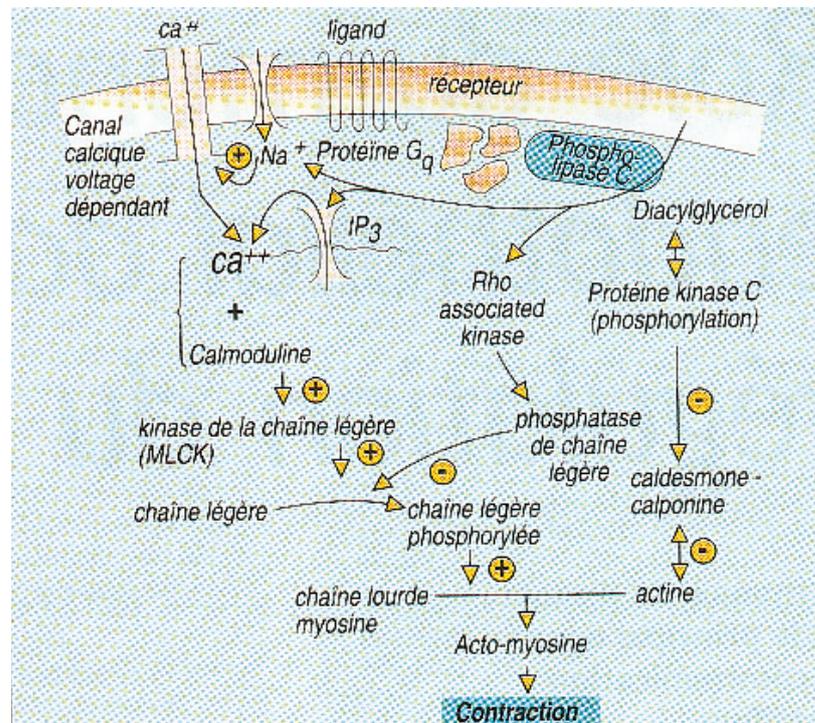


Figure 27 : Cascade biochimique intracellulaire réglant le niveau de contraction musculaire lisse (38).

Cette régulation, à un niveau génique, explique très probablement les effets bénéfiques de l'entraînement physique sur la fonction endothéliale ; un exercice physique aigu augmente immédiatement l'activité de la NO synthase, sa répétition chronique (entraînement) augmente son expression.

L'endothélium pulmonaire n'est pas seulement une barrière semi-perméable entre le sang et l'interstitium pulmonaire mais c'est un organe de l'homéostasie avec ses fonctions physiologiques, biologiques et endocrinologiques.

2- Dysfonction endothéliale, RAP et type de flux :

Il existe plusieurs raisons de dysfonctions endothéliales après une opération de Fontan. La circulation de Fontan entraîne une perturbation du flux pulmonaire (17). Il existe une variation du flux avec la variation de la pression intrathoracique et la perte de la pulsatilité dans le lit pulmonaire. Le flux pulsé est important pour maintenir une résistance pulmonaire basse par le recrutement passif des capillaires et la libération du NO relaxant dûe au shear stress. En effet, il a été démontré que le flux pulsé est un bon stimulus de la libération du NO à volume égal par rapport à un flux non pulsé (18).

Dans notre étude, cette dysfonction c'est traduite sur le plan hémodynamique par une augmentation de la pression pulmonaire droite soumise à un régime non pulsé (Groupe II) donc avec une atténuation du shear stress par rapport au poumon gauche soumis à un régime pulsé. Les résistances pulmonaires ont suivies les mêmes mouvements. Cette augmentation n'est pas seulement significative par rapport au coté controlatéral (figure 1 et 2) mais par rapport aux mêmes cotés des autres groupes (tableau 3).

Dans le Groupe III, la micropulsatilité semble avoir protégée le poumon droit de l'hypertension artérielle puisque la pression de l'artère pulmonaire droite bien que supérieure au groupe SHAM ($p=0,0005$) est nettement inférieure à celle du groupe II et équivalente au poumon gauche controlatérale (tableau 3).

Le shear stress, (contrainte de cisaillement) induit par la pulsatilité, agit sur l'endothélium par divers mécanismes (19) : de manière expérimentale, l'induction d'une hyperpolarisation de la cellule endothéliale cause une élévation du GMPc, via un mécanisme NO-dépendant, une redistribution de l'actine, une protéine du cytosquelette, et une activation de la transcription du gène de la NO synthase.

A l'inverse, la diminution du shear stress dans le flux non pulsé diminue la transcription du gène du NO synthase et atténue la vasodilatation endothélium-dépendante.

3- Relaxation à l'Acétylcholine, au Calcium ionophore et au NO

Dans notre étude, la relaxation maximale à l'Acétylcholine et au Calcium ionophore sont altérées dans le poumon droit (non pulsé) par rapport au poumon gauche (pulsé) dans le groupe II. Cette différence n'est pas retrouvée dans le groupe III ayant bénéficié d'une micropulsatilité.

En revanche, en comparant la relaxation du poumon entre les trois groupes, nous trouvons une moins bonne relaxation dans les groupes opérés par rapport au groupe témoin, cette dégradation de relaxation était pour nous attribuer à la diminution du shear stress dans le groupe II et dans une moindre mesure au groupe III.

Plusieurs études expérimentales (20-21) ont montré que la réponse à l'acétylcholine est endothéliale-dépendante et a comme médiateur le NO car pouvant être antagonisé par le N-methyl-l-arginine ou le bleu de méthylène. Des études cliniques l'ont prouvé aussi (22-23).

Le flux pulsé module l'hémodynamique par le biais de la fonction endothéliale. Dans une étude japonaise en clinique humaine après une cavo-bipulmonaire, l'action vasorelaxante du NO (non endothélium-dépendant) était préservé alors que l'acétylcholine (endothélium-dépendant) était non préservé (4). Nous avons retrouvé ces données dans notre étude où la relaxation à l'acétylcholine était effondrée alors qu'au NO elle était conservée. Ces résultats suggèrent une dysfonction endothéliale avec un maintien de la réponse musculaire lisse. Le mécanisme précis de l'atténuation de l'effet de l'acétylcholine doit être mieux expliqué. Des études récentes in vitro ont montré que la diminution du shear stress entraîne la diminution de la transcription génétique du facteur de croissance du fibroblaste, du facteur de croissance plaquettaire (24), du facteur tissulaire (25) et de la NO synthase dans l'endothélium (26). Des études ont montré (27) que le flux pulsé était un stimulus pour la libération de NO.

4- Rôle de l'hypoxie :

Par ailleurs, l'hypoxie entraîne une inhibition du stimulus induit par le NO (28). Cependant dans notre groupe pulsé et surtout non pulsé nous n'avons pas trouvé curieusement un état d'hypoxie basale, malgré la présence de fistule artério-veineuse et donc d'un shunt droit-gauche. Il est probable que trois mois soient un délai court pour voir l'apparition de l'hypoxie.

5- Les malformations artério-veineuses

Le développement de fistules artério-veineuse (FAV) après une anastomose cavobipulmonaire a été signalé dans le suivi à long terme des enfants ayant eu cette procédure (29). Ces enfants devenaient sévèrement cyanosés du fait des shunts droit-gauche intra pulmonaire. Ces FAVP sont une grande cause de morbidité chez les enfants avec une CBP (30). Malgré l'identification de ce problème depuis plus de trente ans, la cause exacte des FAV demeure inconnue.

Les FAV ont été initialement décrits dans le poumon homolatéral d'un Glenn unidirectionnel (29). Plusieurs études ont montré que les FAVP se développent quand le sang veineux hépatique efférent n'est pas directement en contact avec les artères pulmonaires (31,32). La déviation du sang hépatique dans l'artère pulmonaire lors de l'opération de Fontan entraîne la régression des FAVP (31).

Un autre cas clinique prouvant le rôle du foie est le développement des FAVP dans l'insuffisance hépatique observé dans le syndrome hépatopulmonaire (33). La figure 28 explique le rôle du foie dans le développement des FAVP. Le foie est responsable de la production de facteurs anti-angiogénèse (34) exclus lors d'un Glenn unidirectionnel.

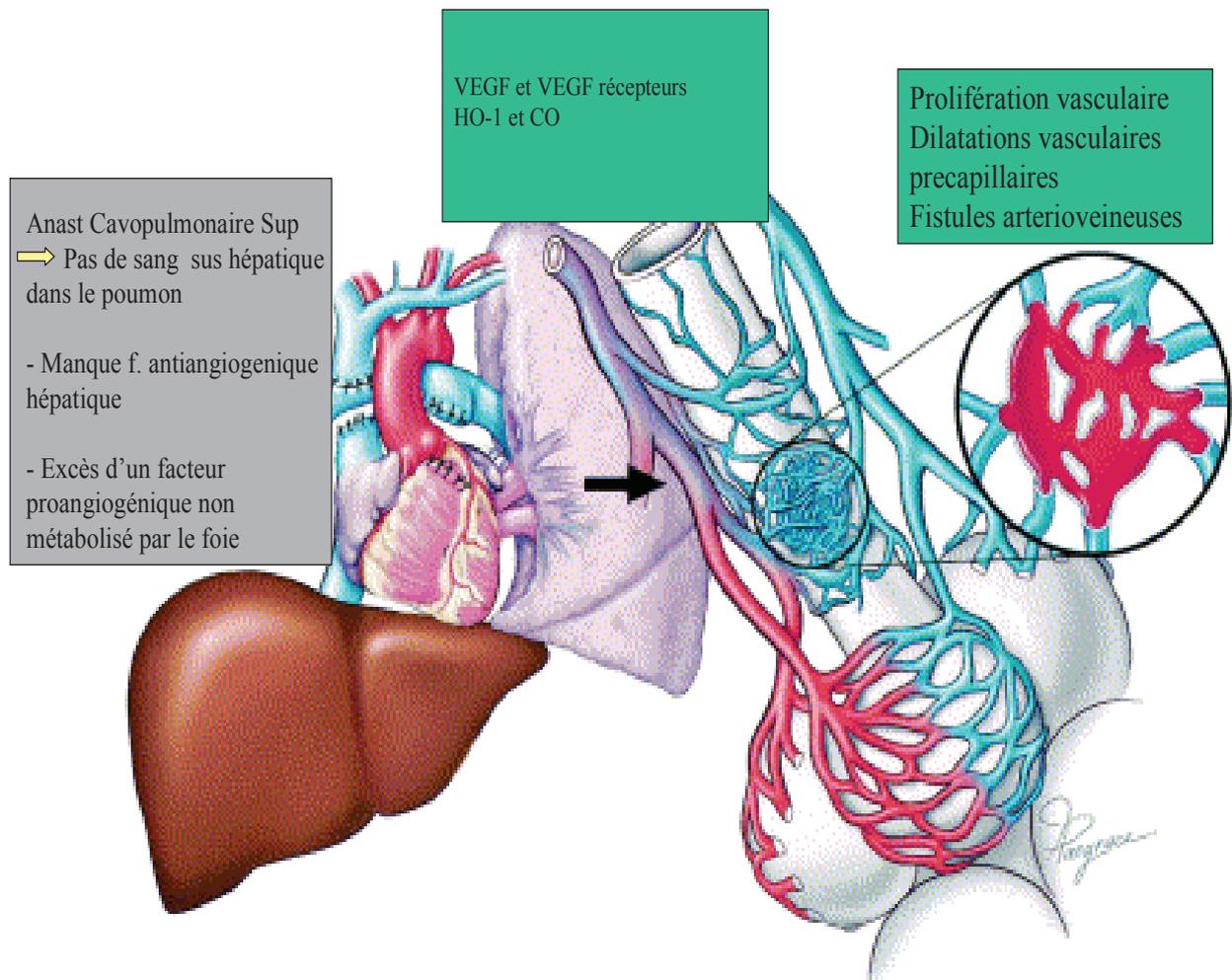


Figure 28 : Rôle hépatique dans la genèse des fistules arterio-veineuses dans les suites d'une anastomose cavopulmonaire.

6- Shear stress et FAVP

Dans notre étude, l'étude de ces FAVP a été rendue indispensable pour deux raisons : d'abord parce que le poumon droit de notre modèle était justement privé de sang hépatique efférent et ensuite parce que, en plus du rôle hépatique, le flux non pulsé a été impliqué dans la formation des FAVP(35).

La mise en évidence de ces FAVP a été plus importante dans le groupe II (test d'hyperoxie positive, échographie de contraste positive et visualisation en microscopie optique de signes directs de fistules et indirecte avec l'hypertrophie veineuse pulmonaire). Sur le plan hémodynamique, il existe une hypertension veineuse pulmonaire droite dans le groupe II évoquant la présence du shunt ; par ailleurs au niveau des gaz de sang des veines pulmonaires droites la PvO_2 est élevée et la $PvCO_2$ effondrée alors que la $SatO_2$ est supérieure par rapport au groupe SHAM et cela dans les groupes II et III.

Toutes ces données trouvées dans le poumon droit du groupe II non pulsé évoquent la formation des fistules artério-veineuses et peuvent être expliquées par l'absence de l'efférence hépatique directe et donc de l'absence du facteur d'antiangiogénèse. Cependant, le fait de trouver ces lésions mais à une moindre échelle dans notre groupe III dont le poumon droit reçoit du sang hépatique efférent évoquerait que la diminution de la pulsatilité à laquelle il est soumis pourrait jouer un rôle propre dans la formation de FAVP.

Cette observation contraste avec l'avis de certains auteurs qui minimise le rôle de la pulsativité (36), ils donnent comme exemples cliniques le syndrome hépatopulmonaire où les FAVP se forment malgré la présence d'un flux pulmonaire pulsé et la circulation de Fontan où les FAVP ne se forment pas malgré la présence d'un flux non pulsé.

Notre étude donne un plus grand rôle à la pulsativité dans la genèse des FAVP qui vont à leur tour entraîner une augmentation du débit et du cisaillement de la paroi entraînant un remodelage expansif de la paroi vasculaire associant un élargissement de la lumière artérielle, une hypertrophie en série des cellules musculaires lisses conduisant à une diminution d'épaisseur malgré l'augmentation globale de la masse pariétale (37). Cette augmentation du calibre vasculaire s'accompagne d'une augmentation d'activité et d'expression de la NO synthase endothéliale. L'augmentation de calibre est prévenue par l'administration concomitante d'un antagoniste de l'arginine sur la NO synthase. Inversement, une diminution chronique du flux, s'accompagne d'une diminution structurale du calibre vasculaire. Ces symptômes montrent, qu'au-delà de leurs fonctions vasodilatatrices, les NO synthases sont impliquées dans la structuration tubulaire, normale et pathologique de la paroi artérielle.

C- IMPLICATIONS CLINIQUES

1- L'insuffisance cardiaque :

Notre modèle dans le groupe II présente les mêmes similitudes observées dans l'insuffisance cardiaque en général et plus particulièrement dans les insuffisances du cœur droit, candidats à l'opération de Fontan ; en effet l'augmentation des résistances périphériques au cours de l'insuffisance cardiaque est seulement partiellement expliquée par l'activation des systèmes presseurs. Il existe des perturbations locales de la « débit-dépendance » dont témoigne l'absence d'adaptation correcte des vascularisations périphériques à l'augmentation de besoin métabolique. Cette désadaptation à l'effort est en rapport avec des phénomènes physiopathologiques périphériques parmi lesquels le NO joue un rôle.

Néanmoins la situation est certainement complexe, associant des modifications différenciées de la petite circulation pulmonaire et de la circulation systémique, de l'expression des différentes NO synthases.

L'insuffisance cardiaque se caractérise par une diminution de la fonction de pompe qui retentit de façon différenciée en amont et en aval du ventricule gauche. En aval, la diminution de débit cardiaque s'accompagne d'une tendance à la diminution du rayon endoluminal des artères. De ce fait, malgré la baisse possible de débit, la diminution associée de dimension tend à maintenir à maintenir constantes les contraintes de cisaillement. Au contraire, dans la petite circulation pulmonaire, la même diminution de débit s'accompagne d'une augmentation de pression. Dans le système artériel pulmonaire, proche du système veineux, une faible variation de pression s'accompagne d'une forte variation de dimension. La diminution du débit associée à une augmentation du rayon induit une forte diminution de cisaillement.

De ce fait, la sécrétion de NO par l'endothélium pulmonaire pourrait être diminuée alors que la sécrétion de l'endothéline, peptide d'origine endothéliale puissamment vasoconstricteur, pourrait en être augmentée.

2- Les FAVP

L'étude de ces FAV après CBP est importante et peut déboucher sur des implications thérapeutiques : avec le développement des facteurs d'antiangiogenèse en oncologie, ils pourraient être utilisés dans le traitement des FAVP.

3- L'opération de FONTAN

Dans notre étude, la relaxation au nitroprussiate n'a pas été altérée quelque soit le groupe ou le côté pulmonaire. Par contre la relaxation due à l'acétylcholine et au Calcium ionophore étaient altérées par la non pulsativité et non améliorées par la micropulsativité.

L'augmentation des résistances pulmonaires dans la circulation de Fontan, étant une des causes de leur échecs tardifs, une étude clinique portant sur un traitement précoce par des agents NO-like pourrait être intéressante, vu la non altération du nitroprussiate par rapport au flux non pulsé, afin d'éviter cette augmentation des RAP au long cours.

Il est intéressant de souligner que dans le groupe III avec une micropulsatilité, l'hypertension artérielle pulmonaire droite est restée modérée en comparaison avec le groupe II, évoquant un rôle protecteur de la micropulsatilité. Cependant ce rôle n'a pas été confirmé dans l'étude de la vasomotricité.

V- CONCLUSION

- L'originalité de notre modèle réside dans une étude comparative entre le poumon droit et gauche ; ainsi chaque cas est son propre contrôle.
- Deux axes de travail peuvent être exploités du modèle : le rôle de la pulsatilité dans la fonction endothéliale pulmonaire et la genèse des FAVP.
- L'effet délétère du régime non pulsé, en diminuant la contrainte de cisaillement (shear stress), se traduit par une hypertension pulmonaire artério-veineuse, une augmentation des résistances artérielles pulmonaires, une réponse au nitroprussiate conservée mais une vasorelaxation à l'acétylcholine et au Calcium ionophore effondrée. La contraction à la norépinéphrine est, quant à elle, augmentée.
- La privation du sang efférent hépatique et le régime non pulsé sont à l'origine de shunts artério-veineux eux-mêmes générateurs de shear stress, mis en évidence par notre étude par des tests gazométriques, échographiques, hémodynamiques et histologiques.
- La micropulsatilité a atténué le degré de l'hypertension artérielle pulmonaire et le degré des shunts artério-veineux mais n'a pas empêché la dégradation de la relaxation endothéliale à l'acétylcholine et au Calcium ionophore. La contraction à la norépinéphrine est restée identique par rapport au régime pulsé physiologique
- La réponse conservée au nitroprussiate quelque soit le groupe et le côté pulmonaire permet de l'utiliser pour éviter l'augmentation des RAP.
- Une étude plus poussée en immunofluorescence pour une nouvelle étude de l'apoptose endothéliale et de biologie moléculaire pour l'évaluation de la NO synthase, de l'endothéline et du VEGF est en cours afin de développer l'effet de la pulsatilité.

REFERENCES

1. Fontan F, Baudet E: Surgical repair of tricuspid atresia. *Thorax* 1971;26:240.
2. Furuse A, Brawley RK, Gott VL. Pulsatile cavopulmonary artery shunt: surgical technique and hemodynamic characteristics. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1972;63:495-500.
3. Kobayashi J, Matsuda H, Nakano S, Shimazaki Y, Ikawa S, Mitsuno M, et al. Hemodynamic effects of bidirectional cavopulmonary shunt with pulsatile pulmonary flow. *Circulation* 1991;84(Suppl):III-219-25
4. Kurotobi S, Sano T, Kogaki S, Matsushita T, Miwatani T, Takeuchi M, Matsuda H, Okada S. Bidirectional cavopulmonary shunt with right ventricular outflow patency: the impact of pulsatility on pulmonary endothelial function. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001 Jun;121(6):1161-8.
5. Khambadkone S, Li J, de Leval MR et al. Basal Pulmonary vascular resistance and nitric oxide responsiveness late after Fontan type operation. *Circulation*. 2003 ;107 :3204-3208.
6. Presson RG, Baumgartner WA, Peterson AJ, et al. Pulmonary capillaries are recruited during pulsatile flow. *J Appl Physiol* 2002;92:1183-1190
7. Masayuki Sakaki, MD, Yoshiyuki Taenaka, MD, Eisuke Tatsumi, MD, Takeshi Nakatani, MD, Hisateru Takano, MD Influences of nonpulsatile pulmonary flow on pulmonary function Evaluation in a chronic animal model 1994; *J Thorac Cardiovasc Surg* 108:495-502
8. Santamaria F, Sarnelli P, Celentano L, Farina V, Vegnente A, Mansi A, Montella S, Vajro P. Noninvasive investigation of hepatopulmonary syndrome in children and adolescents with chronic cholestasis. *Pediatr Pulmonol*. 2002 May;33(5):374-9.
9. Larsson ES, Solymar L, Eriksson BO, de Wahl Granelli A, Mellander M. Bubble contrast echocardiography in detecting pulmonary arteriovenous malformations after modified Fontan operations. *Cardiol Young* 2001;11:505-11
10. Perez JE. Current role of contrast echocardiography in the diagnosis of cardiovascular diseases. *Clin Cardiol*. 1997 Oct;20(10 Suppl 1):I31-8.
11. Liu SF, Hislop AA, Haworth SG, Barnes PJ. Developmental changes in endothelium-dependent pulmonary vasodilation in pigs. *Br J Pharmacol* 1992 ;106(2) : 324-30.]
12. Furchgot RF, Zarvadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle cell by acetylcholine. *Nature* 1980;288:373-6
13. Christ GJ, Spray DC, El Sabban M, Moore LK, Brink PR. Gap junctions in vascular tissues. Evaluating the role of intercellular communication in the modulation of vasomotor tone. *Circ Res* 1996;79:631-46
14. Owens GK. Role of mechanical strain in regulation of differentiation of vascular smooth muscle cells. *Circ Res* 1996;79:1054-5
15. Palmer RMJ, Ashton DS, Moncada S. Vascular endothelial cells synthesize nitric oxide from L-arginine. *Nature* 1988;333:664-6
16. Dinerman JL, Loverstein CJ, Snyder SH. Molecular mechanisms of nitric oxide regulation. Relevance to cardiovascular disease. *Circ Res* 1993;73:217-22
17. Penny DJ, Redington AN. Doppler echocardiographic evaluation of pulmonary blood flow after the Fontan operation: the role of the lungs. *Br Heart J*. 1991;66:372-74
18. Raj JU, Kaapa P, Anderson J. Effect of pulsatile flow on microvascular resistance in adult rabbit lungs. *J Appl Physiol*. 1992;72:73-81.
19. Busse R, Fleming I. Pulsatile stretch and shear stress: physical stimuli determining the production of endothelium-derived relaxing factors. *J Vasc Res*. 1998;35:73-84.

20. Cooke JP, Stamler J, Andon N, Davies PF, McKinley G, Loscalzo J. Flow stimulates endothelial cells to release a nitrovasodilator that is potentiated by reduced thiol. *Am J Physiol* 1990;259:HS04-12
21. Fineman JR, Crowley MR, Heymann MA, Soifer SJ. In vivo attenuation of endothelium-dependent pulmonary vasodilation by methylene blue. *J Appl Physiol* 1991;71:735-41
22. Cooper CJ, Landzberg MJ, Anderson TJ, Charbonneau F, Creager MA, Ganz et al. Role of nitric oxide in the local regulation of pulmonary vascular resistance in humans. *Circulation* 1996;93:266-71
23. Katz SD, Scharwz M, Yuen J, LeJemtel TH. Impaired acetylcholine-mediated vasodilation in patients with congestive heart failure: role of endothelium-derived vasodilating and vasoconstricting factors. *Circulation* 1993;88:55-61.
24. Malek AM, Gibbons GH, Dzau VJ, Izumo S. Fluid shear stress differentially modulates expression of genes encoding basic fibroblast growth factor and platelet-derived growth factor B chain in vascular endothelium. *J Clin Invest* 1993;92:2013-21
25. Grabowski EF, Lam FR. Endothelial cell function, including tissue factor expression, under flow conditions. *Thromb Haemost* 1995;74:123-8
26. Nods M, Morigi M, Donadelli R, Aiello S, Foppolo M, Todeschini M, et al. Nitric oxide synthesis by cultured endothelial cells is modulated by flow conditions. *Circ Res* 1995;76:536-43
27. Rubanyi GM, Romero JC, Vanhoutte PM. Flow induced release of endothelium-derived relaxing factor. *Am J Physiol* 1986;250:H1145-9
28. Carlin RE, Ferrario L, Boyd JT, Camporesi EM, McGraw DJ, Hakim TS. Determinants of nitric oxide in exhaled gas in the isolated rabbit lung. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:922-7
29. McFaul RC, Tajik AJ, Mair DD, Danielson GK, Seward JB. Development of pulmonary arteriovenous shunt after superior vena cava-right pulmonary artery (Glenn) anastomosis. *Circulation* 1977;55:212-6
30. Kopf GS, Laks H, Stansel HC et al. Thirty year follow up of superior vena cava pulmonary (Glenn) shunts. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1990;100:662-71.
31. Srivastava D, Preminger T, Lock JE et al. Hepatic venous blood and the development of pulmonary arteriovenous malformations in congenital heart disease. *Circulation* 1995;92:1217-22
32. Moore JW, Kirby WC, Madden WA, Gaiether NS. Development of pulmonary arteriovenous malformations after modified Fontan operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1989;98:1045-50.
33. Krowka MJ, Cortese DA. Hepatopulmonary syndrome: an evolving perspective in the era of liver transplantation. *Hepatology* 1990;11:138-42
34. Clement B, Musso O, Lietard J, There N. Homeostatic control of angiogenesis: a newly identified function of the liver? *Hepatology* 1999;29:621-3
35. Cloutier A, Ash JM, Smallhorn JF et al. Abnormal distribution of pulmonary blood flow after the Glenn shunt or Fontan procedure: risk of development of arteriovenous fistulae. *Circulation* 1985;72:471-9.
36. Duncan BW, Desai S. Pulmonary arteriovenous malformations after cavopulmonary anastomosis. *Ann Thorac Surg* 2003;76:1759-66.
37. Ben Driss A, Benessiano J, Poitevin P, Levy BL, Michel JB. Arterial expansive remodelling induced by high flow rates. *Am J Physiol* 1997;272:H 851-8
38. Michel JB. Rôle du monoxyde d'azote endothelial dans la regulation du tonus artériel. *La revue du Practicien*, 1997 ;47 :2251-6.

□ 7^{ème} publication

L'hémodynamique et les malformations artério-veineuses dans l'anastomose cavo-pulmonaire: l'intérêt du flux pulsatile rétrograde résiduel

Ce premier article expérimental correspond aux premiers résultats essentiellement portant sur les perturbations hémodynamiques et la genèse des fistules artério-veineuses dans le modèle expérimental.

Il a fait l'objet d'une soumission, acceptée, en cours de corrections mineures :

Roland Henaine, Mathieu Vergnat, Olaf Mercier, Alain Serraf, Vincent De Montpreville, Jean Ninet, Emile A. Bacha. Hemodynamics and arteriovenous malformations in cavopulmonary anastomosis: the case for residual antegrade pulsatile flow. Soumis au « **The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery** » le 20/09/2012. Manuscript number : JTCVS-12-1287.

Ainsi que d'une présentation dans un congrès:

Roland Henaine. L'intérêt de la pulsatilité dans la circulation de Fontan ». **Congrès Chirurgie 2012 de la Société de Chirurgie Thoracique et Cardio-vasculaire de Langue Française, 30 mai au 2 juin 2012 ; Acropolis, Nice, France**

Titre

L'hémodynamique et les malformations artério-veineuses dans l'anastomose cavo-pulmonaire: l'intérêt du flux pulsatile rétrograde résiduel

Résumé

Objectifs

Le flux continu dans la circulation de Fontan entraîne une dysfonction endothéliale de l'artère pulmonaire (AP), une augmentation des résistances vasculaires pulmonaires (RVP) et, éventuellement, un échec tardif de la circulation de Fontan. Le shunt cavo-pulmonaire bidirectionnelle (CBP) est la procédure intermédiaire des patients à ventricule unique, mais des fistules artério-veineuses pulmonaires (FAVP) se produisent chez de nombreux patients. Dans un modèle porcin chronique de la CBP, nous avons étudié l'hémodynamique pulmonaire, l'apparition de FAVP et les capacités d'échange gazeux. Nous avons supposé que le flux pulmonaire pulsatile antérograde résiduel peut atténuer les effets néfastes de la circulation non-pulsatile de type Fontan.

Méthodes

Trente porcs ont subi une procédures SHAM (n = 10, groupe I), une CBP avec une ligature de l'AP droit (n = 10, groupe II, non pulsatile), une CBP vec ligature partielle de l'AP proximale droite (n = 10, groupe III, micro-pulsatile). Trois mois plus tard, l'hémodynamique in vivo, les échanges gazeux du sang, l'apparition de MAVP et l'histologie du poumon ont été évalués.

Résultats

Après 3 mois, les poumons droits du groupe II présentent une augmentation significative de la pression de l'AP (PAP), RVP et la preuve de MAVP par rapport aux groupes I et III (tous ayant $p < 0,001$). Les poumons du Groupe III présentent également une augmentation de la PAP et de la PVR par rapport à au groupe témoin, mais nettement moins que dans le groupe II. Les poumons droits du Groupe III présentent la meilleure performance d'échange de gaz, avec moins de modifications histologiques comparé au groupe II.

Conclusions

Nous avons développé un large modèle animal viable et chronique de l'anastomose cavo-pulmonaire bidirectionnelle. Le flux pulsatile antérograde résiduel dans le cadre d'un CBP empêche la formation de FAVP et atténue mais ne supprime pas, le développement de l'hypertension artérielle pulmonaire.

D'un point de vue clinique, ces données soutiendraient l'idée de maintenir une petite quantité de flux pulsatile antérograde lors de la création d'une CBP.

Nombre totale de mots du résumé: 250

Date: 12/13/2012
To: "Roland HENAINE" roland.henaine@chu-lyon.fr
From: "Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery" jtcvs@aats.org
Subject: JTCVS: Your Submission

The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery
Lawrence H. Cohn, MD, Editor

JTCVS-12-1287

Hemodynamics and arteriovenous malformations in cavopulmonary anastomosis: the case for residual antegrade pulsatile flow

Please go to <http://jtcvs.editorialmanager.com> and log on as AUTHOR.

Dear Dr. HENAINE:

Thank you for submitting your manuscript, "Hemodynamics and arteriovenous malformations in cavopulmonary anastomosis: the case for residual antegrade pulsatile flow," to The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. Highly knowledgeable individuals and I have read your manuscript and find that it is potentially acceptable. However, the manuscript will require additional review following revision.

Thank you for submitting this excellent study to the Journal. We look forward to hearing from you.

Regards,

Lawrence H. Cohn, MD
Editor

The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery
Hemodynamics and arteriovenous malformations in cavopulmonary anastomosis: the case for residual antegrade pulsatile flow
 --Manuscript Draft--

Manuscript Number:	
Full Title:	Hemodynamics and arteriovenous malformations in cavopulmonary anastomosis: the case for residual antegrade pulsatile flow
Article Type:	Original Manuscript
Section/Category:	CHD: Congenital Heart Disease
Corresponding Author:	Roland HENAINE, MD Cardiologic Hospital Louis Pradel Lyon, FRANCE
Corresponding Author Secondary Information:	
Corresponding Author's Institution:	Cardiologic Hospital Louis Pradel
Corresponding Author's Secondary Institution:	
First Author:	Roland HENAINE, MD
First Author Secondary Information:	
Order of Authors:	Roland HENAINE, MD Mathieu VERGNAT, MD Olaf MERCIER, MD Alain SERRAF, MD,PhD Vincent DE MONTPREVILLE, MD Jean NINET, MD,PhD Emile A BACHA, MD,PhD
Order of Authors Secondary Information:	
Abstract	<p>Objectives Continuous flow in Fontan circulation results in impairment of pulmonary artery (PA) endothelial function, increased pulmonary vascular resistance (PVR) and potentially, late failure of Fontan circulation. Bidirectional cavopulmonary shunt (CPS) is the interim procedure in palliation of single-ventricle patients, but pulmonary arteriovenous malformations (PAVM) occur in many patients. In a porcine chronic model of CPS, we studied pulmonary hemodynamics, PAVM occurrence, gas exchange capabilities. We hypothesized that residual antegrade pulsatile pulmonary flow may attenuate the deleterious effects of non-pulsatile Fontan-type circulation.</p> <p>Methods Thirty pigs underwent sham procedure (n=10, group I), a CPS with right PA ligation (n=10, group II, non-pulsatile), a CPS with proximal right PA partial ligation (n=10, group III, micro-pulsatile). Three months later, in vivo hemodynamics, blood gas exchange, PAVM occurrence, and lung histology were assessed.</p> <p>Results At 3 months, group II right lungs demonstrated significantly increased PA pressure (PAP), PVR and evidence of PAVM compared to groups I and III (all p< 0.001). Group III lungs also showed increased PAP and PVR compared to the sham group, but significantly less than group II. Group III right lungs had the best gas exchange performance, with less histological changes as compared to group II.</p> <p>Conclusions We developed a viable chronic large animal model of bidirectional cavo-pulmonary anastomosis. Residual antegrade pulsatile flow in the setting of a CPS prevents PAVM</p>

formation and attenuates, but did not suppress, the development of pulmonary hypertension.
From a clinical standpoint, these data would support keeping a small amount of antegrade pulsatile flow during creation of a CPS.

Title page

Title

Hemodynamics and arteriovenous malformations in cavopulmonary anastomosis: the case for residual antegrade pulsatile flow

Authors

Roland Henaine¹,MD , Mathieu Vergnat ¹,MD, Olaf Mercier²,MD , Alain Serraf³,MD PhD , Vincent De Montpreville²,MD, Jean Ninet¹,MD PhD Emile A. Bacha⁴ ,MD PhD.

Affiliation

¹ Department of Cardiothoracic Surgery, Hôpital Louis Pradel, Hospices Civils de Lyon, Claude Bernard Lyon I University, Unité 1060 INSERM CarMen, INRA 1235, Faculté de Médecine – Laboratoire de Physiologie, Lyon, France

² Laboratoire de Chirurgie Expérimentale UPRES-EA 2705, Université Paris XI Hôpital Marie Lannelongue, Le Plessis-Robinson, France

³ Department of Pediatric Cardiac Surgery, Jacques Cartier Hospital, Massy, France

⁴ Pediatric Cardiac Surgery, New York-Presbyterian/Morgan Stanley Children's Hospital, Columbia University Medical Center, New York, NY, USA

Word count total: 3302

Contact Information

Roland HENAINE, Department of Cardiac Surgery C, Cardiologic Hospital Louis Pradel, Avenue du Doyen Lépine, 69394 Lyon, France.

Phone number: 00 33 4 72 35 74 78

Fax number:00 33 4 72 34 18 53

E-mail address: roland.henaine@chu-lyon.fr

Abstract Word count total: 248

Ultramini-abstract

A chronic porcine model of cavopulmonary anastomosis demonstrated that residual antegrade pulmonary blood flow results in avoidance of pulmonary arteriovenous malformation development, decreased pulmonary hypertension and better gas exchange performance.

Introduction

Over the past 40 years, Fontan procedure has significantly changed outcome of patients born with single ventricle physiology. However, despite significant improvements in perioperative morbidity, mortality and long-term outcomes (1,2), a so-called “Failing Fontan” state looms at the horizon for most patients. The physiology leading to the Failing Fontan is characterized by increased pulmonary vascular impedance, decrease in vascular recruitment, increased pulmonary vascular resistance (PVR) as well as diastolic dysfunction.

The bidirectional Glenn cavopulmonary shunt (CPS) represents the standard interim procedure in the palliation of patients with single-ventricle physiology toward eventual Fontan circulation (3, 4). Its performance provides excellent palliation of single ventricle and has resulted in decreased mortality compared with Fontan procedure without this intermediate step (5, 6).

Despite these advantages, concerns remain, many having to do with the pulmonary vasculature. Pulmonary arteriovenous malformations (PAVM) (7) and systemic to pulmonary arterial collaterals (8) tend to develop in patients palliated with a Glenn alone. Durability of this palliation is limited by the likelihood of developing PAVMs and progressive cyanosis. Hoping to prevent the “natural history” of the failing Fontan, some authors recently proposed to suppress the Fontan completion step and palliate single ventricle patients with only bidirectional CPS (9). Also, in many third world countries, single ventricle is achieved by bidirectional CPS alone. In this setting, strategies to avoid occurrence of PAVM include the use of additional pulmonary blood flow.

We have developed a model to investigate the benefits of antegrade flow in the bidirectional CPS setting, as well as the potential for reduction of pulmonary hypertension by maintenance of antegrade pulsatility. We used a chronic large animal model of non-pulsatile pulmonary circulation and investigated the changes in physiology, hemodynamics, gas exchange and lung histology.

Our hypothesis was that maintenance of residual antegrade pulsatile flow would lead to a ‘higher quality’ palliation as measured by improved gas exchange, less PAVMs, and reduced PAP.

Materials and Methods

Thirty large white pigs weighing 20 ± 2 kg were used in this study. All animals received humane care in compliance with the Principles of Laboratory Animal Care formulated by the National Society for Medical Research and the Guide for the Care and Use of Laboratory Animals published by the National Institutes of Health (NIH publication No. 85–23, revised 1996).

Study Groups

The piglets were randomly allocated to 3 groups (n = 10 in each).

The first group included animals that were studied 3 months after dissection of the right PA with no other surgery (sham group). The second group included animals that were studied 3 months after superior vena cava (SVC) to right PA anastomosis with ligation of the proximal right PA (non pulsatile group).

The third group included animals that were studied 3 months after SVC to right PA anastomosis with calibrated banding of the proximal right PA (micro-pulsatile group).

Surgical procedures

Anesthesia was induced with intramuscular ketamine (10 mg/kg) and atropine sulfate (0.2 mg/kg), and maintained with intravenous pentobarbital (10 mg/kg bolus, followed by a continuous infusion of 0.1 mg/kg/min).

The animals were paralyzed with pancuronium (0.3 mg/kg). After endotracheal intubation, intermittent positive-pressure ventilation was provided (MMS RET 107 ventilator, MMS, Pau, France) at a tidal volume of 10 mL/kg, a respiratory rate of 18 cycles/min, and a FIO₂ of 0.5. Body temperature was kept constant at 37°C.

A midline sternotomy was performed under sterile conditions, the pericardium was opened.

Baseline hemodynamic and gazometric data were recorded before further manipulations.

SVC was dissected, azygos and right mammary vein ligated and divide to allow full mobilization of SVC. Right PA was also dissected, up to superior upper lobe branch.

Hundred IU/kg heparin was administered. For group I (sham), no procedure was performed. For Group II (non-pulsatile), SVC was disconnected from right atrium, and sutured on right PA, with ligation of the origin of right PA. For group III (micro-pulsatile), a similar SVC to right PA anastomosis was performed, but the right PA was banded at its origin using a 3 mm Hegar dilator. Figure 1 illustrates surgical preparations.

Chest tube drainage was established, and the thoracotomy was closed. The animal was allowed to recover. To avoid postoperative occlusion of the anastomosis, the animals were anticoagulated with fractionated heparin until terminal study.

Hemodynamic and Blood Gas Measurements

Hemodynamic values were recorded at each time point of the experiment: direct measurement of aortic pressure, PAP (trunk and right branch), SVC pressure, left and right pulmonary vein pressures (PVP); blood flow rate (with ultrasonic peritubular transit timeflow probes and T106/T206 Animal Research Flowmeter (Transonic System Inc., Ithaca, NY)) of the aorta, the PA trunk and the PA right branch.

PVR was calculated by the standard formula applying mean PAP, left atrial pressure, and cardiac output.

Blood samples were drawn in aorta, pulmonary arterial trunk, and, after anastomosis, additionally in right and left pulmonary arteries and right and left pulmonary veins. Using Rapidlab 348 (Bayer) blood gas analyzer, immediate analysis measurement of PCO₂, and PO₂ was performed, and the arterial oxyhemoglobin saturation (SaO₂) was calculated assuming a standard oxyhemoglobin dissociation curve.

Hemodynamic and blood gas analysis were performed before and after anastomosis and at terminal study.

Pulmonary arteriovenous malformation screening

Tests were performed at third post-operative month. Under general anesthesia, the animal was placed in the supine position, right jugular vein and right femoral vessels were exposed under sterile conditions through a short incision.

First, arterial blood gases were obtained by femoral artery. Measurements of arterial PO₂ at an inspired oxygen fraction (FiO₂) of 0.21 and of 1 (10 min exposure) were obtained. A ratio of these PO₂ (PO₂-1/PO₂-0.21) inferior to 5 indicated the presence of PAVM (10).

Then, introducer sheath were placed into the jugular vein and the femoral vein. Transthoracic contrast echocardiography was performed. A 10 ml of a saline solution-air (8 mL and 2 mL, respectively) mixture was agitated to produce bubbles and then injected sequentially into the superior and inferior vena cava. The appearance of bubbles in the left atrium within 3 cardiac cycles after injection indicates AV shunting. (11).

Finally, 5F Berman® angiographic catheters were placed in right PA and left PA, under fluoroscopic guidance. Correct patency of the anastomosis was first controlled by contrast medium injection in the SVC. The catheter was then positioned close to the PA branch bifurcation, and contrast medium was injected to document PAVM in right and left lung.

Catheters and introducer sheath were then removed, the vessels repaired and the skin sutured. The animals were allowed to recover.

Tissue Harvest

Terminal study was performed a week after PAVM screening. Under general anesthesia, a left posterolateral thoracotomy was performed; hemodynamic and blood gas data were collected. Subsequently, right thoracotomy was performed and respective hemodynamic and blood gas data collected. Pigs were then anticoagulated with sodium heparin (300 U/kg), median sternotomy was performed and animals were euthanized by exsanguination under deep anesthesia. Lungs were removed for histology sampling.

Right and left lung inferior lobe fragments were harvested, tissues were fixed in 10% buffered formalin and imbedded in paraffin. Sections (4 μm thick) were subsequently cut for light microscopy and stained with hematoxylin-phloxin-saffron and orcein-picric-indigo-carmin.

Statistics

Data are expressed as mean ± SD. Statistical analysis was performed for comparison between groups at each time point, between each time point among same group, and finally, between right and left lung in same animal (intra individual control).

Data were analyzed with a software package (Statview IV, Abacus Concepts, Berkeley, CA).

Hemodynamic comparisons were performed using a paired Student's t- test.

P values of < 0.05 were considered as statistically significant.

Results

Hemodynamics

Baseline characteristics and hemodynamics were similar between groups (table1).

At 3 months, right PAP was significantly increased in both group II and III, when compared to sham-operated controls. Group II had significantly higher right PAP relative to group III (p=0.0005). Right PVP was significantly increased in group II relative to group I and III, whereas group III demonstrated no statistical variation compared to sham group.

PVR in the right lung were significantly higher in group II compared to group I (p=0.001) and group III (p=0.001). Right lung PVR was significantly elevated in group III compared to group I (p=0.001), but to a much lesser extent than for group II.

For the left lung, PAP significantly increased in group II (p=0.019) and III (p=0.05) relative to group I, but with no difference between group II and III. No difference was found between groups for PVP and PVR.

For intra individual (right vs. left) comparison, no difference was found in sham group I, except for higher left PVR ($p=0.001$). For group II, right PAP, right PVP and right PVR were significantly higher relative to the left side ($p=0.0003$, 0.0004 and 0.001 , respectively). For group III, no statistically significant increase of PAP, PVP and PVR, was found in the right compared to the left lung. To note is the fact that PAP was even lower in the right lung ($p=0.003$).

Blood gas analysis

Baseline data demonstrated no significant differences for aortic PO₂, PCO₂, SaO₂, neither for main PA PO₂ and SaO₂.

At 3 months, for intergroup comparison, right lung of group II and III respectively demonstrated, when compared to group I, lower PA SaO₂ ($71.7\pm 0.8\%$, $p=0.04$ and 65.7 ± 12.0 , $p=0.01$, vs. $79.8\pm 11.5\%$), lower PA PO₂ (37.4 ± 0.7 mmHg, $p=0.03$ and 34.2 ± 4.9 mmHg, $p=0.007$, vs. 42.0 ± 6.5 mmHg) and similar PA PCO₂ (29.8 ± 0.7 mmHg, $p=0.08$, and 37.3 ± 10.8 mmHg, $p=0.9$, vs. 37.5 ± 13.5 mmHg).

Gas exchange efficiency of right and left lungs, at 3 months, in each group is presented on table 2.

Despite lower SaO₂ and PO₂ in right PA, significant higher pulmonary oxygen transfer was found with higher pulmonary veno-arterial difference for SaO₂ in group II ($p=0.007$) and III ($p=0.003$) and higher pulmonary veno-arterial difference for PaO₂ in group III ($p=0.04$). CO₂ clearance was better in group II and III, but without reaching significant difference ($p=0.2$ and $p=0.07$).

For intra individual comparison, no difference was found between right and left lung in sham group I. In group II and III, as expected, no difference was found between right and left PA blood gas. Respectively, for group II and III, right vs. left PA SaO₂ was $71.7\pm 0.8\%$ vs. $72.6\pm 13.4\%$, $p=0.8$ and $65.7\pm 12.0\%$ vs. $74.0\pm 6.7\%$, $p=0.07$ for group III; right and left PA PO₂ was 37.4 ± 0.7 mmHg vs. 36.5 ± 4.3 mmHg, $p=0.5$ and 34.2 ± 4.9 mmHg vs. 34.0 ± 2.4 mmHg, $p=0.9$; right and left PA PCO₂ was 29.8 ± 0.7 mmHg vs. 34.3 ± 8.2 mmHg, $p=0.09$ and 37.3 ± 10.8 mmHg vs. 31.9 ± 3.3 mmHg, $p=0.1$.

Despite similar arterial pulmonary blood gas between right and left PA, group II and III demonstrated significantly higher oxygen transfer and CO₂ clearance than group I, as illustrated in table 2.

Detection of Pulmonary arteriovenous malformation

After the hyperoxic test (figure 2), all animals had a PO₂-1/PO₂-0.21 ratio superior to 5 for group I (6.22 ± 0.74) and III (5.43 ± 0.27). All of the animals of group II had a ratio inferior to (4.43 ± 0.35).

Contrast echocardiography detected arteriovenous shunting in 8 of the 10 animals of group II. PAVM developed in the right lung but not the left lung. Arteriovenous shunting was absent in group I and III. Atrial or ventricular septal defects were not present in any of the animals.

No PAVM was demonstrated by PA angiography in all groups. The CPS was patent in all animals.

Histology

Lungs of group I animals were grossly normal when examined at the time of terminal study. For all animals of group II, surface of the right shunted lung was covered by subpleural vascular hyperplasia and severe lymphatic adhesions surrounded right PA (figure 3, panels A and B). Similar, but less remarkable, abnormalities were observed in group III right lungs. Left lungs of group II and III were grossly normal.

No histologic changes were found on right and left lung extract from sham group I and on left lung from group II and III.

Right lung specimens of group II demonstrated several alterations unlike groups I and III (figure 3, panels C, D and E). Venous hyperplasia was noted, located along bronchial axes, between alveolar lobules, and under pleura. Venous wall thickness was enlarged, with muscular hyperplasia of the media. In six of the animals of group II, veins were identified within wall of pulmonary elastic arterioles. No inflammatory signs are noted on any of the abnormal specimens.

Discussion

The utility of residual antegrade pulmonary blood flow from the single ventricle into the pulmonary arteries, maintained after CPS, remains controversial (12). Such strategy has been demonstrated both to improve and to complicate immediate postoperative and interstage clinical courses after the bidirectional CPS procedure (13-15).

The model

The chronic large animal model described in this study is the first to allow the study of the pulmonary vasculature exposed to non-pulsatile blood flow. Chronic models of Fontan circulation do not exist as total cavopulmonary connection is not viable in animal. However, our model exposes the right lung to a continuous flow regimen, mimicking the Fontan circulation, and also allows the study of specific problems related to the CPS.

The fact that these animals survive and develop pulmonary hypertension and pulmonary arteriovenous malformations angiographically and histologically similar to those seen in humans demonstrates the validity of this model.

To study the effect of residual antegrade pulsatile flow, we added a group with a calibrated standardized amount of residual RPA lumen. We chose a residual diameter of 3mm, as we hypothesized that below 3mm the PA would thrombose. Performing a unilateral cavopulmonary anastomosis allows each animal to serve as its own control by comparison with the non shunted lung.

We arbitrarily decided to terminate study at 3 months, as preliminary studies demonstrated early consequences of non-pulsatile flow at this time. However, in this model, survival is possible beyond 3 month, for example to test the effects of pharmaceutical agents used for long-term effects of the bidirectional CPS.

Pulmonary Arterio-Venous Malformations

The development of PAVM after the classic Glenn anastomosis (SVC-to-right PA) is well-documented with an incidence up to 25% (7). Pulmonary Arterio-Venous Malformations occurring after bidirectional CPS cause intrapulmonary right-to-left shunting whereby systemic venous blood reaches the pulmonary venous system through abnormal vascular connections proximal to the gas exchange units. In recent years, the classic Glenn has been largely replaced by the bidirectional cavopulmonary anastomosis.

The incidence of PAVM after bidirectional Glenn has not been well characterized, but PAVM definitely occur in this setting as well (7, 16, 17), although less frequently. Classic and bidirectional Glenn favor distribution of flow to the lower lobe (18), which is the site of preferential PAVM formation. Other factors of the Glenn physiology such as low or no pulsatility or partial systemic desaturation may be important.

Despite their recognition for more than 30 years, the exact pathogenesis of PAVM remains unknown. It is presumed that their development is related to the diversion of hepatic venous flow away from the pulmonary circulation (19).

Although the absence of pulsatile flow may be a pathogenetic factor, there is a paucity of data when other etiologies than the hepatic factor are studied. A recent report by Kwon (20) on

development of PAVM in Fontan completed circulation, despite patent hepatic effluent flow, suggests involvement of a non hepatic factor.

In the present study, no PAVM were identified when residual antegrade pulsatile flow was maintained (group III). This suggests a role for pulsatile flow, but does not allow us to determine the relative roles of the hepatic factor (which is being supplied to the right lung even though in smaller quantity in group III) versus pulsatile flow.

Of note is the early PAVM appearance, at only 3 months, in the time course after CPS. The development of PAVM is a time-dependent phenomenon usually requiring at least 1 to 2 years in humans before clinical and angiographic evidence of PAVM appears (21). Our results are in contrast with a recent study in rats where beyond 4 months, the microvessel density in the shunted lung was significantly higher but angiographically evident PAVM occurred only beyond 10 months (22).

Our results also corroborate the findings that sensitive diagnostic tools (contrast echography, hyperoxic test) (7, 11, 23) demonstrate right to left shunting much earlier than angiography. At 3 months, in group II, despite negative angiography, the more sensitive tests demonstrated occurrence of PAVM in right lung.

Pulmonary hypertension

Several reasons account for endothelial dysfunction after the Fontan procedure. The Fontan circulation alters pulmonary flow by loss of pulsatility and dependence of flow on negative intrathoracic pressure and diastolic ventricular function. Pulsatility is important for maintaining a low resistance in the pulmonary vasculature by shear stress-mediated release of endothelium-derived nitric oxide (NO), causing endothelial relaxation, and passive recruitment of capillaries (24).

Pulsatile pulmonary blood flow also results in passive capillary recruitment. When cardiac output increases in a normal individual, for example during exercise, previously underperfused capillaries are recruited, thereby responding to the increase in flow by decreasing PVR. Overall, the underlying mechanism behind increased PVR in Fontan patients is unclear and is likely to be multifactorial.

The present experiment demonstrated a significant increase of right PAP and PVR, compared to the left lung in group II (no pulsatile flow), whereas in group III, the increase in right PAP and right PVR was mitigated (though still significantly higher than the sham group). This demonstrates that the lack of pulsatility plays a central role in the emergence of pulmonary hypertension in Fontan circuits, and that residual antegrade pulsatility, results in limitation of the rise in PAP.

Interestingly, as for PAVM, our results revealed that, in this model, pulmonary hypertension also occurs early in the time course after anastomosis.

Capillary recruitment

Conflicting concepts exist between the fact that pulmonary capillaries are recruited by pulsatile flow (25) and that, after CPS, the microvessel density increases. Indeed, in our study, histological features of shunted right lungs also demonstrate a higher number of capillaries. This phenomenon is likely to represent an early adaption mechanism of pulmonary vasculature to pulsatility loss. The decrease in shear stress due to nonpulsatile flow might lead to endothelial dysfunction, and furthermore, in an upregulation of angiogenesis in the pulmonary vasculature. As showed by blood gas analysis, the right lungs of group II demonstrated significantly higher gas exchange performance (PO₂ and PCO₂ pulmonary arteriovenous difference), when compared to left lung. Group III demonstrates an even better performance, possibly explained by the fact that preserved micropulsatility increased gas exchange efficiency due to an enhanced capillary bed and the lack of PAVMs.

Indeed, during hyperoxic test, the PVR drops and enhanced flow opens latent PAVM, resulting in limitation of PO₂ increase for Group II.

Limitations

Our model differs from the human condition in a number of ways. First, these are juvenile pigs that have not possessed single ventricle physiology. Second, the pulmonary vasculature of infant with single ventricle physiology and chronic cyanosis might respond differently after bidirectional CPS than the porcine pulmonary vasculature.

However, these animals develop PAVMs that appear to be angiographically and histologically the same as in humans regardless of the underlying physiology.

Confounding factors may impede analysis of pathogenesis of right pulmonary abnormalities in Group II. Indeed, it is impossible to discriminate between the effect of pulsatility privation and the effect of hepatic venous effluent suppression. Creation of an inferior vena cava to PA shunt to get steady (non-pulsatile) flow including hepatic venous effluent may solve this dilemma, but might be prohibitively difficult in a large animal.

Conclusion

In conclusion, we have developed a chronic large animal model of bidirectional cavo-pulmonary anastomosis that can be used for variations of flow type and amount.

Preservation of a small amount of residual antegrade pulsatile flow prevented the onset of PAVM and attenuated, but did not suppress, the emergence of early pulmonary hypertension. These lungs also showed better gas exchange capabilities.

From a clinical standpoint, these data would support keeping a small amount of antegrade pulsatile flow during creation of a bidirectional CPS.

Acknowledgements

We thank Dr. Pascal Chiari for critical appraisal of the manuscript and constructive comments and Mme Nicole Walch, professional draftswoman for her helpful assistance.

Disclosures

No disclosure.

References

1. d'Udekem Y, Iyengar AJ, Cochrane AD, Grigg LE, Ramsay JM, Wheaton GR, et al. The Fontan procedure: contemporary techniques have improved long-term outcomes. *Circulation* 2007;116:1157-64.
2. Beghetti M. Fontan and the pulmonary circulation: a potential role for new pulmonary hypertension therapies. *Heart* 2010;96:911-6.
3. Bridges ND, Jonas RA, Mayer JE, Flanagan MF, Keane JF, Castaneda AR. Bidirectional cavopulmonary anastomosis as interim palliation for high-risk Fontan candidates. Early results. *Circulation* 1990;82:IV 170-6.
4. Tanoue Y, Sese A, Ueno Y, Joh K, Hijii T. Bidirectional Glenn procedure improves the mechanical efficiency of a total cavopulmonary connection in high-risk Fontan candidates. *Circulation* 2001;103:2176-80.
5. Jonas RA. Indications and timing for the bidirectional Glenn shunt versus the fenestrated Fontan circulation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994;108:522-4.
6. Lamberti JJ, Spicer RL, Waldman JD, Grehl TM, Thompson D, George L, et al. The bidirectional cavopulmonary shunt. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1990;100:22-9.
7. Bernstein HS, Brook MM, Silverman NH, Bristow J. Development of pulmonary arteriovenous fistulae in children after cavopulmonary shunt. *Circulation* 1995;92:309-14.
8. Triedman JK, Bridges ND, Mayer JE, Lock JE. Prevalence and risk factors for aortopulmonary collateral vessels after Fontan and bidirectional Glenn procedures. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:207-15.
9. Gérelli S, Boulitrop C, Van Steenberghe M, Maldonado D, Bojan M, Raisky O, et al. Bidirectional cavopulmonary shunt with additional pulmonary blood flow: a failed or successful strategy? *Eur J Cardiothorac Surg* 2012;42:513-9.
10. Santamaria F, Sarnelli P, Celentano L, Farina V, Vegnente A, Mansi A, et al. Noninvasive investigation of hepatopulmonary syndrome in children and adolescents with chronic cholestasis. *Pediatr Pulmonol* 2002;33:374-9.
11. Larsson ES, Solyman L, Eriksson BO, de Wahl Granelli A, Mellander M. Bubble contrast echocardiography in detecting pulmonary arteriovenous malformations after modified Fontan operations. *Cardiol Young* 2001;11:505-11.
12. Webber SA, Horvath P, LeBlanc JG, Slavik Z, Lamb RK, Monro JL, et al. Influence of competitive pulmonary blood flow on the bidirectional superior cavopulmonary shunt. A multi-institutional study. *Circulation* 1995;92:II279-86.
13. Mainwaring RD, Lamberti JJ, Uzark K, Spicer RL. Bidirectional Glenn: Is accessory pulmonary blood flow good or bad? *Circulation* 1995;92:II294-7.
14. Berdat PA, Belli E, Lacour-Gayet F, Planche C, Serraf A. Additional pulmonary blood flow has no adverse effect on outcome after bidirectional cavopulmonary anastomosis. *Ann Thorac Surg* 2005;79:29-36.
15. Turner ME, Richmond ME, Quaegebeur JM, Shah A, Chen JM, Bacha EA, Vincent JA. Intact Right Ventricle-Pulmonary Artery Shunt After Stage II Palliation in Hypoplastic Left Heart Syndrome Improves Pulmonary Artery Growth. *Pediatr Cardiol* 2012;*in press*.
16. Moore JW, Kirby WC, Madden WA, Gaither NS. Development of pulmonary arteriovenous malformations after modified Fontan operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1989;98:1045-50.

17. Kopf GS, Laks H, Stansel HC, Hellenbrand WE, Kleinman CS, Talner NS. Thirty-year follow-up of superior vena cava-pulmonary (Glenn) shunts. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1990;100:662-71.
18. Reddy VM, McElhinney DB, Moore P, Bristow J, Haas GS, Hanley FL. An institutional experience with the bidirectional cavopulmonary shunt: do we know enough about it? *Cardiol Young* 1997;7:274-83.
19. Marianeschi SM, McElhinney DB, Reddy VM. Pulmonary arteriovenous malformations in and out of the setting of congenital heart disease. *Ann Thorac Surg* 1998;66:688-91.
20. Kwon BS, Bae EJ, Kim GB, Noh CI, Choi JY, Yun YS. Development of bilateral diffuse pulmonary arteriovenous fistula after Fontan procedure: is there nonhepatic factor? *Ann Thorac Surg*. 2009;88:677-680.
21. Bernstein HS, Ursell PC, Hanley FL, Brook MM, Silverman NH, Bristow J. Fulminant development of pulmonary arteriovenous fistulae in an infant following total cavopulmonary shunt. *Pediatr Cardiol* 1996;17:46-50.
22. Starnes SL, Duncan BW, Fraga CH, Desai SY, Jones TK, Mathur SK, et al. Rat model of pulmonary arteriovenous malformations after right superior cavopulmonary anastomosis. *Am J Physiol* 2002;283:H2151-5.
23. Feinstein JA, Moore P, Rosenthal DN, Puchalski M, Brook MM. Comparison of contrast echocardiography versus cardiac catheterization for detection of pulmonary arteriovenous malformations. *Am J Cardiol* 2002;89:281-5.
24. Raj JU, Kaapa P, Anderson J. Effect of pulsatile flow on microvascular resistance in adult rabbit lung. *J Appl Physiol* 1992;72:73-81.
25. Presson RG Jr, Baumgartner WA Jr, Peterson AJ, Glenny RW, Wagner WW Jr. Pulmonary capillaries are recruited during pulsatile flow. *J Appl Physiol*. 2002;92:1183-90.

Tables

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

Tables

TABLE 1. Changes in pulmonary hemodynamics

	Group	Baseline		3 months	
		right lung	leftlung	right lung	leftlung
weight, kg	group I		20.0±0.7		40.2±7.98
	group II		21.6±2.7		53.6±6.73
	group III		19.0±2.5		45.6±2.51
AoP, mmHg	group I		52.8±12.4		82.3±25.1
	group II		56.6±7.4		57.3±5.82
	group III		54.0±3.1		70±19.2
PAP, mmHg	group I	9.0±2.8	10.9±1.8	11.1±0.6	12.6±1.3
	group II	9.6±3.8	10.4±1.9	26.7±1.3 *a,b	19.4±4.7 *a,c
	group III	8.8±2.7	11.8±1.3	14.2±0.8 *a	17.9±4.4 *a,c
PVP, mmHg	group I		3.9±1.4 †	7.1±0.2	7.4±1.5
	group II		4.6±1.0 †	14.1±3.0 *a,b	8.6±0.4 *c
	group III		3.8±2.2 †	7.4±2.6	8.8±0.7
Ao outflow, l/min	group I		1.90±0.13		2.34±0.58
	group II		2.10±0.47		2.57±0.45
	group III		2.00±0.22		2.32±0.24
PA outflow, l/min	group I	1.27±0.05	0.69±0.03 *c	1.70±0.58	1.48±0.18 *c
	group II	1.32±0.27	0.71±0.14 *c	1.82±0.04	2.62±0.52 *a,b,c
	group III	1.30±0.15	0.70±0.08 *c	1.68±0.36	2.16±0.37 *a,c
PVR, mmHg-min/l	group I	5.47±1.82	10.16±3.20 *c	2.36±0.45	3.56±0.82
	group II	4.69±2.13	8.70±3.73 *c	6.92±1.83 *a,b,c	3.92±1.40 *c
	group III	6.23±1.37	11.58±2.40 *c	4.20±1.36 *a	4.09±1.83

Values are means ± SD. AoP, mean aortic pressure; PA, pulmonary artery; PAP, mean pulmonary arterial pressure; PVP, mean pulmonary vein pressure; PVR, pulmonary vascular resistance.

*a significant difference to group I, *b significant difference to group III, *c significant difference to controlateral side.

† Pulmonary right and left vein pressure are identical and equal to left atrial pressure at baseline. Left atrial pressure is presented.

Table 2. Pulmonary veno-arterial difference at 3 months

	Δva SaO2 (%)			Δva PO2 (mmHg)			Δva PCO2 (mmhg)		
	right	left		right	left		right	left	
Group I	16.1 ± 12.2	17.3 ± 6.8	<i>p=0.7</i>	223.5 ± 81.3	147.7 ± 109.8	<i>p=0.09</i>	-8.5 ± 12.4	-9.9 ± 9.1	<i>p=0.7</i>
Group II	27.7 ± 0.9	23.8 ± 15.5	<i>p=0.4</i>	193.6 ± 72.8	120.5 ± 74.2	<i>p=0.04</i>	-14.1 ± 5.5	-2.3 ± 3.8	<i>p=0.001</i>
Group III	34.1 ± 12.0	25.5 ± 6.9	<i>p=0.06</i>	298.7 ± 75.1	168.2 ± 62.4	<i>p=0.001</i>	-17.3 ± 7.5	-3.4 ± 5.1	<i>p=0.001</i>

Values are means ± SD. Δva, pulmonary veno-arterial difference.

Figure legends

Figure 1. Diagram of the animal model. For group II (non pulsatile) (A), a superior vena cava to right pulmonary artery anastomosis (Glenn shunt) was performed, with complete ligation of proximal right pulmonary artery. For group III (micro pulsatile) (B), similar anastomosis was performed, with partial calibrated ligation of right pulmonary artery.

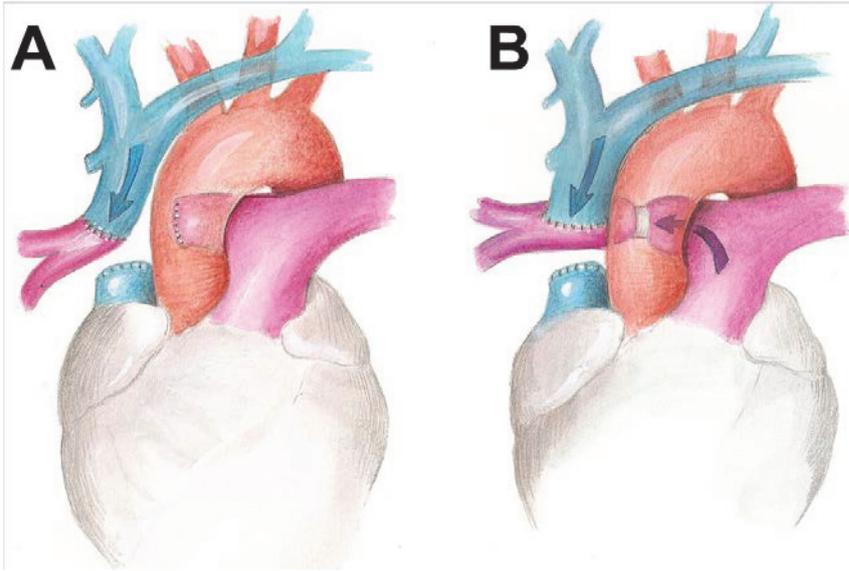
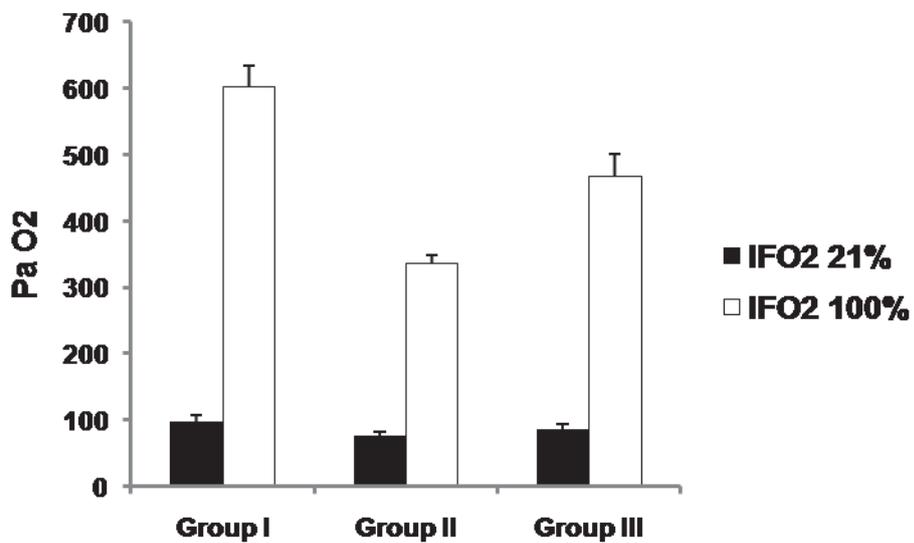
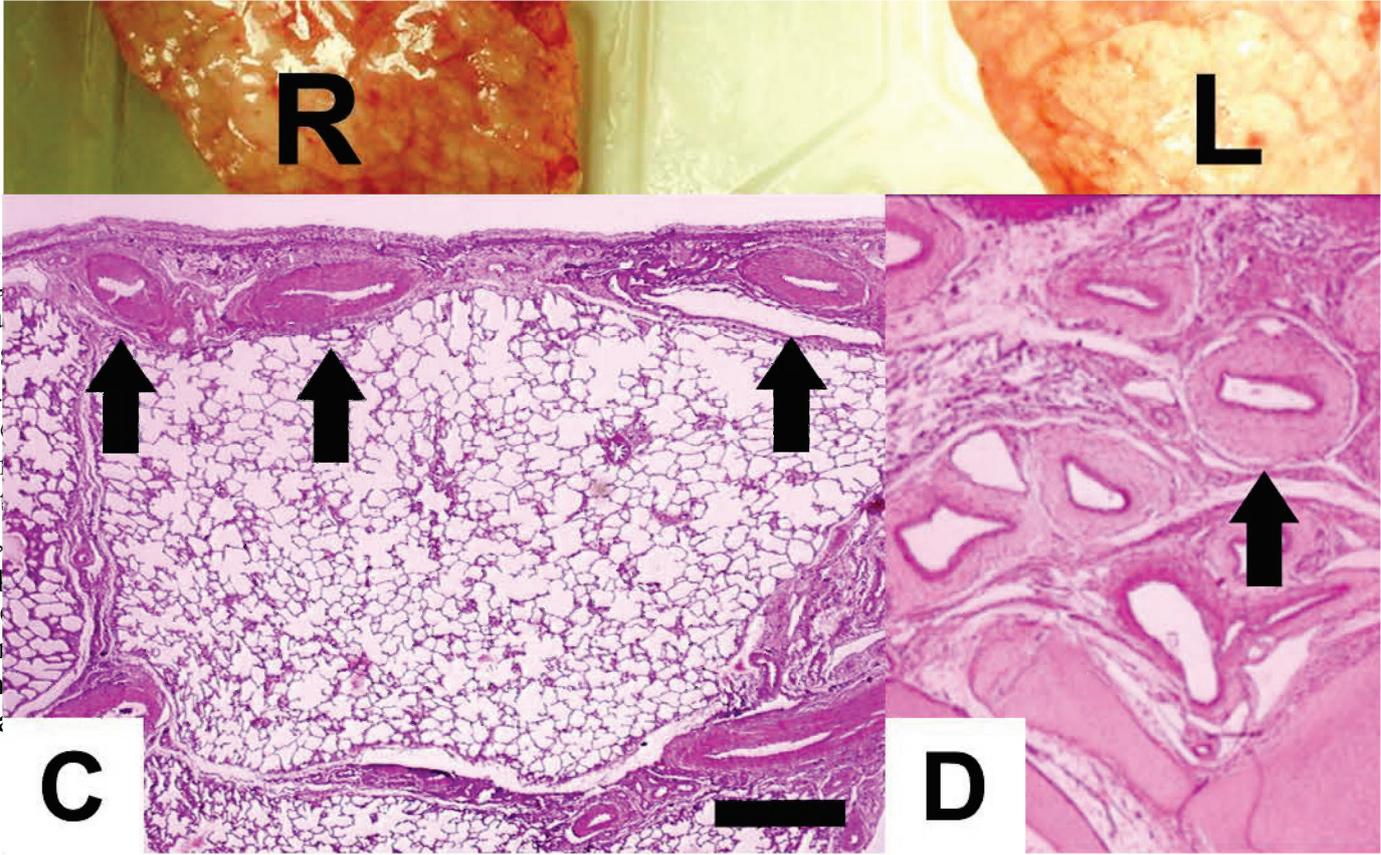


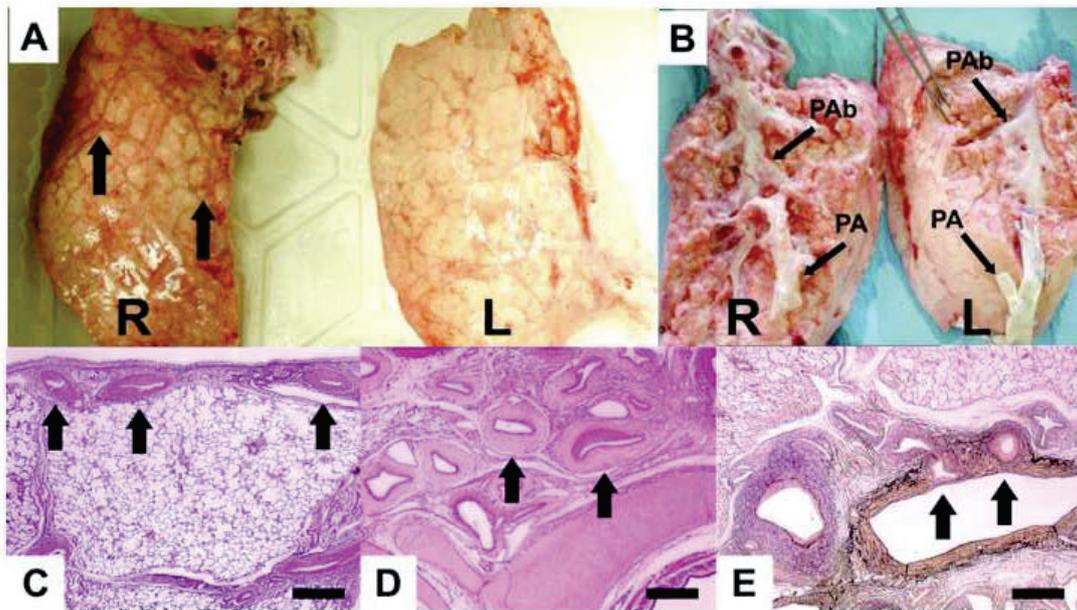
Figure 2. Detection of PAVM by hyperoxic test. PaO₂ at inspired oxygen fraction of 21% for each group is represented by filled bars. PaO₂ after 10 min exposure to inspired oxygen fraction of 100% is shown in the open bars. Values are means \pm SD. IFO₂, inspired fraction O₂.





Fi
A,
ca
vi
B,
m
ly
ar
C,
a
ar
A
an
ela

Figure(s) (see Info for Authors for details)
[Click here to download high resolution image](#)



8^{ième} publication

Effets de l'absence de pulsativité sur la fonction endothéliale pulmonaire dans la circulation de Fontan

Ce deuxième article expérimental correspond à la suite des expérimentations et en poussant plus loin les analyses portant essentiellement sur la vasométrie et l'eNOS synthase au niveau de l'endothélium pulmonaire.

Il a fait l'objet d'une publication (in press):

Henaine R, Vergnat M, Bacha EA, Baudet B, Lambert V, Belli E, Serraf A. Effects of lack of pulsatility on pulmonary endothelial function in the Fontan circulation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012 Dec 6. Epub ahead of print

Résumé

Objectifs : Le flux continu dans la circulation de Fontan entraîne une dysfonction endothéliale de l'artère pulmonaire (AP), une augmentation des résistances vasculaires pulmonaires (RVP) et, éventuellement, un échec tardif de la circulation de Fontan. Nous avons étudié les mécanismes de remodelage vasculaire et l'altération de la réactivité vasculaire associée à la privation chronique de pulsatilité dans le système vasculaire pulmonaire.

Méthodes : Trente porcs ont été répartis uniformément: dix procédures SHAM (groupe I), vingt shunt cavo-pulmonaire entre la veine cave supérieure et l'AP droite, avec dix ligature complète de l'AP proximale droite (groupe II, non pulsatile) et dix ligature partielle (groupe III, micro-pulsatile). Trois mois plus tard, l'hémodynamique in vivo, la vasomotricité in vitro (études des réponses de concentration et de relaxation sur les AP par la technique des anneaux isolés), l'oxyde nitrique endothéliale synthase (e-NOS) et la teneur en protéines ont été évalués. Une comparaison entre les groupes et entre les poumons droits et gauches dans chaque groupe a été réalisée.

Résultats : Groupe II a développé une hypertension pulmonaire droite et a augmenté la résistance pulmonaire droite. La fonction endothéliale a été modifiée dans le groupe II, comme en témoigne la diminution de la réponse de la vasodilatation au calcium ionophore et à l'acétylcholine, mais aussi la préservation de la non-réponse directe de l'endothélium au nitroprussiate de sodium. La micropulsatilité du Groupe III a atténuée l'hypertension pulmonaire, mais n'a pas empêché la diminution des réponses relaxantes dépendantes de l'endothélium. Le Western Blot du poumon droit a révélé une diminution de l'e-NOS dans le groupe II ($0,941 \pm 0,149$ vs $1,536 \pm 0,222$ fSHAM, $p = 0,045$) alors qu'elle est conservée dans le groupe III ($1,275 \pm 0,236$, $p = 0,39$).

Conclusions : Dans un modèle chronique de shunt cavo-pulmonaire unilatéral, la perte de pulsatilité entraîne une réponse altérée vaso-relaxante dépendante de l'endothélium des artères pulmonaires. La micropulsatilité limite les effets de la perte de pulsatilité. Ces résultats sont importants pour des thérapies potentielles contre l'hypertension artérielle pulmonaire en circulation de Fontan non pulsatile, en retenant le débit pulmonaire accessoire ou la modulation pharmaceutique vaso-relaxante non dépendante de l'endothélium pulmonaire.

Nombre totale de mots du résumé: 248

View Letter

Date: 11/09/2012
To: "Roland HENAINE" roland.henaine@chu-lyon.fr
From: "Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery" jtcvs@aats.org
Subject: JTCVS: Your Submission

The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery
Lawrence H. Cohn, MD, Editor

Re: Original Manuscript JTCVS-12-1288
Effects of lack of pulsatility on pulmonary endothelial function in the Fontan circulation

<http://jtcvs.editorialmanager.com>

Dear Dr. HENAINE:

The editorial staff of The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery is pleased to inform you that, after careful review, your Original Manuscript, "Effects of lack of pulsatility on pulmonary endothelial function in the Fontan circulation," has been accepted for publication.

You will receive an electronic copyright form and electronic page proofs directly from Elsevier Science Publishing. Please return these proofs with all necessary corrections to Elsevier within 48 hours.

Thank you for your interest in and support of The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery.

Sincerely,

Lawrence H. Cohn, MD
Editor

Effects of lack of pulsatility on pulmonary endothelial function in the Fontan circulation

Roland Henaine, MD,^a Mathieu Vergnat, MD,^a Emile A. Bacha, MD, PhD,^b Bruno Baudelet, BSc,^c Virginie Lambert, MD,^c Emre Belli, MD,^c and Alain Serraf, MD, PhD^d

Objectives: Continuous flow in the Fontan circulation results in impairment of pulmonary artery endothelial function, increased pulmonary arterial resistance, and, potentially, late failure of Fontan circulation. We investigated the mechanisms of vascular remodeling and altered vascular reactivity associated with chronic privation of pulsatility on pulmonary vasculature.

Methods: A total of 30 pigs were evenly distributed in 3 groups: 10 underwent a sham procedure (group I) and 20 underwent a cavopulmonary shunt between the superior vena cava and right pulmonary artery—10 with complete ligation of the proximal right pulmonary artery (group II, nonpulsatile) and 10 with partial ligation (group III, micropulsatile). At 3 months postoperatively, the in vivo hemodynamics, in vitro vasomotricity (concentration response curves on pulmonary artery isolated rings), and endothelial nitric oxide synthase protein level were assessed. A comparison between group and between the right and left lung in each group was performed.

Results: Group II developed right pulmonary hypertension and increased right pulmonary resistance. Endothelial function was altered in group II, as reflected by a decrease in the vasodilation response to acetylcholine and ionophoric calcium but preservation of the nonendothelial-dependent response to sodium nitroprusside. Group III micropulsatility attenuated pulmonary hypertension but did not prevent impairment of the endothelial-dependant relaxation response. Right lung Western blotting revealed decreased endothelial nitric oxide synthase in group II (0.941 ± 0.149 vs sham 1.536 ± 0.222 , $P = .045$) that was preserved in group III (1.275 ± 0.236 , $P = .39$).

Conclusions: In a chronic model of unilateral cavopulmonary shunt, pulsatility loss resulted in an altered endothelial-dependant vasorelaxation response of the pulmonary arteries. Micropulsatility limited the effects of pulsatility loss. These results are of importance for potential therapies against pulmonary hypertension in the nonpulsatile Fontan circulation, by retaining accessory pulmonary flow or pharmaceutical modulation of nonendothelial-dependant pulmonary vasorelaxation. (*J Thorac Cardiovasc Surg* 2012; ■:1-8)

The Fontan operation¹ has become the procedure of choice in the treatment of patients with a single anatomic or functional ventricle. The procedure places the systemic and pulmonary circulation in series, with the systemic circulation driven effectively by the single ventricle, and most of the pulmonary blood flow, which comes directly from the vena cava, driven by negative intrathoracic pressure and diastolic function of the single ventricle. It results in a pulmonary circulation very different from physiologic conditions, known as the “Fontan circulation.”

From the Department of Cardiothoracic Surgery,^a Hôpital Louis Pradel, Hospices Civils de Lyon, Claude Bernard Lyon I University, Faculté de Médecine—Laboratoire de Physiologie, Lyon, France; Department of Pediatric Cardiac Surgery,^b New York-Presbyterian/Morgan Stanley Children’s Hospital, Columbia University, New York, NY; Laboratoire de Chirurgie Expérimentale,^c Université Paris XI Hôpital Marie Lannelongue, Le Plessis-Robinson, France; and Department of Pediatric Cardiac Surgery,^d Jacques Cartier Hospital, Massy, France.

Disclosures: Authors have nothing to disclose with regard to commercial support. Received for publication Sept 20, 2012; accepted for publication Nov 9, 2012.

Address for reprints: Roland Henaine, MD, Department of Cardiac Surgery C, Cardiologic Hospital Louis Pradel, Ave du Doyen Lépine, Lyon 69394 France (E-mail: roland.henaine@chu-lyon.fr).

0022-5223/36.00

Copyright © 2012 by The American Association for Thoracic Surgery
http://dx.doi.org/10.1016/j.jtcvs.2012.11.031

The Fontan operation has been shown to benefit patients with a single functioning ventricle and low pulmonary resistance.² Its outcome and the risk of Fontan failure are highly dependent on several risk factors such as ventricular function, pulmonary artery size and valve regurgitation; however, pulmonary vascular resistance (PVR) plays a key role. Even a slight increase in PVR can result in failure of the procedure. More and more evidence has shown that endothelial dysfunction (ie, the inability to react appropriately to various stimuli), is 1 of the root causes of Fontan failure in these patients. The Fontan physiology exerts a considerable effect on the pulmonary circulation, characterized by increased pulmonary vascular impedance. The lack of pulsatile blood flow has major effects on endothelial function,³ vascular recruitment, and lung vessel growth, which in turn influence PVR.⁴ The long-term consequences of these abnormalities are becoming of increasing concern as the population of survivors increases.

Several disadvantages regarding nonpulsatile pulmonary flow have been reported, in both global and microvascular pulmonary circulation.⁵⁻⁷ The vasodilatory potential of pulsatile flow and wall shear stress are well recognized in both pulmonary⁸ and systemic vascular beds.^{9,10} Previous

127
128
129
130
131
132
133
134
135
136
137
138
139
140
141
142
143
144
145
146
147
148

CHD

159
160
161
162
163
164
165
166
167
168
169
170
171
172
173
174
175
176
177
178
179
180
181
182
183
184
185
186
187**Abbreviations and Acronyms**

EC ₅₀	= 50% of the maximal response
eNOS	= endothelial nitric oxide synthase
E _{max}	= maximal response
NO	= nitric oxide
PA	= pulmonary artery
PAP	= pulmonary artery pressure
PVP	= pulmonary vein pressure
PVR	= pulmonary vascular resistance
SVC	= superior vena cava

experiments in acute animal models of nonpulsatile pulmonary circulation have revealed an increase in PVR.

Numerous experiments of the effect of pulsatility on the pulmonary endothelium have been performed in vitro, in nonphysiologic conditions, using an isolated lung preparation. The influence of the autonomous nervous system and other vasoactive hormonal agents was therefore excluded. In contrast, in vivo long-term experimental studies are not possible, because animal models of Fontan circulation do not exist.

Although the vascular morphology is well described, the mechanisms of vascular remodeling and altered vascular reactivity associated with chronic privation of pulsatility on pulmonary vasculature remain incompletely understood.

Despite the extensive analyses, the physiologic changes of pulmonary vasculature after cavopulmonary shunt have not been thoroughly investigated, and the underlying pathogenesis of steady flow-induced pulmonary hypertension of Fontan circulation remains poorly understood.

In the present study, we investigated the influence of flow pulsatility on the hemodynamics and vasomotricity of the pulmonary vasculature in a chronic porcine model of unilateral cavopulmonary shunt, using the contralateral lung as the control.

We hypothesized that preserving some antegrade pulsatility would maintain endothelial function and prevent steady flow-induced pulmonary hypertension.

Using in vivo hemodynamics measurements and in vitro vasoreactivity, we examined the effects of pulsatility, nonpulsatility, and micropulsatility blood flow on the pulmonary vascular bed.

We also determined the expression of endothelial nitric oxide (NO) synthase (eNOS) protein under these different pulsatility regimens.

METHODS**Surgical Protocol**

Animal preparation. A total of 30 large white pigs weighing 20 ± 2 kg were used in the present study. All the pigs received humane care in compliance with the "Principles of Laboratory Animal Care," formulated by the National Society for Medical Research, and the "Guide for

the Care and Use of Laboratory Animals," published by the National Institutes of Health (NIH publication no. 85-23, revised 1996).

Anesthesia was induced with intramuscular ketamine (10 mg/kg) and atropine sulfate (0.2 mg/kg) and maintained with intravenous pentobarbital (10 mg/kg bolus; continuous infusion, 0.1 mg/kg/min).

The pigs were paralyzed with pancuronium (0.3 mg/kg). After endotracheal intubation, intermittent positive-pressure ventilation was provided (MMS RET 107 ventilator, MMS, Pau, France) at a tidal volume of 10 mL/kg, respiratory rate of 18 cycles/min, fraction of inspired oxygen of 0.5. The body temperature was kept constant at 37°C.

Surgical preparation. After midline sternotomy, the superior vena cava (SVC) was dissected, and the azygos and right mammary vein were ligated to allow full mobilization of the SVC. The right pulmonary artery (PA) was dissected, up to the superior upper lobe branch. The baseline hemodynamic values were recorded before additional manipulation: direct measurement of the aortic pressure, PA pressure (PAP; trunk, right branch), SVC pressure, and left and right pulmonary vein pressures (PVPs) was done; and the blood flow rate (with ultrasonic peritubular transit time flow probes and the T106/T206 Animal Research Flowmeter [Transonic System, Ithaca, NY]) of the aorta and PA trunk and PA right branch were measured. A dose of 100 IU/kg heparin was administered. For group I (sham group), no procedure was performed. In group II (nonpulsatile), the SVC was disconnected from the right atrium and anastomosed end-to-side to the right PA, with ligation of the origin of the right PA. In group III (micropulsatile), a similar SVC-to-right PA anastomosis was performed, but the right PA was banded at its origin using a 3-mm Hegar dilator. The hemodynamic data were also collected after the procedure.

The total PVR (mm Hg/min/L) was calculated by dividing the pressure decrease in mm Hg between the PA and left atrium ($P_{pa} - P_{la}$) in mm Hg by the flow Q in L/min: $PVR = (P_{pa} - P_{la})/Q$.

To avoid postoperative occlusion of the anastomosis, the pigs were anticoagulated with fractionated heparin until the terminal study.

The terminal study was performed at 3 months. With the pigs under general anesthesia, the angiographic catheter was placed in the right PA through the right jugular vein, under fluoroscopic guidance. Correct patency of the anastomosis was controlled. Next, fourth intercostal space left thoracotomy was performed; the hemodynamic data were collected. Subsequently, right thoracotomy was performed, and the respective hemodynamic data were collected. After heparinization, the pigs were killed by exsanguination under deep anesthesia. The lungs were removed for histologic sampling.

Histologic Examination

The right and left inferior lobe fragments were harvested, and the tissues were fixed in 10% buffered formalin and imbedded in paraffin. Sections (4 μ m thick) were cut for light microscopic examination and stained with hematoxylin-phloxin-saffron and orcein-picroindigo-carmin.

In Vitro Pulmonary Vasomotricity

Four intrapulmonary arterial segments were isolated for each pig and each lung. Carefully preserving the integrity of endothelium and removing any adipose tissue, the vessels were cut into 3-mm-long and 4-mm external diameter rings. The samples were placed in tissue bath containing Krebs-Henseleit bicarbonate buffer (composition 118.3 mM NaCl, 25 mM NaHCO₃, 4.7 mM KCl, 1.2 mM KH₂PO₄, 1.2 mM MgSO₄, 2.5 mM CaCl₂, 0.03 mM ethylenediaminetetraacetic acid, and 11.1 mM glucose) at 37°C and bubbled continuously with 95% oxygen and 5% carbon dioxide. The rings were then mounted onto stainless steel supports, suspended in 10-mL tissue baths, and connected to force displacement transducers (LB-5, Showa-Sokki, Tokyo, Japan) linked to an amplifier (emka Technologies, Falls Church, Va) and a computerized acquisition system to record any changes in force generated by the preparation. The resting tension was adjusted to 1 g and corresponded to the optimal length for tension development in the porcine PA (45). The rings were then equilibrated for Q2

188
189
190
191
192
193
194
195
196
197
198
199
200
201
202
203
204
205
206
207
208
209
210
211
212
213
214
215
216
217
218
219
220
221
222
223
224
225
226
227
228
229
230
231
232
233
234
235
236
237
238
239
240
241
242
243
244
245
246
247
248

249 60 to 90 minutes. Throughout the whole experiment, the tissue bath was
250 replaced every 10 minutes.

251 After incubation with indomethacin (10^{-5} M) for 60 minutes, a concen-
252 tration–response curve to phenylephrine (10^{-9} – 3.10^{-4} M) was obtained.
253 The rings were then rinsed, and the developed force was allowed to return
254 to baseline. The rings were then precontracted with phenylephrine to gener-
255 ate 1 g of developed force. Once a stable contraction was obtained, dif-
256 ferent pharmacologic protocols were performed.

257 Cumulative doses of acetylcholine (10^{-9} – 10^{-4} M), calcium ionophore
258 (10^{-10} – 3.10^{-7} M), sodium nitroprusside (10^{-9} – 10^{-4} M) were added to
259 the bath to assess the changes in endothelium-dependent relaxation. These
260 rings were again washed and allowed to equilibrate to baseline levels.

261 The procedure was repeated with a single dose (10^{-5} M) of sodium
262 nitroprusside, an endothelium-independent vasodilator.

263 In addition to the change in force, the responses were assessed by deter-
264 mining the concentration that produced 50% of the maximal response
265 (EC_{50}), extrapolated from a plot of log concentration versus the percentage
266 of maximal response.

267 The maximal response (E_{max}) represents the maximal intensity of the
268 contraction or relaxation to an agonist. The contractile response to phenyl-
269 ephrine is expressed in absolute values (g), and the maximal relaxation to
270 acetylcholine and calcium ionophore are expressed as percentages of the
271 phenylephrine-induced precontraction, with 0% indicating no relaxation
272 and 100% indicating a relaxation equal to that of the precontraction.

273 Western Blot Analysis

274 Four 2- to 3-g samples from each right lung were harvested, snap-frozen
275 in liquid nitrogen, and stored at -80°C . The tissue was homogenized on ice
276 using an Ultrathurax homogenizer (Kinematica, Lucerne, Switzerland) in
277 1 mL of CHAPS lysis buffer. The extracts were clarified by centrifugation
278 (490g for 15 minutes at 4°C).

279 The supernatant was separated on 7% sodium dodecyl sulfate-
280 polyacrylamide gel and electrophoretically transferred to polyvinylidene
281 difluoride membranes (Immobilon transfer membrane, IPVH00010,
282 EMD Millipore, Billerica, Mass). The membranes were blocked at room
283 temperature with 5% bovine serum albumin (A 4503-100G, Sigma
284 Aldrich, St Louis, Mo) in Tris-buffered saline containing 0.1% Tween
285 20. The membranes were incubated with mouse polyclonal anti-eNOS
286 (1:1000, N30020, Transduction Laboratories) diluted on blocking solution
287 (1 hour at room temperature). The membranes were washed 2 times for

310 5 minutes and 1 time for 15 minutes with Tris-buffered saline containing
311 0.1% Tween 20 before they were hybridized with 1:10,000 dilution of
312 anti-mouse horseradish peroxidase antibody (no. 401215, Calbiochem,
313 EMD Millipore; 1 hour at room temperature). After the 2 times 5-minute
314 and 1 time 15-minute washes, the bands were visualized with chemilumi-
315 nescence on radiographic film (Kodak BioMax MS Film) using an ECL Kit Q4
316 (Amersham, Arlington Heights, Ill).

317 A lung extract from a sham piglet was included on each gel as an internal
318 control. Each membrane was probed for the protein of interest and then
319 re-probed for β -actin. Each densitometric value (Gene Tools, Syngene,
320 Cambridge, Mass) was divided by its β -actin control to obtain a relative
321 value for the eNOS protein levels. The relative values were averaged and
322 then corrected using a factor defined as the relative protein level of the in-
323 ternal control obtained from that particular blot divided by the relative pro-
324 tein level of the internal control from the reference membrane of the same
325 protein of interest. The results are reported as the proportion of the internal
326 control that equaled 1.

327 Statistical Analysis

328 Data are expressed as the mean \pm standard deviation. Statistical analysis
329 (for hemodynamic and vasoreactivity studies) was performed for compar-
330 ison between groups at each point, between each point among same group,
331 and, finally, between the right and left lung of the same pig (intraindividual
332 control). Each pig served as its own control.

333 The data were analyzed with the software package, Statview IV (Abacus
334 Concepts, Berkeley, Calif). Hemodynamic comparisons were performed
335 using a paired Student's *t* test. The vasoreactivity comparisons were per-
336 formed with 2-way analysis of variance followed by Fisher's exact test
337 or a chi-square test for the between-group comparisons. The Western blot
338 comparisons between groups were made using the unpaired Student's
339 *t* test.

340 RESULTS

341 Hemodynamic Data

342 The baseline characteristics and hemodynamic data were
343 similar between the groups (Table 1).

344 At 3 months, the patency of anastomosis was correct
345 in all the pigs. The right PAP was significantly increased

346
347
348
349
350
351
352
353
354
355
356
357
358
359
360
361
362
363
364
365
366
367
368
369
370
371
372
373
374
375
376
377
378
379
380
381
382
383
384
385
386
387
388
389
390
391
392
393
394
395
396
397
398
399
400
401
402
403
404
405
406
407
408
409
410
411
412
413
414
415
416
417
418
419
420
421
422
423
424
425
426
427
428
429
430
431
432
433
434
435
436
437
438
439
440
441
442
443
444
445
446
447
448
449
450
451
452
453
454
455
456
457
458
459
460
461
462
463
464
465
466
467
468
469
470
471
472
473
474
475
476
477
478
479
480
481
482
483
484
485
486
487
488
489
490
491
492
493
494
495
496
497
498
499
500
501
502
503
504
505
506
507
508
509
510
511
512
513
514
515
516
517
518
519
520
521
522
523
524
525
526
527
528
529
530
531
532
533
534
535
536
537
538
539
540
541
542
543
544
545
546
547
548
549
550
551
552
553
554
555
556
557
558
559
560
561
562
563
564
565
566
567
568
569
570
571
572
573
574
575
576
577
578
579
580
581
582
583
584
585
586
587
588
589
590
591
592
593
594
595
596
597
598
599
600
601
602
603
604
605
606
607
608
609
610
611
612
613
614
615
616
617
618
619
620
621
622
623
624
625
626
627
628
629
630
631
632
633
634
635
636
637
638
639
640
641
642
643
644
645
646
647
648
649
650
651
652
653
654
655
656
657
658
659
660
661
662
663
664
665
666
667
668
669
670
671
672
673
674
675
676
677
678
679
680
681
682
683
684
685
686
687
688
689
690
691
692
693
694
695
696
697
698
699
700
701
702
703
704
705
706
707
708
709
710
711
712
713
714
715
716
717
718
719
720
721
722
723
724
725
726
727
728
729
730
731
732
733
734
735
736
737
738
739
740
741
742
743
744
745
746
747
748
749
750
751
752
753
754
755
756
757
758
759
760
761
762
763
764
765
766
767
768
769
770
771
772
773
774
775
776
777
778
779
780
781
782
783
784
785
786
787
788
789
790
791
792
793
794
795
796
797
798
799
800
801
802
803
804
805
806
807
808
809
810
811
812
813
814
815
816
817
818
819
820
821
822
823
824
825
826
827
828
829
830
831
832
833
834
835
836
837
838
839
840
841
842
843
844
845
846
847
848
849
850
851
852
853
854
855
856
857
858
859
860
861
862
863
864
865
866
867
868
869
870
871
872
873
874
875
876
877
878
879
880
881
882
883
884
885
886
887
888
889
890
891
892
893
894
895
896
897
898
899
900
901
902
903
904
905
906
907
908
909
910
911
912
913
914
915
916
917
918
919
920
921
922
923
924
925
926
927
928
929
930
931
932
933
934
935
936
937
938
939
940
941
942
943
944
945
946
947
948
949
950
951
952
953
954
955
956
957
958
959
960
961
962
963
964
965
966
967
968
969
970
971
972
973
974
975
976
977
978
979
980
981
982
983
984
985
986
987
988
989
990
991
992
993
994
995
996
997
998
999
1000

Variable	Group I		Group II		Group III	
	Baseline	3 mo	Baseline	3 mo	Baseline	3 mo
Pigs (n)	10	10	10	10	10	10
Weight (kg)	20 \pm 1	40 \pm 8	22 \pm 3	54 \pm 7	19 \pm 3	46 \pm 3
AoP (mm Hg)	52.8 \pm 12.4	82.3 \pm 25.1	56.6 \pm 7.4	57.3 \pm 5.8	54 \pm 3.1	70 \pm 19.2
PAPr (mm Hg)	9.0 \pm 2.8	11.1 \pm 0.6	9.6 \pm 3.8	26.7 \pm 1.3*,†,‡	8.8 \pm 2.7	14.2 \pm 0.8*,†
PAPl (mm Hg)	10.9 \pm 1.8	12.6 \pm 1.3	10.4 \pm 1.9	19.4 \pm 4.7*,†	11.8 \pm 1.3	17.9 \pm 4.4*,†
PVPr (mm Hg)	3.9 \pm 1.4§	7.1 \pm 0.2	4.6 \pm 1.3§	14.1 \pm 3.0*,†,‡	3.8 \pm 2.2§	7.4 \pm 2.6
PVPl (mm Hg)		7.4 \pm 1.5		8.6 \pm 0.4†		8.8 \pm 0.7
Ao outflow	1.90 \pm 0.13	2.34 \pm 0.58	2.10 \pm 0.47	2.57 \pm 0.45	2.00 \pm 0.22	2.32 \pm 0.24
SVC outflow	0.55 \pm 0.06	NA	0.80 \pm 0.36	NA	0.52 \pm 0.21	NA
PAr outflow	1.27 \pm 0.05†	1.70 \pm 0.58†	1.32 \pm 0.27†	1.82 \pm 0.04†	1.30 \pm 0.15†	1.68 \pm 0.36†
PAI outflow	0.69 \pm 0.03†	1.48 \pm 0.18†	0.71 \pm 0.14†	2.62 \pm 0.52*,†,‡	0.70 \pm 0.08†	2.16 \pm 0.37*,†
PVR right lung (mm Hg/min/L)	5.47 \pm 1.82†	2.36 \pm 0.45	4.69 \pm 2.13†	6.92 \pm 1.83*,†,‡	6.23 \pm 1.37†	4.20 \pm 1.36*
PVR left lung, mm Hg/min/L	10.16 \pm 3.20†	3.56 \pm 0.82	8.70 \pm 3.73†	3.92 \pm 1.40†	11.58 \pm 2.40†	4.09 \pm 1.83

Data presented as mean \pm standard deviation. AoP, Mean aortic pressure; PAI, left pulmonary artery; PAr, right pulmonary artery; PAPl, mean left pulmonary arterial pressure; PAPr, mean right pulmonary arterial pressure; PVPl, mean left pulmonary vein pressure; PVPr, mean right pulmonary vein pressure; PVR, pulmonary vascular resistance; Ao, aortic; SVC, superior vena cava; NA, not available. *Significant difference to group I. †Significant difference to group III. ‡Significant difference to contralateral side. §Pulmonary right and left vein pressure were identical and equal to left atrial pressure at baseline, with left atrial pressure presented.

in both group II (26.7 ± 1.3 mm Hg, $P < .0001$) and group III (14.2 ± 0.8 mm Hg, $P < .0001$) compared with sham-operated controls (group I; 11.1 ± 0.6 mm Hg), with significant difference between groups II and III ($P = .0005$). The right PVP (14.1 ± 3 mm Hg) was significantly increased in group II relative to groups I and III, but group III demonstrated no statistical variation compared with group I (sham). The PVR in the right lung was significantly greater in group II (6.92 ± 1.83 mm Hg/min/L) than in group I (2.36 ± 0.45 mm Hg/min/L; $P = .001$) or group III (4.20 ± 1.36 mm Hg/min/L, $P = .001$). The right PVR was significantly elevated in group III compared with group I (4.20 ± 1.36 vs 2.36 ± 0.45 mm Hg/min/L, $P = .001$) but to a lesser extent than in group II.

Finally, comparing the right and left lung of each pig, the PVR was greater in the right lung for group II ($P = .001$) and was not statistically different from that of group I ($P = .12$) or group III ($P = .88$).

For the left lung, the left PAP was significantly increased in group II (19.4 ± 4.7 mm Hg, $P = .019$) and group III (17.9 ± 4.4 mm Hg, $P = .05$) relative to group I, but with no difference between groups II and III. No statistically significant difference was found among the 3 groups for PVP and PVR.

For the intraindividual comparison, no difference was found in sham group I, except for the PVR (2.36 ± 0.45 for the right lung vs 3.56 ± 0.82 mm Hg/min/L for the left lung, $P = .001$). For group II, the right PAP was significantly greater than the left PAP (26.7 ± 1.3 vs 19.4 ± 4.7 mm Hg, $P = .0003$), the right PVP was significantly greater than the left PVP (14.1 ± 3.0 vs 8.6 ± 0.4 mm Hg, $P = .0004$), and the PVR was significantly greater in the right lung than in the left lung (6.92 ± 1.83 vs 3.92 ± 1.40 mm Hg/min/L, $P = .001$).

For group III, no statistically significant increase was found between the right and left lung for PAP, PVP, or PVR. The PAP was even lower in the right lung (14.2 ± 0.8 vs 17.9 ± 4.4 mm Hg, $P = .003$).

Histologic Findings

No histologic changes were found in lung extract from the sham group I or group II and group III left lungs.

The right lung specimens from group II demonstrated alterations unlike those in groups I and III. Venous hyperplasia was noted, located along the bronchial axes, between the alveolar lobules, and under the pleura. The venous wall thickness was enlarged, with muscular hyperplasia of the media (Figure 1).

No histologic changes were found in the arterial walls.

Vasoreactivity

No difference in vasoreactivity was found between the right and left lungs in group I.

Vasoconstrictor Response of Pulmonary Rings

In group II (Figure 2, A), maximal tension response developed by phenylephrine was significantly greater in the right PA than in the left PA (3.75 ± 0.37 vs 1.95 ± 0.35 mg, $P = .001$), and the EC_{50} concentration was greater for the right PA than for the left PA ($8.30 \times 10^{-7} \pm 1.9 \times 10^{-7}$ vs $5.6 \times 10^{-7} \pm 1.8 \times 10^{-7}$ M, $P = .323$). In group III (Figure 2, D), no significant difference was found in the E_{max} or EC_{50} between the right and left PAs. A comparison of the right PAs from all 3 groups revealed no significant differences among the groups (Figure 3, A).

Vasodilator Responses in Pulmonary Rings

In the phenylephrine-precontracted pulmonary rings, vasorelaxation was depressed in the group II right PA compared to the left PA, using acetylcholine (E_{max} , $49.9\% \pm 7.2\%$ vs $62.8\% \pm 6.2\%$, $P = .187$; EC_{50} , $1.9 \times 10^{-7} \pm 5.0 \times 10^{-8}$ vs $1.0 \times 10^{-7} \pm 4.3 \times 10^{-8}$ M, $P = .21$; Figure 2, B) or calcium ionophore (E_{max} , $49.6\% \pm 6.4\%$ vs $75.3\% \pm 6.2\%$, $P = .07$; EC_{50} , $3.9 \times 10^{-7} \pm 3.9 \times 10^{-8}$ vs $3.3 \times 10^{-7} \pm 3.8 \times 10^{-8}$ M, $P = .262$; Figure 2, C), but without reaching statistical significance. In group III (Figure 2, E, F), no significant difference was found in the E_{max} and EC_{50} between the right and left PAs.

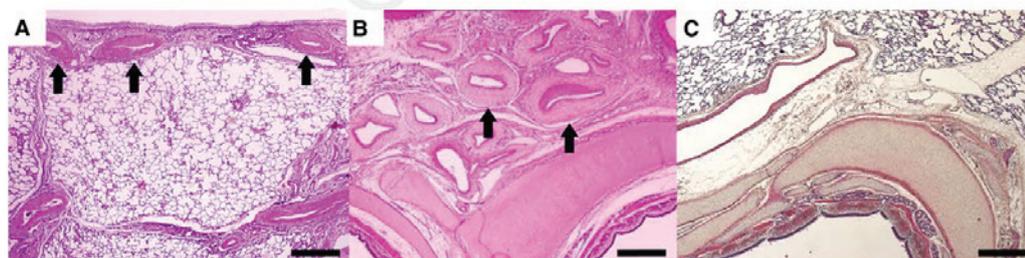


FIGURE 1. Example of lung sections ipsilateral to A, B, cavopulmonary anastomosis and C, control lung obtained from same pig at 3 months (representative of groups II and III) after cavopulmonary anastomosis, stained with hematoxylin-phloxin-saffron (magnification $\times 25$; scale bar, 500 μ m). Arrowheads demonstrate hyperplasia of venous wall under pleura in Figure A, along bronchial axes and between alveolar lobules in Figure B of shunted lung. C, Control lung demonstrating normal histologic findings with normal venous wall thickness.

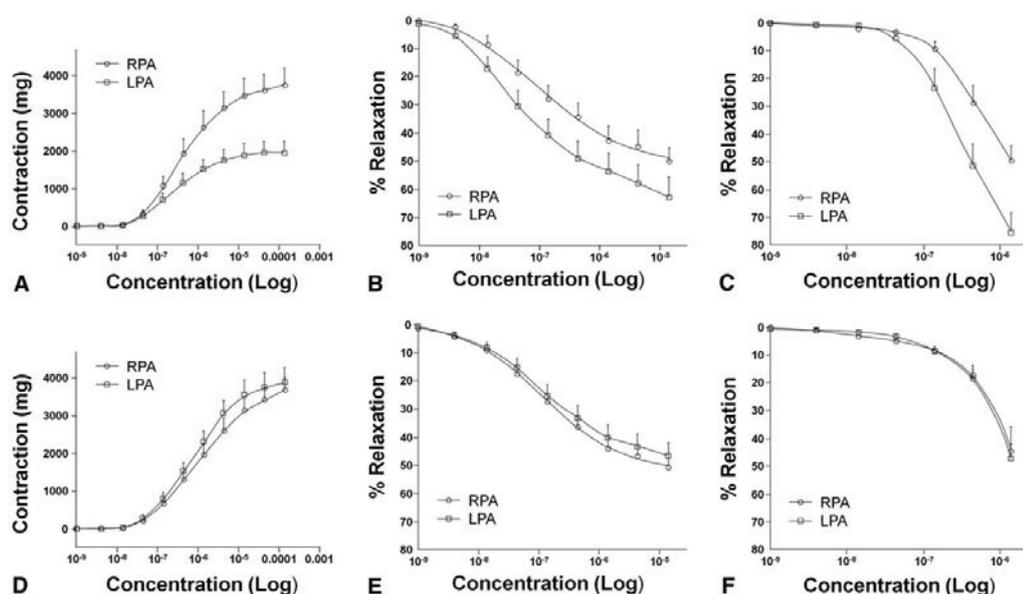


FIGURE 2. Dose-dependent responses of group II (nonpulsatile) right and left pulmonary artery (RPA and LPA, respectively) rings to cumulative addition of A, phenylephrine, B, acetylcholine, and C, calcium ionophore. Dose-dependent responses of group III (micropulsatile) RPA and LPA rings to cumulative addition of D, phenylephrine, E, acetylcholine, and F, calcium ionophore. A, D, Data presented as mean \pm standard deviation of developed tension in grams for contraction. B, C, E, F, Data presented as mean \pm standard deviation of percentage of dilatation relative to phenylephrine-induced precontraction level for relaxation. RPA of group II demonstrated significantly different contraction and reduced relaxation (nonsignificant) relative to LPA. A, Phenylephrine-induced (10^{-9} - 3.10^{-4} M) contraction in PA rings. Two-way analysis of variance revealed that RPA rings exhibited greater contraction to phenylephrine than LPA rings (E_{max} , $P = .001$; EC_{50} , $P = .323$). B, Acetylcholine-induced (10^{-9} - 10^{-4} M) relaxation in phenylephrine-precontracted PA rings. Despite reduced RPA ring relaxation, no significant difference was found (E_{max} , $P = .187$; EC_{50} , $P = .210$). C, Calcium ionophore-induced (10^{-10} - 3.10^{-7} M) relaxation in phenylephrine-precontracted PA rings. Two-way analysis of variance revealed that RPA rings exhibited blunted relaxation responses to calcium ionophore compared with responses from left lung (E_{max} , $P = .07$; EC_{50} , $P = .262$). RPA of group III demonstrated restored similar level of contraction and relaxation, relative to LPA. D, Phenylephrine-induced (10^{-9} - 3.10^{-4} M) contraction in PA rings. Two-way analysis of variance revealed that restored pulsatility abolished abnormal right pulmonary response with no difference in contraction to phenylephrine between RPA and LPA rings (E_{max} , $P = .715$; EC_{50} , $P = .08$). E, Acetylcholine-induced (10^{-9} - 10^{-4} M) relaxation in phenylephrine-precontracted PA rings. Two-way analysis of variance revealed that restored pulsatility abolished abnormal right pulmonary response, with no difference in relaxation to acetylcholine between RPA and LPA rings (E_{max} , $P = .495$; EC_{50} , $P = .233$). F, Calcium ionophore-induced (10^{-10} - 3.10^{-7} M) relaxation in phenylephrine-precontracted PA rings. Two-way analysis of variance revealed that restored pulsatility abolished abnormal right pulmonary response, with no difference in relaxation to calcium ionophore between RPA and LPA rings (E_{max} , $P = .796$; EC_{50} , $P = .879$).

No difference was demonstrated in vasorelaxation to nitroprusside between the PAs (E_{max} in left and right PAs, group I, $115\% \pm 19\%$ vs $113\% \pm 19\%$; group II, $108\% \pm 18\%$ vs $115\% \pm 18\%$; group III, $97\% \pm 11\%$ vs $101\% \pm 11\%$, respectively).

Interindividual Comparison of Vasoreactivity

A comparison of the right PAs from groups I, II, and III revealed no significant differences among the groups with acetylcholine (Figure 3, B) but significantly depressed vasorelaxation (Figure 3, C) was noted in group II (E_{max} , $49.6\% \pm 6.4\%$, $P = .0003$; EC_{50} , $3.9 \times 10^{-7} \pm 3.9 \times 10^{-8}$ M, $P = .001$) and group III (E_{max} , $44.6\% \pm 7.3\%$, $P = .002$; EC_{50} , $4.2 \times 10^{-7} \pm 4.3 \times 10^{-8}$ M, $P = .003$) right PAs with calcium ionophore compared with group I

(E_{max} , $76.8\% \pm 6.7\%$; EC_{50} , $2.4 \times 10^{-7} \pm 2.9 \times 10^{-8}$ M). No difference was demonstrated between group II and III right PA vasorelaxation to calcium ionophore.

Immunoblot Analysis

Immunoblot analyses of lung homogenates revealed that eNOS protein content was different among the groups (Figure 4). eNOS protein content was significantly lower in group II than in group I (0.941 ± 0.149 vs 1.536 ± 0.222 , $P = .045$). However, group III demonstrated no significant decrease in eNOS content (1.275 ± 0.236 , $P = .39$).

DISCUSSION

The results from the present study have indicate that, in a chronic porcine model of unilateral cavopulmonary shunt,

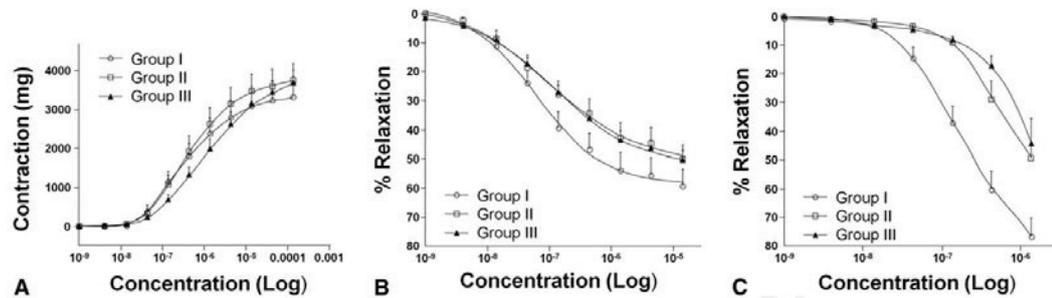
615
616
617
618
619
620
621
622
623
624
625
626
627
628
629
630
631
632
633
634
635
636

FIGURE 3. Dose-dependent responses of group I (sham), group II (nonpulsatile), and group III (micropulsatile) right pulmonary artery (PA) rings to cumulative addition of phenylephrine, acetylcholine, calcium ionophore, and nitroprusside. In right PA, no difference in contraction was found among 3 groups, but significantly reduced dilatation response was found in groups II and III, relative to sham group I. A, Phenylephrine-induced (10^{-9} - 3.10^{-4} M) contraction in PA rings. Two-way analysis of variance revealed contractile responses of right PA rings were similar among groups. B, Acetylcholine-induced (10^{-9} - 10^{-4} M) relaxation in phenylephrine-precontracted PA rings. Despite reduced relaxation in groups II and III compared with group I, no significant difference was found (groups II and III compared with group I, E_{max} , $P = .333$ and $P = .334$, respectively). C, Calcium ionophore-induced (10^{-10} - 3.10^{-7} M) relaxation in phenylephrine-precontracted PA rings. Two-way analysis of variance revealed that group II and III right PA rings exhibited blunted relaxation responses to calcium ionophore compared with responses of sham group I (groups II and III compared with group I, E_{max} , $P = .002$ and $P = .0003$, EC_{50} , $P = .003$ and $P = .001$, respectively). No significant difference was found in relaxation responses between groups II and III.

the lack of pulsatility results in unilateral elevation of PAP and PVR. Nonpulsatile flow decreased the endothelial-dependent vasorelaxation response of the PAs. Finally, expression of eNOS was depressed in the nonpulsatile circulation lungs.

To the best of our knowledge, we are the first to study, in a chronic animal model, the hemodynamics and vasomotor function of the pulmonary vasculature exposed to nonpulsatile blood flow. The right pulmonary endothelium is subjected to continuous flow and the left lung receives pulsatile flow under physiologic conditions. Thus, each pig could act as its own control.

The hemodynamic consequence of nonpulsatile flow and thus the loss of shear stress in the right lung of group II (nonpulsatile) was a significant increase in right PAP compared with that of the left lung. The PVR followed the same course. For group III, partial antegrade pulsatile flow resulted in limitation of pulmonary hypertension, because the right PAP, even if significantly greater than that in the sham group, was significantly lower than that in group II and also lower than the left PAP in group III.

From a functional standpoint, pulsatility modulation also resulted in significant changes in pulmonary vasoreactivity. In the present study, we, for the first time, have characterized the vasoreactivity consequences of *in vivo* chronic pulsatility loss on pulmonary vasculature. In group II, the loss of pulsatility resulted in a significant decrease in the vasodilator response to acetylcholine and calcium ionophore. In group III, antegrade pulsatile flow abolished the differences between the right and left lung vasodilator response. However, when considering the vasodilator response of the right lung of the 3 groups, both groups II and III demonstrated an

impaired response compared with sham group I, reflecting the loss of pulsatility in group II and, to a lower extent, in group III. Numerous experimental studies^{11,12} using NO antagonists (*N*-methyl-L-arginine or methylene blue) demonstrated that the response to acetylcholine was endothelial dependent and used NO as the mediator. The findings were also corroborated in clinical studies.^{13,14} Pulsatility influences the hemodynamics by acting on endothelial function. In a clinical report on patients with a bidirectional cavopulmonary shunt, acetylcholine-induced vasorelaxation (endothelium-dependent vasorelaxation) was significantly attenuated, but nitroglycerin (exogenous NO donor and, thus, endothelium-independent vasorelaxation) was well preserved.³ Our data have corroborated these findings, because acetylcholine relaxation of the right lung was altered, but the nitroprusside response was preserved. These results suggest that Fontan circulation, by the loss of pulsatility, is responsible for endothelial dysfunction, and the PA smooth muscle relaxation response is maintained. The precise mechanism of acetylcholine response attenuation remains to be explored. *In vitro* studies have demonstrated that shear stress loss resulted in lower transcription of fibroblast and platelet-derived growth factors¹⁵ and of eNOS.¹⁶ Flow pulsatility has been demonstrated to be a powerful stimulus for NO release.¹⁷

In contrast to the acetylcholine and calcium ionophore response, the vasodilator response to nitroprusside was preserved in all groups and on both sides in each group. Nonendothelium-dependent vasorelaxation was not altered by the cavopulmonary bypass procedure, regardless of group or lung side. One of the main contributors to late failure of the Fontan circulation is the increase in PVR.

6 The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery • 2012

676
677
678
679
680
681
682
683
684
685
686
687
688
689
690
691
692
693
694
695
696
697
698
699
700
701
702
703
704
705
706
707
708
709
710
711
712
713
714
715
716
717
718
719
720
721
722
723
724
725
726
727
728
729
730
731
732
733
734
735
736

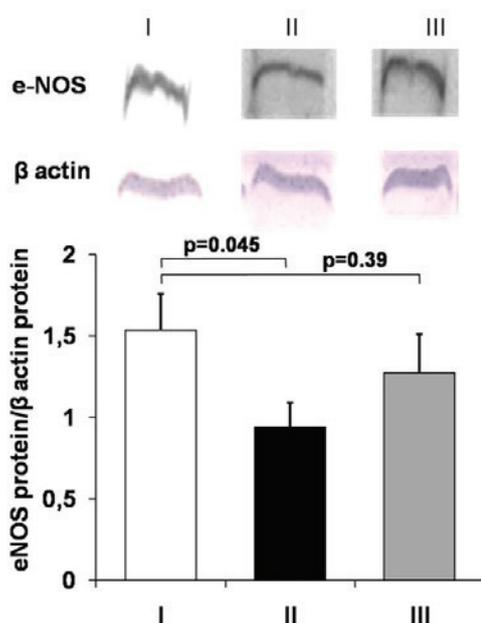


FIGURE 4. Immunoblot analysis for endothelial nitric oxide synthase (eNOS) protein in lung tissue from 3 groups. Top, Representative immunoblot from protein extracts prepared from lung tissue of pig from indicated group separated on 7.5% sodium dodecyl sulfate-polyacrylamide gel, electrophoretically transferred to Hybond membranes, and analyzed using a specific antiserum raised against eNOS. Bottom, Summary data from 10 pigs/group; densitometric values for eNOS protein normalized to β -actin protein for eNOS protein/ β -actin protein. Data presented as mean \pm standard deviation, normalized. eNOS protein/ β -actin protein decreased by 39% in nonpulsatile (group II, $P = .045$) and 17% in micropulsatility (group III, $P = .39$).

Because of the maintained response to nitroprusside in nonpulsatile or low-pulsatility circulations, the use of exogenous NO agents might impede the long-term PVR increase in Fontan patients.

The restoration of partial pulmonary pulsatility in group III, to prevent the effects of Fontan circulation, resulted in limitation of pulmonary hypertension. These results suggest that some residual antegrade pulsatile flow might play a protective role on nonpulsatile flow-induced endothelial dysfunction. However, such a protective role was not verified in our vasomotricity study. In the clinical field, despite initially controversial, the utility of a maintained residual antegrade flow, after cardiopulmonary support, has been advocated by some investigators.¹⁸⁻²⁰

To further determine the molecular mechanisms underlying endothelial functional abnormalities, we investigated the protein expression of eNOS in the remodeled vascular wall.

Patients with failing Fontan circulation have been shown to overexpress eNOS relative to normal controls and patients with good surgical outcomes, possibly related to endothelial dysfunction.²¹ However, in these patients, increased shear stress is caused by abnormal pulmonary blood flow, and polycythemia might cause endothelial dysfunction, with overstimulation of the NO pathway to maintain low pulmonary arterial pressure. eNOS is upregulated in shunt-induced pulmonary hypertension in lambs, in rats exposed to hypoxia, and in polycythemic rats.²²⁻²⁴ In contrast, in adult patients with pulmonary hypertension, eNOS expression is reduced.²⁵

We found that protein expression of eNOS was significantly decreased in the nonpulsatile right lung of group II and restored in the micropulsatile group III. This finding is in line with our observation that endothelial-dependent vasorelaxation is altered in group II, indicating that pulmonary hypertension is likely due to endothelial dysfunction. Because NO produces vasodilation and inhibits smooth muscle cell mitogenesis, restored NO production, which was induced by micropulsatility, might represent a therapeutic response to minimize the PVR in the setting of Fontan circulation.

CONCLUSIONS

The results of the present study have indicated that, in a chronic porcine model of unilateral cavopulmonary shunt, the lack of pulsatility results in unilateral elevation of PAP and PVR. Nonpulsatile flow decreased the endothelial-dependent vasorelaxation response of PAs. Using Western blot analysis, we found that eNOS expression was depressed in the nonpulsatile circulation lungs.

Because nonendothelial-dependent vasorelaxation was maintained, endothelial dysfunction could be counterbalanced. Therefore, nonendothelial-dependent relaxing agents might represent a potential therapy for failing Fontan circulation with an elevated PAP. Finally, because pulsatility is an important modulator of pulmonary vascular tone, we demonstrated that micropulsatility limited the effects of pulsatility loss. Our observation supports the importance of maintaining accessory pulmonary blood flow in patients with a bidirectional cavopulmonary shunt, from the standpoint of pulmonary endothelial function.

We thank Dr Pascal Chiari for his critical appraisal of our report and constructive comments.

References

- de Leval MR. The Fontan circulation: a challenge to William Harvey? *Nat Clin Pract Cardiovasc Med.* 2005;2:202-8.
- Mair DD, Puga FJ, Danielson GK. The Fontan procedure for tricuspid atresia: early and late results of a 25-year experience with 216 patients. *J Am Coll Cardiol.* 2001;37:933-9.
- Kurotobi S, Sano T, Kogaki S, Matsushita T, Miwatani T, Takeuchi M, et al. Bidirectional cavopulmonary shunt with right ventricular outflow patency: the

798
799
800
801
802
803
804
805
806
807
808
809
810
811
812
813
814
815
816
817
818
819

CHD

820
821
822
823
824
825
826
827
828
829
830
831
832
833
834
835
836
837
838
839
840
841
842
843
844
845
846
847
848
849
850
851
852
853
854
855
856
857
858

- 859 impact of pulsatility on pulmonary endothelial function. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2001;121:1161-8.
- 860
- 861 4. Khambadkone S, Li J, de Leval MR, Cullen S, Deanfield JE, Redington AN. Basal pulmonary vascular resistance and nitric oxide responsiveness late after Fontan-type operation. *Circulation.* 2003;107:3204-8.
- 862
- 863 5. Furuse A, Brawley RK, Gott VL. Pulsatile cavopulmonary artery shunt: surgical technique and hemodynamic characteristics. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1972; 63:495-500.
- 864
- 865
- 866 6. Raj JU, Kaapa P, Anderson J. Effect of pulsatile flow on microvascular resistance in adult rabbit lung. *J Appl Physiol.* 1992;72:73-81.
- 867
- 868 7. Taguchi S, Yozu R, Iseki H, Soma Y, Inoue T. Effects of nonpulsatile and pulsatile right ventricular bypass on pulmonary circulation. *Trans Am Soc Artif Intern Organs.* 1988;34:213-21.
- 869
- 870 8. Saito O, Lamm WJ, Hildebrandt J, Albert RK. Pulsatile and nonpulsatile pressure-flow relationships in zone 3 excised rabbit lungs. *J Appl Physiol.* 1994;76:370-9.
- 871
- 872 9. Hutcheson IR, Griffith TM. Release of endothelium-derived relaxing factor is modulated both by frequency and amplitude of pulsatile flow. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 1991;261:H257-62.
- 873
- 874 10. Pohl U, Busse R, Kuon E, Bassenge E. Pulsatile perfusion stimulates the release of endothelial autacoids. *J Appl Cardiol.* 1986;1:215-35.
- 875
- 876 11. Cooke JP, Stamler J, Andon N, Davies PF, McKinley G, Loscalzo J. Flow stimulates endothelial cells to release a nitrovasodilator that is potentiated by reduced thiol. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 1990;259:H804-12.
- 877
- 878 12. Fineman JR, Crowley MR, Heymann MA, Soifer SJ. In vivo attenuation of endothelium-dependent pulmonary vasodilatation by methylene blue. *J Appl Physiol.* 1991;71:735-41.
- 879
- 880 13. Cooper CJ, Landzberg MJ, Anderson TJ, Charbonneau F, Creager MA, Ganz P, et al. Role of nitric oxide in the local regulation of pulmonary vascular resistance in humans. *Circulation.* 1996;93:266-71.
- 891
- 892
- 893
- 894
- 895
- 896
- 897
- 898
- 899
- 900
- 901
- 902
- 903
- 904
- 905
- 906
- 907
- 908
- 909
- 910
- 911
- 912
- 913
- 914
- 915
- 916
- 917
- 918
- 919
15. Malek AM, Gibbons GH, Dzau VJ, Izumo S. Fluid shear stress differentially modulates expression of genes encoding basic fibroblast growth factor and platelet-derived growth factor B chain in vascular endothelium. *J Clin Invest.* 1993;92:2013-21.
- 920
- 921
- 922
- 923
- 924 16. Norris M, Morigi M, Donadelli R, Aiello S, Foppolo M, Todeschini M, et al. Nitric oxide synthesis by cultured endothelial cells are modulated by flow conditions. *Circ Res.* 1995;76:536-43.
- 925
- 926 17. Rubanyi GM, Romero JC, Vanhoutte PM. Flow induced release of endothelium-derived relaxing factor. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 1986;250:H1145-9.
- 927
- 928 18. Berdat PA, Belli E, Lacour-Gayet F, Planche C, Serraf A. Additional pulmonary blood flow has no adverse effect on outcome after bidirectional cavopulmonary anastomosis. *Ann Thorac Surg.* 2005;79:29-36.
- 929
- 930 19. Gèrelli S, Boulitrop C, Van Steenberghe M, Maldonado D, Bojan M, Raisky O, et al. Bidirectional cavopulmonary shunt with additional pulmonary blood flow: a failed or successful strategy? *Eur J Cardiothorac Surg.* 2012;42:513-9.
- 931
- 932 20. Turner ME, Richmond ME, Quaegebeur JM, Shah A, Chen JM, Bacha EA, et al. Intact right ventricle-pulmonary artery shunt after stage II palliation in hypoplastic left heart syndrome improves pulmonary artery growth. *Pediatr Cardiol* Epub 2012 Nov 15.
- 933
- 934
- 935 21. Lévy M, Danel C, Laval AM, Leca F, Vouhe PR, Israël-Biet D. Nitric oxide synthase expression by pulmonary arteries: a predictive marker of Fontan procedure outcome? *Thorac Cardiovasc Surg.* 2003;125:1083-90.
- 936
- 937 22. Black SM, Fineman JR, Steinhorn RH, Bristow J, Soifer SJ. Increased endothelial NOS in lambs with increased blood flow and pulmonary hypertension. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 1998;275:H1643-51.
- 938
- 939 23. Resta TC, Chicoine LG, Omdahl JL, Walker BR. Maintained upregulation of pulmonary e-NOS gene and protein expression during recovery from chronic hypoxia. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 1999;276:H699-708.
- 940
- 941 24. Walker BR, Resta TC, Nelin LD. Nitric oxide-dependent pulmonary vasodilation in polycythemic rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2000;279:H2382-9.
- 942
- 943 25. Giaid A, Saleh D. Reduced expression of endothelial nitric oxide synthase in the lungs of patients with pulmonary hypertension. *N Engl J Med.* 1995;333:214-24.
- 944
- 945
- 946
- 947
- 948
- 949
- 950
- 951
- 952
- 953
- 954
- 955
- 956
- 957
- 958
- 959
- 960
- 961
- 962
- 963
- 964
- 965
- 966
- 967
- 968
- 969
- 970
- 971
- 972
- 973
- 974
- 975
- 976
- 977
- 978
- 979
- 980

981	000 Effects of lack of pulsatility on pulmonary endothelial function in the Fontan circulation	1042
982		1043
983	<i>Roland Henaine, MD, Mathieu Vergnat, MD, Emile A. Bacha, MD, PhD, Bruno Baudet, BSc,</i>	1044
984	<i>Virginie Lambert, MD, Emre Belli, MD, and Alain Serraf, MD, PhD, Lyon, Le Plessis-Robinson,</i>	1045
985	<i>and Massy, France; and New York, NY</i>	1046
986		1047
987		1048
988	In a chronic porcine model of unilateral cavopulmonary anastomosis, mimicking the Fontan	1049
989	circulation, pulsatility loss resulted in an altered endothelial-dependant vasorelaxation response of	1050
990	the pulmonary vasculature, decreased endothelial nitric oxide synthase, unilateral elevation of the	1051
991	pulmonary arterial pressure and resistance. Pulsatility restoration, by retaining accessory	1052
992	pulmonary flow, attenuated these deleterious effects, except for vasorelaxation.	1053
993		1054
994		1055
995		1056
996		1057
997		1058
998		1059
999		1060
1000		1061
1001		1062
1002		1063
1003		
1004		
1005		
1006		
1007		
1008		
1009		
1010		
1011		
1012		
1013		1074
1014		1075
1015		1076
1016		1077
1017		1078
1018		1079
1019		1080
1020		1081
1021		1082
1022		1083
1023		1084
1024		1085
1025		1086
1026		1087
1027		1088
1028		1089
1029		1090
1030		1091
1031		1092
1032		1093
1033		1094
1034		1095
1035		1096
1036		1097
1037		1098
1038		1099
1039		1100
1040		1101
1041		1102

Perspectives d'avenir

Projets de recherches

I-Hypoxie –réoxygénation du cœur congénital cyanogène

Les cardiopathies cyanogènes sont une partie très hétérogène des cardiopathies congénitales mais qui ont un point en commun : l'hypoxie tissulaire.

Cette hypoxie tissulaire est générale et a des conséquences plus marquées au niveau des organes à haute consommation énergétique comme le cerveau et le cœur.

Sur le plan de l'hétérogénéité, il y a le facteur temps. En effet, la durée d'exposition à l'hypoxie est différente d'une cardiopathie cyanogène à une autre, en fonction du type de la pathologie et du type de traitement chirurgicale pratiqué. On distingue ainsi :

- les cardiopathies à hypoxie aiguë (quelques jours) : les transpositions des gros vaisseaux, les retours veineux pulmonaires anormales, les rétrécissements pulmonaires
- les cardiopathies à hypoxie sub -aiguë (quelques mois) : les tétralogies de Fallot, les formes modérées des atrésies pulmonaires à septum intact ou ouvert
- les cardiopathies à hypoxie chronique (quelques années) : les formes sévères des atrésies pulmonaires à septum intact ou ouvert, les ventricules uniques (les atrésies tricuspides, l'hypoplasie du cœur gauche, etc...)

L'objectif du traitement chirurgical est de rétablir la normoxie et cela soit par une correction type biventriculaire soit par une palliation type univentriculaire en fonction de la pathologie sous -jacente. Dans ce dernier cas, la normoxie, n'intervient qu'après trois étapes : un shunt systémico pulmonaire ou un cerclage de l'artère pulmonaire en période neonatale, une cavopulmonaire supérieure entre 1 à deux ans, et une totalisation de Fontan entre 2 et 18 ans. Ce rétablissement de la normoxie (ou ré-oxygénation) peut survenir après des jours, mois ou année en fonction de la stratégie medico-chirurgicale établi dès la naissance.

Au niveau du myocarde, l'effet de l'hypoxie est largement étudié mais sur des modèles aigus mais peu d'études ont été réalisés sur des modèles chroniques en terme de mois et à fortiori en termes d'années

Nous avons ainsi, grâce à cette extrême variabilité de pathologie humaine, des modèles d'études du myocarde soumis à des périodes plus ou moins longues à une hypoxie et qui va bénéficier à un certain moment de sa vie à une reoxygénation durable. Sans oublier l'éventualité de plus en plus fréquente de transplantation cardiaque en cas de défaillance chronique et irréversible du myocarde hypoxique et dont l'explantation peut fournir un large matériel de travail et d'analyse du cœur congénital cyanogène explanté.

Ces études myocardiques , soit cliniques soit expérimentales (modèles murins ou porcins) , peuvent comporter des aspects, échographiques, hémodynamiques, histologiques et mitochondriales ainsi que l'analyse d'effets pharmacologiques à visée préventive ou thérapeutiques

II-La protection myocardique du cœur congénital cyanogène versus non cyanogène

La majorité des opérations en chirurgie cardiaque du nouveau-né et de l'enfant nécessite une période d'arrêt cardiaque afin de réaliser le geste opératoire dans de bonnes conditions. Beaucoup d'efforts ont été faits, afin de préserver au mieux le myocarde durant cette période d'ischémie. Cependant, la plupart des études porte sur le cœur adulte et s'intéresse peu à l'enfant et au nouveau-né. Or, la réponse myocardique à l'ischémie semble différente entre le cœur « immature » en pédiatrie et le cœur adulte. De plus, la frontière entre ces deux états physiologiques est loin d'être précise. Les stratégies de protection myocardique doivent être adaptées aux particularités du cœur néonatal. Même si les données expérimentales suggèrent une plus grande résistance du cœur néonatal aux lésions dues à l'ischémie reperfusion, l'incidence du bas débit cardiaque postopératoire est nettement plus importante chez les enfants.

Chez le nouveau-né, le métabolisme myocardique est différent de celui de l'adulte. La préférence au glucose, les réserves importantes de glycogène permettant un métabolisme anaérobie et la faible activité de la 5'-nucléotidase contribuent à une plus grande tolérance à l'ischémie]. En période néonatale, le cœur est encore un organe immature. À la naissance, les deux ventricules ont globalement la même épaisseur et la même taille. Au sixième mois après la naissance, le ventricule gauche est généralement deux fois plus épais que le ventricule droit. La structure des cardiomyocytes est également très différente de l'état adulte. Le réticulum sarcoplasmique, source d'ion Ca^{2+} est très peu développé, rendant les cardiomyocytes plus sensibles aux variations des concentrations de Ca^{2+} . Le phénotype fœtal comporte d'autres différences au niveau de l'ultrastructure des cardiomyocytes. Le myocarde néonatal est probablement plus résistant à l'hypoxie modérée que le myocarde adulte. Il a toutefois une tolérance extrêmement réduite aux variations de volume et la dysfonction d'un des ventricules conduit rapidement à la dysfonction de l'autre, traduisant une compliance faible. D'autre part le système de régulation thermique est immature à la naissance et un refroidissement ou un réchauffement trop rapide peuvent provoquer des lésions cérébrales parfois irréversibles.

Par ailleurs, chez l'enfant, la physiologie myocardique des cardiopathies cyanogènes diffère de celle des cardiopathies non cyanogènes. Le stress oxydatif pré-existant, le rôle aggravant de la CEC rend le myocarde cyanosé moins tolérant à l'ischémie et plus dépendant de la protection myocardique.

En conclusion, extrapoler les données de l'adulte est non seulement une erreur mais potentiellement dangereux, d'où l'intérêt de faire des études pédiatriques spécifiques sur la protection myocardique

III-Le modèle chronique porcin expérimentale de la cavopulmonaire

–les fistules artérioveineuses pulmonaires, l'hypertension artérielle pulmonaire, le flux non pulsé et la micropulsatilité

Le développement du modèle expérimental permettra d'innombrables études sur le plan de la vasométrie mais également de la pharmacologie et de la physiopathologie aussi bien de l'endothélium pulmonaire que du ventricule droit subissant une HTAP ou des ventricules soumis à de l'hypoxie-réoxigénéation.

IV- La problématique de l'adhérence dans la chirurgie redux des cardiopathies cyanogènes

Un enfant avec une cardiopathie congénitale cyanogène sera réopéré au cours de son existence 2,2 fois de plus par rapport à la population générale. Or, les ré interventions comportent un certain degré de morbidité et de mortalité principalement du à la présence d'adhérence post-opératoires qui se forment après la première chirurgie. Ces adhérences compliquent les chirurgies itératives et sont à l'origine de lésions graves parfois mortelles.

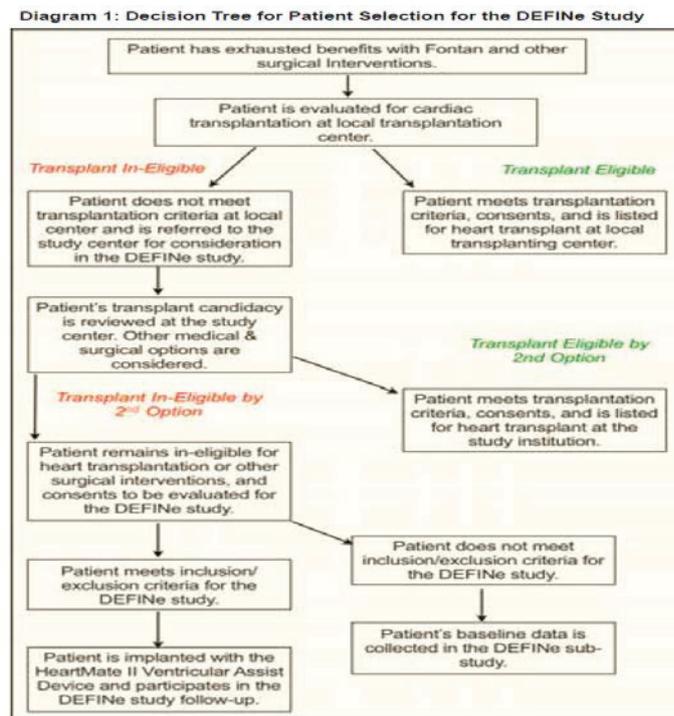
Les traumatismes chirurgicaux du mésothélium péricardique pendant les chirurgies à cœur ouvert ont pour conséquence une diminution de l'activité normale fibrinolytique et résultent en la formation d'adhérences sur les sites d'intervention [Nkere et al, 1995]. Le développement d'adhérences denses et fibreuses rend les re-sternotomies dangereuses car la lyse des adhérences augmente le temps d'intervention, peut entraîner des saignements et même des hémorragies catastrophiques [Dobell et al, 1984]. De plus, les adhérences péricardiques peuvent avoir des conséquences sur le fonctionnement du cœur [Cliff et al, 1973], et il a été montré que les adhérences peuvent être la cause de dysfonctionnement ventriculaire et un facteur aggravant d'occlusion de greffes [Shapira et al, 1990]. Le traitement des pathologies congénitales cardiaques comme la tétralogie de Fallot nécessite souvent des interventions en plusieurs fois pour corriger complètement la pathologie chez les enfants. De plus, des améliorations ont permis à des adultes de vivre plus longtemps et d'être plus souvent candidats à des ré-interventions (remplacement de valves). Dans tous les cas, le développement d'adhérences rétrosternales ou péricardiques compliquent les ré-interventions [Henaine et al 2010]. Il est donc important de concevoir des produits anti-adhérents pour prévenir la formation des adhérences péricardiques et faciliter les ré-interventions.

Notre objectif est de démontrer, l'inocuité et l'efficacité de la membrane de collagène Covacard pour la prévention des adhérences dans la chirurgie redux cardiaque pédiatriques. Cette efficacité si elle est prouvée aura une incidence sur la réduction de la morbi-mortalité des chirurgies redux mais également un bénéfice économique par diminution des durées de séjour ,de transfusions,du temps opératoires.

V- L'assistance circulatoire et la transplantation cardiaque

Une future thématique est à développer vu cette défaillance tardive du Fontan et la dégradation irréversible du cœur univentriculaire : l'assistance du Fontan. Du fait de la pénurie des greffons, le patient peut avoir besoin d'une assistance durant son inscription sur la liste d'attente nationale ; or, nous sommes confrontés à des problématiques : quoi assister ? le ventricule unique la circulation pulmonaire à travers le montage extracardiaque. Cela pose de problèmes techniques évidents surtout qu'il s'agit de patients multi-opérés.

L'assistance en « destination therapy » est une option et des protocoles cliniques commencent à apparaître (exemple ci-dessous, « The Define Study » aux USA), mais outre le problème de la circulation pulmonaire cela peut poser des problèmes au long cours vu l'âge jeune des patients.



Notre investissement personnel et institutionnel de l'assistance courte durée, en veino veineux et veino-artérielle ainsi que dans l'assistance longue durée ou nous sommes en position de leader en France en pédiatrie, va nous permettre de développer l'assistance du Fontan, problème qui sera un défi d'avenir et de santé publique vu l'augmentation de la durée de vie des congénitaux adultes et la pénurie des greffons.

Bibliographie générale

Par souci de clarté, vu les sujets divers traités par la Thèse, nous avons mis la bibliographie à la fin de chaque partie et de chaque d'article afin que le lecteur cible les références du sujet concerné.

Annexes

Annexe 1 :

La dérivation cavopulmonaire totale extracardiaque. Série lyonnaise

Une mise à jour plus spécifique du Fontan extracardiaque extracardiaque entre 1997 et 2011, a été réalisée, en analysant le devenir de 122 patients du service lyonnais. Cette nouvelle étude n'est pas encore soumise pour publication, elle fera l'objet d'une analyse supplémentaire pour une soumission ultérieure dans le cadre de l'HDR

Ce travail a fait l'objet d'une présentation dans un congrès :

R Henaine, M El Kouache, F Wautot, J Nloga, J Faubeau, J Mitchell, PO Thiney, J Ninet. Le Fontan extracardiaque. **Société de Chirurgie Thoracique et Cardio-vasculaire de Langue Française, du 10 au 13 juin 2009 ; palais des Congrès, Lille, France.**

Résumé

Objectifs : Évaluer les résultats à moyen terme de la dérivation du coeur droit par un conduit extracardiaque, et analyser le pronostic en fonction de l'âge des patients au moment de l'intervention de Fontan, et de l'intervalle entre les différents temps de la dérivation totale.

Méthodes : 122 patients (76H/46F) entre 1997 et 2011 ont bénéficié d'une totalisation par Fontan extracardiaque ; Les étiologies étaient, Ventricule Unique 45% (Dont 34% type gauche et 11% de type droit), Atrésie Tricuspidale 33%, Atrésie Pulmonaire à Septum Intact 8%, autres 14%. L'âge médian à l'intervention était 11,5 ans [2ans-35ans]. Une cavobipulmonaire préalable a été réalisée (CBP) dans 71.1%, et un Kreutzer dans 3.9%. L'intervalle médian entre une CBP et la BCBP (bicavobipulmonaire) était de 5.83 an [1an - 13ans]. La fenestration a été réalisée dans 7.9%, la taille médiane du tube extracardiaque était 20,7 mm [16-24 mm]. En préopératoire, 12% avaient une sat'O2 ≤ 70 %. La PAP moyenne était > 15 mm Hg dans 13.8% des cas, et la FE VG était ≤ 40% dans 9.7% des cas.

Résultats : les complications précoces étaient, 25 % d'épanchements pleuraux récidivants, dont 8% était de type chyleux. Le taux de reprise était à 11.7%, dont un cas de démontage de tube, et un cas de fenestration postopératoire. Les complications tardives étaient 5 cas d'entéropathie exsudative, 1 cas thrombose de tube, 1 accident neurologique. Le taux de survie est respectivement 94.6%, 91.2% et 87.1% à 1an, 5ans et 10ans. Le taux de transplantation était de 6.6%. Actuellement 63% des patients sont en NYHA I, et 27% en NYHA II. 82% ont une sat'O2 ≥ 90% et 78% ont une FE > 40%. Une étude de morbi-mortalité a montré des meilleurs résultats pour une totalisation entre 5 et 10 ans, un intervalle entre la CBP et la totalisation n'excédant pas 4 ans, et une PAP m préopératoire < 15 mmHg (p < 0.05).

Conclusion: La totalisation entre 5 à 10 ans donne les meilleurs résultats en termes de survie et de faible morbidité. Les facteurs de mauvais pronostics sont l'âge à l'intervention, le délai entre CBP et BCBP, et la PAP pré op. Un plus long recul est nécessaire afin d'analyser le devenir à long terme des Fontan extracardiaques.

MATERIELS ET METHODES

La population

Les patients ont été répertoriés à l'hôpital Louis Pradel à Lyon, la période de l'étude s'étend de novembre 1997 à novembre 2011, soit une période de 14 ans.

Il s'agit d'une étude rétrospective.

Les patients ont été listés grâce au système informatique du service de chirurgie cardiovasculaire pour tous les patients opérés. Les dossiers ont été trouvés dans les archives de l'hôpital cardiologique de Lyon, sous formes de dossiers normaux. Nous avons retenus les patients ayant bénéficiés d'une dérivation cavopulmonaire totale par un conduit extracardiaque.

Phase préopératoire :

A. Données cliniques

Nous avons noté l'âge au moment de l'admission en mois, certains patients bénéficiés d'un diagnostic anténatal d'un cœur univentriculaire ou assimilé ont été admis en réanimation cardio-pédiatrique, mais la plupart des patients ont eu un diagnostic postnatal, orienté par une cyanose généralisée ou par un tableau d'hyperdébit pulmonaire dès les premiers jours de vie. Le poids en kilogrammes a été noté, la proportion sexe masculin féminin a été déterminée. Nous avons noté les malformations cardiaques associées.

B. Stade fonctionnelle

Nous avons déterminé l'état clinique des patients en fonction de la classification de la NYHA, marqué dans les observations médicales préopératoires.

C. Troubles de rythme

Nous avons déterminé le profil rythmique des patients sur les traces électriques préopératoires, et nous avons insisté sur la présence ou non des arythmies auriculaires et des blocs auriculoventriculaires.

D. Données échographiques

Tous les patients ont bénéficiés d'un examen échocardiographique, les données ont été trouvées dans les comptes-rendus classés aux dossiers médicaux des patients, ou directement dans les archives du secrétariat de l'échocardiographie au service cardiopédiatrique (du professeur Bozio)

Vu la multitude des formes anatomiques et des formes assimilées des ventricules uniques, plusieurs diagnostics nosologiques et plusieurs anomalies associées ont été déterminés, ainsi, nous avons recensé les détails échographiques de chaque entité pathologique considérée comme un ventricule fonctionnellement unique.

Nous avons insisté sur la présence ou non d'une dysfonction ventriculaire, d'un rétrécissement pulmonaire associé, et sur les degrés de la sévérité d'une hypertension artérielle pulmonaire.

E. Les cardiopathies congénitales initiales

Nous avons déterminé surtout l'entité de chaque cardiopathie ainsi que les principales anomalies associées. La répartition de la population en fonction de la cardiopathie congénitale initiale, ainsi que les anomalies associées seront résumé dans un tableau récapitulatif.

Ce sont celles ayant une circulation type univentriculaire, anatomique ou fonctionnelle, Il s'agit d'un groupe hétérogène de malformations ayant pour entité commune la présence d'un seul ventricule dominant que l'on peut classier en trois grands groupes :

1. Connexion atrioventriculaire univentriculaire (ventricule gauche à double entrée).
2. Connexion atrioventriculaire absente et/ou hypoplasie ventriculaire (atrésie tricuspide, atrésie mitrale, atrésie pulmonaire à septum intact).
3. Cœur univentriculaire fonctionnel (canal atrioventriculaire non balancé, ventricule droit à double issue).

F. Le cathétérisme interventionnel

Le cathétérisme n'était pas systématique chez toute la population, nous avons répertorié les gestes faits au cours de la procédure notamment la dilatation de la communication interauriculaire selon la technique de Rashkind, et certains cas de dilatation de la valve pulmonaire par ballonnet. Nous avons insisté sur les mesures préopératoires de l'hypertension artérielle pulmonaire, qui ont à la fois une valeur diagnostic et une valeur pronostic.

Phase opératoire

A .interventions préalables

La plupart des patients ont bénéficiés d'une procédure initiale à la période néonatale après une stabilisation hémodynamique par une réanimation adaptée. L'indication dépendait de la cardiopathie congénitale initiale et de l'état de gravité du patient. Tous les patients ont été pris en charge initialement à Lyon sauf deux patients one été opéré initialement à Grenoble, il existe quatre operateurs principaux à Lyon. La période de la prise en charge de ces patients débutant en octobre 1978.

Nous avons répertorié une large panoplie des techniques opératoires palliatives qui ont évolué en fonction des décennies, certaines étant abandonnées aujourd'hui. Durant les procédures initiales les gestes ont été isolés ou associées, on trouve essentiellement les shunts systémicopulmonaire, cerclage de l'artère pulmonaire, Blalock-Hanlon, valvulotomie pulmonaire ou aortique, associée parfois à une plastie d'élargissement des artères pulmonaires. Certains patients on bénéficiés d'emblée d'une dérivation cavopulmonaire de type bidirectionnelle.

A distance de la période néonatale une bonne partie des patients avaient bénéficiés d'une deuxième procédure intermédiaire, à un délai variable par apport à la procédure initiale, en fonction de l'évolution clinique et échocardiographique des patients, il s'agissait d'une dérivation cavopulmonaire partielle bidirectionnelle.

Nous avons noté aussi certains cas de dérivation totale d'emblée sans dérivation partielle préalable.

En fin certains patients ont été totalisés par un montage intracardiaque, et qui ont été repris ultérieurement pour la mise en place d'un conduit extracardiaque.

Les types d'interventions préalables au conduit extracardiaque seront classés dans un tableau récapitulatif

B. Procédure définitive ou Fontan extracardiaque

Nous avons déterminé l'âge au moment de l'intervention de Fontan, et le délai par apport aux interventions préalables.

Nous avons déterminé aussi la taille des tubes extracardiaques, la réalisation ou non d'une fenestration, les types des gestes associés, et les temps de CEC et du clampage aortique.

Les caractéristiques de cette procédure, ainsi que la répartition des gestes associés seront résumées en tableaux.

Phases postopératoires

A. Complications

Nous avons déterminé les complications cardiaques et extracardiaques, et les décès postopératoires,

Les complications ont été classées en fonction des interventions préalables, et définitive, et en fonction du délai d'apparition précoce ou tardive. La date de décès et l'âge de décès ont été déterminés.

B. Suivi à moyen et à long terme

La plupart des patients sont actuellement suivis au service de cardiologie pédiatrique de Lyon, un examen échographique semestriel systématique par le cardiologue traitant, et un examen annuel se fait au service de cardiologie, un bilan biologique mensuel pour la gestion des anticoagulants des patients. Les données et les informations ont été collectées à travers les courriers des médecins traitants classées aux dossiers médicaux des patients, ou à traves les comptes rendus d'échographies archivées au service de cardiologie.

Nous avons déterminé l'état clinique des patients d'après la classification de la NYHA, le degré de la cyanose, la dysfonction ventriculaire postopératoire, et enfin nous avons répertorié les patients qui ont bénéficiés d'une transplantation cardiaque après le Fontan extracardiaque, et ceux qui sont en attente de greffe.

RESULTATS

Population

Nous avons colligé 122 patients entre novembre 1997 à novembre 2011 , soit une période de 14 ans.

Données cliniques

A. sexe

Il existe une nette prédominance masculine (tableau I)

Répartition par sexe des patients ayant un cœur univentriculaire, qui ont bénéficié d'une intervention du Fontan extracardiaque.

sexe	Fréquence	Pourcentage.
M	76	63%
F	46	37%
Total	122	100,0%

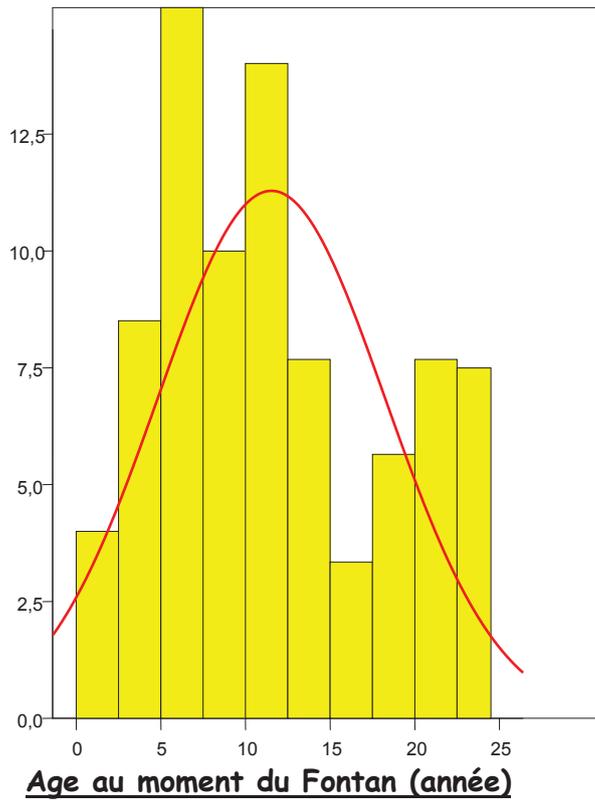
B. AGE

L'âge au moment de l'intervention du Fontan extracardiaque

Descriptive Statistics

	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
Age au moment Fontan extracard	122	2 ans	35ans	11,53ans	6,716

Frequency



Mean =11,53
Std. Dev. =6,716

N =122

	Mean (ans)	Std. Deviation
Age procédure initiale	68,74 (jours)	13,2
Délai : procéd 1 et 2	3,48 ans	5,080
Age 2 ^{ème} procédure	3,54 ans	4,973
Age Fontan extracard	11,54 ans	6,716
Délai : procéd 2 et 3	7,18 ans	5,513
Age CBP (année)	3,31 ans	3,330
Intervalle CBP-Fontan (année)	5,83 ans	3,327

Tableau II :

récapitulatif des moyennes d'âge de prise en charge chirurgicale des patients durant les différentes procédures, et le délai moyen entre les différentes procédures.

C. Stade fonctionnelle

	Frequency	Percent
NYHA stade I	11	9,2%
NYHA stade II	95	77,6%
NYHA III -IV	16	13,2%

D. La cyanose

	Frequency	Percent
Pas de cyanose	10	7,9%
Sat O2 > 85 %	98	80,3%
Sat O2 < 85 %	14	11,8%

Les Troubles du rythme préopératoires

	Frequency	Percent
Absence TDR	104	85,5%
Présence TDR	18	14,5%

La Fonction ventriculaire gauche préopératoire

	Frequency	Percent
Dysfonction sévère	2	1,3%
FE < 40%	10	7,9%
FE > 40%	110	90,8%

L'Hypertension artérielle pulmonaire préopératoire

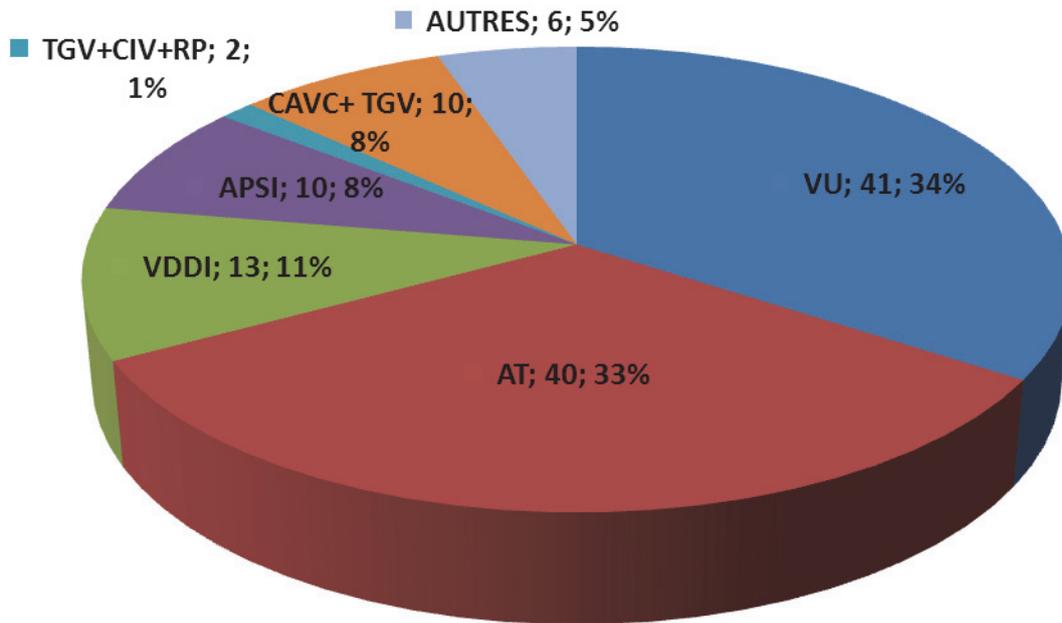
	Frequency	Percent
Pas d'HTAP	91	75,0%
HTAP 10–15 mmHg	21	17,1%
HTAP > 15 mmHg	8	6,6%
HTAP sévère	2	1,3%

Les Diagnostics échocardiographiques

A. Les Cardiopathies congénitales initiales

	Frequency	Percent
VU	41	34,2%
AT	40	32,9%
VDDI	13	10,5%
APSI	10	7,9%
TGV+ CIV+ RP	2	1,3%
CAVC +/- TGV+RP	10	7,9%
Autres	6	5,3%

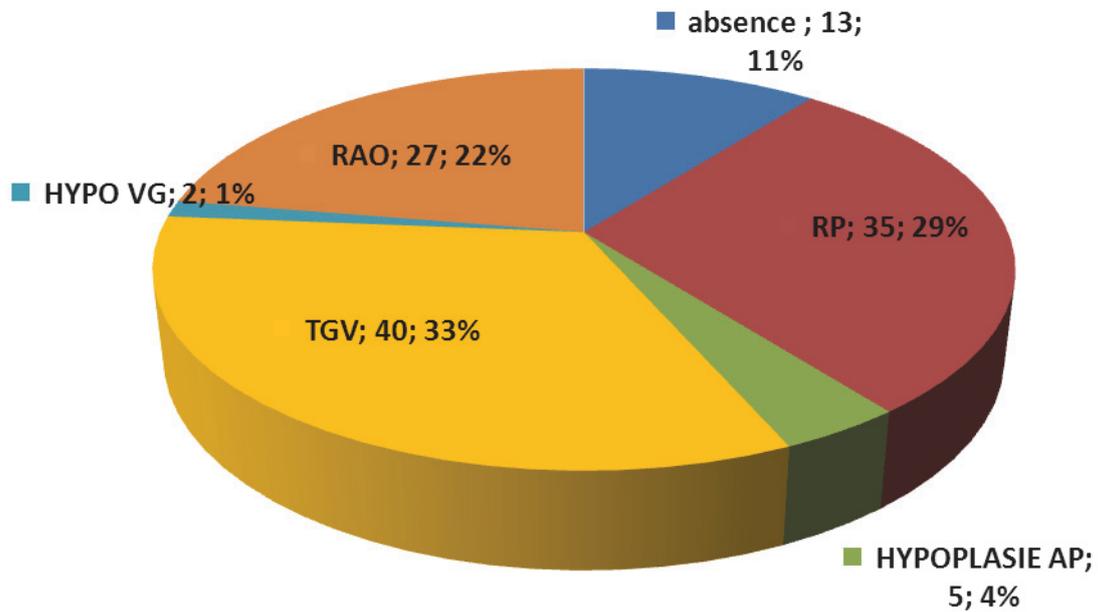
Répartition des cardiopathies congénitales initiales



B. Les Anomalies congénitales associées

	Frequency	Percent
Absence An .ass	13	10,5%
R. Pulmonaire	35	28,9%
Hypoplasie Br. Pulm	5	3,9%
TGV	40	32,9%
Hypoplasie VG	2	1,3%
R. Aortique	27	22,4%

Répartition des anomalies congénitales associées



Phase opératoire

Les interventions préalables

A. PROCEDURES INITIALES

	Frequency	Percent
absence	3	2,6%
Rashkind	10	7,9%
Shunt syst-pulm	58	47,4%
Cerclage AP	27	22,4%
Dérivation CBP (1)	6	5,3%
autres	18	14,5%

B. PROCEDURES INTERMEDIAIRES

	Frequency	Percent
Absence	24	19,7%
Dérivation CBP (2)	70	57,9%
Fontan extracard	11	9,2%
CBP + plastie Br. Pul	10	7,9%
Kreutzer	5	3,9%
autres	2	1,3%

C. DERIVATION CAVOPULMONAIRE PREALABLES

	Frequency	Percent
Dérivation CBP initiale	6	5,3%
Dérivation CBP 2 ^{ème} Pr	70	57,9%
CBP + plastie Br. Pul	10	7,9%
PAS de CBP	35	28,9%

Fontan extracardiaques

A. TEMPS OPERATOIRES

	Mean	Std. Deviation
Temps CEC en min	85,59min	38,275

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Durée clampage min	62	51,49min	23,498	3,763

B. TAILLE DU TUBE

	Mean	Std. Deviation
Taille tube	20,79 mm	2,357

	Frequency	Percent
taille 16	5	3,9%
18	22	18,4%
20	46	38,2%
22	16	13,2%
24	32	26,3%

C. FENESTRATION

	Frequency	Percent
fenestration	10	7,9%
Non fenêtré	112	92,1%

Phase postopératoire

1. LA MORBIDITE

A. Troubles du rythme

	Frequenc y	Percent
arythmie	24	19,7%

B. Epanchement pleuraux et chylothorax

	Frequency	Percent
Epanchement	30	25%
Chylothorax	10	7,9%

C. Thrombose-embolies

	Frequency	Percent	Cumulative Percent
Thrombose – démontage tube	2622	1,31%	1,31%
Thrombose non obstructive tube		5,26%	6,56%
AVC		1,31%	7,8%
Embolie pulmonaire		1,31%	9,2%

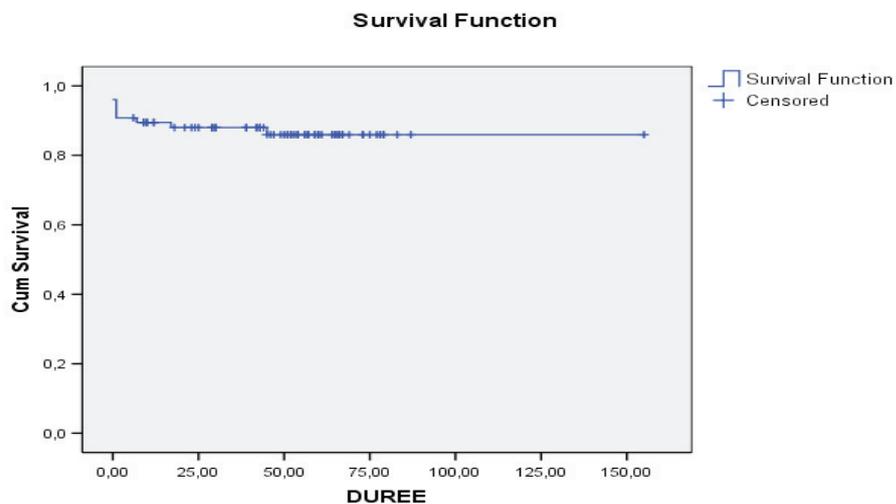
D. Entéropathies exsudative

	Frequency	Percent
Entéropathie	8	6,6%

LA MORTALITE-SURVIE

	Frequency
Mortalité globale 06/2012	13

La survie globale à 10 ans après Fontan extracardiaque
(Kaplan-Meier)



1. LE SUIVI

A. Stade fonctionnelle postopératoire

	Percent
NYHA Stade I	67,1%
NYHA Stade II	27,6%
NYHA Stade III	3,9%
NYHA Stade IV	1,3%

B. Fonction ventriculaire postopératoire

	Percent
FE < 60%	22,4%
FE > 60%	77,6%
Total	100,0%

C. Transplantation postopératoire

	Frequency	Percent
Transplanté	5	4,1%

Discussion

Cette étude représente l'expérience du service de chirurgie cardiopédiatrique de Lyon (Pr Ninet) de l'opération de Fontan par un conduit extracardiaque. Elle présente l'avantage d'inclure 122 patients opérés sur une période de 14 ans. Les études récentes ont des séries variables en fonction de l'effectif, la durée de suivi, et surtout le thème de l'étude.

Ainsi Kim et son équipe (2008) regroupent 200 patients ayant un Fontan extracardiaque sur une période de 10 ans, montrant l'apport de la fenestration. Lee (2008) et son équipe présentent 154 patients / 10ans ayant un Fontan extracardiaque, montrant l'évolution du diamètre du tube en GORETEX extracardiaque. Ikai (2007) et son équipe présentent 72 patients / 8ans ayant un Fontan extracardiaque à un poids inférieurs à 10 kg. Hakacova (2007) et son équipe présentent 101 patients /10 ans dont 60 intracardiaques comparant l'incidence de l'arythmie. Les limites de notre étude ; elle est rétrospective et non randomisée.

Le choix de la technique : Fontan extracardiaque

Plusieurs études ont pu comparer les résultats à court et à moyen terme, des connexions intracardiaques et extracardiaques, en effet la plupart de ces études s'accordent sur la supériorité du Fontan extracardiaque vis-à-vis des troubles du rythme postopératoires, et la durée réduite de la CEC qui a un impact positif sur l'évolution immédiate des patients en postopératoire. Récemment une analyse quantitative de la géométrie des deux montages intra et extracardiaque par résonance magnétique, a été présentée par Rema et son équipe de Philadelphie. Elle a montré que le diamètre de la jonction veine cave inférieure – tube cavopulmonaire est beaucoup plus dilaté en cas du montage intracardiaque. Tandis que les diamètres des artères pulmonaires et surtout la gauche sont beaucoup plus réduits au niveau de la jonction cavopulmonaire inférieure, en cas de montage intracardiaque. Cette différence significative de la géométrie des deux types de connexion, montre que le flux de la dérivation entre le système cave et le système pulmonaire est anatomiquement favorable dans les Fontan extracardiaques.

D'autre part Nakano et son équipe japonaise ont présenté les résultats à moyen terme d'une série de 126cas de Fontan extracardiaques, ont montré que le statut hémodynamique et fonctionnel des patients est meilleur par rapport aux patients ayant un tunnel intracardiaque. L'incidence de mortalité, et de morbidité était nettement plus basse.

Quel tube extracardiaque

La procédure de la mise en place du conduit extracardiaque est relativement facile sur le plan technique par rapport au tunnel intracardiaque, par contre le choix du diamètre du conduit en fonction de l'âge et la gestion des anticoagulants, peut poser certaines difficultés parfois considérables. En effet, il est actuellement admis, que les tubes en Gore-Tex donnent moins de complications thromboemboliques par rapport aux tubes en Dacron ou en péricarde autologue. En revanche, Lee et all ont montré que le diamètre endoluminale des tubes extracardiaques, est réduit de 14% malgré une anticoagulation efficace, cela est dû à la prolifération pseudointimale réactionnelle. Ils ont montré aussi que cette réduction endoluminale se fait plutôt dans le sens latéral et non pas antéropostérieure. Cela suppose, que les patients ayant subi une dérivation extracardiaque à un poids < 15kg, par un tube de 16

mm, présentent avec la nécessité de croissance un risque potentiel de sténose ultérieure du conduit extracardiaque. Par conséquent la formation d'une circulation collatérale justifiant une réopération ultérieure. En contre partie la mise en place d'un tube surdimensionné peut être à l'origine de perturbations hémodynamiques et thromboemboliques. Il a été démontré alors, que le diamètre souhaitable pour avoir une évolution favorable vers l'âge adulte doit être aux alentours de 20mm.

Fenestration

L'intérêt principal de la fenestration associée, est de diminuer l'hyperpression veineuse systémique, en améliorant la précharge ventriculaire et le débit cardiaque, cette attitude a été adoptée systématiquement par certaines équipes, par contre il y en a ceux qui préconisent la fenestration uniquement chez patients à haut risque avec HTAP importante en tenant compte du shunt droit gauche et le risque théorique d'embolies paradoxale. Il a été démontré donc, que les complications postopératoires liées à la stase veineuse ont nettement diminué en cas de fenestration. En revanche, la plupart des études qui ont insisté sur l'intérêt de la fenestration, avaient surtout des séries de patients ayant des connexions de type intracardiaque, alors que les études récentes avec des séries exclusivement extracardiaques, ne montrent pas de différence significative avec ou sans fenestration en terme de morbi-mortalité.

Les interventions préalables

Le but des interventions chirurgicales dans les cœurs univentriculaires est la séparation des circulations pulmonaire et systémique. Afin d'y arriver, plusieurs interventions chirurgicales doivent être effectuées. La première étape consiste à équilibrer les débits pulmonaire et systémique.

Si le débit pulmonaire est augmenté le patient est à risque de développer une hypertension pulmonaire. Il faut limiter le débit pulmonaire avec un cerclage de l'artère pulmonaire

En cas de débit pulmonaire insuffisant (sténose ou atrésie pulmonaire associée) la première intervention consistera en un shunt aortopulmonaire : shunt de Blalock-Taussig. Si la malformation comporte une sténose sous-aortique, une opération de Damus-Kaye-Stansel (division du tronc pulmonaire, anastomose du tronc pulmonaire et de l'aorte ascendante et shunt de Blalock-Taussig) est alors indiquée. Dans la plupart des cas, on effectue également l'ouverture d'une communication interauriculaire (CIA) chirurgicale ou par cathétérisme cardiaque (manœuvre de Rashkind). Ces interventions se font généralement dans la période néonatale.

Deuxième palliation : Il s'agit de la première étape de séparation des deux circulations : l'opération de Glenn bidirectionnelle. Elle consiste en division du tronc pulmonaire et anastomose de la veine cave supérieure sur l'AP droite. Ceci permet de dévier un tiers du débit sanguin directement dans les poumons et de décharger le ventricule unique. Cette opération se fait généralement entre quatre mois et deux ans. Si nécessaire, d'autres anomalies associées peuvent être corrigées en même temps.

Y a-t-il des alternatives au Fontan extracardiaques ?

Le Fontan extracardiaque permet la restitution d'un coeur en série avec disparition de la cyanose mais au prix d'une hypertension dans les veines caves supérieure et inférieure, avec une pression basse et non pulsée dans les artères pulmonaires et souvent des problèmes lymphatiques (excès de production par le foie et difficultés de drainage dans le système cave).

Une alternative à cette dérivation cavopulmonaire totale est l'anastomose systémicopulmonaire avec l'inconvénient d'une hypoxémie persistante, une cyanose avec une surcharge volumétrique importante du ventricule gauche si l'on veut que l'hypoxémie reste modérée. Cette surcharge entraîne à moyen terme une défaillance ventriculaire gauche éventuellement précipitée par une fuite mitrale qui est fréquente à moyen terme. On peut aussi limiter la surcharge volumétrique en associant une anastomose avec une dérivation cavopulmonaire partielle. Cette association encore appelée circulation mixte est un bon compromis entre une cyanose acceptable et une surcharge ventriculaire gauche modérée pour éviter les conséquences de l'hypertension dans le territoire de la veine cave inférieure. Bien souvent toutefois à long terme la situation se dégrade et ces patients deviennent candidats à la transplantation cardiaque.

Anticoagulation

Environ 20% des patients ayant subi une opération de Fontan présenteront des thromboembolies dans les cinq ans postopératoires. Des thrombus peuvent se former dans le système veineux cave, dans le conduit extracardiaque, dans l'oreillette droite. Selon leur localisation, elles peuvent emboliser soit dans les AP, obstruant ainsi le Fontan, soit dans la circulation systémique avec le risque de complications neurologiques graves.

Le flux sanguin de très basse vélocité dans le système veineux cave prédispose à la formation de thrombus. Des anomalies acquises du système de coagulation, telles que le déficit acquis en protéine C, des déficits en protéines et facteur VII secondaires à une dysfonction hépatique chronique ont aussi été impliqués. Il est recommandé de mettre tous les patients après opération de Fontan soit sous traitement antithrombotique, soit sous anticoagulation. Il n'y a actuellement pas de consensus sur l'utilisation systématique d'anticoagulation après opération de Fontan extracardiaque.

DEVENIR DES PATIENTS

Mortalité

La survie à dix ans pour toutes les opérations de Fontan est d'environ 60%-79% selon les études. La survie à long terme dépend néanmoins du type de malformation de départ et du type d'opération de Fontan effectué. Le meilleur taux de survie se trouve chez les patients dont le ventricule unique est de type gauche. Dans la majorité des études le tunnel latéral et le conduit extracardiaque ont un meilleur pronostic que le Fontan classique (survie de 80% à dix ans).

Stade fonctionnelle

Le Fontan extracardiaque transforme l'état fonctionnel des patients atteints d'une cardiopathie univentriculaire, elle s'accompagne d'une qualité de vie satisfaisante, malgré la complexité de la prise en charge, les conséquences physiques et la survenue fréquente de complications précoces. La qualité de la circulation cavopulmonaire et des montages chirurgicaux est jugée comme satisfaisante dans la majorité des cas.

Transplantation

L'insuffisance cardiaque chronique dans les cœurs univentriculaires est multifactorielle : hypoxie chronique, surcharge en volume et en pression du ventricule unique. Elle dépend de l'anatomie cardiaque de base. Elle est plus fréquente lorsque le ventricule unique est de type droit, lorsqu'il y a des obstructions à l'éjection systémique (sténoses sous-aortiques, coarctation de l'aorte) et lors de régurgitation des valves atrioventriculaires. L'hémodynamique après le Fontan extracardiaque joue également un rôle important. Le traitement dépendra de la cause et associera souvent un traitement médicamenteux à un traitement chirurgical si des problèmes hémodynamiques résiduels sont présents. En dernier recours, on envisagera une greffe cardiaque.

Le suivi

Le suivi annuel des patients qui ont subi une opération de Fontan extracardiaque doit comporter une anamnèse et un examen clinique, une saturométrie, un ECG, un Holter, une échocardiographie, des fonctions cardio-pulmonaires et des examens sanguins : formule sanguine complète, tests hépatiques, albumines, protéines. Si l'examen clinique ou les examens complémentaires sont anormaux, une investigation approfondie, comportant une échocardiographie transœsophagienne, une IRM et un cathétérisme cardiaque, doit être effectuée afin de préciser le problème.

Conclusion

La chirurgie cardiaque pour le traitement des cœurs univentriculaires a fait d'énormes progrès depuis ses débuts avec une amélioration de la survie et de la qualité de vie de ces patients. Les complications à long terme néanmoins sont fréquentes et nécessitent une prise en charge intensive et spécialisée. Une bonne connaissance de la pathologie de base, des interventions subies par ces patients et des complications potentielles, est indispensable pour un suivi optimal. Ceci ne peut se faire qu'en étroite collaboration entre le médecin traitant, le cardiologue congénital et le chirurgien cardiaque congénital.

La dérivation cavopulmonaire totale par un conduit extracardiaque est la chirurgie palliative actuellement proposée en cas de cardiopathie congénitale complexe univentriculaire. Malgré la complexité de la prise en charge, les conséquences physiques et la survenue fréquente de complications précoces, la dérivation cavopulmonaire totale réalisée chez des patients atteints de cette cardiopathie s'accompagne d'une qualité de vie satisfaisante, grâce au développement de mécanismes d'adaptation et de résilience.

A travers cette étude qui représente l'expérience de notre service, nous avons conclu que la totalisation entre 5 à 10 ans donne les meilleurs résultats en termes de survie et de faible morbidité. Les facteurs de mauvais pronostics sont l'âge à l'intervention, le délai entre CBP et BCBP, et la PAP pré op. Un plus long recul est nécessaire afin d'analyser le devenir à long terme des Fontans extracardiaques.

Bibliographies

1. Soo-Jin Kim, , PhD, Woong-Han Kim, PhD, Hong-Gook Lim, and Jae-Young Lee, Outcome of 200 patients after an extracardiac Fontan procedure *MJ Thorac Cardiovasc Surg* 2008;136:108-16
2. Cheul Lee , Chang-Ha Lee , Seong Wook Hwang , Hong Gook Lim , Soo-Jin Kim, Jae Young Lee , Woo-Sup Shim,j Woong-Han Kim. Midterm follow-up of the status of Gore-Tex graft after extra cardiac conduit Fontan procedure§ *European Journal of Cardiothoracic Surgery* 31 (2007) 1008—1012
3. Resmi Krishnankutty Rema, Lakshmi P. Dasi, Kerem Pekkan, Kartik Sundareswaran, Mark Fogel, MD, Shiva Sharma, MD, Kirk Kanter, MD, Thomas Spray, MD, and Ajit P. Yoganathan, PhD Quantitative Analysis of Extracardiac Versus Intraatrial Fontan Anatomic Geometries (*Ann Thorac Surg* 2008; 85:810 –7
4. Akio Ikai, MD, Yoshifumi Fujimoto, Keiichi Hirose Noritaka Ota, Yuko Tosaka, Tomohiro Nakata, Yujiro Ide, and Kisaburo Sakamoto, Feasibility of the extracardiac conduit Fontan procedure in patients weighing less than 10 kilograms *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008;135:1145-52
5. Roxane McKay, MD, and Joseph A. Dearani, MD Extracardiac Fontan With Direct Cavopulmonary Connection *Ann Thorac Surg* 2008;85:669 –71
6. Farirai Takawira, FCPaed, Julian G. Ayer, FRACP,*, Ella Onikul, FRANZCRb Richard E. Hawker, FRACP, Allan Kemp, Cert Diag Radb, Ian A. Nicholson, FRACSa and Gary F. Sholler, FRACP Evaluation of the Extracardiac Conduit Modification of the Fontan Operation for Thrombus Formation using Magnetic Resonance Imaging *Heart, Lung and Circulation* 2008;17:407–410
7. Kreutzer C, Mayorquim R, Kreutzer G, Conejeros W, Roman M, Vazquez H, et al. Experience with one and a half ventricle repair. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999;117
8. Marcelletti C, Iorio FS, Abella RF. Late results of extracardiac Fontan repair. *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu.* 1999;2:131-42.
9. Azakie A, McCrindle BW, Van Arsdell G, Benson LN, Coles G, Hamiton R, et al. Extracardiac conduit versus lateral tunnel cavopulmonary connections at a single institution: impact on outcomes. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2001;122:1219-28.
10. Kim SJ, Kim WH, Lim HG, Lee CH, Lee JY. Improving results of Fontan procedure in patients with heterotaxy syndrome. *Ann Thorac Surg.* 2006;82:1245-51.
11. Petko M, Myung RJ, Wernovsky G, Cohen MI, Rychik J, Nicolson SC. Surgical reinterventions following the Fontan procedure. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2003;24:255-9.
12. Fishberger SB, Wernovsky G, Gentles TL, Gauvreau K, Burnett J, Mayer JE Jr, et al. Factors that influence the development of atrial flutter after the Fontan operation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1997; 113:80-6.
13. Durongpisitkul K, Porter CJ, Cetta F, Offord KP, Slezak JM, Puga FJ, et al. Predictors of early- and late-onset supraventricular tachyarrhythmias after Fontan operation. *Circulation.* 1998;98:1099-107.
14. Petrossian E, Thompson LD, Hanley FL. Extracardiac conduit variation of the Fontan procedure. *Adv Card Surg.* 2000;12:175-98.
15. Sakamoto K, Ikai A, Fujimoto Y, Ota N. Novel surgical approach “intrapulmonary-artery septation” for Fontan candidates with unilateral pulmonary arterial hypoplasia or pulmonary venous obstruction. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2007;6:150-4.
16. Marcelletti CF, Iorio FS, Abella RF. Late results of extracardiac Fontan repair. *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu.* 1999;2: 131-42.

17. Pizarro C, Mroczek T, Gidding SS, Murphy JD, Norwood WI. Fontan completion in infants. *Ann Thorac Surg*. 2006;81:2243-8.
18. Jin SM, Noh CI, Bae EJ, et al. CImpaired vascular function in patients with Fontan circulation. *Int J Cardiol* 2007;120:221- 6.
19. Kaulitz R, Ziemer G, Rauch R, et al. Prophylaxis of thromboembolic complications after the Fontan operation (total cavopulmonary anastomosis). *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005;129:569 -75.
20. Jacobs ML, Pourmoghadam KK, Geary EM, et al. Fontan's operation: is aspirin enough? Is coumadin too much? *Ann Thorac Surg* 2002;73:64-8.
21. 32. Odegard KC, McGowan FX Jr, Zurakowski D, et al. Procoagulant and anticoagulant factor abnormalities following the
22. Fontan procedure: increased factor VIII may predispose to thrombosis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;125:1260 -7.
23. Nakano T, Kado H, Ishikawa S, Shiokawa Y, Ushinohama H, Sagawa K, Fusazaki N, Nishimura Y, Tanoue Y, Nakamura T, Ueda Y. Midterm surgical results of total cavopulmonaryconnection: clinical advantages of the extracardiac conduit method. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004;127:730-7.
24. Amodeo A, Galletti L, Marianeschi S, Picardo S, Giannico S, Renzi PD, Marcelletti C. Extracardiac Fontan operation for complex cardiac anomalies: seven years' experience. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997;114: 1020-31.
25. Ovroutski S, Ewert P, Alexi-Meskishvili V, Stiller B, Nu`rnberg JH, Abdul-Khaliq H, Hetzer R, Lange PE. Comparison of somatic development and status of conduit after extracardiac Fontan operation in young and older children. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004;26:1073-9.
26. Alexi-Meskishvili V, Ovroutski S, Ewert P, Da`hnert I, Berger F, Lange PE, Hetzer R. Optimal conduit size for extracardiac Fontan operation. *Eur J Cardiothorac Surg* 2000;18:690-5.
27. Mainwaring R, Lamberti JJ. Extracardiac conduit Fontan for children with heterotaxy and functional single ventricle. *Cardiol Young* 1998;8:479-85.
28. Woods RK, Dyamenahalli U, Duncan BW, Rosenthal GL, Lupinetti FM. Comparison of extracardiac techniques: pedicled pericardial tunnel versus conduit reconstruction. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;125:465-71.
29. Kavarana MN, Pagni S, Recto MR, Sobczyk WL, Yeh T, Mitchell M, Austin III EH. Seven-year clinical experience with the extracardiac pedicled pericardialFontan operation. *Ann Thorac Surg* 2005;80:37-43.
30. Chowdhury UK, Airan B, Kothari SS, Talwar S, Saxena A, Singh R,Subramaniam GK, Pradeep KK, Patel CD, Venugopal P. Specific issues after extracardiac Fontan operation: ventricular function,growth potential, arrhythmia, and thromboembolism. *Ann Thorac Surg* 2005;80:665-72.
31. Adachi I, Yagihara T, Kagisaki K, Hagino I, Ishizaka T, Koh M, Uemura H,Kitamura S. Fontan operation with a viable and growing conduit using pedicled autologous pericardial roll: serial changes in conduit geometry. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005;130:1517-22.
32. Naito Y, Imai Y, Shin'oka T, Kashiwagi J, Aoki M, Watanabe M, Matsumura G, Kosaka Y, Konuma T, Hibino N, Murata A, Miyake T, Kurosawa H. Successful clinical application of tissue-engineered graft for extracardiac Fontan operation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;125:419-20.
33. Isomatsu Y, Shin'oka T, Matsumura G, Hibino N, Konuma T, Nagatsu M,Kurosawa H. Extracardiac total cavopulmonary connection using a tissueengineered graft. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;126:1958-62.

34. Shin'oka T, Matsumura G, Hibino N, Naito Y, Watanabe M, Konuma T, Sakamoto T, Nagatsu M, Kurosawa H. Midterm clinical result of tissueengineered vascular autografts seeded with autologous bone marrow cells. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005;129:1330—8.
35. Giannico S, Hammad F, Amodeo A, Michielon G, Drago F, Turchetta A, Donato RD, Sanders SP. Clinical outcome of 193 extracardiac Fontan patients. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:2065—73.
36. Hamov H, Giren F, Jacobson JH. The expanded polytetrafluoroethylene graft: three years' experience with 362 grafts. *Arch Surg* 1979;114:673—7.
37. Motta G, Ratto GB, Sacco A, Ogata T, Masuda H, Kikuchi K. Healing and long-term viability of grafts in the venae cavae reconstruction. *Vasc Surg* 1987;21:316—30.
38. Campbell CD, Goldfarb D, Detton DD, Roe R, Goldsmith K, Diethrich EB. Expanded polytetrafluoroethylene as a small artery substitute. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 1974;20:86—90.
39. Ettinger E, Steinberg I. Angiographic measurement of the cardiac segment of the inferior vena cava in health and cardiovascular disease. *Circulation* 1962;26:508—15.
40. Kouchoukos NT, Blackstone EH, Doty DB, Hanley FL, Karp RB. Tricuspid atresia and management of single-ventricle physiology. In: Kouchoukos NT, Blackstone EH, Doty DB, Hanley FL, Karp RB, editors. *Cardiac surgery*. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2003. p. 1113—

Annexe 2 : Liste des publications

1 soumise, acceptée avec corrections mineures

1. **Roland Henaine** , Mathieu Vergnat, Olaf Mercier , Alain Serraf, Vincent De Montpreville, Jean Ninet , Emile A. Bacha .Hemodynamics and arteriovenous malformations in cavopulmonary anastomosis: the case for residual antegrade pulsatile flow . Soumis au « **The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery** » le 20/09/2012. Manuscript number : JTCVS-12-1287.

2 acceptée in Press

2. Roubertie F, Peltan J, **Henaine R**, Iriart POX, Thambo JB, Tafer N, Roques X. Early to mid- term results of total cavopulmonary connection in adult patients. *Ann Thorac Surg*. 2012 Dec 19. Epub ahead of print
3. **Henaine R**, Vergnat M, Bacha EA, Baudet B, Lambert V, Belli E, Serraf A. Effects of lack of pulsatility on pulmonary endothelial function in the Fontan circulation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012 Dec 6. Epub ahead of print

5 publiées

4. **Henaine R**, Raisky O, Chavanis N, Aubert S, Di Filippo S, Ninet J. Evolution of the Fontan operation and results in patients with single ventricles or mixed congenital malformations *Arch Mal Coeur Vaiss*. 2005 Jan;98(1):13-9. .
5. Yoshimura N, **Henaine R**, Ootaki Y, Matsuhisa H, Misaki T. Why does the preoperative BNP level predict the degree of postoperative BNP elevation?. *Ann Thorac Surg*. 2008 Aug;86(2):694.
6. Cannesson M, **Hénaine R**, Di Filippo S, Neidecker J, Bompard D, Védrette C, Lehot JJ. [Clinical usefulness of new-generation pulse oximetry in the paediatric cardiac surgery setting. *Ann Fr Anesth Reanim*. 2008 Oct;27(10):808-12.
7. Simon R, Desebbe O, **Hénaine R**, Bastien O, Lehot JJ, Cannesson M. [Comparison of ICG thoracic bioimpedance cardiac output monitoring system in patients undergoing cardiac surgery with pulmonary artery cardiac output measurements]. *Ann Fr Anesth Reanim*. 2009 Jun;28(6):537-41.
8. Yoshimura N, Oshima Y, **Henaine R**, Matsuhisa H Sutureless pericardial repair of total anomalous pulmonary venous connection in patients with right atrial isomerism. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2010 May;10(5):675-8.

Annexe 3 : Liste des congrès (seul l'orateur a été noté)

- 1) Cannesson M[Clinical usefulness of new-generation pulse oximetry in the paediatric cardiac surgery setting. **49^e Congrès National de la Société française d'anesthésie et de réanimation**, 26 au 29 Septembre 2007 - Palais des Congrès, Paris
- 2) Cannesson M[Clinical usefulness of new-generation pulse oximetry in the paediatric cardiac surgery setting .**American Society of Anesthesiology October 13-17, 2007. San Francisco, CA,USA.**
- 3) Simon R[Comparison of ICG thoracic bioimpedance cardiac output monitoring system in patients undergoing cardiac surgery with pulmonary artery cardiac output measurements. **American Society of Anesthesiology ,October 18-22 ,2008;Orlando,USA.**
- 4) R Henaine.Le Fontan extracardiaque. **Société de Chirurgie Thoracique et Cardio-vasculaire de Langue Française, du 10 au 13 juin 2009 ; palais des Congrès ,Lille,France.**
- 5) Yoshimura N.Sutureless pericardial repair of total anomalous pulmonary venous connection in patients with right atrial isomerism. **Presented at the 5th World Congress of Pediatric Cardiology and Cardiac Surgery, Cairns,Australia,June21–26,2009**
- 6) François Roubertie. « Early to mid-term results of total cavopulmonary connection in adult patients » presented at the **annual meeting (48th) of the Society of Thoracic Surgeons, in Fort Lauderdale, Florida, January 28–February 1, 2012.**
- 7) Roland Henaine. « L'intérêt de la pulsatilité dans la circulation de Fontan ». **Congrès Chirurgie 2012 de la Société de Chirurgie Thoracique et Cardio-vasculaire de Langue Française, 30 mai au 2 juin 2012 ; Acropolis ,Nice, France**

La circulation de Fontan dans le traitement des cardiopathies congénitales uni-ventriculaires : Approche clinique, physiopathologique et expérimentale

L'intervention de Fontan est une chirurgie palliative pour les cardiopathies congénitales univentriculaire. A long terme, la défaillance cardiaque, l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) et l'entéropathie exsudative peuvent mener à l'échec tardif du Fontan.

Une mise au point clinique a été réalisée en se focalisant secondairement sur les patients adultes. L'intérêt de la cavobipulmonaire (CBP), étape intermédiaire au Fontan, dans certains cas de retours veineux pulmonaires anormaux totaux a été décrite.

Afin d'affiner de futures études cliniques, nous avons discuté l'intérêt du Brain Natriuretic Peptide en post opératoire de Fontan. Nous avons démontré la fiabilité d'une nouvelle technologie de l'oxymétrie de pouls chez des enfants cyanosés et la non fiabilité d'un nouveau dispositif d'impédancemétrie pour le monitoring non invasif du débit cardiaque en comparaison avec un cathéter artériel pulmonaire.

Un modèle animal viable et chronique de la CBP a été développé. Il a montré que le flux pulsatile antérograde empêche la formation de fistules artério-veineuses pulmonaires (FAVP), améliore l'hématose et atténue le développement de l'HTAP soutenant cliniquement le maintien de ce flux lors de la création d'une CBP.

Par ailleurs, la perte de pulsatilité en diminuant la contrainte de cisaillement entraîne une diminution de l'eNOS synthase et une réponse altérée vaso-relaxante dépendante de l'endothélium artérielle pulmonaire. La micropulsatilité limite ces effets délétères. Ces résultats impliquent des thérapies potentielles contre l'HTAP du Fontan, en maintenant un débit pulmonaire accessoire et la modulation pharmaceutique vaso-relaxante non endothélium-dépendant.

Mots Clés : Circulation de Fontan ; Cavo-bipulmonaire ; Cœur univentriculaire ; Cardiopathie Congénitale ; Fistule Artério-Veineuse Pulmonaire ; Hypertension Artérielle Pulmonaire ; Contrainte de Cisaillement ; Flux Antérograde Pulmonaire.

The Fontan circulation in univentricular congenital heart disease treatment: Clinical, physiopathological and experimental approach

The Fontan surgery is a palliative surgery for univentricular congenital heart disease. On the long term, heart failure, pulmonary arterial hypertension (PAH) and exudative enteropathy may lead to the Failing Fontan. A clinical adjustment has been realized by focusing secondarily on adult patients. The advantage, in some cases of total anomalous pulmonary venous return, of the bidirectional cavopulmonary (BCP), which is an intermediate stage of Fontan, has been described.

In order to prepare future clinical studies, we have discussed about Brain Natriuretic Peptide in postoperative Fontan surgery. We have demonstrated the reliability of a new technology of pulse oxymetry in cyanotic children and the unreliability of a new device of impedance for non-invasive monitoring of cardiac output in comparison with pulmonary arterial catheter.

A viable chronic animal model of bidirectional cavo-pulmonary (BCP) has been developed. It showed that the antegrade pulsatile flow prevents the formation of pulmonary arterio venous fistulas (PAVMs), improves haematosis and attenuates the development of PAH clinically supporting the maintenance of this flow when creating a BCP.

Moreover, the loss of pulsatility while reducing the shear stress causes a decrease in e-NOS synthase and a dependent vaso-relaxing altered response of the pulmonary arterial endothelium. The micropulsatility limits these deleterious effects. These results imply potential therapies against the PAH of Fontan surgery, maintaining an accessory pulmonary blood flow and the pharmaceutical vaso-relaxing non-endothelium dependent modulation.

Key Words : Fontan circulation ; Bidirectional cavopulmonary shunt; Univentricular Heart ; Congenital Heart Disease ; Pulmonary Arteriovenous Malformations; Pulmonary Artery Hypertension; Shear Stress ; Antegrade Pulsatile Pulmonary Flow .

Discipline : Cardiovasculaire , Cardiopathie Congénitale, Pneumologie, Physiologie

Laboratoire : UMR INSERM U1060, UCBL1, CarMeN , Equipe 5 : Cardioprotection