université de BORDEAUX

THÈSE PRÉSENTÉE

POUR OBTENIR LE GRADE DE

DOCTEUR DE

L'UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

ÉCOLE DOCTORALE : **SCIENCES DE LA VIE ET DE LA SANTE**

SPÉCIALITÉ : BIOLOGIE CELLULAIRE ET PHYSIOPATHOLOGIE

Par Nabil Dib

Impact de l'anatomie, du diagnostic et de la fenestration sur l'incidence des évènements cardiovasculaires dans la population de patients univentriculaires opérés d'une circulation de Fontan

Sous la direction de :
Professeur Jean-Benoît THAMBO

Soutenue le 19/12/2025

Membres du jury :

Mme JAMES Chloé	Professeur	Université de Bordeaux	Présidente du jury
M. KHAIRY Paul	Professeur	Université de Montréal	Invité
M. ROUBERTIE François	Professeur	Université de Bordeaux	Invité
Mme POIRIER Nancy	Professeur	Université de Montréal	Invitée
Mme FOUILLOUX Virginie	Professeur	Université de Marseille	Rapporteur
M. BESSIERE Francis	Professeur	Université de Lyon	Rapporteur

Titre en français

Impact de l'anatomie, du diagnostic et de la fenestration sur l'incidence des évènements cardiovasculaires dans la population de patients univentriculaires opérés d'une circulation de Fontan

Résumé

Les cardiopathies congénitales représentent les malformations congénitales majeures les plus fréquentes, touchant plus de 1 % des nouveau-nés. Les progrès chirurgicaux, de réanimation et d'imagerie ont permis à la majorité des enfants opérés d'atteindre l'âge adulte, constituant une nouvelle population aux enjeux spécifiques. Parmi les formes complexes, les cardiopathies univentriculaires nécessitent une palliation en plusieurs étapes menant à la circulation de Fontan. Décrite en 1971, cette procédure a transformé le pronostic de ces patients et ses variantes techniques visent à optimiser l'hémodynamique et réduire les complications.
Malgré cela, elles sont nombreuses à persister : arythmies, événements thromboemboliques, protein-losing enteropathy, atteinte hépatique et insuffisance cardiaque terminale. Les résultats diffèrent selon la morphologie ventriculaire et le diagnostic initial, notamment dans le syndrome hypoplasique du cœur gauche (HLHS), qui reste de mauvais pronostic. La fenestration, conçue pour améliorer la tolérance hémodynamique précoce, apporte des bénéfices périopératoires mais son rôle à long terme demeure controversé, en particulier vis-à-vis des risques thromboemboliques et rythmiques.

Dans ce travail issu d'une base de données multicentriques, nous avons évalué l'influence de la morphologie ventriculaire et du diagnostic initial sur la survenue d'évènements cardiovasculaires (arythmies, thromboses, transplantation, décès) et analyse l'effet de la fenestration sur le devenir à long terme. Par ailleurs, nous avons exploré l'impact du type de réparation anatomique (univentriculaire vs biventriculaire) sur les résultats de la transplantation cardiaque.

Les résultats mettent en évidence le rôle déterminant de l'anatomie dans le pronostic, la vulnérabilité accrue des Fontan droit et des HLHS, ainsi que la complexité du suivi post-Fontan. Si la fenestration ne semble pas influencer de manière significative la mortalité globale, elle pourrait être associée à un risque accru d'arythmie ou de complications emboliques dans certains contextes. Enfin, la transplantation cardiaque reste l'ultime recours, avec une surmortalité précoce chez les univentriculaires, mais une survie conditionnelle équivalente à long terme.

Ces travaux confirment la nécessité d'un suivi personnalisé, fondé sur la morphologie et le profil de risque des patients Fontan, et appellent à des études prospectives de grande ampleur afin d'optimiser les stratégies thérapeutiques, anticiper la transplantation et améliorer la qualité de vie de cette population en pleine croissance.

Mots clés: **Arythmie ; Fontan circulation ; évennements thromboemboliques.**

Title in English

Impact of Anatomy, Diagnosis, and Fenestration on the Incidence of Cardiovascular Events in Patients With Univentricular Physiology After Fontan Circulation

Abstract

Congenital heart disease (CHD) represents the most common major congenital malformation, affecting more than 1% of newborns. Advances in surgery, intensive care, and imaging have enabled most children undergoing corrective or palliative procedures to reach adulthood, creating a new and growing population with specific challenges. Among the most complex forms, univentricular heart defects require multistage palliation culminating in the Fontan circulation. First described in 1971, this procedure has dramatically transformed the prognosis of these patients, and its technical variants aim to optimize hemodynamics and reduce complications.

Despite these advances, numerous late complications persist, including arrhythmias, thromboembolic events, protein-losing enteropathy, hepatic dysfunction, and end-stage heart failure. Outcomes differ according to ventricular morphology and underlying diagnosis—particularly in hypoplastic left heart syndrome (HLHS), which remains associated with poorer prognosis. Fenestration, designed to improve early hemodynamic tolerance, offers perioperative benefits but its long-term role remains controversial, especially regarding thromboembolic and rhythm-related risks.

In this multicenter cohort study, we assessed the influence of ventricular morphology and initial diagnosis on the occurrence of major cardiovascular events (arrhythmias, thrombosis, transplantation, and death) and analyzed the long-term impact of fenestration. We also examined the influence of anatomical repair type (univentricular vs. biventricular) on post-transplant outcomes.

Our findings highlight the crucial prognostic role of anatomy, the increased vulnerability of patients with right ventricular Fontan physiology and HLHS, and the overall complexity of post-Fontan management. Although fenestration does not appear to significantly affect overall mortality, it may be associated with a higher risk of arrhythmias or embolic events in specific contexts. Finally, heart transplantation remains the ultimate therapeutic option, with higher early mortality among univentricular patients but comparable conditional long-term survival thereafter.

These results underscore the need for personalized follow-up strategies based on ventricular morphology and individual risk profiles in the Fontan population. They also call for large prospective studies to optimize therapeutic strategies, anticipate transplantation, and improve the long-term quality of life of this expanding patient population.

Keywords: Arythmia, Fontan circulation, thromboembolic event

Unité de recherche

Centre de Recherche Cardio-Thoracique Inserm U1045

Université de Bordeaux

Dédicace

A ma famille,

Un travail opiniâtre vient à bout de tout

Remerciements : aux membres du jury

Madame le professeur **Chloé James :** *Présidente du jury*

Merci infinimment de me faire l'honneur de présider cette thèse et de juger mon travail.

Monsieur le professeur **Jean-Benoit Thambo :** *Directeur de thèse*

Je vous remercie de m'avoir fait l'honneur de m'accompagner dans la construction de ce travail passionnant. Votre implication et votre détermination dans la prise en charge des patients atteints de cardiopathies congénitales est un exemple pour nous tous.

Madame le professeur **Virginie Fouilloux** : *Rapporteur de thèse*

Merci de me faire l'honneur et le plaisir d'être rapporteur de ma thèse (et d'avoir accepté aussi vite). Nous nous connaissons depuis de longues années maintenant et ta détermination m'a toujours impressionné. Ton engagement est un exemple pour moi.

Monsieur le professeur **Francis Bessière :** *Rapporteur de thèse*

Finalement, comme une évidence, tu es le rapporteur de cette thèse. Merci pour ton rapport qui m'a vraiment redonné du courage pour la dernière ligne droite. Nos discussions passionnées sur les cardiopathies congénitales dans le jardin de Paul m'ont beaucoup inspiré, j'ai hâte d'en avoir d'autres avec toi !

Monsieur le professeur **Paul Khairy :** *juge*

Merci de me faire l'immense privilège d'avoir co-encadré cette thèse et de m'avoir aussi bien accueilli dans votre service. J'espère que cette thèse sera à la hauteur de l'implication que vous avez mis. Votre bienveillance, votre écoute et votre considération sont des qualités rares et j'ai eu beaucoup de chance d'avoir été (et être toujours !) l'un de vos élèves. Ce travail n'aurait pas été possible sans vous. Merci pour la rigueur scientifique que vous m'avez transmis. Merci aussi pour les nombreux autres travaux qui sont à venir.

Madame le professeur **Nancy Poirier** : *juge*

Merci de m'avoir accueilli dans votre service et d'avoir participé à mon émancipation aussi bien sur le plan de la recherche que chirurgicalement. Votre implication, votre leadership et votre générosité que vous mettez au profit des fellows, des internes, du personnel et des patients sont tout simplement incroyables.

Monsieur le professeur **François Roubertie :** *juge*

Tu m'as fait découvrir la chirurgie cardiaque congénitale et tu es donc à l'origine de mon intêret pour cette spécialité. J'apprends beaucoup à tes côtés. Tu es indéniablement un de mes maitres. Merci d'avoir accepté de juger ce travail. Finalement, tu es toujours là au moment opportun pour appuyer sur le bon bouton. Merci d'être présent et de me temporiser à des moments où « je vais trop vite ».

A mes collègues et amis

Avant toute chose, cette liste n'est pas exhaustive, toutes les personnes médicales, paramédicales ou extérieures que j'ai croisé pendant toutes ces années m'ont beaucoup appris et m'ont permis d'en arriver là.

A mes maitres et collègues chirurgiens cardiaques, merci de m'avoir appris et continuer à m'apprendre beaucoup, tous les jours, même au beau milieu de la nuit. Voyez en ce travail le reflet de mon remerciement éternel.

A l'équipe d'anesthésie réanimation de chirurgie cardiaque adulte : je ne nomerais personne mais certains se reconnaitrons, un grand MERCI pour ces 2 années de clinicat avec vous, vous m'avez rendu ces longues heures à l'hopital plus faciles que vous ne pourriez le penser. Votre bienveillance, votre écoute, vos conseils parfois, mais aussi votre compétence ont été et sont toujours très précieux pour moi. Certains d'entre vous sont devenus de véritables amis. Et j'espère que ce n'est pas fini..

A l'équipe de cardiopathies congénitales : anesthésites, cardiologues, IDE, AS, merci de m'avoir accueilli dans le service de façon aussi bienveillante.

A toutes les équipes paramédicales (IDE, perfusionniste, IBODE, IADE, AS, ASH) de l'hôpital Haut Leveque : Merci de l'implication dont vous faites preuve, tous les jours de l'année. C'est grâce à vous si nous soignons des patients, sachez le, vous êtes des personnes précieuses.

A tous les internes et assistants, merci d'être présents tous les jours malgrè de longues et difficiles journées, d'avoir toujours le sourire, et de ne jamais relâcher vos efforts. Vous serez de bons médecins, et c'est bien là l'essentiel.

A Yaniss et Maëlys, merci pour ces moments à l'intérieur et en dehors de l'hôpital. Vous êtes des amis précieux.

A Antoine, quel plaisir de partager ce bureau avec toi, à parler des heures et des heures d'autres choses que la médecine pour pouvoir s'évader, à parler du Québec, de voyages, de sport et bien d'autres choses. Tu es une personne inspirante car toujours bienveillante, constante et profondément humaine. Ton accompagnement dans mes 2 premières années de clinicat m'ont grandement facilité la tâche. Merci.

A la meute : dans la vie il ne faut pas oublier d'où on vient, vous êtes un socle indéboulonable. Finalement, nous sommes une famille, dysfonctionnante (plus pour certrains que d'autres), certes, mais une famille quand même. Merci d'être toujours présents, comme si nous ne nous étions jamais quitté.

A ma famille,

A mes parents, ma sœur, mon frère et mes neveux: Merci pour votre soutien sans faille au fil de ces longues années. Vous m'avez toujours encouragé dans mes études et mon travail, même lorsque mes absences se faisaient trop fréquentes. Votre compréhension, votre patience et votre bienveillance ont été essentielles tout au long de ce parcours. Je vous en suis profondément et éternellement reconnaissant. Je vous aime.

A ma belle famille, merci de m'avoir accueilli avec autant de naturel que de bienveillance, comme l'un des vôtres. Votre présence, votre gentillesse et votre soutien ont toujours compté, tout particulièrement dans les moments où le temps et l'énergie manquaient. Merci aussi de prendre soin des enfants avec tant d'attention et de disponibilité, souvent au pied levé, et de veiller sur eux, et sur nous, avec autant de générosité. Votre aide précieuse et votre affection ont été un véritable pilier tout au long de ce parcours surtout au moment de notre exil au Québec.

A notre famille du Québec, vous êtes à l'origine de beaucoup de nos merveilleux souvenirs malgré une période assez destabilisante pour nous. Vous nous avez fait sentir chez nous dès le premier jour, comme des membres de la famille que nous sommes finalement devenus.

A Iris et Henri, aucun mot ne sera assez fort pour décrire ce que je ressens pour vous. Vous êtes le plus beau cadeau que maman et moi avons reçu. Vous êtes incroyables à bien des égards. J'aimerais vous voir beaucoup plus. Je pense à vous à chaque minute de la journée. Je vous aime.

A Claire, Cette thèse est autant la tienne que la mienne. Tu as tout rendu possible, en acceptant de changer de ville, puis de pays et de continent, avec une force, une sérénité et une adaptibilité admirables, et cela, avec un bébé d'à peine un mois…

Tu as supporté mes absences, mes doutes, mes humeurs et mes longues heures de travail sans jamais faillir.

Merci pour ton soutien indéfectible, ton amour et ta patience infinie.

Sans toi, rien de tout cela n'aurait eu le même sens.

Je t'aime.

Table des matières

Titre en français _____ *i*

Dédicace (au besoin) _____ *iv*

Remerciements _____ *vi*

Table des matières _____ *ix*

Liste des abréviations _____ *xi*

Chapitre 1 Préambule, Intérêt du sujet _____ *1*

1.1 État des lieux des cardiopathies congénitales _____ **1**

1.2 Rappels sur les cardiopathies univentriculaires en France et dans le monde _____ **4**

1.3 Rappel sur la physiopathologie univentriculaire _____ **5**

1.4 Rappels sur la chirurgie de Fontan _____ **7**

1.5 Rappels sur les arythmies post Fontan _____ **14**

1.6 Références _____ **15**

Chapitre 2 Problématique Générale _____ *20*

2.1 Références _____ **23**

Chapitre 3 Objectif et mise en place du travail de recherche _____ *1*

Chapitre 4 : Première partie, Cohorte de patients Fontan _____ *4*

4.1 Premier travail : Impact de l'anatomie sur la survenue d'événements cardiovasculaire dans une population adulte de Fontan _____ **4**

4.1.1 Introduction _____ 4

4.1.2 Méthodologie _____ 5

4.1.3 Résultats _____ 5

4.1.4 Discussion/ Perspectives _____ 6

4.1.5 Conclusion _____ 8

4.1.6 Références _____ 9

4.2 Deuxième travail : Impact du diagnostic initial chez les patients avec un cœur univentriculaire de morphologie droite sur la survenue d'évènements cardiovasculaires _____ **21**

4.2.1 Introduction _____ 21

4.2.2 Méthodologie _____ 21

4.2.3 Résultats _____ 22

4.2.4 Discussion/Perspectives _____ 23

4.2.5 Conclusion _____ 26

4.2.6 Références _____ 26

4.3 Troisième travail : Impact de la fenestration sur la survenue d'évènements cardiovasculaire dans une population de patients Fontan adulte _____ **38**

4.3.1 Introduction _____ 38

4.3.2 Méthodologie 39
4.3.3 Résultats 40
4.3.4 Discussion/ Perspectives 43
4.3.5 Conclusion 45
4.3.6 Références 46

4.4 Quatrième travail : Impact de la morphologie univentriculaire sur les résultats de la transplantation cardiaque à long terme dans un population d'adultes souffrant de cardiopathies congénitales 60
4.4.1 Introduction 60
4.4.2 Méthodologie 61
4.4.3 Résultats 62
4.4.4 Discussion/Perspectives 63
4.4.5 Conclusion 66
4.4.6 Références 66

Chapitre 5 Conclusion générale 79
5.1.1 Perspectives d'avenir 81
5.1.2 Conclusion 82

Publications scientifiques : 85

Liste des abréviations

APC : Atriopulmonary Connection

BNP : Brain Natriuretic Peptide

CC : Cardiopathie congénitale

CFD : Computational Fluid Dynamics

CIA : Communication interauriculaire

CIV : Communication interventriculaire

ECC : Extracardiac Conduit

ECG : Électrocardiogramme

HLHS : Hypoplastic Left Heart Syndrome

IRM : Imagerie par résonance magnétique

LT : Lateral Tunnel

NO : Monoxyde d'azote

TDM : Tomodensitométrie

uLV : Univentricular Left Ventricle

uRV : Univentricular Right Ventricle

VD : Ventricule droit

VG : Ventricule gauche

Chapitre 1 Préambule, Intérêt du sujet

1.1 État des lieux des cardiopathies congénitales

Les cardiopathies congénitales (CC) regroupent un ensemble de malformations cardiaques présentes dès la naissance, qui peuvent affecter la structure ou le fonctionnement du cœur. Les CC sont le type le plus courant de malformations congénitales majeures, affectant plus de 1% des nouveau-nés(1). La prévalence des CC varie entre 4 et 10 pour 1000 naissances vivantes(1) et l'incidence varie légèrement en fonction des régions du monde, mais elles demeurent une cause majeure de morbidité et de mortalité infantile dans les pays en voie de développement. Chaque type de cardiopathie présente des particularités en termes de symptômes, de gravité et de pronostic. Depuis la première chirurgie cardiaque d'une CC dans les années 1950, de nombreux progrès ont été réalisés, en particulier, depuis l'essor des années 1970. L'amélioration des résultats est due aux formidables progrès conjoints des techniques chirurgicales et des techniques de réanimation pré et postopératoire (l'apparition de la prostine, l'apparition du NO(2) ou l'utilisation des assistances circulatoires post-cardiotomie). Outre l'amélioration des techniques, c'est la compréhension des cardiopathies congénitales qui s'est améliorée avec d'une part l'émergence d'une imagerie de qualité (TDM, IRM, ou l'échographie transthoracique, transoesophagienne et 3D) qui a permis de bien définir la pathologie, mais aussi et surtout l'amélioration de la compréhension physiopathologique de ces CC. De plus, le pronostic prénatal s'est considérablement développé ce qui a permis d'appréhender et d'accompagner les parents dans le projet thérapeutique de leur enfant.

On estime aujourd'hui que le taux de mortalité opératoire de patients « complexes » est de moins de 10%(2) contre 70% dans les années 1960(3). Grâce à tous les progrès aussi bien au

niveau chirurgical que médical, la grande majorité des enfants opérés survivent à l'âge adulte. En conséquence, la population d'adulte congénitaux, en France et aux Etats-Unis, dépasse celle des enfants porteurs de CC, avec une augmentation constante de l'âge au décès(4). Devant l'apparition de cette nouvelle entité que représentent les adultes congénitaux, de nouveaux challenges se présentent à nous. Ils ont permis de renforcer la collaboration étroite entre différentes spécialités médicales et chirurgicales afin de relever les défis posés par l'émergence de cette nouvelle population tel que l'insuffisance cardiaque, la dysfonction d'un ventricule droit laissé ou mis en position systémique, les arythmies et bien d'autres que nous ne connaissons pas encore.

L'espérance de vie et le pronostic fonctionnel différent en fonction du type de malformation et de la prise en charge des patients. La classification de Bethesda initialement décrite en 2001 pour le suivi des adultes avec cardiopathie congénitale, est basée sur la complexité anatomique de la malformation(5). Elle distingue 3 catégories qui sont résumées dans le tableau 1 :

- Cardiopathies simples : nécessite un suivi cardiologique et une intervention chirurgicale n'est pas toujours nécessaire. Si besoin, elle sera réalisée en temps voulu pour rétablir une fonction cardiaque normale.
- Cardiopathies de complexité et de sévérité modérée : nécessite un suivi spécialisé même après une intervention chirurgicale car des lésions résiduelles peuvent persister ou réapparaitre durant le suivi.
- Cardiopathie de complexité et de sévérité élevée : nécessite un suivi en milieu spécialisé de façon très régulière, en raison de la persistance de lésions anatomiques ou fonctionnelles significatives. Dans ce dernier groupe, sont inclues les malformations non réparables et pour lesquelles le traitement doit être considéré comme palliatif.

Toutefois, certains patients nécessitent un suivi à vie pour surveiller l'apparition de complications ou la nécessité d'interventions chirurgicales ou médicales supplémentaires.

Tableau 1: Classification de Bethesda

Simple	**Modéré**	**Élevé**
CIA simple	Anomalies drainage veineux pulmonaire	Ventricule unique, physiologie univentriculaire
CIV simple	Canaux atrioventriculaires	Syndrome d'Eisenmenger
Sténose pulmonaire modérée	Tétralogie de Fallot	Cardiopathies cyanogènes
Anomalie congénitale de la valve aortique ou mitrale	Maladie d'Ebstein Coarctation de l'aorte Obstacle sur l'éjection du VD CIA OP ou SV CIV si associée à : anomalie valvulaire (tricuspide, mitrale) ; insuffisance aortique ; obstacle voie droite ; sténoses voies droite ou gauche Anomalies valve aortique Sténose sous-aortique Sténose supra-valvulaire aortique	Présence de conduits chirurgicaux Présence de chenaux intracardiaques TGV Tronc artériel

CIA : communication interauriculaire ; CIV : communication interventriculaire ; VD : ventricule droit ; OP : ostium primum ; SV : sinus venosus ; TGV : transposition de gros vaisseaux.

1.2 Rappels sur les cardiopathies univentriculaires en France et dans le monde

Parmi les patients dont le niveau de complexité est élevé dans la classification de Bethesda(5), les cardiopathies univentriculaires sont un groupe de malformations cardiaques congénitales rares, caractérisées par la présence d'un seul ventricule fonctionnel, alors que l'autre est soit sous-développé, soit absent. En France, la prévalence des cardiopathies univentriculaires est estimée à environ 8.3 naissances pour 1000, bien que des études épidémiologiques précises soient encore difficiles à établir en raison de la diversité des formes cliniques et des avancées dans le diagnostic prénatal. Ces malformations sont responsables d'environ 10 à 15 % des cardiopathies congénitales graves diagnostiquées en pédiatrie(1). Bien que rares, les cardiopathies univentriculaires représentent un défi majeur pour les équipes médicales, car elles nécessitent une prise en charge précoce (parfois même à la naissance) et un suivi médico-chirurgical à vie. Les progrès dans le diagnostic anténatal, la cardiologie et la chirurgie cardiaque a permis d'améliorer grandement le pronostic de ces patients.

À l'échelle mondiale, bien que l'incidence des cardiopathies univentriculaires ne varie que légèrement selon les régions, le pronostic est directement lié à l'accès aux soins. En effet, dans les pays à revenus élevés, les progrès dans la prise en charge multidisciplinaire ont permis l'amélioration de la survie à long terme(6). Cependant, dans les pays en voie de développement, où l'accès à des soins spécialisés reste limité, le diagnostic prénatal est faible et le pronostic des enfants atteints de ces pathologies demeure plus réservé.

Le registre Australien et Néozélandais des Fontan prédit que la population de patients univentriculaire pallié va doubler dans les 20 prochaines années pour atteindre 3000 personnes(7) avec un âge moyen de 31 ans. Cette croissance de la population et son vieillissement vont nous imposer des défis nombreux nécessitant un suivi rigoureux tout au long de leur vie pour surveiller d'éventuelles complications à long terme. Pour n'en citer que quelques-uns, la survenue d'arythmies, l'insuffisance cardiaque, ou les anomalies pulmonaires. Ces complications vont augmenter la demande sur les services de santé et notamment dans les services d'insuffisance cardiaque et de transplantation cardiaque, là où, aujourd'hui, nous sommes déjà confronté à un manque cruel de greffon cardiaque. Il parait donc urgent de s'intéresser à ces complications pouvant faire plonger les patients dans le spectre de l'insuffisance cardiaque, en particulier de cibler les patients chez qui les arythmies surviennent le plus souvent dans le suivi post-opératoire.

1.3 Rappel sur la physiopathologie univentriculaire

La circulation sanguine normale repose sur la séparation des circulations systémique et pulmonaire, assurée par un cœur droit et gauche composé chacun par une oreillette et un ventricule. Dans la circulation pulmonaire, le sang désoxygéné retourne au cœur dans l'oreillette droite via les veines caves, supérieure et inférieure, passe la valve tricuspide pour être éjecté par le ventricule droit dans l'artère pulmonaire. Il sera ensuite oxygéné dans les poumons à travers les capillaires pulmonaires pour retourner au cœur dans l'oreillette gauche via les quatre veines pulmonaires. Le sang traverse ensuite la valve mitrale et est pompé par le ventricule gauche dans l'aorte pour venir oxygéner les organes systémiques (cerveau, foie, rein etc).

Problématique Générale

La physiologie du cœur univentriculaire est caractérisée par l'absence de séparation fonctionnelle des circulations systémique et pulmonaire, en raison de la présence d'un seul ventricule fonctionnel. Cette condition congénitale peut résulter de malformations telles que l'atrésie tricuspide ou l'atrésie mitrale. Dans ce type de cardiopathie, un seul ventricule doit assurer à la fois la circulation pulmonaire et systémique, ce qui engendre une surcharge de travail pour le ventricule unique. Les circulations pulmonaire et systémique sont interconnectées, et leur équilibre est largement déterminé par les résistances vasculaires dans les deux lits circulatoires. Dans le cas des patients ayant une cardiopathie univentriculaire, la physiologie dépend de plusieurs facteurs clés comme l'obstruction de l'outflow, de l'inflow, du shunt à travers la CIA, du retour veineux systémique et pulmonaire, des résistances vasculaires pulmonaires et de la compétence de la valve auriculo-ventriculaire unique(8). Par exemple, en présence d'une obstruction sévère de la voie d'éjection gauche (dans le cas d'une atrésie mitrale), la survie du nouveau-né repose sur le shunt droit-gauche via le canal artériel perméable pour maintenir le débit systémique. Pour cela le sang oxygéné et désoxygéné se mélange à l'intérieur des chambres atriales et ventriculaires pour ensuite être éjecté à travers la valve pulmonaire vers les artères pulmonaires d'une part et l'aorte d'autre part via le canal artériel persistant suivant un ratio qui dépend des résistances vasculaires respectives des deux circulations. En revanche, en cas d'obstruction critique de la voix d'éjection pulmonaire la vascularisation pulmonaire dépend toujours du canal artériel persistent mais par un shunt gauche droit ainsi les flux systémiques et pulmonaires sont intrinsèquement interdépendant avec un équilibre qui est régit par les résistances vasculaires de chaque circulation.

En cas d'obstruction du retour veineux pulmonaire, une hypertension pulmonaire sévère peut survenir. En présence d'une valve atrétique ou sévèrement sténosée, une communication non obstructive dans les deux afflux veineux et le ventricule unique nécessite une CIA non restrictive. Dans le cas d'une atrésie mitrale, une CIA restrictive est physiopathologiquement

similaire à une obstruction du retour veineux pulmonaire. Dans le cas contraire d'une atrésie tricuspide, l'effet physiopathologique d'une CIA restrictive est similaire à une obstruction veineuse systémique. Pour résumer, la physiologie optimale du cœur univentriculaire nécessite une bonne fonction ventriculaire, sans régurgitation de la valve AV, une CIA non restrictive et un flux sanguin systémique et pulmonaire bien équilibré.

1.4 Rappels sur la chirurgie de Fontan

Ainsi, les objectifs généraux de la palliation chirurgicale initiale s'intéresse à promouvoir un retour veineux pulmonaire et systémique sans obstruction ainsi qu'un flux sanguin pulmonaire contrôlé. Le schéma du traitement chirurgical dépend du type de cardiopathie sous-jacente. Nous allons schématiquement diviser les patients en deux groupes, ceux ayant une obstruction pulmonaire de ceux ayant une obstruction aortique.

Pour les patients ayant une obstruction pulmonaire sévère ou une atrésie, le schéma habituel comporte un shunt systémico-pulmonaire dit de Blalock-Taussig-Thomas consistant en l'anastomose d'un tube en Dacron entre l'artère sous clavière droite ou gauche et l'artère pulmonaire ipsilatéral (Figure 1)(9). Cette chirurgie va permettre l'apport de sang dans les artères pulmonaires dans le but non seulement d'alimenter la circulation pulmonaire mais aussi de faire croitre les artères pour préparer la deuxième étape. Celle-ci est réalisée vers l'âge de 6 mois par l'anastomose termino-latérale de la veine cave supérieure déconnectée de l'oreillette droite, à l'artère pulmonaire droite : il s'agit de l'anastomose bidirectionnelle de Glenn ou shunt cavopulmonaire supérieur(10) (Figure 2). Lors de cette étape, une chirurgie de plastie des APs peut être réalisée si nécessaire. Enfin, entre 18 mois et 4 ans, si les critères proposés pour la réalisation de la procédure de Fontan(11) sont respectés (Tableau 1), la dérivation cavopulmonaire totale est réalisée. Elle consiste en l'anastomose termino-latérale de la veine

cave inférieure à la face inférieure de l'artère pulmonaire droite. Il existe 2 techniques majeures, la première a été proposé par de Leval et al. en 1987 avec la réalisation d'un tunnel intra-atrial en conservant la paroi postérieure de l'oreillette et la suture d'un patch prothétique comme paroi antérieure du tunnel (Figure 3)(12). La seconde peut être réalisée sous le forme d'un tunnel extracardiaque avec un flux de la veine cave inférieure dirigé à l'artère pulmonaire via un conduit externe (Figure 4)(13). Pour aider le cœur à s'adapter à cette nouvelle physiologie dans les premiers mois, la création d'une fenestration entre le tube et l'oreillette unique est réalisée(14) (Figure 5). Lorsque l'hémodynamique est favorable et la fenestration devenue inutile, elle peut être fermée par des procédures interventionnelles(15).

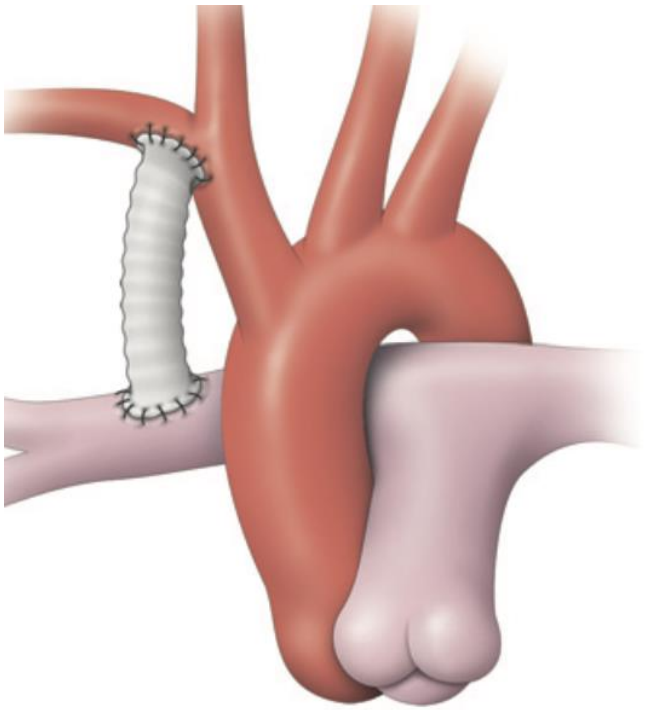


Figure 1: Anastomose de Blalock-Taussig-Thomas

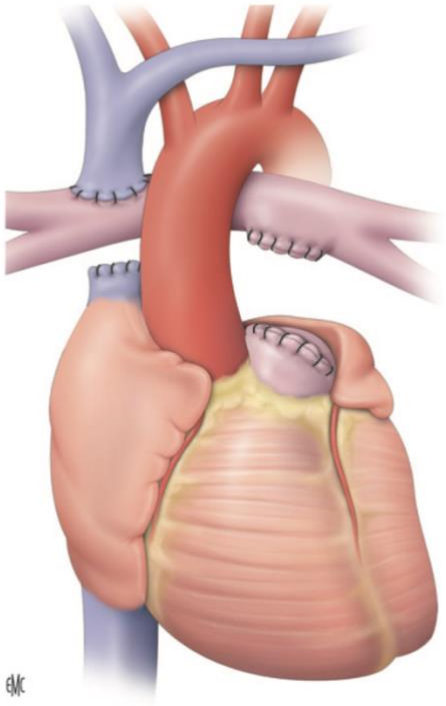


Figure 2: Shunt bidirectionnel de Glenn

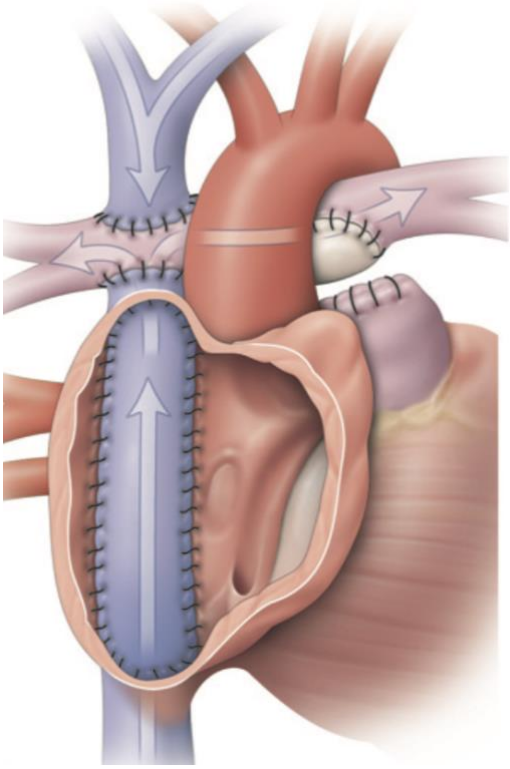


Figure 3: Tunnel intra atrial

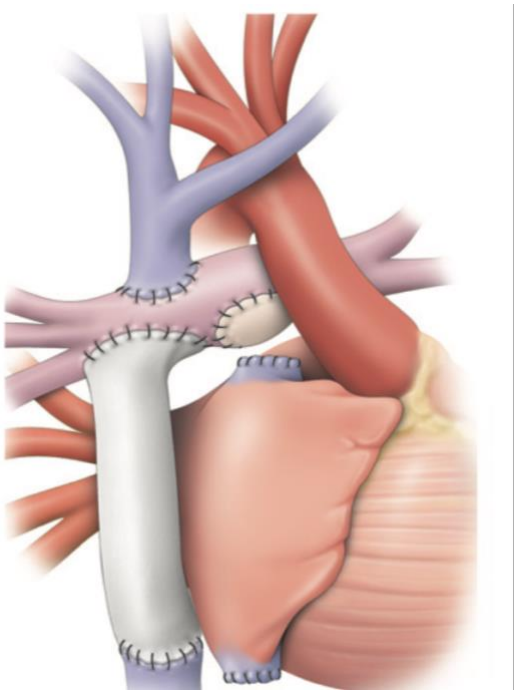


Figure 4: Tube extracardiaque

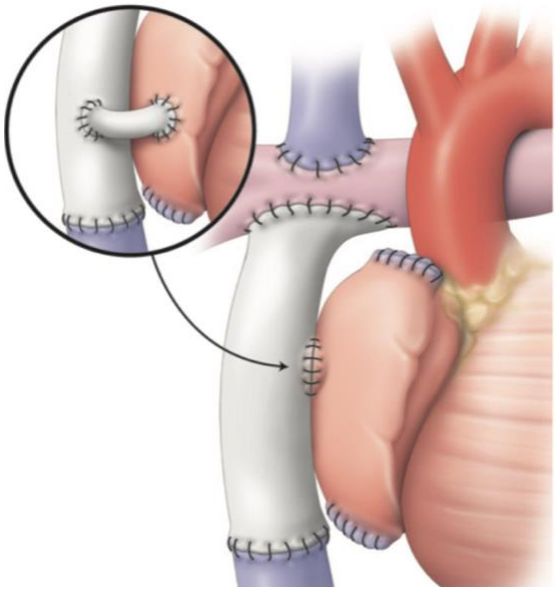


Figure 5: Fenestration du Fontan

Pour les patients ayant un cœur univentriculaire et une obstruction systémique, la forme la plus sévère est le syndrome d'hypoplasie du cœur gauche(16). Autrefois, les patients présentant ce syndrome n'avait aucune option thérapeutique et mourraient très tôt. Aujourd'hui, l'intervention de Norwood est proposée dans les 2 premières semaines de vie et consiste en une

transsection du tronc de l'artère pulmonaire dont la partie proximale est anastomosée à l'aorte ascendante, puis en la suture d'un patch d'élargissement de la crosse aortique (Figure 6). Pour maintenir un flux sanguin pulmonaire correct, deux possibilités existent, la première avec la réalisation d'un shunt de Blalock-Taussig-Thomas(17,18)(Figure 6), la seconde par la réalisation d'un shunt de Sano qui interpose un tube de Gore-Tex entre le ventricule unique et l'artère pulmonaire(19) (Figure 7). Cette intervention permet un retour veineux pulmonaire sans obstruction, un écoulement systémique du ventricule droit, et un apport sanguin pulmonaire temporaire pour permettre au réseau vasculaire pulmonaire de se développer. Des variantes hybrides ont été décrites avec un stent déployé dans le canal artériel associé à un cerclage des artères pulmonaires(20)(Figure 8). La deuxième étape du Norwood est réalisée avant 6 mois et consiste en un shunt bidirectionnel de Glenn ou hémi Fontan et la fermeture du shunt de Blalock ou du Sano(18,21). Entre 18 mois et 3 ans, la dérivation cavopulmonaire totale rejoint celle des patients souffrant d'obstruction pulmonaire.

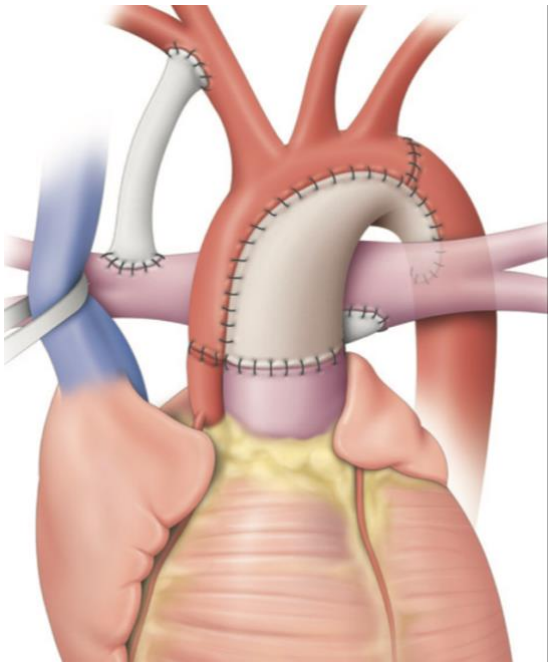


Figure 6: Chirurgie de Norwood avec Blalock-Taussig-Thomas

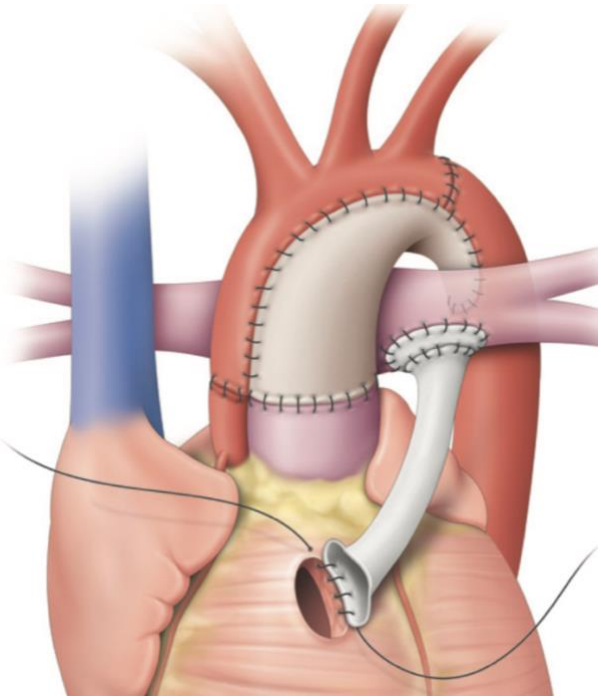


Figure 7: Chirurgie de Norwood avec shunt de Sano

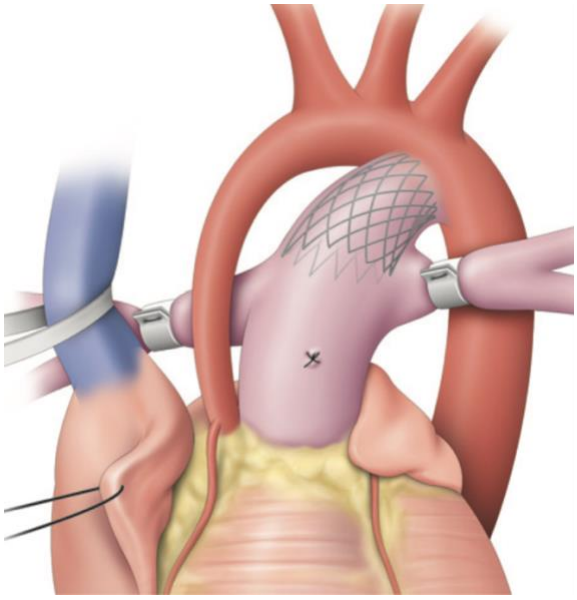


Figure 8: Technique hybride

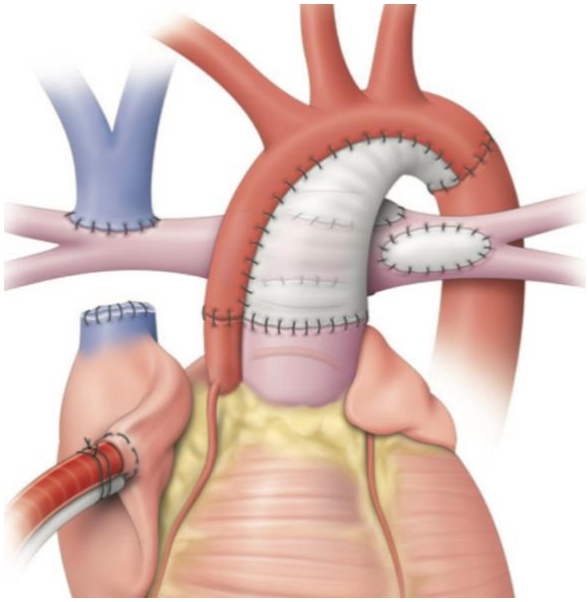


Figure 9: Intervention de Glenn après une chirurgie de Norwood

Tableau 2: Les 10 commandements de Choussat

Critères de Choussat(11)
1 Age supérieur à 4 ans
2 Rythme sinusal
3 Retours veineux systémiques normaux
4 Volume atrial droit normal
5 Pression artérielle pulmonaire moyenne inférieure à 15 mmHg
6 Résistances vasculaires pulmonaires inférieures à 4 unités Wood/m²
7 Rapport artère pulmonaire – Aorte supérieur à 0,75
8 Fraction d'éjection du ventricule gauche supérieur à 0,60
9 Valve mitrale compétente
10 Absence de distorsion des artères pulmonaires

1.5 Rappels sur les arythmies post Fontan

La chirurgie de Fontan est associé à différentes formes d'arythmie auriculaire dont la plus fréquente est la tachycardie de réentrée intra-auriculaire (IART) suivi de la tachycardie auriculaire focale non automatique (NAFAT) et de la fibrillation auriculaire (FA). De nombreuses autres arythmies auriculaires peuvent survenir comme la tachycardie jonctionnelle ou la tachycardie auriculaire focale automatique. Chez les patients avec une circulation de Fontan, le diagnostic d'une arythmie auriculaire peut s'avérer compliqué, c'est pourquoi une étude attentive et une recherche méticuleuse doit être réalisée même en l'absence de symptômes. Ceux-ci sont très variables et peuvent refléter une insuffisance circulatoire de la physiologie de Fontan ou une perte de synchronisation auriculo-ventriculaire. Chez des patients avec des tableaux clinique ambigu, la modification de la fréquence cardiaque de base peut faire suspecter une arythmie auriculaire. Dans tous les cas, la comparaison avec les ECG antérieurs doit être réalisée de façon systématique chez tous les malades même chez les patients asymptomatiques. Chez les patients avec une stimulation auriculaire ou ventriculaire la modification de stimulation peut être le signe d'une arythmie auriculaire.

La plupart des arythmies auriculaires ont pour point de départ le tissu cicatriciel et c'est pourquoi le type et la localisation des arythmies dépendent de la technique de la circulation de Fontan utilisée. Dans une étude récente, le taux d'incidence cumulée de la survenue de nouvelles arythmies auriculaires est d'au moins 25 % dans les 25 ans post-opératoire. Ceci correspond à une incidence de 1.2 pour 100 personnes année, ce qui est considérable(22). Le problème majeur de ces arythmies auriculaires est leur contribution de manière significative à la morbidité et à la mortalité, en plus d'être associées à des complications thromboemboliques et à l'insuffisance cardiaque(23–25).

Il est même retrouvé dans une étude récente sur la mortalité tardive que 52 % des patients décédé après une palliation de Fontan souffraient d'arythmie auriculaire(26). Elles peuvent être mal tolérées, en raison de la perfusion transpulmonaire passive qui dépend fortement de la pression télédiastole ventriculaire, qui augmente souvent dans le contexte d'une arythmie auriculaire ce qui compromet le débit cardiaque. Pour cette raison les arythmies doivent être prises en charge rapidement en privilégiant un contrôle du rythme cardiaque lorsque cela est possible(25). Pour éviter la formation de thromboses dans le circuit qui pourrait entraîner une aggravation catastrophique des résistances vasculaires pulmonaires, il est urgent de débuter une anticoagulation efficace le cas écheant(27).

Certains facteurs peuvent contribuer à la survenue d'arythmie auriculaire comme le dysfonctionnement du nœud sinusal, une dilatation auriculaire et les cicatrices chirurgicales auriculaires. En revanche, de nombreux autres facteurs ont besoin d'être explorées afin de les corriger, de les détecter et les traiter.

1.6 Références

1. Marelli AJ, Mackie AS, Ionescu-Ittu R, Rahme E, Pilote L. Congenital heart disease in the general population: Changing prevalence and age distribution. Circulation. 2007;115(2):163–72.

2. Daebritz SH. Update in Adult Congenital Cardiac Surgery. Pediatr Cardiol. 2007;28(September 2006):96–104.

3. Macmahon B, Mckeown T, Record RG. The incidence and life expectation of children with congenital heart disease. Br Hear J. 1953;(15):121–9.

4. Khairy P, Ionescu-ittu R, Ms C, Mackie AS, Abrahamowicz M, Pilote L, et al. Changing Mortality in Congenital Heart Disease. J Am Coll Cardiol. 2010;56(14):1149–57.

5. Warnes CA, Liberthson R, Danielson GK, Dore A, Harris L, Hoffman JI., et al. Task Force 1: the changing profile of congenital heart disease in adult life. J Am Coll Cardiol [Internet]. 2001 Apr;37(5):1170–5. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0735109701012724

6. Downing TE, Allen KY, Glatz AC, Rogers LS, Ravishankar C, Rychik J, et al. Long-term survival after the Fontan operation: Twenty years of experience at a single center. J Thorac Cardiovasc Surg. 2017 Jul;154(1):243-253.e2.

7. Schilling C, Dalziel K, Nunn R, Plessis K Du, Shi Y, Celermajer D, et al. The Fontan epidemic: Population projections from the Australia and New Zealand Fontan Registry. Int J Cardiol [Internet]. 2016; Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.05.035

8. Khairy P, Poirier N, Mercier LA. Univentricular heart. Circulation. 2007;115(6):800–12.

9. de Leval MR, McKay R, Jones M, Stark J, Macartney FJ. Modified Blalock-Taussig shunt. Use of subclavian artery orifice as flow regulator in prosthetic systemic-pulmonary artery shunts. J Thorac Cardiovasc Surg. 1981;81(1):112–9.

10. Glenn WWL. Superior Vena Cava—Pulmonary Artery Anastomosis. Ann Thorac Surg [Internet]. 1984;37(1):9–11. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/S0003-4975(10)60701-1

11. Choussat A, Fontan F, Besse P, Vallot F, Chauve A, Bricaud H, et al. Selection criteria for Fontan's procedure. Anderson RH, Shineb EA, Ed Paediatr Cardiol Edingburgh Churchill Livingstone. 1978;559–66.

12. De Leval MR, Kilner P, Gewillig M, Bull C. Total cavopulmonary connection: A logical alternative to atriopulmonary connection for complex Fontan operations. Experimental studies and early clinical experience. J Thorac Cardiovasc Surg [Internet]. 1988;96(5):682–95. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/S0022-5223(19)35174-8

13. Marcelletti C, Como A, Giannico S, Marino B. Inferior vena cava-pulmonary artery extracardiac conduit. J Thorac Cardiovasc Surg [Internet]. 1990;100(2):228–32. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/S0022-5223(19)35562-X

14. 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.

15. Goff DA, Blume ED, Gauvreau K, Mayer JE, Lock JE, Jenkins KJ. Clinical outcome of fenestrated Fontan patients after closure: The first 10 years. Circulation. 2000;102(17):2094–9.

16. Norwood WI. Hypoplastic left heart syndrome. Cardiol Clin. 1989;7:377–85.

17. Daebritz SH, Nollert GDA, Zurakowski D, Khalil PN, Lang P, Mayer JE, et al. Results of Norwood stage I operation: Comparison of hypoplastic left heart syndrome with other malformations. J Thorac Cardiovasc Surg. 1998;119(2):358–67.

18. Norwood WI, Jacobs ML. Fontan's procedure in two stages. Am J Surg. 1993;166(5):548–51.

19. Sano S, Ishino K, Kado H, Shiokawa Y. Outcome of Right Ventricle – to – Pulmonary Artery Shunt in First-Stage Palliation of Hypoplastic Left Heart Syndrome : A Multi-Institutional Study. Ann Thorac Surgerythoracic Surg. 2004;78:1951–8.

20. Akintuerk H, Michel-Behnke I, Valeske K, Mueller M, Thul J, Bauer J, et al. Stenting of the Arterial Duct and Banding of the Pulmonary Arteries: Basis for Combined

Norwood Stage I and II Repair in Hypoplastic Left Heart. Circulation. 2002;105:1099–103.

21. McGuirck SP, Griselli M, Stumper OF, Rumball EM, Miller P, Dhillon R, et al. Staged surgical management of hypoplastic left heart syndrome: a single institution 12 year experience. Heart. 2006;92:364–70.

22. Deshaies C, Hamilton R, Azadeh S, Trottier H, Poirier N, Aboulhosn J, et al. Thromboembolic Risk After Atriopulmonary, Lateral Tunnel, and Extracardiac Conduit Fontan Surgery. J Am Coll Cardiol. 2019;74(8):1071–81.

23. Giannakoulas G, Dimopoulos K, Yuksel S, Inuzuka R, Pijuan-domenech A, Hussain W, et al. Atrial tachyarrhythmias late after Fontan operation are related to increase in mortality and hospitalization. Int J Cardiol [Internet]. 2012;157(2):221–6. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2010.12.049

24. Khairy P, Fernandes SM, Mayer JE, Triedman JK, Walsh EP, Lock JE, et al. Long-term survival, modes of death, and predictors of mortality in patients with Fontan surgery. Circulation. 2008 Jan;117(1):85–92.

25. Khairy P, Van Hare G, Balaji S, Berul CI, Cecchin F, Cohen M, et al. PACES/HRS Expert Consensus Statement on the Recognition and Management of Arrhythmias in Adult Congenital Heart Disease. Hear Rhythm [Internet]. 2014; Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.hrthm.2014.05.009

26. Poh C, Hornung T, Celermajer DS, Radford DJ, Justo RN, Andrews D, et al. Modes of late mortality in patients with a Fontan circulation. Heart. 2020;1–5.

27. Stout KK, Daniels CJ, Aboulhosn JA, Bozkurt B, Broberg CS, Colman JM, et al. 2018 AHA/ACC Guideline for the Management of Adults With Congenital Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force

on Clinical Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol [Internet]. 2019;73(12):e81–192. Available from: https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.08.1029

Chapitre 2 Problématique Générale

On a vu dans le chapitre précédant que les patients palliés par une chirurgie de Fontan augmente de façon constante(1,2). Grâce aux progrès, instaurés il y a déjà quelques années, consacrés à améliorer les procédures chirurgicales et les suites post-opératoires de réanimation, la population de patients Fontan adulte opérée est en pleine croissance et va s'avérer être un véritable challenge médical en lien avec les complications spécifiques. En effet de nombreuses complications tardives peuvent survenir comme l'arythmie auriculaire, les réopérations, la dysfonction du ventricule unique et la difficulté à l'exercice physique en lien avec l'insuffisance cardiaque sous-jacente(3). La modification de la technique originale pensée par Francis Fontan en 1967(4) a permis d'apporter un gain très significatif en terme de mortalité(5). En revanche, la correction de cette malformation cardiaque congénitale ne permet pas la restauration d'une fonction cardiaque physiologique devant l'absence de croissance possible du ventricule absent ou non fonctionnel. De plus, cette chirurgie entraîne des séquelles importantes qui sont responsables en partie des complications citées. Parmi celles-ci, les arythmies sont bien connues pour être associées à un pronostic limité(6).

Grâce au progrès médicaux qui ont permis une baisse significative de la mortalité opératoire et postopératoire, la chirurgie de Fontan, initialement proposé au patient souffrant d'atrésie tricuspide(4), a été étendu à une plus large catégorie de patients avec une cardiopathie congénitale complexe pour lesquelles une réparation biventriculaire n'était pas possible(7,8). L'élargissement des indications a donné naissance à une population croissante de patients présentant un ventricule systémique de morphologie droite (uRV). Certaines études indiquent que les uRV Fontan sont associés à de plus mauvais résultats péri opératoire avec des besoins prolongés en médicaments inotropes ou ventilation mécanique(9), une hémodynamique post-opératoire sous optimale(10), une hospitalisation plus longue et à une mortalité post-opératoire

accrue(11). Ces complications peuvent être attribuées aux caractéristiques intrinsèques du ventricule droit qui est moins adapté à la génération de pression systémique(12). En revanche, peu d'études font état de résultats comparatifs cohérents après la période périopératoire chez des patients avec un Fontan droit versus gauche (uLV). La première partie de ce travail consiste donc à évaluer l'impact de l'anatomie dans la survenue d'événements cardiovasculaires indésirables à long terme tels que les arythmies atriales, les événements thromboemboliques, la transplantation cardiaque et la mortalité toutes causes confondues.

Une fois cette étude réalisée, nous nous concentrerons sur la population de uRV Fontan, afin de déterminer si un profil particulier de cardiopathie congénitale univentriculaire droite telle que les hypoplasies du coeur gauche (HLHS) sont plus enclins à la survenue d'événements cardiovasculaires postopératoire à long terme. En effet, le HLHS est la forme la plus fréquente des uRV et il représente 25 à 40 % des décès néonataux et constitue la première cause de mortalité cardiaque chez les nouveau-nés(13,14). Bien que la mortalité post-opératoire ait été exceptionnellement élevée dans les premières années de la palliation du HLHS(15), des estimations plus récentes indiquent qu'environ 70 % de ces patients atteignent l'âge adulte(16). Malgré la réduction de la mortalité opératoire et à long terme(17), une morbidité considérable persiste(18,19). En revanche, on ne sait toujours pas si le pronostic est uniforme parmi les patients atteints de uRV ou s'il diffère dans le sous-groupe des patients atteints de HLHS.

Une fois l'évaluation de la charge des complications des patients Fontan, il est tout à fait légitime de s'intéresser au levier pouvant jouer sur ses complications en les atténuant comme par exemple la fenestration du Fontan. Pour rappel, la fenestration est une communication calibrée entre le retour veineux systémique et l'oreillette unique(20). Il est maintenant admis que la fenestration entraine des bénéfices sur l'hémodynamique en augmentant le débit cardiaque et en diminuant la pression veineuse systémique(21,22). De plus, elle permet de diminuer les épanchements notamment pleuraux, se traduisant par une ablation plus rapides des

drains pleuraux et des durées de séjour raccourcies(23). En revanche, les risques à long terme de cette thérapeutiques restent mal définis. Les inconvénients comprennent un certain degrés de désaturation et une augmentation du risque thromboembolique qui est sujet à débat(24). Une de nos hypothèse était que la diminution de la pression atriale due à la fenestration jouant le rôle de « soupape » pourrait éviter la survenue d'arythmie auriculaire. Dans une autre étude, nous nous sommes penchés sur l'impact de la fenestration sur la survenue d'évènements cardiovasculaire y compris l'arythmie auriculaire, le risque thromboembolique, le décès et la transplantation cardiaque.

Enfin, comme précédemment énoncé, l'insuffisance cardiaque est une des complications fréquentes chez ces patients, reflétant probablement le stade ultime de la maladie. En effet, il s'agit de la cause principale de décès dans cette populations de congénitaux(25) avec une incidence variant de 26 à 42%(26,27). Contrairement aux patients avec une cardiopathie acquise, la prise en charge est plus « challenging » en raison de la cardiopathie sous-jacente, des interventions chirurgicales réalisées et du manque d'évidence du traitement médicamenteux de l'insuffisance cardiaque traditionnel(28). Le seul traitement de l'insuffisance cardiaque terminale reste la transplantation cardiaque orthotopique. Peu d'études se concentrent sur les résultats à long terme de la transplantation en fonction du type de réparation anatomique (univentriculaire versus biventriculaire) dans la population de congénitaux adultes. Dans la dernière étude, nous nous sommes donc intéréssés à ces résultats comparatifs de la transplantation cardiaque.

2.1 Références

1. Schilling C, Dalziel K, Nunn R, Plessis K Du, Shi Y, Celermajer D, et al. The Fontan epidemic: Population projections from the Australia and New Zealand Fontan Registry. Int J Cardiol [Internet]. 2016; Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.05.035

2. Marelli AJ, Mackie AS, Ionescu-Ittu R, Rahme E, Pilote L. Congenital heart disease in the general population: Changing prevalence and age distribution. Circulation. 2007;115(2):163–72.

3. 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(11):157–64.

4. Fontan F, Baudet E. Surgical repair of tricuspid atresia. Thorax. 1971;26(3):240–8.

5. Deshaies C, Hamilton R, Azadeh S, Trottier H, Poirier N, Aboulhosn J, et al. Thromboembolic Risk After Atriopulmonary, Lateral Tunnel, and Extracardiac Conduit Fontan Surgery. J Am Coll Cardiol. 2019;74(8):1071–81.

6. Alphonso N, Baghai M, Sundar P, Tulloh R, Austin C, Anderson D. Intermediate-term outcome following the fontan operation : a survival , functional and risk-factor analysis *. Eur J Cardio-thoracic Surg. 2005;28:529–35.

7. Gersony WM. Fontan Operation After 3 Decades What We Have Learned. Circulation. 2008;117:13–5.

8. Mondésert B, Marcotte F, Mongeon FP, Dore A, Mercier LA, Ibrahim R, et al. Fontan circulation: Success or failure? Can J Cardiol. 2013;29(7):811–20.

9. Nordmeyer S, Rohder M, Nordmeyer J, Miera O, Peters B, Cho M-Y, et al. Systemic right ventricular morphology in the early postoperative course after extracardiac Fontan

operation : is there still a need for special care ? Eur J Cardio-thoracic Surg. 2016;0:1–7.

10. Pollak U, Abarbanel I, Salem Y, Serraf AE, Mishaly D. Dominant Ventricular Morphology and Early Postoperative Course After the Fontan Procedure. World J Pediatr Congenit Hear Surg. 2022;13(3):346–52.

11. Mcguirk SP, Winlaw DS, Langley SM, Stumper OF, Giovanni JV De, Wright JG, et al. The impact of ventricular morphology on midterm outcome following completion total cavopulmonary connection. Eur J Cardio-thoracic Surg. 2003;24:37–46.

12. Ghelani SJ, Colan SD, Azcue N, Keenan EM, Harrild DM, Powell AJ, et al. Impact of Ventricular Morphology on Fiber Stress and Strain in Fontan Patients. Circ Cardiovasc Imaging. 2018;11(7):e006738.

13. Barron DJ, Kilby MD, Davies B, Wright JGC, Jones TJ, Brawn WJ. Hypoplastic left heart syndrome. Lancet [Internet]. 2009;374:551–64. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60563-8

14. Siffel C, Riehle-colarusso T, Oster ME, Correa A. Survival of Children With Hypoplastic Left Heart Syndrome. Pediatrics. 2015;136(4).

15. Scheurer MA, Salvin JW, Vida VL, Fynn-thompson F, Bacha EA, Pigula FA, et al. Survival and Clinical Course at Fontan After Stage One Palliation With Either a Modified Blalock-Taussig Shunt or a Right Ventricle to Pulmonary Artery Conduit. J Am Coll Cardiol. 2008;52(1):52–9.

16. Feinstein JA, Benson DW, Dubin AM, Cohen MS, Maxey DM, Mahle WT, et al. Hypoplastic Left Heart Syndrome Current Considerations and Expectations. J Am Coll Cardiol [Internet]. 2012;59(1):S1–42. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2011.09.022

17. D'udekem Y, Iyengar AJ, Galati JC, Forsdick V, Weintraub RG, Wheaton GR, et al.

Redefining expectations of long- Term survival after the fontan procedure twenty-five years of follow-up from the entire population of Australia and New Zealand. Circulation. 2014 Sep;130(11):S32–8.

18. Yimer MA, Tisma-dupanovic S, Malloy-Walton L, Connelly D, Noel-Macdonnell J, Brien JO, et al. Post-operative arrhythmias in patients with hypoplastic left heart syndrome and anatomic variants : incidence , type , and course. Cardiol Young. 2021;31:1412–8.

19. Wilson WM, Valente AM, Hickey EJ, Clift P, Burchill L, Emmanuel Y, et al. Outcomes of Patients With Hypoplastic Left Heart Syndrome Reaching Adulthood After Fontan Palliation: Multicenter Study. Circulation. 2018;137:978–81.

20. 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.

21. Bridges ND. Fenestration of the Fontan Baffle: Benefits and Complications. Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu. 1998;1(1):9–13.

22. Bouhout I, Ben-Ali W, Khalaf D, Raboisson MJ, Poirier N. Effect of Fenestration on Fontan Procedure Outcomes: A Meta-Analysis and Review. Ann Thorac Surg. 2020;109(5):1467–74.

23. Bridges ND, Mayer JE, Lock JE, Jonas RA, Hanley FL, Keane JF, et al. Effect of baffle fenestration on outcome of the modified fontan operation. Circulation. 1992;86(6):1762–9.

24. Daley M, Buratto E, King G, Grigg L, Iyengar A, Alphonso N, et al. Impact of Fontan Fenestration on Long-Term Outcomes: A Propensity Score–Matched Analysis. J Am Heart Assoc. 2022;11(11):1–8.

25. Lanz J, Brophy JM, Therrien J, Kaouache M, Guo L, Marelli AJ. Stroke in Adults With Congenital Heart Disease : Incidence , Cumulative Risk and Predictors. Circulation. 2017;

26. Diller GP, Kempny A, Alonso-Gonzalez R, Swan L, Uebing A, Li W, et al. Survival Prospects and Circumstances of Death in Contemporary Adult Congenital Heart Disease Patients under Follow-Up at a Large Tertiary Centre. Circulation. 2015;132(22):2118–25.

27. Cohen S, Liu A, Wang F, Guo L, Brophy JM, Abrahamowicz M, et al. Risk prediction models for heart failure admissions in adults with congenital heart disease. Int J Cardiol [Internet]. 2020;322:149–57. Available from: https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2020.08.039

28. Stout KK, Broberg CS, Book WM, Cecchin F, Chen JM, Dimopoulos K, et al. Chronic heart failure in congenital heart disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. Circulation. 2016;133:770–801.

Problématique Générale

Chapitre 3 Objectif et mise en place du travail de recherche

On a vu que les complications dans la population de patients univentriculaires opérés par la chirurgie de Fontan sont multiples (arythmies, thrombus, insuffisance cardiaque, décès). En revanche, de nombreuses questions demeurent et la recherche clinique essaye de mieux appréhender cette population de malade. L'objectif de ce travail n'est évidemment pas de répondre à toutes les questions en suspens, mais d'apporter des réponses sur une cohorte conséquente de patients suivis au long cours.

Un travail de recherche clinique s'est donc organisé pendant ma mobilité à l'Université de Montréal, au Québec, sur une base de données multicentrique Nord-Américaine de plus de 400 patients Fontan adultes suivi sur le long terme. Le sens de cette recherche est d'autant plus forte que les pionniers de cette technique chirurgicale sont bordelais avec les Professeurs Fontan et Baudet dont les apports scientifiques à cette spécialité sont innombrables et mondialement reconnus(1).

La première partie de ce travail porte sur les résultats observés sur une cohorte de patients ayant été opérés par la circulation de Fontan dans 12 centres Nord-Américain. De nombreuses réponses restent en suspens chez ces patients, notamment quel est l'impact de l'anatomie dans la survenue d'évènements tels que le décès, la transplantation cardiaque, la survenue d'évènement thromboembolique et d'arythmie ? Quel est l'impact du diagnostic initial sur la survenue d'évènements cardiovasculaires ? Quel est l'impact de la fenestration du Fontan dans l'incidence de ces évènements ?

Nous avons cherché à répondre à ces questions ; ainsi, nous avons pu évaluer le taux d'incidence cumulé d'évènements en comparant les patients ayant un uRV versus un uLV

Fontan. Dans un second temps, nous avons comparé la survenue de ces évènements en fonction du diagnostic initial dans le groupe des uRV Fontan. Enfin, nous avons évalué l'intérêt de la fenestration dans la prévention de ces risques.

La deuxième partie de ce travail a été réalisé en collaboration avec l'équipe de Marie Lannelongue et le Dr Sarah Cohen afin d'étudier les résultats de la transplantation cardiaque dans la population des Fontan. En effet, de nombreuses questions n'ont pas de réponses, par exemple, est ce que l'anatomie cardiaque du patient avant sa transplantation influe sur le résultat de celle-ci ? Et si oui, quels sont les facteurs qui influencent ces résultats ? Pour répondre à ces questions, une base de données multicentriques de 3 centres parisiens (Marie Lannelongue, la Pitié et l'Hôpital Européen Georges Pompidou) a été créés regroupant 149 patients dont 55 patients avec un cœur de morphologie univentriculaire. De nombreuses données cliniques ont été collectées afin de préciser les résultats de notre recherche. Nous avons donc évalué l'impact de l'anatomie (i.e. univentriculaire vs biventriculaire) sur les résultats de la transplantation cardiaque orthotopique et identifié les facteurs de gravité.

Ce travail de recherche a été permis grâce à une collaboration étroite avec différents experts et dans ces cas complexes, le caractère multidisciplinaire a vraiment ici tout son sens. Chaque acteur, chirurgien, cardiologue, réanimateur, a apporté une expertise spécifique et de qualité qui a permis d'évaluer en profondeur les questions posées. Cette collaboration nous a permis de créer un réseau de chercheurs internationaux et nous travaillons toujours ensemble, bien au-delà de cette thèse, à répondre aux questions que nous nous posons sur cette population et les cardiopathies congénitales en général.

Première partie

Chapitre 4 : Première partie, Cohorte de patients Fontan

4.1 Premier travail : Impact de l'anatomie sur la survenue d'événements cardiovasculaire dans une population adulte de Fontan

4.1.1 Introduction

La chirurgie de Fontan a été initialement réalisée pour traiter les patients souffrants d'atrésie tricuspide(1). Devant les résultats initiaux, elle a ensuite été étendue à une plus large catégorie de patients atteints de malformations cardiaques congénitales complexes, chez lesquels la réparation biventriculaire n'est pas réalisable(2,3). L'objectif principal de cette chirurgie demeure le même, et consiste à diriger le sang désoxygéné vers les artères pulmonaires sans nécessiter un ventricule sous-pulmonaire fonctionnel. L'élargissement des indications pour la chirurgie de Fontan a donné naissance à une population croissante de patients présentant des ventricules droits systémiques. Les différences intrinsèques de la morphologie ventriculaire rendent le cœur univentriculaire avec un ventricule droit systémique dominant (uRV) moins adapté à la génération de pressions systémiques à long terme qu'un ventricule gauche univentriculaire dominant (uLV)(4). Certaines études indiquent que le uRV Fontan est associé à de moins bons résultats périopératoires, à une prolongation des besoins en médicaments inotropes ou en ventilation mécanique(5), à une hémodynamique postopératoire suboptimale(6), à des hospitalisations plus longues et à une mortalité accrue(7). Néanmoins, il existe peu d'études rapportant les résultats comparatifs au-delà de la période périopératoire chez les patients avec uRV versus uLV, avec des résultats qui sont inconsistants ou peu clairs(8–12)

Les complications à long terme les plus fréquentes chez les patients ayant subi une chirurgie de Fontan comprennent les arythmies atriales, les événements thromboemboliques, l'insuffisance cardiaque nécessitant une transplantation cardiaque et le décès(13).

4.1.2 Méthodologie

Cette étude a été réalisé grâce à la base de données *The Anticoagulation Therapy In Congénital heart disease* (TACTIC) qui est une base de données rétrospective Nord-Américaine (3 centres Canadien et 9 Américain). Les patients inclus dans cette étude présentaient une physiologie à ventricule unique, nés en 2011 ou avant, ayant subi une chirurgie de Fontan avec connexion cavopulmonaire totale, ayant survécu à cette chirurgie initiale et étant suivi dans le même établissement qui a réalisé la procédure de Fontan. La définition de la morphologie droite ou gauche du Fontan correspond au ventricule unique soutenant la circulation systémique.

L'objectif principal est composite, comprenant une arythmie atriale soutenue, un événement thromboembolique, une transplantation cardiaque ou un décès toute cause pendant le suivi. Les complications thromboemboliques comprenaient des événements systémiques et veineux et la caractérisation de ces événements s'étaient appuyées sur des définitions admises dans la communauté médicale(14–18). Tous les composants du résultat principal ont été jugés indépendamment par un comité de médecins à l'aveugle, composé de 4 membres. Chaque incohérence été examiné de façon approfondie au cas par cas et un comité se réunissait pour parvenir à un consensus finale. Le taux d'erreur observé dans cette base de données était de 0,02% ce qui était bien inférieur à la limite acceptable fixé à priori à moins de 0,5%.

4.1.3 Résultats

Cette étude a inclus 384 patients dont 41,7 % de femmes avec un âge médian à la chirurgie de 3,3 ans. Parmi eux 171 (44.5%) avait une morphologie de ventricule unique droit et 213 (55.5%) une morphologie de ventricule unique gauche. Les principales formes de malformation cardiaque congénitale était le syndrome d'hypoplasie du cœur gauche (HLHS) pour les uRV et l'atrésie tricuspide pour les uLV. Durant le suivi moyen de 10,6 ans, la survenue d'événements cardio-vasculaires (arythmie atriale, événement thromboembolique, transplantation cardiaque ou décès) était plus fréquent chez les patients avec uRV (3,7 cas par 100 personnes-années) par rapport à ce avec uLV (1,7 cas par 100 années-personnes), p<0,001. Après 10, 15 et 20 ans, les taux cumulés étaient respectivement de 30,8 %, 41,9 % et 48,5 % pour les patients avec uRV, contre 12,3 %, 17,4 % et 31,2 % pour ceux avec uLV. Tous les composants du critère composite principal retrouvait une incidence plus élevée chez les uRV Fontan par rapport au uLV.

L'analyse multivariée retrouvait que la morphologie droite du ventricule unique été indépendamment associée à la survenue d'événements cardiovasculaires composite avec un hazard ratio (HR) à 2,17 (1.45, 3.45) p<0.001 et la survenue d'arythmie atriale avec un HR à 2,17 (1.20, 4.00) p=0.010. En revanche, les événements thromboembolique ne sont pas ressortis comme significatif bien que plus élevé dans le groupe des uRV Fontan avec un HR à 1,64 (0.86, 3.16) p=0.131.

En résumé, les patients avec un uRV Fontan ont un pronostic moins favorable que ceux avec un uLV Fontan, avec des taux plus élevés d'événements indésirables cardiovasculaires, y compris des arythmies atriales, des événements thromboemboliques, et un risque accru de transplantation cardiaque ou de décès.

4.1.4 Discussion/ Perspectives

Cette étude apporte des éclairages importants sur les différences de pronostic cardiovasculaire entre les patients ayant une morphologie univentriculaire droite (uRV) et gauche (uLV) après une opération de Fontan. En effet, il s'agit de la première étude montrant dans les résultats que les patients présentant un uRV Fontan ont un risque significativement plus élevé de développer des complications à long terme, notamment des arythmies atriales, un insuffisance cardiaque, et une mortalité plus élevée. Cette distinction met en évidence l'impact de la morphologie ventriculaire sur le pronostic clinique et souligne la nécessité d'une prise en charge plus attentive des patients uRV Fontan. En particulier, ces patients semblent plus vulnérables aux troubles du rythme cardiaque, une caractéristique qui peut compromettre leur qualité de vie et nécessiter des interventions spécifiques, telles que la surveillance rythmique régulière et le recours éventuel à des thérapies antiarythmiques médicamenteuses et/ou d'ablation percutanée. Bien que non significatif, une attention particulière doit être apportée aux évennements thromboemboliques et relance le débat de l'anticoagulation optimale dans cette population.

Les perspectives ouvertes par cette étude sont multiples. D'abord, ces résultats appellent à une personnalisation du suivi clinique des patients Fontan, en tenant compte de leur morphologie univentriculaire. En effet, devant le taux important d'incidence cumulée d'arythmie atriale dans cette population (environ 25%), un suivi systématique au moins annuelle incluant l'analyse du rythme cardiaque par un électrocardiogramme (ECG) complété par un holter ECG si nécessaire doit être réalisé afin de diagnostiquer sans retard cette complication. Les troubles du rythme peuvent impacter l'hémodynamique du patient mais aussi la survenue d'évènements thromboemboliques. De plus, les arythmies sont connues pour mettre en péril la physiologie parfois instable de la circulation de Fontan, renforçant la nécessité de surveillance et de détection de ces troubles. De plus, les risques accrus de transplantation cardiaque chez les patients uRV, identifiés dans l'étude, soulignent la nécessité de mettre en place des dispositifs de suivi renforcés,

pour mieux anticiper les éventuels besoins en transplantation et éviter une dégradation progressive de leur état cardiaque.

Il est également crucial de poursuivre les recherches sur les mécanismes physiopathologiques qui sous-tendent ces différences entre les morphologies univentriculaires. Comprendre les bases moléculaires et fonctionnelles de ces disparités pourrait ouvrir la voie à des traitements plus ciblés et à des interventions précoces plus efficaces. En effet, des études anatomopathologique pourrait nous mettre sur la piste de certaines différences impactant la survenue de ces complications. Enfin, bien que cette étude fournisse des informations précieuses, une validation sur un échantillon plus large et dans des contextes géographiques variés serait nécessaire pour confirmer ces résultats et affiner les recommandations cliniques.

4.1.5 Conclusion

L'étude réalisée à partir de cette cohorte multicentrique Nord-Américaine de patients Fontan, a permis de mettre en évidence l'impact de l'anatomie dans la survenue d'évènements cardiovasculaires. En effet, les patients avec une morphologie de ventricule unique droit par rapport aux patients avec une morphologie de ventricule unique gauche ont été associés à un risque plus de deux fois plus élevé d'événements cardiovasculaires indésirables, y compris des arythmies atriales, une transplantation cardiaque et la mortalité toutes causes confondues. Ces résultats devraient sensibiliser à la prévalence de ces complications et à la nécessité de mener d'autres études pour identifier des stratégies permettant de réduire les risques chez les patients avec uRV. De plus, elle insiste sur l'importance d'un suivi individualisé, où les caractéristiques morphologiques du patient influencent non seulement la gestion des risques cardiovasculaires, mais aussi la qualité de

vie et la durée de survie. Les futures recherches devront explorer plus en profondeur les traitements adaptés à ces sous-groupes de patients pour améliorer leur pronostic à long terme.

4.1.6 Références

1. Fontan F, Baudet E. Surgical repair of tricuspid atresia. Thorax. 1971;26(3):240–8.
2. Gersony WM. Fontan Operation After 3 Decades What We Have Learned. Circulation. 2008;117:13–5.
3. Mondésert B, Marcotte F, Mongeon FP, Dore A, Mercier LA, Ibrahim R, et al. Fontan circulation: Success or failure? Can J Cardiol. 2013;29(7):811–20.
4. Ghelani SJ, Colan SD, Azcue N, Keenan EM, Harrild DM, Powell AJ, et al. Impact of Ventricular Morphology on Fiber Stress and Strain in Fontan Patients. Circ Cardiovasc Imaging. 2018;11(7):e006738.
5. Nordmeyer S, Rohder M, Nordmeyer J, Miera O, Peters B, Cho M-Y, et al. Systemic right ventricular morphology in the early postoperative course after extracardiac Fontan operation : is there still a need for special care ? Eur J Cardio-thoracic Surg. 2016;0:1–7.
6. Pollak U, Abarbanel I, Salem Y, Serraf AE, Mishaly D. Dominant Ventricular Morphology and Early Postoperative Course After the Fontan Procedure. World J Pediatr Congenit Hear Surg. 2022;13(3):346–52.
7. Mcguirk SP, Winlaw DS, Langley SM, Stumper OF, Giovanni JV De, Wright JG, et al. The impact of ventricular morphology on midterm outcome following completion total cavopulmonary connection. Eur J Cardio-thoracic Surg. 2003;24:37–46.
8. Moon J, Shen L, Likosky DS, Sood V, Hobbs RD, Sassalos P, et al. Relationship of Ventricular Morphology and Atrioventricular Valve Function to Long-Term Outcomes

Following Fontan Procedures. J Am Coll Cardiol. 2020;76(4):419–31.

9. Khairy P, Poirier N, Mercier LA. Univentricular heart. Circulation. 2007;115(6):800–12.

10. Tweddell JS, Nersesian M, Mussatto KA, Nugent M, Simpson P, Mitchell ME, et al. Fontan Palliation in the Modern Era : Factors Impacting Mortality and Morbidity. Ann Thorac Surg [Internet]. 2009;88(4):1291–9. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.athoracsur.2009.05.076

11. Gentles TL, Mayer J, Gauvreau K, Newburger JW, Lock JE, Kupferschmid JP, et al. Fontan operation in five hundred consecutive patients: Factors influencing early and late outcome. J Thorac Cardiovasc Surg. 1997;114(3):376–91.

12. Julsrud PR, Weigel TJ, Son JA Van, Edwards WD, Mair DD, Driscoll DJ, et al. Influence of Ventricular Morphology on Outcome After the Fontan Procedure. Am J Cardiol. 2000;86:319–23.

13. Deshaies C, Hamilton R, Azadeh S, Trottier H, Poirier N, Aboulhosn J, et al. Thromboembolic Risk After Atriopulmonary, Lateral Tunnel, and Extracardiac Conduit Fontan Surgery. J Am Coll Cardiol. 2019;74(8):1071–81.

14. Khairy P, Landzberg MJ, Gatzoulis MA, Mercier L, Fernandes SM, Côté J, et al. Transvenous Pacing Leads and Systemic Thromboemboli in A Multicenter Study. Circulation. 2006;113(20):2391–7.

15. Khairy P, Aboulhosn J, Broberg CS, Cohen S, Dore A, Fernandes SM, et al. Thromboprophylaxis for atrial arrhythmias in congenital heart disease: A multicenter study. Int J Cardiol. 2016;223:729–35.

16. Labombarda F, Hamilton R, Shohoudi A, Aboulhosn J, Broberg C, Chaix MA, et al. Increasing Prevalence of Atrial Fibrillation and Permanent Atrial Arrhythmias in Congenital Heart Disease. J Am Coll Cardiol. 2017;70(7):857–65.

17. Albers GW, Caplan LR, Easton JD, Fayad PB, Mohr JP, Saver JL, et al. Transient ischemic attack - Proposal for a new definition. N Engl J Med. 2002;347(21):1713–6.

18. Rooke T, Hirsch A, Misra S, Sidawy AN, Beckman JA, Findeiss LK, et al. 2011 ACCF / AHA Focused Update of the Guideline for the Management of Patients With Peripheral Artery Disease (Updating the 2005 Guideline). J Am Coll Cardiol [Internet]. 2011;58(19):2020–45. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2011.08.023

JACC: ADVANCES VOL. 3, NO. 4, 2024
© 2024 THE AUTHORS. PUBLISHED BY ELSEVIER ON BEHALF OF THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY FOUNDATION. THIS IS AN OPEN ACCESS ARTICLE UNDER THE CC BY-NC-ND LICENSE (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

ORIGINAL RESEARCH

CONGENITAL HEART DISEASE

Cardiovascular Outcomes in Fontan Patients With Right vs Left Univentricular Morphology

A Multicenter Study

Nabil Dib, MD,[a] Marie-A. Chaix, MD, PhD,[a] Michelle Samuel, MPH, PhD,[a] Sewanou Hermann Honfo, PhD,[a] Robert M. Hamilton, MD,[b] Jamil Aboulhosn, MD,[c] Craig S. Broberg, MD,[d] Scott Cohen, MD,[e] Stephen Cook, MD,[f] Annie Dore, MD,[a] Susan M. Jameson, LPD, PA-C,[g] Anne Fournier, MD,[h] Reda Ibrahim, MD,[a] Joseph Kay, MD,[i] François-Pierre Mongeon, MD, SM,[a] Alexander R. Opotowsky, MD, MMSc,[j] Ali Zaidi, MD,[k] Nancy Poirier, MD,[a] Paul Khairy, MD, PhD[a]

ABSTRACT

BACKGROUND There is a paucity of data on long-term outcomes after Fontan palliation in patients with a dominant morphological univentricular right (uRV) vs left (uLV) ventricle.

OBJECTIVES The purpose of this study was to compare the incidence of atrial arrhythmias, thromboembolic events, cardiac transplantation, and death following Fontan palliation in patients with uRV vs uLV.

METHODS The Alliance for Adult Research in Congenital Cardiology conducted a multicenter retrospective cohort study on patients with total cavopulmonary connection Fontan palliation across 12 centers in North America. All components of the composite outcome, that is, atrial arrhythmias, thromboembolic events, cardiac transplantation, and death, were reviewed and classified by a blinded adjudicating committee. Time-to-event analyses were performed that accounted for competing risks.

RESULTS A total of 384 patients were followed for 10.5 ± 5.9 years. The composite outcome occurred in 3.7 vs 1.7 cases per 100 person-years for uRV (N = 171) vs uLV (N = 213), respectively ($P < 0.001$). In multivariable analyses, uRV conferred a >2-fold higher risk of the composite outcome (HR: 2.17, 95% CI: 1.45-3.45, $P < 0.001$). In secondary analyses of components of the primary outcome, uRV was significantly associated with a greater risk of cardiac transplantation or death (HR: 9.09, 95% CI: 2.17-38.46, $P < 0.001$) and atrial arrhythmias (HR: 2.17, 95% CI: 1.20-4.00, $P = 0.010$) but not thromboembolic events (HR: 1.64, 95% CI: 0.86-3.16, $P = 0.131$).

CONCLUSIONS Fontan patients with uRV vs uLV morphology have a higher incidence of adverse cardiovascular events, including atrial arrhythmia, cardiac transplantation, and all-cause mortality. (JACC Adv 2024;3:100871) © 2024 The Authors. Published by Elsevier on behalf of the American College of Cardiology Foundation. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

From the [a]Montreal Heart Institute, Université de Montréal, Quebec, Canada; [b]The Hospital for Sick Children, University of Toronto, Toronto, Canada; [c]Ahmanson/UCLA Adult Congenital Heart Program, University of California, Los Angeles, USA; [d]Knight Cardiovascular Institute, Oregon Health and Science University, Portland, USA; [e]The Wisconsin Adult Congenital Heart (WAtCH) Program, Medical College of Wisconsin, Milwaukee, USA; [f]The Philadelphia Adult Congenital Heart Center, Children's Hospital of Pittsburgh, Pittsburgh, USA; [g]Adult Congenital Heart Program, Stanford University, Palo Alto, USA; [h]Hôpital Sainte-Justine, Université de Montréal, Montreal, Canada; [i]Division of Cardiology, University of Colorado Denver, Aurora, USA; [j]Boston Adult Congenital Heart Service, Boston Children's Hospital and Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, USA; and the [k]Nationwide Children's Hospital, Ohio State University, Columbus, USA.

ISSN 2772-963X https://doi.org/10.1016/j.jacadv.2024.100871

ABBREVIATIONS AND ACRONYMS

AV = atrioventricular

CI = confidence interval

HLHS = hypoplastic left heart syndrome

HR = hazard ratio

IART = intra-atrial re-entrant tachycardia

uRV = morphological univentricular right ventricle

uLV = morphological univentricular left ventricle

TACTIC = The AntiCoagulation Therapy In Congenital heart disease study

Fontan surgery was originally performed to address tricuspid atresia[1] and has subsequently been extended to a broad category of patients with complex congenital heart disease in whom biventricular repair is not feasible.[2,3] The primary objective is to direct deoxygenated blood into the pulmonary arteries without the need for a functional sub-pulmonary ventricle. Expanding indications for Fontan surgery have given rise to a growing population of patients with systemic morphological right ventricles. Intrinsic differences in ventricular morphology render the univentricular heart with a dominant systemic right ventricle (uRV) less adapted to generating long-term systemic pressures than a dominant univentricular left ventricle (uLV).[4] Some studies indicate that the uRV is associated with worse perioperative outcomes, prolonged requirements for inotropic drugs or mechanical ventilation,[5] suboptimal postoperative hemodynamics,[6] longer hospitalizations, and increased mortality.[7] Nevertheless, there is a paucity of studies reporting comparative outcomes beyond the perioperative period in patients with uRV vs uLV with results that are inconsistent or unclear.[7-14]

Common longer-term complications in patients with Fontan surgery include atrial arrhythmias, thromboembolic events, Fontan circulatory failure requiring transplantation, and death.[15] The Alliance for Adult Research in Congenital Cardiology sought to quantify and compare these adverse cardiovascular events, along with individual components of this composite outcome, among Fontan patients with uRV vs uLV in a North American multicenter retrospective cohort study.

MATERIALS AND METHODS

STUDY DESIGN AND PATIENT POPULATION. Details of TACTIC (The AntiCoagulation Therapy In Congenital Heart Disease) study have previously been described.[15,16] In brief, TACTIC is a North American (3 Canadian and 9 American centers) multicenter retrospective cohort study conducted by the Alliance for Adult Research in Congenital Cardiology of patients with heterogenous forms of congenital heart disease.[16,17] Data were collected over a 26-month period ending in March 2016. The current TACTIC substudy was limited to patients with single ventricle physiology who were born in 2011 or earlier, underwent total cavopulmonary connection Fontan surgery, survived their index surgery, and were followed at the same institution that performed the procedure.

DATA COLLECTION. Data were retrospectively collected from medical and surgical records by the 12 participating centers. Time 0 was defined as the time of Fontan completion. Baseline characteristics were captured at the time of Fontan completion and included age, sex, dominant morphological type of single ventricle, prior surgical- and catheter-based interventions, preoperative heart failure, pulmonary hypertension, and comorbidities including respiratory, renal, hepatic, and endocrine conditions. Classification of the univentricular heart was based on a previously described taxonomy system in which the terms left and right do not imply sidedness or position but, rather, refer to the morphological pattern of the predominant ventricle regardless of whether or not a second ventricular chamber is present.[18] Preoperative heart failure was defined as chronic diuretic use or as NYHA functional class III or IV symptoms, independent of medical therapy. Diagnosis of pulmonary arterial hypertension was made in accordance with clinical guidelines available at the time of enrollment.[19]

OUTCOMES. The primary outcome is a composite metric consisting of a sustained atrial arrhythmia, thromboembolic event, cardiac transplantation, or all-cause death occurring after the index hospitalization. Atrial arrhythmias required documentation of an atrial rate ≥100 beats/min for ≥30 seconds by electrocardiograms or rhythm strips. If well-formed P waves were distinguishable electrocardiographically and separated by an isoelectric interval, or if an electrophysiology study identified a point source with radial spread of activation, the tachycardia was classified as focal atrial tachycardia.[20] Otherwise, a diagnosis of intra-atrial re-entrant tachycardia (IART) was retained, which incorporates all types of typical and atypical atrial flutter.[20] Atrial fibrillation was characterized by the absence of uniform P waves, with fibrillatory waves varying in amplitude, contour, and timing.[21]

Thromboembolic complications included both systemic and venous events. Systemic

The authors attest they are in compliance with human studies committees and animal welfare regulations of the authors' institutions and Food and Drug Administration guidelines, including patient consent where appropriate. For more information, visit the Author Center.

Manuscript received September 22, 2023; revised manuscript received November 27, 2023, accepted January 2, 2024.

thromboemboli were classified as cardiac, neurological, peripheral arterial, renal, or mesenteric.[16,17,22,23] Systemic cardiac thromboemboli included thrombus within native cardiac chambers in the systemic circulation (ie, pulmonary venous atrium or ventricle) and coronary embolism. Neurological events comprised transient ischemic attacks and strokes. Transient ischemic attacks were characterized by sudden focal deficits lasting <24 hours without any visible signs of infarction on imaging. Strokes were defined as deficits that lasted 24 hours or longer, with or without confirmatory imaging, or that persisted <24 hours but were associated with positive imaging or an invasive treatment strategy.[24] Diagnosis of peripheral arterial complications was based on the 6 cardinal signs of acute limb ischemia: pain, pallor, paralysis, pulse deficit, paresthesia, and poikilothermia.[25] The diagnosis of renal and mesenteric events necessitated confirmation through imaging techniques. Venous thromboemboli were further characterized into cardiac, peripheral venous, and pulmonary events.[16,17] Thrombus within the Fontan pathway was considered a venous cardiac event. These events were detected and described by various imaging techniques, including echocardiography, magnetic resonance imaging, computed tomography, and angiography. For the diagnoses of deep venous thromboses and pulmonary emboli, appropriate confirmatory imaging studies were mandated.

ADJUDICATION. All components of the primary outcome, that is, atrial arrhythmias, thromboembolic events, cardiac transplantations, and deaths, were independently adjudicated by a blinded committee consisting of 4 physicians. Any inconsistencies were thoroughly reviewed against the case report forms and all other necessary documents, as required by the protocol. Committee discussions were held to arrive at a final adjudication. The Montreal Health Innovations Coordinating Center was responsible for monitoring the process of data collection, integration, and entry and also conducted regular quality assurance checks. The observed error rate of 0.02% before the database lock was much lower than the acceptable limit defined a priori at <0.5%. The study protocol received approval from the ethics committee at every participating institution, with a waiver of informed consent. The research followed the principles set forth by the Declaration of Helsinki and the International Council of Harmonization Tripartite Guidelines for Good Clinical Practice.

STATISTICAL ANALYSIS. Continuous variables were expressed as median (IQR) or mean ± SD, as appropriate. Categorical variables were presented as frequencies and percentages. Continuous baseline characteristics of the 2 Fontan groups (ie, uRV vs uLV) were compared using analyses of variance or Wilcoxon rank sum tests, depending on whether or not they were normally distributed. Comparisons of categorical variables were performed using chi-square or Fisher exact tests, as appropriate.

TABLE 1 Predominant Type of Congenital Heart Disease

	All (N = 384)	uRV (n = 171)	uLV (n = 213)
Hypoplastic left heart syndrome	76 (19.8)	76 (44.4)	-
Tricuspid atresia	62 (16.1)	-	62 (29.1)
Double inlet left ventricle	34 (8.9)	-	34 (16.0)
Double outlet right ventricle/mitral atresia	61 (15.9)	61 (35.7)	
Pulmonary atresia with intact ventricular septum	51 (13.3)	-	51 (23.9)
Unbalanced atrioventricular septal defect	23 (6.0)	9 (5.3)	14 (6.6)
Other	77 (20.1)	25 (14.6)	52 (24.4)

Values are n (%).
uLV = univentricular heart of left ventricular morphology; uRV = univentricular heart of right ventricular morphology.

The list of potential independent variables considered in regression models was based on subject-specific knowledge and events-per-variable considerations. Univariable and multivariable Cox regression models were used to assess the composite primary outcome, along with its components. Cardiac transplantation was combined with death into a single outcome. Diagnostic testing was performed to verify modeling assumptions, including the proportionality of hazards (test of independence between Schoenfeld residuals and time), linearity of continuous predictors (Martingale residuals plot), and detection of influential observations (index plots of *dfbetas*). Assumptions were met for the primary analysis and all secondary analyses, except for the model with cardiac transplantation or death as the dependent variable and uRV vs uLV as the independent variable. This was addressed by detecting and removing influential observations and refitting the Cox model, which subsequently met all assumptions. For analyses in which atrial arrhythmias and thromboembolic events were the dependent variables, cardiac transplants and deaths were modeled as competing risks.

The impact of study site on outcomes was assessed in 2 ways, that is, by adding site as a cluster term and by including a variance component in random site effect models. No significant site effect was detected using either approach. After pruning to identify redundant covariates, mediators, and colliders, retained variables associated with P values <0.2 in univariable analyses were included in multivariable

TABLE 2 Baseline Characteristics

	All (N = 384)	uRV (n = 171)	uLV (n = 213)	P Value
Clinical characteristics				
Age at Fontan completion, y	3.3 (2.2-5.6)	3.0 (2.1-4.6)	3.7 (2.5-5.8)	0.068
Female	160 (41.7)	73 (42.7)	87 (40.9)	0.755
Oxygen saturation post-Fontan, %	88.9 ± 7.1	87.3 ± 8.7	90.0 ± 5.6	0.006
Preoperative comorbidities				
Congestive heart failure	10 (2.6)	3 (1.8)	7 (3.3)	0.349
Pulmonary arterial hypertension	2 (0.5)	1 (0.6)	1 (0.5)	0.876
Chronic lung disease	1 (0.3)	1 (0.6)	0 (0.0)	0.445
Thyroid disorder	2 (0.5)	1 (0.6)	1 (0.5)	0.876
Surgical history				
Systemic-pulmonary shunt[a]	168 (43.8)	63 (36.8)	105 (49.3)	0.017
Blalock Taussig shunt	165 (43.0)	61 (35.7)	104 (48.8)	0.013
Waterston	5 (1.3)	4 (2.3)	1 (0.5)	0.108
Norwood procedure	109 (28.4)	85 (49.7)	24 (11.3)	<0.001
Pulmonary artery banding	50 (13.0)	15 (8.8)	35 (16.4)	0.032
Superior cavopulmonary anastomosis[a]	330 (85.9)	148 (88.6)	182 (85.5)	0.770
Bidirectional Glenn	294 (76.6)	130 (76.0)	164 (77.0)	0.823
Hemi-Fontan	41 (10.7)	21 (12.3)	20 (9.4)	0.407
No prior staging procedure	19 (5.0)	9 (5.3)	10 (4.7)	0.799
Surgical Fontan fenestration	266 (69.3)	131 (76.6)	135 (63.4)	0.005
Fontan types				
Intracardiac lateral tunnel	201 (52.3)	97 (56.7)	104 (48.8)	0.123
Extracardiac conduit	183 (47.7)	74 (43.3)	109 (51.2)	0.123

Values are n (%). [a]Subcategories of systemic-pulmonary shunt and superior cavopulmonary anastomosis are not mutually exclusive.

uLV = univentricular heart of left ventricular morphology; uRV = univentricular heart of right ventricular morphology.

TABLE 3 Adjudicated Adverse Cardiovascular Events

	All (N = 384)	uRV (n = 171)	uLV (n = 213)	P Value
Death or cardiac transplantation	15 (3.9)	13 (7.6)	2 (0.9)	<0.001
Death	7 (1.8)	7 (4.4)	0 (0.0)	0.002
Transplantation	8 (2.1)	6 (3.5)	2 (0.9)	0.061
Atrial arrhythmias	42 (10.9)	25 (14.6)	17 (8.0)	0.020
Atrial fibrillation	6 (1.5)	5 (2.9)	1 (0.5)	
Focal atrial tachycardia	12 (3.0)	6 (3.5)	6 (2.8)	
Intra-atrial re-entrant tachycardia	24 (5.9)	14 (8.2)	10 (4.7)	
Thromboembolic events	32 (8.3)	18 (10.5)	14 (6.6)	0.221
Systemic	21 (5.5)	12 (7.0)	9 (4.2)	0.696
Neurologic	9 (2.3)	4 (2.3)	5 (2.4)	
Cardiac systemic circulation	6 (1.6)	4 (2.3)	2 (0.9)	
Renal	3 (0.8)	2 (1.2)	1 (0.5)	
Peripheral	3 (0.8)	2 (1.2)	1 (0.5)	
Fontan pathway/pulmonary arterial	11 (2.9)	6 (3.5)	5 (2.4)	0.335
Fontan pathway	10 (2.6)	5 (2.9)	5 (2.4)	
Pulmonary arterial circulation	1 (0.3)	1 (0.6)	0 (0.0)	
Follow-up duration, y	10.6 ± 5.9	10.2 ± 5.7	10.9 ± 6.0	0.239
Age at last follow-up, y	15.5 ± 8.0	14.6 ± 7.7	16.2 ± 8.2	0.049

Values are n (%).

uLV = univentricular heart of left ventricular morphology; uRV = univentricular heart of right ventricular morphology.

backward selection models with forced retention of the main independent variable, that is, uRV vs uLV morphology. Cumulative incidence function curves were generated from these analyses. Two-sided *P* values <0.05 were considered statistically significant. All analyses were performed using Stata software 17.0 (StataCorp, USA).

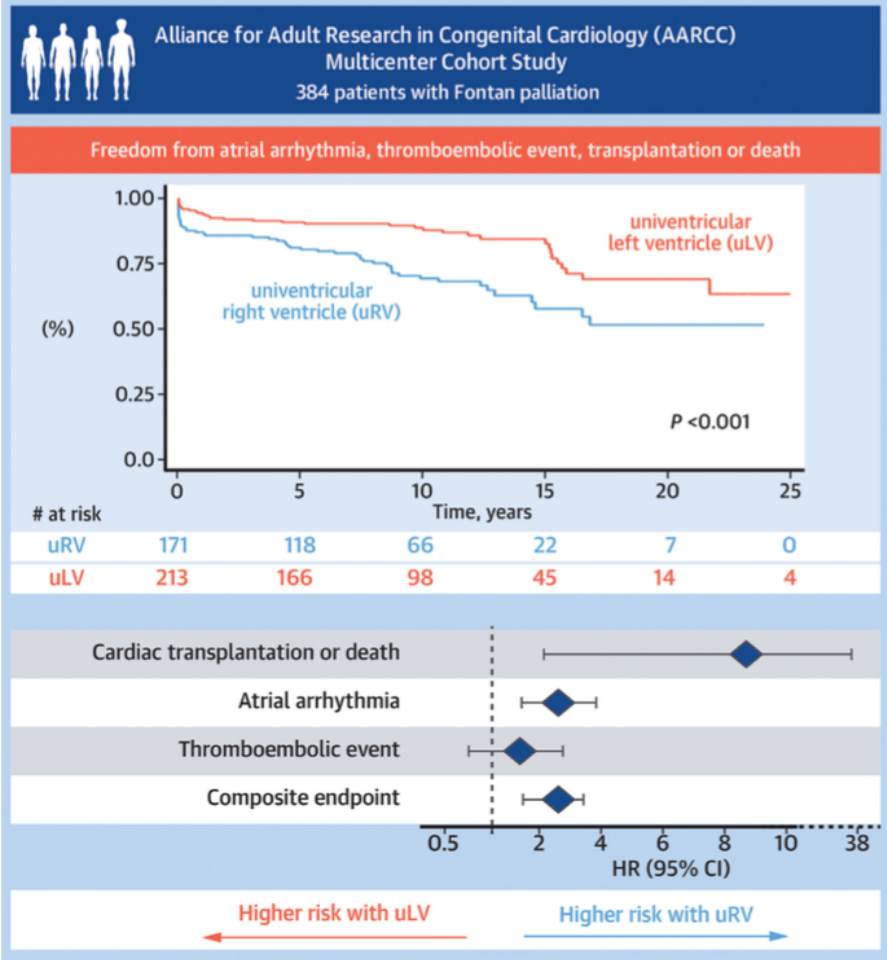
RESULTS

BASELINE CHARACTERISTICS. A total of 522 patients were enrolled in the TACTIC Fontan study of whom 112 had an atriopulmonary connection Fontan. Among the 410 patients with a total cavopulmonary connection, the dominant ventricular morphology was unknown or uncertain in 26 (6.3%) patients. The study population consisted of the remaining 384 eligible patients, 41.7% female, who had Fontan palliation at a median age of 3.3 (IQR: 2.2-5.6) years. The univentricular heart was of dominant uRV morphology in 171 (44.5%) and of dominant uLV morphology in 213 (55.5%). Predominant underlying types of congenital heart disease are summarized in Table 1. The most common diagnoses were hypoplastic left heart syndrome (HLHS) (44.4%) and double outlet right ventricle/mitral atresia (35.7%) in patients with uRV and tricuspid atresia (29.1%) and pulmonary atresia with an intact ventricular septum (23.9%) in those with uLV.

Baseline characteristics are summarized in Table 2. There were no significant differences among patients with uRV vs uLV in age at Fontan completion, sex, preoperative comorbidities, and type of total cavopulmonary connection surgery. However, patients with uRV had a higher prevalence of Fontan fenestration with a lower postoperative oxygen saturation level, fewer Blalock-Taussig shunts, and more Norwood procedures.

ADVERSE CARDIOVASCULAR EVENTS. The 89 adjudicated adverse cardiovascular events that occurred over a mean follow-up of 10.6 ± 5.9 years are summarized in Table 3. As shown in the Central Illustration, the incidence of the composite endpoint of atrial arrhythmia, thromboembolic event, cardiac transplantation, or death was 3.7 vs 1.7 cases per 100 person-years for uRV vs uLV, respectively ($P < 0.001$). Corresponding cumulative rates of the composite endpoint 10, 15, and 20 years after Fontan surgery were 30.8%, 41.9%, and 48.5% in patients with uRV vs 12.3%, 17.4%, and 31.2% in those with uLV, respectively. Factors associated with the composite endpoint in univariable and multivariable analyses are listed in Table 4. In multivariable analyses, uRV remained independently associated with

CENTRAL ILLUSTRATION Cardiovascular Outcomes in Fontan Patients With Right vs Left Univentricular Morphology



Dib N, et al. JACC Adv. 2024;3(4):100871.

atrial arrhythmia, thromboembolic event, cardiac transplantation, or death (HR: 2.17, 95% CI: 1.45-3.45, $P < 0.001$). In addition, the non-adjudicated complication of lymphatic failure (ie, protein-losing enteropathy, plastic bronchitis, and/or chylothorax) occurred in 26 (6.8%) patients, with no difference according to the dominant ventricular morphology, that is, 6.4% vs 7.0% with uRV vs uLV, $P = 0.813$.

CARDIAC TRANSPLANTATION AND DEATH. Over the course of follow-up, 7 (1.8%) patients died and 8 (2.1%) underwent cardiac transplantation. Cumulative rates of cardiac transplantation or death 10, 15, and 20 years after Fontan surgery were 3.4%, 5.1%, and 13.0%, respectively, corresponding to an overall incidence of 0.4 cases per 100 person-years. The incidence of cardiac transplantation or death, plotted in Figure 1, was significantly higher among patients with uRV vs uLV, that is, 0.80 vs 0.09 cases per 100 person-years, HR: 9.09 (95% CI: 2.17-38.46, $P < 0.001$). Other factors significantly associated with cardiac transplantation or death in univariable analyses were number of prior

TABLE 4 Factors Associated With Atrial Arrhythmias, Thromboembolic Events, Cardiac Transplantation, or Death in Univariable and Multivariable Cox Regression Analyses

	Univariable Analysis[a]	Multivariable Analysis[b]	*P* Value
uRV	2.22 (1.45-3.45)	2.17 (1.45-3.45)	<0.001
Female	0.86 (0.56-1.32)		
Age at Fontan completion, y	1.01 (0.97-1.05)		
Surgical Fontan fenestration	0.93 (0.60-1.46)		
Number of prior surgeries	1.20 (0.99-1.44)	1.20 (1.00-1.44)	0.055
Number of prior catheterizations	1.06 (0.90-1.25)		
Systemic-pulmonary shunt	0.66 (0.42-1.02)		
Blalock-Taussig shunt	0.63 (0.40-0.99)		
Superior cavopulmonary anastomosis	1.10 (0.66-1.84)		
Bidirectional Glenn	0.87 (0.56-1.35)		
No surgical staging	0.82 (0.40-1.72)		
Norwood procedure	1.46 (0.92-2.32)		
Extracardiac conduit vs intracardiac lateral tunnel	1.13 (0.73-1.75)		
Pulmonary artery banding	1.29 (0.73-2.28)		

[a]Values are HR (95% CI). [b]Values are adjusted HR (95% CI).
uRV = univentricular heart of right ventricular morphology.

cardiac surgeries (HR: 1.93, 95% CI: 1.35-2.76, $P < 0.001$]), number of prior catheterization procedures (HR: 1.91, 95% CI: 1.45-2.53, $P < 0.001$), and prior Norwood procedure (HR: 4.28, 95% CI: 1.54-11.89, $P = 0.005$). Given the limited number of events, multivariable analysis was not performed.

ATRIAL ARRHYTHMIAS. A total of 42 (10.9%) patients experienced an atrial arrhythmia over the course of follow-up, the most common subtype being IART (57.1%), followed by focal atrial tachycardia (28.6%) and atrial fibrillation (14.3%). Non-mutually exclusive symptoms included palpitations in 24 (57.1%) patients, dyspnea in 18 (42.9%), chest discomfort in 5 (11.9%), dizziness/pre-syncope in 3 (7.1%), and syncope in 1 (2.4%). A sustained atrial arrhythmia was detected by routine surveillance in 9 (21.4%) patients with minimal symptoms of whom 1 (uRV) had tachycardia-induced cardiomyopathy due to persistent IART. Cumulative rates of atrial arrhythmias at 10, 15, and 20 years after Fontan surgery were 12.3%, 18.3%, and 24.2%, respectively, corresponding to an overall incidence of 1.4% per 100 person-years. The incidence rate for atrial arrhythmias was significantly higher among patients with uRV vs uLV, that is, 2.1 vs 0.9 per 100 person-years, respectively ($P = 0.006$). In multivariable analyses, summarized in Table 5, uRV remained independently associated with a higher risk of atrial arrhythmias (HR: 2.17, 95% CI: 1.20-4.00, $P = 0.010$).

THROMBOEMBOLIC COMPLICATIONS. At total of 32 (8.3%) patients experienced a thromboembolic event, of which 21 were in the systemic circulation and 11 within the Fontan pathway/pulmonary circulation. Subtypes of thromboembolic events are summarized in Table 3. Cumulative thromboembolic event rates in the entire cohort 10, 15, and 20 years after Fontan surgery were 8.4%, 11.5%, and 16.8%, respectively, corresponding to an overall incidence of 0.8% per 100 person-years. Thromboembolic event rates among patients with uRV vs uLV were 1.0% and 0.6% per 100 person-years, respectively (HR: 1.64, 95% CI: 0.86-3.16, $P = 0.131$). No other factor was retained in the multivariable model.

DISCUSSION

This North American multicenter study of patients with a total cavopulmonary connection-type of Fontan palliation revealed that those with a dominant uRV vs uLV morphology had a >2-fold increased risk of the composite endpoint of cardiac transplantation, all-cause mortality, atrial arrhythmias, and thromboembolic events. Nearly half the patients with a uRV experienced an event by 20 years of follow-up. Moreover, in analyses of the components of the composite outcome, the uRV was significantly associated with a higher rate of cardiac transplantation or death and atrial arrhythmias.

CARDIAC TRANSPLANTATION AND DEATH. Overall, a transplant-free survival rate of 87% at 20 years of follow-up was observed in our study, which compares favorably to prior publications.[12,26,27] Nevertheless, the proportion of patients with uRV reaching adulthood is on the rise[27] rendering it plausible that survival trends will be adversely impacted in the foreseeable future as the ratio of the Fontan population with a uRV increases over time.[28] Our findings call attention to the different lifespan trajectories experienced by patients with uRV vs uLV.[14,27,29]

HLHS is the most common anatomic lesion in children with univentricular hearts.[30] Survival to adulthood with HLHS in the current era has been reported to reach 70%.[31] Our findings are consistent with prior publications that identified HLHS to be a poor prognostic factor.[32-34] Norwood repair, which was performed in 50% of our population with uRV, has also been linked to higher mortality.[35] In addition, patients with HLHS undergo numerous concomitant surgical repairs[14,30] that could increase complication risks. Compounded with the disadvantages of the morphologically right ventricle in sustaining long-term systemic pressures,[4] the rate of Fontan circulatory failure and cardiac transplantation needs are likely to further increase as the uRV

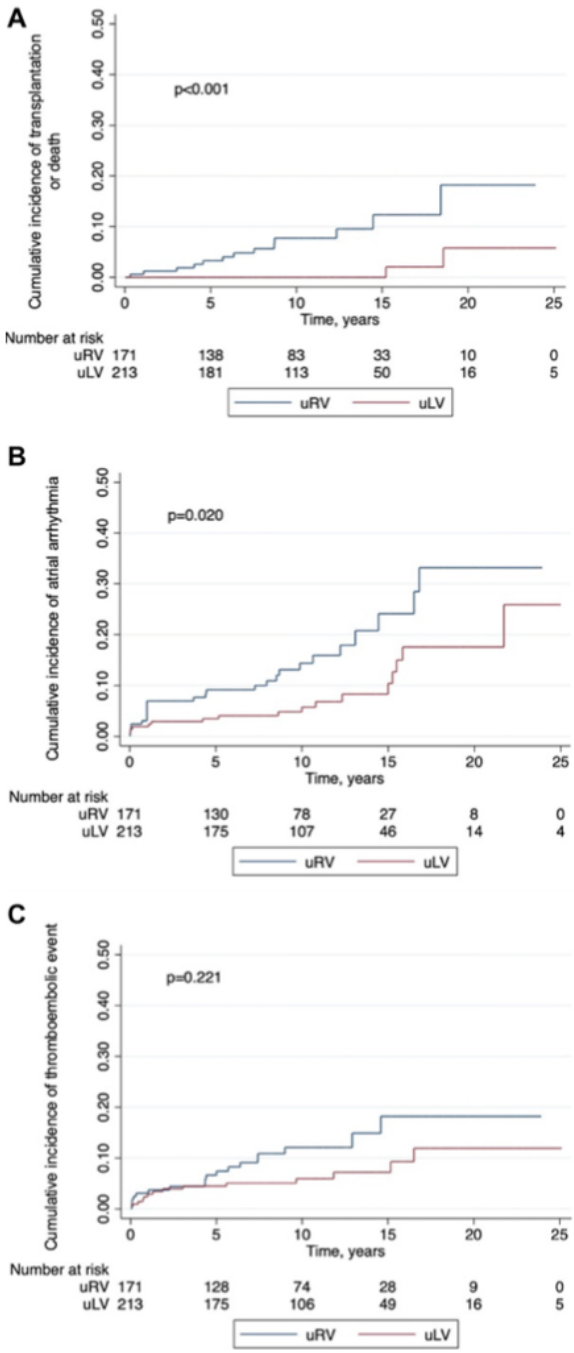
population ages.[28] Appropriate planning of resources will, therefore, be required to face this important upcoming challenge. Indeed, in the current study, 75% of patients who underwent cardiac transplantation had a uRV.

ATRIAL ARRHYTHMIA. Atrial arrhythmia is a well-established and frequent complication associated with Fontan palliation.[32] The prevalence of atrial arrhythmias is particularly high in patients with atriopulmonary connection Fontan surgery, exceeding 90% by 30 years of follow-up.[15] The total cavopulmonary connection technique has been associated with a substantially lower cumulative incidence of atrial arrhythmias at up to 20 years of follow-up.[15] Nevertheless, these complications remain a major concern[36] with the current analysis revealing a cumulative incidence of 24% 20 years after Fontan palliation. Atrial arrhythmias can result from suture lines,[37] injury to the sinus node or arterial supply, and atrial remodeling.[38] Any new onset or worsening atrial arrhythmia may herald a hemodynamic issue that should be identified and addressed.

Factors that have previously been associated with atrial arrhythmias in the Fontan population include an atriopulmonary connection, older age at the time of surgery, preoperative and early postoperative atrial tachycardia, moderate or severe atrioventricular valve regurgitation, and longer follow-up duration.[27,32,33] Male sex, right atrial isomerism, and loss of sinus rhythm have also been proposed to be associated factors, but less consistently so.[39,40] Herein, we expand the list of associated factors to include uRV. Reasons as to why atrial arrhythmias are more common in the uRV remain speculative. It may be hypothesized that the uRV, which is morphologically less adapted to withstand systemic pressures, is subject to a greater degree of ventricular dilation, systolic and diastolic dysfunction, and annular stretch with subsequent AV valve regurgitation.[4] In turn, these physiological changes can lead to pressure and volume overload of the atrial chamber,[36,38] with attendant adverse structural and electrical remodeling changes that enhance arrhythmogenicity.

THROMBOEMBOLIC EVENTS. The incidence of thromboembolic complications would be expected to be higher with uRV vs uLV given that atrial arrhythmias are more common in the setting of a uRV and that arrhythmias, particularly IART and atrial fibrillation, are strongly linked to thromboemboli. The nonsignificantly higher rates in patients with uRV vs uLV observed in the current study (eg, 1.0% vs 0.6% per 100 patient-years, HR: 1.56) are consistent with this notion. Possible explanations as to why

FIGURE 1 Cumulative Incidence of Cardiac Transplantation or Death, Atrial Arrhythmias, and Thromboembolic Events According to Univentricular Morphology



Cumulative incidence of (A) cardiac transplantation or death, (B) atrial arrhythmias, and (C) thromboembolic events according to univentricular morphology. uLV = univentricular heart of left ventricular morphology; uRV = univentricular heart of right ventricular morphology.

TABLE 5 Factors Associated With Atrial Arrhythmias and Thromboembolic Events in Multivariable Cox Regression Analyses

	Adjusted HR (95% CI)	*P* Value
Atrial arrhythmias		
uRV	2.17 (1.20-4.00)	0.010
Number of prior cardiac catheterizations	0.82 (0.65-1.04)	0.108
Systemic-pulmonary shunt	0.58 (0.31-1.06)	0.075
Thromboembolic events		
uRV	1.64 (0.86-3.16)	0.131

uRV = univentricular heart of right ventricular morphology.

differences did not achieve significance include insufficient statistical power and mitigating effects of thromboprophylaxis. Although anticoagulation modeled as a time-dependent variable was not significantly associated with thromboembolic events, up to 75% of patients with total cavopulmonary connection Fontan surgery received some form of therapy (ie, anticoagulation, antiplatelet therapy, or dual therapy) at any given point during follow-up.[15] Further studies are required to definitively exclude an association between dominant single ventricle morphology and thromboembolic events.

STUDY LIMITATIONS. The study is observational and retrospective and is, therefore, subject to limitations related to potential unmeasured or unknown confounders, missing data on covariates not captured by medical records, and non-standardized surveillance testing. The study was not designed to assess subcategories of uLV and uRV. To maximize data quality, data standards classically applied to randomized trials were incorporated, including quality control measures and independent blinded adjudication of all events included in the composite outcome. In order to focus on longer-term outcomes and maximize data completeness, the study was deliberately limited to patients who survived complete Fontan palliation and were followed in tertiary centers. As such, results should not be generalized to patients not meeting these inclusion criteria, such as those progressing along various Fontan stages or not followed by specialized centers.

CONCLUSIONS

In this North American multicenter cohort of patients with Fontan surgery, a dominant uRV vs uLV morphology was associated with a >2-fold higher risk of adverse cardiovascular events, including atrial arrhythmia, cardiac transplantation, and all-cause mortality. These findings should raise awareness about the prevalence of these complications and the need for further studies to identify strategies to mitigate risks in patients with uRV.

ACKNOWLEDGMENTS The authors thank Marie-Claude Villeneuve, MSc (Montreal Health Innovations Coordinating Center); Aynun Naher, MBBS, MS (Oregon Health and Science University); William R. Davidson, Jr, MD, John J. Kelleman, MD, Elizabeth E. Adams, DO, Jennifer Ting, MD, and Dena Jefferson RN, BSN, CCRC (Hershey Medical Center); Morgan Hindes (Children's Hospital of Pittsburgh); Ryan Williams and Gwen Derk (University of California-Los Angeles); Michael G. Earing, MD, Jonathan W. Cramer, MD, and Emily Reinhardt, RN (Medical College of Wisconsin).

FUNDING SUPPORT AND AUTHOR DISCLOSURES

The TACTIC study was funded by an investigator-initiated unrestricted grant from Boehringer Ingelheim. The sponsor had no role in the study design, data collection, analysis, interpretation, writing of the paper, and decision to submit the manuscript for publication. Dr Dib is supported by the French Federation of Cardiology (FFC) and ADETEC grants. Dr Khairy is supported by the André Chagnon research chair in electrophysiology and congenital heart disease. All other have reported that they have no relationships relevant to the contents of this paper to disclose.

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE: Dr Paul Khairy, Montreal Heart Institute, 5000 Belanger Street, Montreal, H1T 1C8 Quebec, Canada. E-mail: paul.khairy@umontreal.ca.

PERSPECTIVES

COMPETENCY IN PATIENT CARE AND PROCEDURAL SKILLS: The risk for adverse cardiovascular events, including all-cause mortality, cardiac transplantation, and atrial arrhythmias is more than 2-fold higher in patients with univentricular hearts with a dominant morphological right vs left ventricle following Fontan palliation.

TRANSLATIONAL OUTLOOK: In light of the rising prevalence of dominant morphological right ventricles in the Fontan population reaching adulthood, the cardiology community should anticipate an increase in long-term complications and direct research efforts toward identifying strategies to mitigate risks.

REFERENCES

1. Fontan F, Baudet E. Surgical repair of tricuspid atresia. *Thorax*. 1971;26:240–258.

2. Gersony WM. Fontan operation after 3 decades: what we have learned. *Circulation*. 2008;117:13–15.

3. Mondesert B, Marcotte F, Mongeon FP, et al. Fontan circulation: success or failure? *Can J Cardiol*. 2013;29:811–820.

4. Ghelani SJ, Colan SD, Azcue N, et al. Impact of ventricular morphology on fiber stress and strain in Fontan patients. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2018;11:e006738.

5. Nordmeyer S, Rohder M, Nordmeyer J, et al. Systemic right ventricular morphology in the early postoperative course after extracardiac Fontan operation: is there still a need for special care? *Eur J Cardiothorac Surg*. 2017;51:483–489.

6. Pollak U, Abarbanel I, Salem Y, Serraf AE, Mishaly D. Dominant ventricular morphology and early postoperative course after the Fontan procedure. *World J Pediatr Congenit Heart Surg*. 2022;13:346–352.

7. McGuirk SP, Winlaw DS, Langley SM, et al. The impact of ventricular morphology on midterm outcome following completion total cavopulmonary connection. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2003;24:37–46.

8. Gentles TL, Mayer JE Jr, Gauvreau K, et al. Fontan operation in five hundred consecutive patients: factors influencing early and late outcome. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1997;114:376–391.

9. Julsrud PR, Weigel TJ, Van Son JA, et al. Influence of ventricular morphology on outcome after the Fontan procedure. *Am J Cardiol*. 2000;86:319–323.

10. Khairy P, Fernandes SM, Mayer JE Jr, et al. Long-term survival, modes of death, and predictors of mortality in patients with Fontan surgery. *Circulation*. 2008;117:85–92.

11. Khairy P, Poirier N, Mercier LA. Univentricular heart. *Circulation*. 2007;115:800–812.

12. Tweddell JS, Nersesian M, Mussatto KA, et al. Fontan palliation in the modern era: factors impacting mortality and morbidity. *Ann Thorac Surg*. 2009;88:1291–1299.

13. Zhou Z, Malhotra SP, Yu X, et al. Moderate altitude is not associated with adverse postoperative outcomes for patients undergoing bidirectional cavopulmonary anastomosis and Fontan operation: a comparative study among Denver, Edmonton, and Toronto. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2013;146:1165–1171.

14. Moon J, Shen L, Likosky DS, et al. Relationship of ventricular morphology and atrioventricular valve function to long-term outcomes following Fontan procedures. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76:419–431.

15. Deshaies C, Hamilton RM, Shohoudi A, et al. Thromboembolic risk after atriopulmonary, lateral tunnel, and extracardiac conduit Fontan surgery. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74:1071–1081.

16. Khairy P, Aboulhosn J, Broberg CS, et al. Thromboprophylaxis for atrial arrhythmias in congenital heart disease: a multicenter study. *Int J Cardiol*. 2016;223:729–735.

17. Labombarda F, Hamilton R, Shohoudi A, et al. Increasing prevalence of atrial fibrillation and permanent atrial arrhythmias in congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70:857–865.

18. Jacobs JP, Franklin RC, Jacobs ML, et al. Classification of the functionally univentricular heart: unity from mapped codes. *Cardiol Young*. 2006;16 Suppl 1:9–21.

19. McLaughlin VV, Archer SL, Badesch DB, et al. ACCF/AHA 2009 expert consensus document on pulmonary hypertension a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association developed in collaboration with the American College of Chest Physicians; American Thoracic Society, Inc; and the Pulmonary Hypertension Association. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53:1573–1619.

20. Saoudi N, Cosio F, Waldo A, et al. A classification of atrial flutter and regular atrial tachycardia according to electrophysiological mechanisms and anatomical bases; a statement from a Joint Expert Group from the Working Group of Arrhythmias of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Eur Heart J*. 2001;22:1162–1182.

21. January CT, Wann LS, Alpert JS, et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:e1–e76.

22. Khairy P, Landzberg MJ, Gatzoulis MA, et al. Transvenous pacing leads and systemic thromboemboli in patients with intracardiac shunts: a multicenter study. *Circulation*. 2006;113:2391–2397.

23. Hicks KA, Tcheng JE, Bozkurt B, et al. 2014 ACC/AHA key data elements and definitions for cardiovascular endpoint events in clinical trials: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on clinical data standards (Writing Committee to develop cardiovascular endpoints data standards). *J Am Coll Cardiol*. 2015;66:403–469.

24. Albers GW, Caplan LR, Easton JD, et al. Transient ischemic attack–proposal for a new definition. *N Engl J Med*. 2002;347:1713–1716.

25. Rooke TW, Hirsch AT, Misra S, et al. 2011 ACCF/AHA focused update of the guideline for the management of patients with peripheral artery disease (updating the 2005 guideline): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58:2020–2045.

26. d'Udekem Y, Iyengar AJ, Galati JC, et al. Redefining expectations of long-term survival after the Fontan procedure: twenty-five years of follow-up from the entire population of Australia and New Zealand. *Circulation*. 2014;130:S32–S38.

27. d'Udekem Y, Xu MY, Galati JC, et al. Predictors of survival after single-ventricle palliation: the impact of right ventricular dominance. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59:1178–1185.

28. Wald RM, Mertens LL. Hypoplastic left heart syndrome across the lifespan: clinical considerations for care of the fetus, child, and adult. *Can J Cardiol*. 2022;38:930–945.

29. Anderson PA, Sleeper LA, Mahony L, et al. Contemporary outcomes after the Fontan procedure: a Pediatric Heart Network Multicenter Study. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:85–98.

30. Barron DJ, Kilby MD, Davies B, Wright JG, Jones TJ, Brawn WJ. Hypoplastic left heart syndrome. *Lancet*. 2009;374:551–564.

31. Feinstein JA, Benson DW, Dubin AM, et al. Hypoplastic left heart syndrome: current considerations and expectations. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59:S1–S42.

32. Kverneland LS, Kramer P, Ovroutski S. Five decades of the Fontan operation: a systematic review of international reports on outcomes after univentricular palliation. *Congenit Heart Dis*. 2018;13:181–193.

33. Hirsch JC, Goldberg C, Bove EL, et al. Fontan operation in the current era: a 15-year single institution experience. *Ann Surg*. 2008;248:402–410.

34. Yimer MA, Tisma-Dupanovic S, Malloy-Walton L, et al. Post-operative arrhythmias in patients with hypoplastic left heart syndrome and anatomic variants: incidence, type, and course. *Cardiol Young*. 2021;31:1412–1418.

35. Ohye RG, Schranz D, D'Udekem Y. Current therapy for hypoplastic left heart syndrome and related single ventricle lesions. *Circulation*. 2016;134:1265–1279.

36. Ghai A, Harris L, Harrison DA, Webb GD, Siu SC. Outcomes of late atrial tachyarrhythmias in adults after the Fontan operation. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37:585–592.

37. Collins KK, Love BA, Walsh EP, Saul JP, Epstein MR, Triedman JK. Location of acutely successful radiofrequency catheter ablation of intraatrial reentrant tachycardia in patients with congenital heart disease. *Am J Cardiol*. 2000;86:969–974.

38. Fishberger SB, Wernovsky G, Gentles TL, et al. Factors that influence the development of atrial flutter after the Fontan operation. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1997;113:80–86.

39. Poh CL, Cordina RL, Iyengar AJ, et al. Pre- and Post-operative determinants of transplantation-free survival after Fontan. The Australia and New Zealand experience. *Int J Cardiol Heart Vasc*. 2021;35:100825.

40. Ota N, Fujimoto Y, Murata M, et al. Improving outcomes of the surgical management of right atrial isomerism. *Ann Thorac Surg*. 2012;93:832–838.

KEY WORDS **atrial arrhythmia, Fontan surgery, thromboembolic events, univentricular heart**

4.2 Deuxième travail : Impact du diagnostic initial chez les patients avec un cœur univentriculaire de morphologie droite sur la survenue d'évènements cardiovasculaires

4.2.1 Introduction

Notre étude précédente, menée sur des patients opérés d'une palliation de Fontan a documenté une incidence plus élevée d'événements cardiovasculaires indésirables lorsque le cœur univentriculaire présente une morphologie droite du ventricule unique (uRV) par rapport à une morphologie gauche (uLV)(1). La prise en charge des uRV Fontan nécessite une approche plus complexe que les uLV Fontan. En effet, la première intervention chirurgicale se déroule dans les premières semaines de vie par une chirurgie de Norwood consistant à la reconstruction de la voie de sortie du ventricule pulmonaire qui deviendra systémique, qui est techniquement complexe(2). Le syndrome du cœur gauche hypoplasique (HLHS), la forme la plus courante des uRV Fontan représente 25 à 40 % des décès néonataux et constitue la principale cause de mortalité cardiaque chez les nouveau-nés(3,4). Bien que la mortalité postopératoire ait été exceptionnellement élevée dans les premières années de palliation du HLHS(5), les estimations récentes indiquent qu'environ 70 % des patients atteignent l'âge adulte(6). Malgré la réduction de la mortalité opératoire et à long terme(7), une morbidité considérable persiste(8,9). Il demeure incertain si l'impact du diagnostic initial joue un rôle dans la survenue de cette morbidité notamment dans l'incidence des évènements cardiovasculaires indésirables tels que les arythmies atriales, les évènements thromboemboliques, la transplantation cardiaque ou le décès toutes causes. En effet, la littérature ne répond pas avec certitude à la question : le pronostic est-il uniforme parmi les patients avec uRV ou diffère-t-il dans le sous-groupe de patients atteints de HLHS ?

4.2.2 Méthodologie

Cette étude a été réalisée à partir de la base de données TACTIC en ne prenant en compte que les patients dont la morphologie du ventricule unique était décrite comme droite au moment de l'inclusion. Le critère de jugement principal était composite avec la survenue d'évènements indésirables cardiovasculaires dont les arythmies atriales, les évènements thromboemboliques, la transplantation cardiaque ou le décès. Ce critère a ensuite été décortiqué pour étudier les composants indépendamment, excepté la transplantation cardiaque et le décès qui a été étudié conjointement. Nous avons utilisé pour cela, les mêmes définitions que celles du premier article basées sur des données de la littérature reconnues et utilisées dans la vie médicale de tous les jours(10–14).

Les caractéristiques de bases des patients regroupant l'âge, le sexe, la morphologie du ventricule unique, le diagnostic initial, les différentes comorbidités, les chirurgies et les cathétérismes avant la circulation de Fontan ont été récoltés à partir des dossiers médicaux des patients. Deux groupes ont été comparés, d'une part les patients souffrant d'HLHS et ceux non HLHS mais avec un ventricule unique de morphologie droite.

4.2.3 Résultats

L'étude a inclus 171 patients ayant subi une chirurgie de Fontan de type connexion cavopulmonaire totale avec un ventricule unique de morphologie droite, dont 76 (44,4 %) avaient un syndrome du cœur gauche hypoplasique (HLHS) et 95 (55,6 %) d'autres formes que l'HLHS. Les patients atteints de HLHS ont subi la chirurgie à un âge plus jeune et après un plus grand nombre de chirurgies antérieures, notamment la procédure de Norwood et la dérivation cavopulmonaire supérieure. Ces patients avaient également une saturation en oxygène post-chirurgicale plus faible et une plus grande prévalence de fenestrations. Comparativement aux patients non HLHS, les patients atteints de HLHS ont montré des taux d'événements cardiovasculaires indésirables

significativement plus élevés, notamment des arythmies atriales, des événements thromboemboliques, des transplantations cardiaques et des décès. L'incidence du résultat composite était de 7,1 contre 2,1 pour 100 personnes-années, respectivement pour les patients avec HLHS et ceux non HLHS ($p<0,001$), avec un risque relatif de 6,13 pour les patients atteints de HLHS au décours de l'analyse multivariée.

En termes de transplantation cardiaque ou de décès, les patients avec HLHS ont présenté un taux significativement plus élevé par rapport à ceux non HLHS (1,5 contre 0,3 cas pour 100 personnes-années, $p=0,005$).

De plus, l'incidence des arythmies atriales était également plus élevée dans le groupe HLHS (2.6 vs 1.1 pour 100 personnes-années, $p<0.001$) , avec un risque relatif de 4,28 calculé grâce à l'analyse multivariée.

Les complications thromboemboliques étaient aussi plus fréquentes chez les patients atteints de HLHS, enregistrant un taux d'incidence de 2,1 contre 0,6 pour 100 personnes-années pour les patients HLHS versus non HLHS, respectivement. Dans l'analyse multivariée, HLHS est restée indépendamment associée à la survenue d'évènements thromboemboliques avec un risque relatif de 7.59.

4.2.4 Discussion/Perspectives

Cet article analyse les trajectoires cliniques des patients ayant subi une intervention de Fontan, en mettant en évidence les différences de pronostic chez les patients présentant un cœur univentriculaire avec morphologie ventriculaire droite prédominante (uRV), entre ceux atteints du syndrome du cœur gauche hypoplasique (HLHS) ou d'autres formes d'uRV Fontan. Les résultats de cette étude multicentrique nord-américaine montrent que les patients avec HLHS sont confrontés à un risque significativement plus élevé d'événements cardiovasculaires indésirables,

notamment des arythmies atriales, des complications thromboemboliques, des transplantations cardiaques ou le décès. Cette observation met en lumière l'impact majeur du HLHS sur la survie et la qualité de vie des patients à long terme, soulignant la nécessité d'une surveillance rapprochée et d'une gestion proactive tout au long de leur parcours clinique.

L'un des principaux résultats de cette étude est la mise en évidence d'un risque plus de six fois plus élevé de transplantation cardiaque ou de décès chez les patients avec HLHS par rapport à ceux non HLHS. Cela a des implications importantes pour la gestion future des patients avec une palliation Fontan, en particulier en ce qui concerne les défis liés à l'accessibilité à la transplantation cardiaque. En effet, la Figure 1 (*Time trends for Fontan surgery in patients with hypoplastic left heart syndrome (HLHS) and other forms of single right ventricle (non-HLHS*) de cet article(15) montre que les patients HLHS entre dans leur 3-ème décade, il est donc prévisible que le nombre de patients souffrant d'insuffisance cardiaque s'accélère. Ces observations mesurent l'impact des besoins dans un futur proche pour ces patients en transplantation cardiaque, un problème déjà critique et que nous verrons à la suite de cette thèse. Cette pression du « manque de greffon cardiaque » rend encore plus pressante la nécessité de focaliser la recherche sur les alternatives thérapeutiques efficaces pour traiter l'insuffisance cardiaque chez les patients Fontan. Ce besoin de recherches approfondies pour développer des stratégies innovantes est d'autant plus crucial, car les thérapies conventionnelles ont montré des résultats limités(16), ce qui soulève des questions sur la manière de gérer cette population croissante de patients à long terme.

Concernant les arythmies atriales, bien que la chirurgie de correction, notamment la transition vers une connexion cavopulmonaire totale, ait permis de réduire l'incidence de ces complications, elles demeurent néanmoins une source de morbidité majeure. Cette étude suggère que le risque accru d'arythmies chez les patients avec HLHS pourrait être dû à plusieurs facteurs, notamment le

nombre élevé de chirurgies antérieures, la nécessité d'interventions complexes comme la procédure de Norwood, et les altérations de la perfusion myocardique. Ces facteurs contribuent à des anomalies électriques et structurales du cœur, créant un terrain propice au développement d'arythmies. La question de la perfusion myocardique altérée chez ces patients, en particulier dans le contexte de l'insuffisance cardiaque précoce, mérite d'être explorée davantage, car elle pourrait constituer un élément clé dans l'aggravation de la dysfonction cardiaque. Comprendre ces mécanismes sous-jacents pourrait non seulement améliorer notre approche du suivi des patients, mais aussi guider le développement de traitements préventifs plus ciblés.

En ce qui concerne les événements thromboemboliques, l'étude met en évidence un risque accru chez les patients atteints de HLHS, un aspect qui nécessite une attention particulière. Bien que l'incidence de ces événements soit liée aux arythmies atriales, il existe également d'autres facteurs, tels que la dilatation des cavités cardiaques et la congestion systémique, qui pourraient également jouer un rôle majeur dans le développement de complications thromboemboliques. Il est donc impératif d'élargir les recherches sur les facteurs qui exacerbent ce risque et d'évaluer l'efficacité des traitements antithrombotiques. Malgré cette fréquence élevée de complications, le traitement antithrombotique idéal fait l'objet d'un débat non résolu. Il semble que la nécessité d'un traitement, plutôt que de l'absence de traitement, soit reconnue(17). Cependant, le choix entre les anti-vitamine K, l'aspirine et le rivaroxaban n'est pas bien défini. Cela est dû en partie au fait que la dose de rivaroxaban doit être adaptée à la physiologie post-Fontan, y compris la défaillance hépatique qui en découle. Il n'existe aucune étude pharmacodynamique et pharmacocinétique disponible dans la littérature pour cette population qui pourraient nous guider sur la dose à administrer chez ces patients avec le meilleur rapport bénéfice/risque. Des études supplémentaires sont donc nécessaires pour établir des lignes directrices claires sur la gestion de ces complications.

4.2.5 Conclusion

En conclusion, cette étude multicentrique a révélé que, parmi les patients atteints de uRV et ayant subi une palliation de Fontan par connexion cavopulmonaire totale, le syndrome du cœur gauche hypoplasique (HLHS) est associé à un risque significativement accru d'événements cardiovasculaires indésirables, tels que les arythmies atriales, les événements thromboemboliques, les transplantations cardiaques ou le décès. Les résultats soulignent la nécessité importante d'interventions ciblées et de recherches approfondies pour aborder les défis complexes associés à cette cohorte de patients à haut risque, en pleine expansion et vieillissante. Ils suggèrent la nécessité d'une approche plus individualisée et proactive dans le suivi des patients, en tenant compte de l'impact cumulé des interventions chirurgicales, de la fonction cardiaque et des complications associées. L'intégration de ces connaissances pourrait conduire à des stratégies thérapeutiques plus efficaces et adaptées, afin d'optimiser la gestion des patients et d'améliorer leurs résultats à long terme.

4.2.6 Références

1. Dib N, Chaix M, Samuel M, Honfo Hermann S, Hamilton R, Aboulhosn J, et al. Cardiovascular outcomes in Fontan patients with right versus left univentricular morphology: a multicenter study. JACC Adv. 2024;In Press.
2. Norwood WI, Jacobs ML. Fontan's procedure in two stages. Am J Surg. 1993;166(5):548–51.
3. Siffel C, Riehle-colarusso T, Oster ME, Correa A. Survival of Children With Hypoplastic Left Heart Syndrome. Pediatrics. 2015;136(4).
4. Barron DJ, Kilby MD, Davies B, Wright JGC, Jones TJ, Brawn WJ. Hypoplastic left heart

syndrome. Lancet [Internet]. 2009;374:551–64. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60563-8

5. Scheurer MA, Salvin JW, Vida VL, Fynn-thompson F, Bacha EA, Pigula FA, et al. Survival and Clinical Course at Fontan After Stage One Palliation With Either a Modified Blalock-Taussig Shunt or a Right Ventricle to Pulmonary Artery Conduit. J Am Coll Cardiol. 2008;52(1):52–9.

6. Feinstein JA, Benson DW, Dubin AM, Cohen MS, Maxey DM, Mahle WT, et al. Hypoplastic Left Heart Syndrome Current Considerations and Expectations. J Am Coll Cardiol [Internet]. 2012;59(1):S1–42. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2011.09.022

7. D'Udekem Y, Iyengar AJ, Galati JC, Forsdick V, Weintraub RG, Wheaton GR, et al. Redefining expectations of long- Term survival after the fontan procedure twenty-five years of follow-up from the entire population of Australia and New Zealand. Circulation. 2014;130(11):S32–8.

8. Yimer MA, Tisma-dupanovic S, Malloy-Walton L, Connelly D, Noel-Macdonnell J, Brien JO, et al. Post-operative arrhythmias in patients with hypoplastic left heart syndrome and anatomic variants : incidence , type , and course. Cardiol Young. 2021;31:1412–8.

9. Wilson WM, Valente AM, Hickey EJ, Clift P, Burchill L, Emmanuel Y, et al. Outcomes of Patients With Hypoplastic Left Heart Syndrome Reaching Adulthood After Fontan Palliation: Multicenter Study. Circulation. 2018;137:978–81.

10. Labombarda F, Hamilton R, Shohoudi A, Aboulhosn J, Broberg C, Chaix MA, et al. Increasing Prevalence of Atrial Fibrillation and Permanent Atrial Arrhythmias in Congenital Heart Disease. J Am Coll Cardiol. 2017;70(7):857–65.

11. Rooke T, Hirsch A, Misra S, Sidawy AN, Beckman JA, Findeiss LK, et al. 2011 ACCF /

AHA Focused Update of the Guideline for the Management of Patients With Peripheral Artery Disease (Updating the 2005 Guideline). J Am Coll Cardiol [Internet]. 2011;58(19):2020–45. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2011.08.023

12. Albers GW, Caplan LR, Easton JD, Fayad PB, Mohr JP, Saver JL, et al. Transient ischemic attack - Proposal for a new definition. N Engl J Med. 2002;347(21):1713–6.

13. Khairy P, Landzberg MJ, Gatzoulis MA, Mercier L, Fernandes SM, Côté J, et al. Transvenous Pacing Leads and Systemic Thromboemboli in A Multicenter Study. Circulation. 2006;113(20):2391–7.

14. Khairy P, Aboulhosn J, Broberg CS, Cohen S, Dore A, Fernandes SM, et al. Thromboprophylaxis for atrial arrhythmias in congenital heart disease: A multicenter study. Int J Cardiol. 2016;223:729–35.

15. Dib N, Poirier N, Samuel M, Honfo SH, Zaidi A, Opotowsky AR, et al. Hypoplastic Left Heart Syndrome Versus Other Types of Single Right Ventricle : A Multicenter Study. J Am Heart Assoc. 2024;13:1–9.

16. Stout KK, Broberg CS, Book WM, Cecchin F, Chen JM, Dimopoulos K, et al. Chronic heart failure in congenital heart disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. Circulation. 2016;133:770–801.

17. Alsaied T, Alsidawi S, Allen CC, Faircloth J, Palumbo JS, Veldtman GR. Strategies for thromboprophylaxis in Fontan circulation: A meta-analysis. Heart. 2015;101(21):1731–7.

Check for updates

Journal of the American Heart Association

ORIGINAL RESEARCH

Cardiovascular Outcomes Associated With Hypoplastic Left Heart Syndrome Versus Other Types of Single Right Ventricle: A Multicenter Study

Nabil Dib, MD; Nancy Poirier, MD; Michelle Samuel, MPH, PhD; Sewanou Hermann Honfo, PhD; Ali Zaidi, MD; Alexander R. Opotowsky, MD, MMSc; François-Pierre Mongeon, MD, SM; Blandine Mondésert, MD; Joseph Kay, MD; Reda Ibrahim, MD; Robert M. Hamilton, MD; Anne Fournier, MD; Susan M. Jameson, LPD, PA-C; Annie Dore, MD; Stephen Cook, MD; Scott Cohen, MD; Marie-A. Chaix, MD, PhD; Craig S. Broberg, MD; Jamil Aboulhosn, MD; Paul Khairy, MD, PhD

BACKGROUND: The univentricular heart with a predominant right ventricle morphology (uRV) has been associated with a higher rate of adverse cardiovascular events. It remains to be determined whether the specific type of uRV influences outcomes.

METHODS AND RESULTS: A North American multicenter retrospective cohort study was conducted by the Alliance for Adult Research in Congenital Cardiology on individuals with a uRV and total cavopulmonary connection Fontan. The incidence of a composite outcome consisting of all-cause mortality, cardiac transplantation, atrial arrhythmias, or thromboembolic events was compared among patients with Fontan palliation who had hypoplastic left heart syndrome (HLHS) versus other forms of uRV (non-HLHS). All components of the composite outcome were classified by a blinded adjudicating committee. Competing risks were taken into account in time-to-event analyses. A total of 171 patients with uRV of whom 76 (44.4%) had HLHS were followed for 10.2±5.7 years. The composite outcome occurred in 7.1 versus 2.1 cases per 100 person-years in patients with HLHS versus non-HLHS (P<0.0001). In multivariable analyses, HLHS was associated with a significantly higher risk of the composite outcome (hazard ratio [HR], 6.13 [95% CI, 2.92–12.69], P<0.001). Moreover, HLHS was associated with significantly higher rates of all components of the primary outcome.

CONCLUSIONS: Among patients with a uRV and Fontan palliation, HLHS is associated with a significantly higher rate of adverse cardiovascular events.

Key Words: Fontan surgery ■ hypoplastic left heart syndrome ■ univentricular heart

Downloaded from http://ahajournals.org by on December 5, 2024

The common pathway for individuals with single ventricle heart disease is to undergo Fontan palliation, which involves diverting systemic venous return into the pulmonary arteries, thereby bypassing the functionally ineffective pulmonary ventricle.[1] Prior studies in patients with Fontan palliation have documented a higher incidence of adverse cardiovascular events when the univentricular heart is of right (uRV) compared with left ventricular morphology.[2] Hypoplastic left heart syndrome (HLHS), the most common form of uRV, constitutes 25% to 40% of neonatal fatalities and stands as the primary cause of cardiac mortality among neonates.[3,4] Although postoperative mortality was exceptionally high in the early years of palliation

Correspondence to: Paul Khairy, MD, PhD, Montreal Heart Institute, 5000 Belanger St, Montreal, Quebec, Canada H1T 1C8. Email: paul.khairy@umontreal.ca
This article was sent to John L. Jefferies, MD, MPH, Guest Editor, for review by expert referees, editorial decision, and final disposition.
For Sources of Funding and Disclosures, see page 8.
© 2024 The Author(s). Published on behalf of the American Heart Association, Inc., by Wiley. This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs License, which permits use and distribution in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non-commercial and no modifications or adaptations are made.
JAHA is available at: www.ahajournals.org/journal/jaha

CLINICAL PERSPECTIVE

What Is New?

- Although it has previously been shown that patients with a predominant right versus left univentricular heart are at higher risk of adverse cardiovascular events, this North American multicenter study found that among the subgroup with univentricular heart with predominant right ventricular morphology, hypoplastic left heart syndrome is associated with significantly greater risk.
- As the population of survivors with hypoplastic left heart syndrome grows, knowledge of the heightened risks of atrial arrhythmias, thromboembolic complications, and cardiac transplantation or death should be factored into appropriate resource allocation planning.

What Are the Clinical Implications?

- Future studies are required to determine whether the risk for adverse cardiovascular events in patients with hypoplastic left heart syndrome could be mitigated by heightened surveillance and preemptive management approaches.

Nonstandard Abbreviations and Acronyms

HLHS	hypoplastic left heart syndrome
TACTIC	The AntiCoagulation Therapy In Congenital Heart Disease study
uRV	univentricular heart with predominant right ventricular morphology

of HLHS,[5] more recent estimates indicate that around 70% reach adulthood.[6] Despite reductions in operative and long-term mortality,[7] considerable morbidity persists.[8,9] It remains uncertain whether the prognosis is uniform among patients with uRV or whether it differs in the subgroup of patients with HLHS. Therefore, we conducted a multicenter North American study in patients with Fontan palliation to compare the incidence of a composite outcome consisting of new-onset atrial arrhythmia, thromboembolic event, cardiac transplantation, or death between individuals with HLHS versus other forms of uRV.

METHODS

Study Design and Patient Population

Detailed information regarding the TACTIC (The AntiCoagulation Therapy In Congenital Heart Disease) study has been previously published.[10,11] In summary, TACTIC is a multicenter retrospective cohort study conducted in North America, involving 3 Canadian and 9 US centers. The study included patients born in July 2011 or earlier with heterogeneous forms of congenital heart disease followed until December 2013.[11,12] For this substudy, only patients with uRV who survived total cavopulmonary connection Fontan completion and were followed at the same institution performing the procedure were included. The data that support the findings of this study are available from the corresponding author upon reasonable request.

Data Collection

Eligible participants were retrospectively identified from hospital medical and surgical records at each of the 12 participating institutions, with the time of entry into the study defined by the date of Fontan completion. Baseline characteristics, including age, sex, comorbidities, single ventricle morphology, and prior surgical or catheter-based interventions, were captured at the time of Fontan completion. The presence of ongoing heart failure, pulmonary hypertension, and other comorbidities was also documented. Preoperative heart failure was defined as chronic diuretic use or as New York Heart Association functional class III or IV symptoms, independently of medical therapy. Diagnosis of pulmonary arterial hypertension was made per clinical guidelines available at the time of enrollment.[13]

Outcomes of Interest

The primary end point comprised a composite of sustained atrial arrhythmia, thromboembolic event, cardiac transplantation, or all-cause death. Atrial tachyarrhythmia was defined using 12-lead electrocardiograms or rhythm strips as a sudden-onset atrial rhythm with a constant rate ≥100 beats/min.[14] Atrial fibrillation was characterized by the absence of recognizable P waves and an irregular ventricular response when atrioventricular conduction was intact.[15] Other atrial arrhythmias were categorized as focal atrial tachycardia if well-formed P waves were distinguishable electrocardiographically and separated by an isoelectric interval, or if an electrophysiology study demonstrated a circumscribed origin of activation with centrifugal spread. Otherwise, atrial tachycardia was classified as intra-atrial reentrant tachycardia, a term encompassing all forms of typical and atypical atrial flutter.[14]

Thromboembolic complications incorporated both systemic and venous events. Systemic thromboemboli were classified as cardiac, neurologic, peripheral arterial, renal, or mesenteric.[11] Systemic cardiac thromboembolic events were defined as clots within coronary arteries or systemic cardiac chambers. Neurologic events included transient ischemic attacks or strokes, with the

Downloaded from http://ahajournals.org by on December 5, 2024

former defined as a sudden focal neurologic deficit lasting <24 hours with no accompanying imaging defect. Strokes included deficits persevering for at least 24 hours with or without confirmatory imaging, or deficits persisting <24 hours with positive imaging signs.[16] Peripheral arterial complications were diagnosed based on the 6 cardinal signs of acute limb ischemia: pain, pallor, paralysis, pulse deficit, paresthesia, and poikilothermia.[17] Renal and mesenteric complications necessitated appropriate image confirmation. Venous thromboemboli were further subdivided into cardiac, peripheral venous, and pulmonary events.[11] Venous cardiac events were defined as thrombi within Fontan pathways. These complications were confirmed using echocardiography, magnetic resonance imaging, or angiography, as appropriate.

Adjudication Process

Adjudication of all components of the primary outcome was performed by a blinded committee of 4 physicians. Inconsistencies were carefully reviewed against case report forms and all other supportive documents and were subjected to discussion for final adjudication. The Montreal Health Innovations Coordinating Center supervised data collection, data integration, and data entry and carried out regular quality assurance checks. The observed error rate of 0.02% before the database lock was below the acceptable limit defined a priori at <0.5%. The study was approved by each participating center's institutional review board, with a waiver of informed consent due to the retrospective nature of the study on deidentified patient data. The study adhered to the principles outlined by the International Council of Harmonization Tripartite Guidelines for Good Clinical Practice and Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology guidelines.[18]

Statistical Analysis

Continuous variables were expressed as median and interquartile range or mean±SD, as appropriate. Categorical variables were presented as frequencies and percentages. Baseline characteristics of the 2 groups of patients with uRVs (ie, HLHS versus non-HLHS) were compared using analyses of variance or Wilcoxon rank-sum tests. Comparisons of categorical variables were performed using chi-square or Fisher's exact tests, as appropriate. Cox regression models were used to assess the risk of outcomes. Owing to the small number of events, a limited number of potential covariates selected on the basis of substantive knowledge and statistical associations (*P* values <0.2 in univariable analyses) were considered in multivariable models. Cumulative incidence function curves that accounted for competing risks of death were generated and compared using log-rank tests. Analyses were performed using Stata software 17.0 (StataCorp, College Station, TX).

RESULTS

Baseline Characteristics

A total of 171 patients with uRV underwent total cavopulmonary connection Fontan completion between 1988 and 2012, 76 (44.4%) of whom had HLHS and 95 (55.6%) other forms of uRV. All but 3 (98.2%) patients received antithrombotic agents, with no difference in rates of antiplatelet or anticoagulation therapy between groups (*P*=0.99). Among those without HLHS, underlying diagnoses were double outlet right ventricle/mitral valve atresia in 61, unbalanced atrioventricular septal defect in 9, and other forms of uRV in 25 patients. Baseline characteristics are summarized in Table 1. Patients with HLHS had Fontan procedures at a younger age and after a greater number of prior surgeries, particularly Norwood staging and superior cavopulmonary connections. Moreover, patients with HLHS had a lower oxygen saturation and a higher prevalence of fenestrations at the time of Fontan palliation. Other preoperative comorbidities, types of Fontan performed, and presence of a fenestration at last follow-up were comparable between groups. Time trends for Fontan surgery in patients with HLHS versus non-HLHS are shown in Figure 1.

Composite Outcomes

The mean follow-up duration was 10.2±5.7 years, with a significantly longer follow-up observed in patients without HLHS (*P*<0.001). Adjudicated major cardiovascular adverse outcomes are delineated in Table 2. The incidence of the composite end point, encompassing atrial arrhythmia, thromboembolic events, cardiac transplantation, or mortality, was significantly higher in patients with HLHS versus non-HLHS, with rates of 7.1 and 2.1 cases per 100 person-years, respectively (*P*<0.001). As depicted in Figure 2, the cumulative incidence of the composite outcome 10 and 15 years post-Fontan surgery was 47.4% and 59.1% in patients with HLHS versus 17.5% and 28.9% in non-HLHS, respectively (*P*<0.001). In multivariable analysis, HLHS was independently associated with the composite outcome (hazard ratio [HR], 6.13 [95% CI, 3.08–12.22], *P*<0.001). Other factors associated with the composite outcome in both univariable and multivariable analyses are listed in Table 3.

Cardiac Transplantation or Death

Over the study period, there were 7 deaths, which occurred more frequently in patients with HLHS (6 of 76 [7.9%] versus 1 of 95 [1.1%], *P*<0.001) and were primarily attributable to cardiovascular causes. In addition, 6 patients underwent cardiac transplantation, 4 of whom had HLHS. Cumulative rates of cardiac transplantation

Downloaded from http://ahajournals.org by on December 5, 2024

Table 1. Baseline Characteristics of Patients According to Diagnosis at Fontan Completion

	All N=171	HLHS N=76	Non-HLHS N=95	*P* value
Clinical characteristics				
Female sex, N (%)	73 (42.7)	27 (35.5)	46 (48.4)	0.120
Age at Fontan, y	3.0 (2.1–4.6)	2.4 (1.6–3.3)	3.8 (2.5–7.3)	<0.001
Oxygen saturation post Fontan, %	87.3±8.7	84.2±10.1	89.5±6.9	0.005
Surgical history				
Number of prior surgeries, N	3.2±1.0	3.5±0.9	3.0±1.0	<0.001
Number of prior catheterizations, N	1.8±1.4	2.3±1.3	1.4±1.3	<0.001
Blalock-Thomas-Taussig shunt, N (%)	61 (35.7)	25 (32.9)	36 (37.9)	0.524
Waterston shunt, N (%)	4 (2.3)	0 (0.0)	4 (4.2)	0.130
Norwood procedure, N (%)	85 (49.7)	65 (85.5)	20 (21.1)	<0.001
Pulmonary artery banding, N (%)	15 (8.8)	4 (5.3)	11 (11.6)	0.180
Superior cavopulmonary anastomosis, N (%)	148 (88.6)	73 (96.1)	75 (79.0)	0.001
Bidirectional Glenn shunt, N (%)	130 (76.0)	62 (81.6)	68 (71.6)	0.151
Hemi-Fontan, N (%)	21 (12.3)	13 (17.1)	8 (8.4)	0.103
No prior staging procedure, N (%)	9 (5.3)	0 (0.0)	9 (9.5)	0.005
Surgical Fontan fenestration, N (%)	131 (76.6)	70 (92.1)	61 (64.2)	<0.001
Patent fenestration at last follow-up, N (%)	28 (16.4)	13 (17.1)	15 (15.8)	0.838
Fontan type				
Lateral tunnel, N (%)	97 (56.7)	43 (56.6)	54 (56.8)	1.000
Extracardiac conduit, N (%)	74 (43.3)	33 (43.4)	41 (43.2)	1.000
Preoperative comorbidities				
Congestive heart failure, N (%)	3 (1.8)	3 (4.0)	0 (0.0)	0.086
Chronic lung disease, N (%)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (1.1)	1.000
Thyroid disorder, N (%)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (1.1)	1.000

HLHS indicates hypoplastic left heart syndrome.

Downloaded from http://ahajournals.org by on December 5, 2024

or death 10 and 15 years after Fontan surgery were 7.4% and 11.7%, respectively, corresponding to an overall incidence of 0.8 cases per 100 person-years. The incidence rate was significantly higher in patients with HLHS versus non-HLHS (Figure 2): 1.5 versus 0.3 cases per 100 person-years (HR, 6.84 [95% CI, 1.79–26.15]; *P*=0.005). The number of prior catheterization procedures was also significantly associated with cardiac transplantation or death in univariable analyses (HR, 1.98 [95% CI, 1.35–2.91], *P*<0.001). Given the limited number of events, multivariable analysis was not performed for this outcome.

Atrial Arrhythmias

As illustrated in Figure 3, the cumulative incidence of new-onset atrial arrhythmia demonstrated a consistent upward trajectory within the 2 Fontan subgroups. Notably, the incidence of atrial arrhythmias was

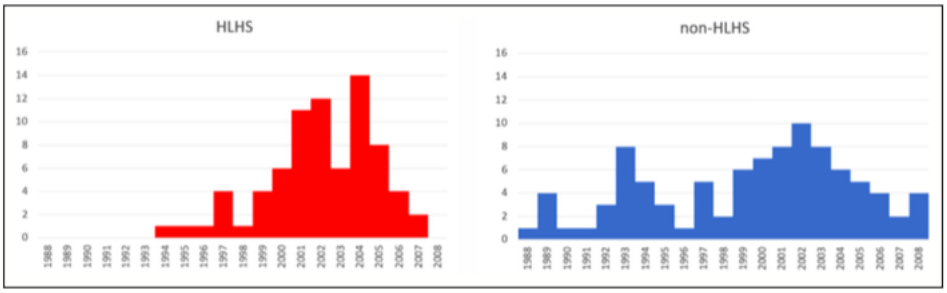


Figure 1. Time trends for Fontan surgery in patients with HLHS and other forms of single right ventricle (non-HLHS).
HLHS indicates hypoplastic left heart syndrome.

Table 2. Adjudicated Adverse Cardiovascular Events

	All N=171	HLHS N=76	Non-HLHS N=95	*P* value
Death or cardiac transplantation, N (%)	13 (7.6)	10 (13.2)	3 (3.2)	0.014
Death, N (%)	7 (4.1)	6 (7.9)	1 (1.1)	<0.001
Transplantation, N (%)	6 (3.5)	4 (5.3)	2 (2.1)	0.202
Atrial arrhythmias, N (%)	25 (14.6)	14 (18.4)	11 (11.6)	0.031
Atrial fibrillation, N (%)	5 (2.9)	2 (2.6)	3 (3.2)	
Focal atrial tachycardia, N (%)	6 (3.5)	3 (4.0)	3 (3.2)	
Intra-atrial reentrant tachycardia, N (%)	14 (8.2)	9 (11.8)	5 (5.3)	
Thromboembolic events, N (%)	18 (10.5)	12 (15.8)	6 (6.3)	0.017
Systemic, N (%)	12 (7.0)	7 (9.2)	5 (5.3)	
Neurologic, N (%)	4 (2.3)	3 (4.0)	1 (1.1)	
Cardiac systemic circulation, N (%)	4 (2.3)	2 (2.6)	2 (2.2)	
Renal, N (%)	2 (1.2)	1 (1.3)	1 (1.1)	
Peripheral, N (%)	2 (1.2)	1 (1.3)	1 (1.1)	
Fontan pathway/pulmonary arterial, N (%)	6 (3.5)	5 (6.6)	1 (1.1)	
Fontan pathway, N (%)	5 (2.9)	4 (5.3)	1 (1.1)	
Pulmonary arterial circulation, N (%)	1 (0.6)	1 (1.3)	0 (0.0)	
Follow-up duration, y	10.2±5.7	8.6±4.5	11.6±6.2	<0.001
Age at first cardiovascular event, y*	7.4 (3.4, 15.6)	4.8 (2.1, 8.9)	18.0 (7.0, 22.6)	0.037

HLHS indicates hypoplastic left heart syndrome.
*Median (interquartile range).

significantly higher in those with HLHS versus non-HLHS (2.6 versus 1.1 per 100 person-years, respectively; *P*<0.001). As detailed in Table 2, a total of 25 cases (14.6%) of atrial arrhythmia were documented, with intra-atrial reentrant tachycardia accounting for 56%, focal atrial tachycardia for 24%, and atrial fibrillation for 20%. Multivariable analysis, presented in Table 4, revealed an independent association between HLHS and a heightened risk of atrial arrhythmias (HR, 4.28 [95% CI, 1.60–11.57], *P*=0.004). Additional factors linked to the onset of new atrial arrhythmias are delineated in Table 4.

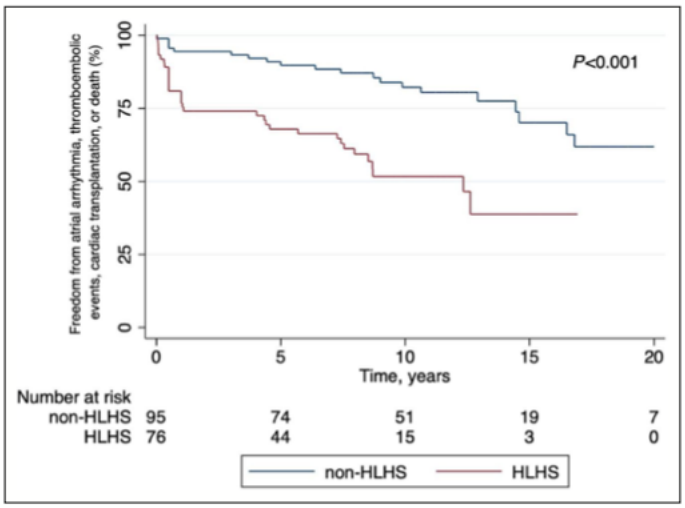


Figure 2. Freedom from atrial arrhythmia, thromboembolic event, transplantation, or death according to initial diagnosis at Fontan completion.
HLHS indicates hypoplastic left heart syndrome.

Downloaded from http://ahajournals.org by on December 5, 2024

Table 3. Factors Associated With the Primary Outcome (Atrial Arrhythmias, Thromboembolic Events, Cardiac Transplantation, or Death) in Univariable and Multivariable Cox Regression Analyses

Variable	Univariable analyses	Multivariable analysis	
	HR (95% CI)	Adjusted HR (95% CI)	*P* value
Hypoplastic left heart syndrome	3.24 (1.84–5.69)	6.13 (3.08–12.22)	<0.001
Female sex	1.01 (0.58–1.76)		
Age at Fontan, y	1.11 (1.04–1.18)	1.10 (1.05–1.16)	<0.001
Surgical era (21st versus 20th century)	0.73 (0.65–0.82)		
Surgical Fontan fenestration	0.59 (0.29–1.21)		
Number of prior surgeries	0.96 (0.72–1.29)		
Number of prior catheterizations	0.99 (0.80–1.23)		
Blalock-Thomas-Taussig shunt	0.81 (0.46–1.43)		
Superior cavopulmonary anastomosis	0.44 (0.24–0.81)		
Bidirectional Glenn shunt	0.44 (0.26–0.75)	0.45 (0.26–0.77)	0.003
Norwood procedure	0.91 (0.48–1.72)		
Lateral tunnel versus extracardiac Fontan	1.07 (0.53–1.64)		
Pulmonary artery banding	1.08 (0.42–2.81)		

HR indicates hazard ratio.

Thromboembolic Complications

As shown in Table 2, a total of 18 thromboembolic events occurred during follow-up, with 12 systemic and 6 venous events. The resulting cumulative rates 10 and 15 years post-Fontan surgery were 14.5% and 20.9%, respectively, corresponding to an overall incidence of 1.1 per 100 person-years (Figure 3). Notably, the rates significantly diverged among patients with HLHS versus non-HLHS, registering at 2.1 and 0.6 per 100 person-years, respectively ($P<0.001$). Thromboembolic events occurred at a median age of 8.5 (interquartile range, 3.1, 28.3) years in patients with HLHS versus 28.3 (interquartile range, 20.0, 31.6) years in those without HLHS ($P=0.079$). In multivariable analysis, outlined in Table 4, HLHS remained independently associated with the occurrence of thromboembolic events (HR, 7.59 [95% CI, 1.36–42.52], $P=0.021$). Atrial arrhythmias were not significantly associated with thromboembolic events ($P=0.55$).

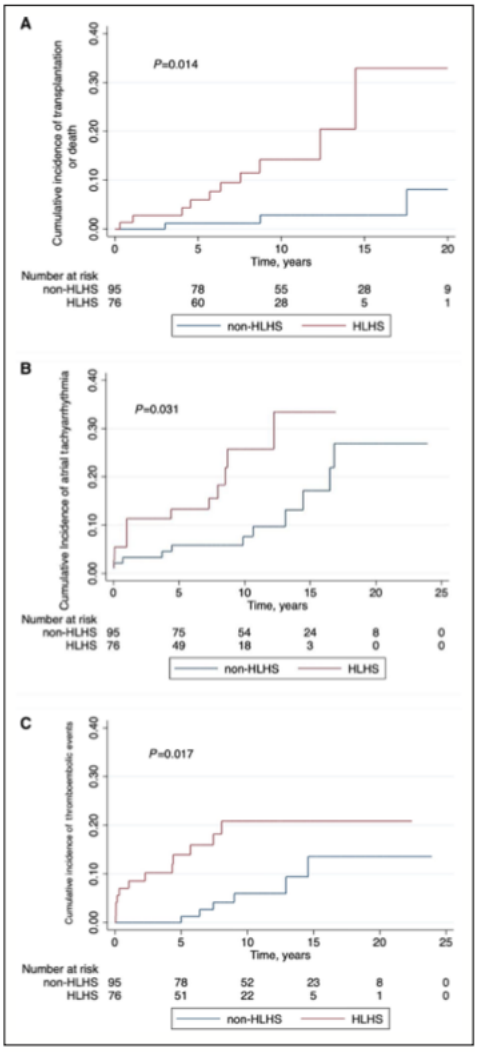


Figure 3. Cumulative incidence of (A) cardiac transplantation or death, (B) atrial arrhythmia, and (C) thromboembolic events according to the diagnosis of HLHS versus non-HLHS.
HLHS indicates hypoplastic left heart syndrome.

DISCUSSION

HLHS consists of a spectrum of underdevelopment of the left side of the heart, from the mitral valve to the left ventricular cavity, left ventricular outflow tract, aortic valve, ascending aorta, and aortic arch. It requires a

Downloaded from http://ahajournals.org by on December 5, 2024

Table 4. Factors Associated With Atrial Arrhythmias and Thromboembolic Events in Multivariable Cox Regression Analyses

	Adjusted HR (95% CI)	*P* value
Atrial arrhythmias		
Hypoplastic left heart syndrome	4.28 (1.60–11.57)	0.004
Age at Fontan, y	1.08 (1.00–1.18)	0.051
Number of prior catheterizations	0.71 (0.51–0.98)	0.040
Thromboembolic events		
Hypoplastic left heart syndrome	7.59 (1.36–42.52)	0.021
Oxygen saturation post-Fontan (%)	1.10 (1.00–1.22)	0.060

HR indicates hazard ratio.

staged cardiac surgical approach for survival.[3,4] This North American multicenter study assessed whether the clinical trajectories differed in Fontan patients with HLHS compared with other forms of uRV. The study revealed that HLHS was associated with a substantially higher risk of adverse cardiovascular events, such as atrial arrhythmia, thromboembolic complication, cardiac transplantation, or death.

Cardiac Transplantation and Death

Consistent with the magnitude of effect observed for the primary composite outcome, HLHS was associated with a similar increase in the risk of cardiac transplantation or death when compared with other forms of uRV. These observations have implications with regard to the projected needs of patients with Fontan palliation and underscore the growing challenges that could be anticipated over the next 2 decades as the first cohort of survivors with HLHS ages.[19] For example, the observed high rate of cardiac transplantation or death could potentially affect transplant accessibility, which is already a critical issue. In the context of limited effectiveness and availability of conventional therapies, addressing this problem requires dedicated efforts to explore novel advanced treatment avenues for Fontan circulatory failure.[20]

Atrial Arrhythmia

Although the surgical transition from an atriopulmonary to a total cavopulmonary connection Fontan has mitigated the incidence of atrial arrhythmia,[10] this complication persists as a major morbidity in patients with lateral tunnels and extracardiac conduits.[21] In this multicenter cohort of patients with uRV, all of whom had a total cavopulmonary connection Fontan, approximately 25% experienced an atrial arrhythmia by 15 years of follow-up.

Reasons as to why HLHS is associated with an increase in the incidence of atrial arrhythmias when compared with other forms of uRV remain speculative. The heightened arrhythmic risk associated with HLHS may reflect the greater number of prior surgeries and particularities of the interventions performed. For example, the Pediatric Heart Network assessed the development of arrhythmias after a Norwood procedure in 544 patients and found that arrhythmias were associated with a longer ventilation time and length of stay.[22] Removal of the atrial septum primum to create an unrestrictive intra-atrial communication has also been associated with rhythm abnormalities.[23] In addition, a recent study showed that impaired myocardial perfusion in patients with HLHS[24] may contribute to early systolic and diastolic ventricular failure.[25] Impaired myocardial perfusion requires further investigation but may be an important contributor to earlier ventricular failure in patients with HLHS compared with other forms of uRV, which in turn can affect adverse arrhythmogenic remodeling changes.[21,26]

Thromboembolic Events

The thromboembolic event rate, another important concern in patients with uRV and Fontan palliation, was likewise significantly higher in those with HLHS versus non-HLHS. Further studies are required to elucidate the underlying reasons. The lack of a significant association observed between atrial arrhythmias and thromboembolic events may reflect insufficient statistical power or mitigating effects of therapy (eg, anticoagulation). It remains possible that the increased incidence of atrial arrhythmias and heart failure in patients with HLHS, with resulting structural chamber dilation and systemic congestion, contributes to exacerbating the risk of thromboembolic events. Although the study was not specifically designed to compare antithrombotic treatment regimens in patients with uRV,[10,27] it highlights the importance of future research to determine optimal preventive therapeutic strategies.

Limitations

The TACTIC study is observational and retrospective. It is subject to constraints associated with unmeasured or unknown confounders, a limited ability to control for several potential confounders (due in part to small numbers of events), and data not available from medical and surgical charts. Management decisions and follow-up protocols were not standardized and were, therefore, at the discretion of the treating teams. In an effort to maximize data accuracy and completeness, the study was designed with strict data processing and quality control standards, including an independent adjudication committee. Surgical era was considered among the candidate variables for the multivariable model but did not reach the threshold for retention. Considering that earlier Fontan surgeries were predominantly performed for patients with non-HLHS

Downloaded from http://ahajournals.org by on December 5, 2024

(Figure 1), the direction of any bias resulting from the noninclusion of surgical era in the multivariable model is toward the null hypothesis, thereby yielding conservative estimates of risks associated with HLHS versus non-HLHS. Finally, generalizing the results should be approached with caution, as the study was confined to patients who survived all stages of Fontan palliation and were followed in the same tertiary center that performed the surgery.

CONCLUSIONS

In conclusion, this North American multicenter study revealed that, among patients with uRV and total cavopulmonary connection Fontan palliation, HLHS is associated with a significantly amplified risk of adverse cardiovascular events, namely atrial arrhythmia, thromboembolic event, cardiac transplantation, or death. The findings underline the important need for targeted interventions and focused research to address the complex challenges associated with this growing and aging high-risk patient cohort.

ARTICLE INFORMATION

Received January 29, 2024; accepted June 20, 2024.

Affiliations

Montreal Heart Institute, Université de Montréal, Quebec, Canada (N.D., N.P., M.S., S.H.H., F.-P.M., B.M., R.I., A.D., M.-A.C., P.K.); Nationwide Children's Hospital, Ohio State University, Columbus, OH (A.Z.); Boston Adult Congenital Heart Service, Boston Children's Hospital and Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, MA (A.R.O.); Adult Congenital Heart Disease Program, Heart Institute, Cincinnati Children's Hospital Medical Center, University of Cincinnati College of Medicine, Cincinnati, OH (A.R.O.); University of Colorado Denver, Aurora, CO (J.K.); The Hospital for Sick Children, University of Toronto, Toronto, Canada (R.M.H.); Hôpital Sainte-Justine, Université de Montréal, Montreal, Canada (A.F.); Stanford University, Palo Alto, CA (S.M.J.); Children's Hospital of Pittsburgh, Pittsburgh, PA (S.C.); The Wisconsin Adult Congenital Heart (WAtCH) Program, Medical College of Wisconsin, Milwaukee, WI (S.C.); Oregon Health and Science University, Portland, OR (C.S.B.); and University of California, Los Angeles, CA (J.A.).

Sources of Funding

The TACTIC study was funded by an investigator-initiated unrestricted grant from Boehringer Ingelheim. The sponsor had no role in the study design, data collection, analysis, interpretation, writing of the paper, and decision to submit the article for publication. P.K. is supported by the André Chagnon research chair in electrophysiology and congenital heart disease. N.D. is supported by the French Federation of Cardiology and ADETEC grants.

Disclosures

None.

REFERENCES

1. Fontan F, Baudet E. Surgical repair of tricuspid atresia. *Thorax*. 1971;26:240–258. doi: 10.1136/thx.26.3.240
2. Dib N, Chaix MA, Samuel M, Hermann Honfo S, Hamilton RM, Aboulhosn J, Broberg CS, Cohen S, Cook S, Dore A, et al. Cardiovascular outcomes in Fontan patients with right versus left univentricular morphology: a multicenter study. *JACC Adv*. 2024;3(4):100871.
3. Barron DJ, Kilby MD, Davies B, Wright JG, Jones TJ, Brawn WJ. Hypoplastic left heart syndrome. *Lancet*. 2009;374:551–564. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60563-8
4. Siffel C, Riehle-Colarusso T, Oster ME, Correa A. Survival of children with hypoplastic left heart syndrome. *Pediatrics*. 2015;136:e864–e870. doi: 10.1542/peds.2014-1427
5. Scheurer MA, Salvin JW, Vida VL, Fynn-Thompson F, Bacha EA, Pigula FA, Meyer JE, de Nido PJ, Wessel DL, Laussen PC, et al. Survival and clinical course at Fontan after stage one palliation with either a modified Blalock-Taussig shunt or a right ventricle to pulmonary artery conduit. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:52–59. doi: 10.1016/j.jacc.2008.03.034
6. Feinstein JA, Benson DW, Dubin AM, Cohen MS, Maxey DM, Mahle WT, Pahl E, Villafane J, Bhatt AB, Peng LF, et al. Hypoplastic left heart syndrome: current considerations and expectations. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59:S1–S42. doi: 10.1016/j.jacc.2011.09.022
7. d'Udekem Y, Iyengar AJ, Galati JC, Forsdick V, Weintraub RG, Wheaton GR, Bullock A, Justo RN, Grigg LE, Sholler GF, et al. Redefining expectations of long-term survival after the Fontan procedure: twenty-five years of follow-up from the entire population of Australia and New Zealand. *Circulation*. 2014;130:S32–S38. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.007764
8. Yimer MA, Tisma-Dupanovic S, Malloy-Walton L, Connelly D, Noel-Macdonnell J, O'Brien J, Papagiannis J. Post-operative arrhythmias in patients with hypoplastic left heart syndrome and anatomic variants: incidence, type, and course. *Cardiol Young*. 2021;31:1412–1418. doi: 10.1017/S1047951121000299
9. Wilson WM, Valente AM, Hickey EJ, Clift P, Burchill L, Emmanuel Y, Gibson P, Greutman M, Grewal J, Grigg LE, et al. Outcomes of patients with hypoplastic left heart syndrome reaching adulthood after Fontan palliation: multicenter study. *Circulation*. 2018;137:978–981. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.031282
10. Deshaies C, Hamilton RM, Shohoudi A, Trottier H, Poirier N, Aboulhosn J, Broberg CS, Cohen S, Cook S, Dore A, et al. Thromboembolic risk after atriopulmonary, lateral tunnel, and extracardiac conduit Fontan surgery. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74:1071–1081. doi: 10.1016/j.jacc.2019.06.051
11. Khairy P, Aboulhosn J, Broberg CS, Cohen S, Cook S, Dore A, Fernandes SM, Fournier A, Kay J, Levesque S, et al. Thromboprophylaxis for atrial arrhythmias in congenital heart disease: a multicenter study. *Int J Cardiol*. 2016;223:729–735. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.08.223
12. Labombarda F, Hamilton R, Shohoudi A, Aboulhosn J, Broberg CS, Chaix MA, Cohen S, Cook S, Dore A, Fernandes SM, et al. Increasing prevalence of atrial fibrillation and permanent atrial arrhythmias in congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70:857–865. doi: 10.1016/j.jacc.2017.06.034
13. McLaughlin VV, Archer SL, Badesch DB, Barst RJ, Farber HW, Lindner JR, Mathier MA, McGoon MD, Park MH, Rosenson RS, et al. ACCF/AHA 2009 expert consensus document on pulmonary hypertension. *Circulation*. 2009;119:2250–2294. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192230
14. Saoudi N, Cosio F, Waldo A, Chen SA, Iesaka Y, Lesh M, Saksena S, Salermo J, Schoels W. A classification of atrial flutter and regular atrial tachycardia according to electrophysiological mechanisms and anatomical bases. *Eur Heart J*. 2001;22:1162–1182. doi: 10.1053/euhj.2001.2658
15. January CT, Wann LS, Calkins H, Chen LY, Cigarroa JE, Cleveland JC Jr, Ellinor PT, Ezekowitz MD, Field ME, Furie KL, et al. 2019 AHA/ACC/HRS focused update of the 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation. *Circulation*. 2019;140:e125–e151. doi: 10.1161/CIR.0000000000000665
16. Albers GW, Caplan LR, Easton JD, Fayad PB, Mohr JP, Saver JL, Sherman DG. Transient ischemic attack—proposal for a new definition. *N Engl J Med*. 2002;347:1713–1716. doi: 10.1056/NEJMsb020987
17. Rooke TW, Hirsch AT, Misra S, Sidawy AN, Beckman JA, Findeiss LK, Golzarian J, Gornik HL, Halperin JL, Jaff MR, et al. 2011 ACCF/AHA focused update of the guideline for the management of patients with peripheral artery disease (updating the 2005 guideline): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association task force on practice guidelines. *Circulation*. 2011;124:2020–2045. doi: 10.1161/CIR.0b013e31822e80c3
18. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gotzsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Int J Surg*. 2014;12:1495–1499. doi: 10.1016/j.ijsu.2014.07.013

Downloaded from http://ahajournals.org by on December 5, 2024

19. Wald RM, Mertens LL. Hypoplastic left heart syndrome across the lifespan: clinical considerations for care of the fetus, child, and adult. *Can J Cardiol*. 2022;38:930–945. doi: 10.1016/j.cjca.2022.04.028
20. Stout KK, Broberg CS, Book WM, Cecchin F, Chen JM, Dimopoulos K, Everitt MD, Gatzoulis M, Harris L, Hsu DT, et al. Chronic heart failure in congenital heart disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2016;133:770–801. doi: 10.1161/CIR.0000000000000352
21. Ghai A, Harris L, Harrison DA, Webb GD, Siu SC. Outcomes of late atrial tachyarrhythmias in adults after the Fontan operation. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37:585–592. doi: 10.1016/S0735-1097(00)01141-4
22. Oster ME, Chen S, Dagincourt N, Bar-Cohen Y, Brothers M, Cain N, Colan SD, Czosek RJ, Decker JA, Brothers M, et al. Development and impact of arrhythmias after the Norwood procedure: a report from the pediatric heart network. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2017;153:638–645. doi: 10.1016/j.jtcvs.2016.10.078
23. Norwood WI. Hypoplastic left heart syndrome. *Cardiol Clin*. 1989;7:377–385. doi: 10.1016/S0733-8651(18)30442-9
24. Rickers C, Wegner P, Silberbach M, Madriago E, Gabbert DD, Kheradvar A, Voges I, Scheewe J, Attmann T, Jerosch-Herold M, et al. Myocardial perfusion in hypoplastic left heart syndrome. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2021;14:e012468. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.121.012468
25. Michel M, Logoteta J, Entenmann A, Hansen JH, Voges I, Kramer HH, Petko C. Decline of systolic and diastolic 2D strain rate during follow-up of HLHS patients after Fontan palliation. *Pediatr Cardiol*. 2016;37:1250–1257. doi: 10.1007/s00246-016-1424-5
26. Fishberger SB, Wernovsky G, Gentles TL, Gauvreau K, Burnett J, Mayer JE Jr, Walsh EP. Factors that influence the development of atrial flutter after the Fontan operation. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1997;113:80–86. doi: 10.1016/S0022-5223(97)70402-1
27. Potter BJ, Leong-Sit P, Fernandes SM, Feifer A, Mayer JE Jr, Triedman JK, Walsh EP, Landzberg MJ, Khairy P. Effect of aspirin and warfarin therapy on thromboembolic events in patients with univentricular hearts and Fontan palliation. *Int J Cardiol*. 2013;168:3940–3943. doi: 10.1016/j.ijcard.2013.06.058

Downloaded from http://ahajo urnals.org by on December 5, 2024

4.3 Troisième travail : Impact de la fenestration sur la survenue d'évènements cardiovasculaire dans une population de patients Fontan adulte

4.3.1 Introduction

La procédure de Fontan a révolutionné la gestion chirurgical des patients atteints de cardiopathie univentriculaire(1). Cependant, la physiologie ventriculaire est associée à des complications à long terme incluant les arythmies, les événements thromboemboliques, les pathologies hépatiques associées au Fontan, et à des défaillances circulatoires pouvant être le marqueur d'un « Failing Fontan »(2–8). Le type de chirurgie de Fontan réalisé influence les trajectoires de santé à long terme comme en témoigne un taux plus élevé d'arythmies et d'événements thromboemboliques observé avec le montage de Fontan initial à type de connexion atrio-pulmonaire par rapport au connexion cavo-pulmonaire totale(6). Pour atténuer les effets hémodynamiques post-opératoire immédiat, une variation courante de la procédure de Fontan avec connexion cavo-pulmonaire totale consiste à créer une fenestration entre la circulation systémique et pulmonaire afin d'atténuer l'élévation postopératoire de la pression veineuse systémique(9) et augmenter a précharge ventriculaire(10). Cette approche a été associée à de meilleurs résultats périopératoire avec notamment une diminution des épanchements pleuraux, ainsi qu'une durée de séjour hospitalier plus court(11). Cependant, les inconvénients incluent un certain degré de désaturation en oxygène, ainsi qu'un risque potentiel d'embolie paradoxal avec des conséquences extrêmement néfastes tel que la survenue d'accident vasculaire cérébral. Les risques à plus long terme liés à cette fenestration reste encore aujourd'hui mal définis. En effet, il a été montré que la fenestration du Fontan n'affectait pas la survie à long terme mais était associée à un risque accru d'événements thromboembolique(12). Les données recueillies dans cette étude ne permettaient toutefois pas d'ajuster les résultats en fonction de facteurs de confusion potentiels tel que la thromboprophylaxie, les arythmies atriales ou la fermeture secondaire de la fenestration.

Pour répondre à ces questions nous avons donc mené une étude multicentrique nord-américaine afin d'évaluer l'effet de la fenestration du Fontan sur les événements cardiovasculaires indésirables incluant la mortalité toutes causes confondues, la transplantation cardiaque, les arythmies atriales et les événements thromboembolique tout en tenant compte des facteurs de confusion potentiels à la fois à statique mais aussi évolutif dans le temps.

4.3.2 Méthodologie

Cette étude a été réalisée à partir de la base de données TACTIC en ne prenant en compte que les patients dont la morphologie du ventricule unique et ayant une circulation de Fontan avec une connexion cavo-pulmonaire totale. Le critère de jugement principal était composite avec la survenue d'évènements indésirables cardiovasculaires dont les arythmies atriales, les évènements thromboemboliques, la transplantation cardiaque ou le décès. Ce critère a ensuite été décortiqué pour étudier les composants indépendamment excepté la transplantation cardiaque et le décès qui a été étudié conjointement. Nous avons utilisé pour cela, les mêmes définitions que celles du premier et du deuxième article de cette thèse, basées sur des données de la littérature reconnues et utilisées dans la vie médicale de tous les jours(13–17).

L'analyse statistique de cette étude repose sur une méthodologie rigoureuse visant à comparer les trajectoires cliniques des patients ayant bénéficié d'une circulation de Fontan avec ou sans fenestration. L'évaluation des événements cardiovasculaires indésirables (décès, transplantation cardiaque, arythmies auriculaires, événements thromboemboliques) a été illustrée par des courbes d'incidence cumulative, comparées entre groupes à l'aide des tests de Gray. Des modèles de régression univariés et multivariés ont été construits pour ces événements, avec l'utilisation de modèles de Cox pour les issues de mortalité ou de transplantation, et de modèles de Fine et Gray

pour les arythmies et les événements thromboemboliques, ces derniers considérant la mort et la transplantation cardiaque comme événements concurrents.

La fenestration a été modélisée comme une variable dépendante du temps, afin de prendre en compte les fermetures spontanées ou interventionnelles ultérieures. De manière similaire, pour les événements thromboemboliques, la stratégie de thromboprophylaxie (anticoagulants, antiagrégants, les deux ou aucun) ainsi que la survenue d'arythmies ont été introduites comme covariables dépendantes du temps. Les variables incluses dans les modèles multivariés ont été sélectionnées en fonction de leur pertinence clinique, tout en respectant un ratio minimal de 15 événements par variable, et en conservant systématiquement la variable principale d'exposition (statut de fenestration).

Deux analyses de sensibilité ont été menées pour pallier l'incertitude sur les dates de fermeture spontanée des fenestrations. La première considérait que l'événement survenait juste avant la fermeture (approche « worst-case »), tandis que la seconde le plaçait juste après (approche « best-case »). Pour les patients n'ayant pas présenté d'événement, la date de fermeture était fixée à mi-parcours entre deux examens d'imagerie.

4.3.3 Résultats

Un total de 407 patients était inclus dans cette étude dont 284 (70.0%) avait une fenestration chirurgicale au moment du Fontan. Les patients sans fenestration étaient plus âgées et avaient un taux de saturation en oxygène plus élevée au moment de la complétion du Fontan. Aucune différence significative n'avait été notée en terme de comorbidité préopératoire entre les deux

groupes. Les patients sans fenestration étaient moins susceptibles d'avoir bénéficié d'une procédure de Norwood ou d'un shunt de Glenn bidirectionnel.

Au cours du suivi médian de 10.4 ans (IQR : 7.1–14.4) après la réalisation de la chirurgie de Fontan, l'incidence du critère composite (mortalité toute cause, transplantation cardiaque, arythmies atriales ou événements thromboemboliques) était légèrement plus élevée chez les patients ayant bénéficié d'une fenestration chirurgicale (2.3 vs 2.0 cas pour 100 personnes-années), bien que cette différence ne soit pas statistiquement significative (p = 0.280). Les taux cumulatifs non ajustés de survenue de ce critère composite à 10, 15 et 20 ans étaient respectivement de 20.7 %, 29.4 % et 61.4 % dans le groupe fenestré, contre 19.1 %, 24.8 % et 39.8 % dans le groupe non fenestré. Environ 80 % des patients avec fenestration ont vu celle-ci se fermer spontanément ou être fermée intentionnellement, avec un délai médian de 1.96 an.

Dans l'analyse multivariée prenant en compte l'évolution du statut de la fenestration dans le temps, aucune association significative n'a été retrouvée entre la présence d'une fenestration et le critère composite (HR = 1.18 ; IC95 % : 0.71–1.97 ; p = 0.521). Toutefois, l'âge plus avancé au moment de la chirurgie de Fontan (HR = 1.05 ; p = 0.006) et l'existence d'une procédure de Norwood antérieure (HR = 1.99 ; p = 0.008) étaient significativement indépendamment associés à une augmentation du risque.

Concernant la transplantation cardiaque et la mortalité, 18 patients ont été concernés (9 décès et 9 transplantations), sans différence significative entre les groupes fenestré et non fenestré (p = 0.071), bien que les courbes de Kaplan-Meier suggéraient une incidence non ajustée plus élevée dans le groupe fenestré (p = 0.0164). L'analyse en régression de Cox n'a pas confirmé cette tendance après ajustement temporel (HR = 1.23 ; IC95 % : 0.34–4.38 ; p = 0.755).

En ce qui concerne les arythmies atriales, 55 patients (13.5 %) ont présenté au moins un épisode documenté, avec une répartition comparable entre les deux groupes. L'IART était le trouble du rythme le plus fréquent (8.6 %), suivi de la tachycardie atriale focale (3.2 %) et de la fibrillation atriale (2.2 %). Bien que l'analyse principale ne mette pas en évidence d'association significative entre fenestration et arythmies (HR = 1 .62 ; p = 0.144), les analyses de sensibilité prenant en compte l'incertitude liée à la fermeture spontanée de la fenestration suggèrent une association possible (HR = 2.05 ; p = 0.016) dans le pire des scénarios. L'âge avancé au moment de la chirurgie de Fontan était associé de manière indépendante à un risque accru d'arythmies (HR = 1.05 ; p = 0.022).

Un total de 35 patients a présenté 36 événements thromboemboliques, incluant 16 événements systémiques et 20 localisés dans le trajet de Fontan ou dans l'artère pulmonaire. L'incidence cumulative de ces événements ne différait pas de manière significative entre les groupes de patients ayant une fenestration vs pas de fenestration (p = 0.736). Dans le modèle multivarié prenant en compte la fenestration, les arythmies et la thromboprophylaxie comme variables dépendantes du temps, la présence d'une fenestration n'a pas montré d'association significative avec les événements thromboemboliques (HR = 1.24 ; IC à 95 %, 0.54-2.83 ; p = 0.614). En revanche, le traitement anticoagulant a été identifié comme la seule variable indépendamment associée à l'augmentation des événements thromboemboliques (HR = 2.86 ; IC à 95 %, 1.08-7.54 ; p = 0.034). Toutefois, les analyses de sensibilité ont suggéré que la plage d'erreur pourrait inclure un scénario où la présence d'une fenestration serait significativement associée à des événements thromboemboliques systémiques (HR = 3.46 ; IC à 95 %, 1.06-11.29 ; p = 0.040), mais pas à ceux survenant dans le trajet de Fontan ou la circulation pulmonaire.

4.3.4 Discussion/ Perspectives

Cette étude multicentrique rétrospective a évalué l'impact à long terme de la fenestration du Fontan. Un des résultats principaux est l'absence d'association significative entre la présence d'une fenestration et le principal critère composite, ainsi que ses composants : la mortalité toutes causes confondues ou la transplantation cardiaque, les arythmies atriales et les événements thromboemboliques. Bien que des ajustements aient été faits pour tenir compte des risques concurrents et des confusions potentielles, y compris la modélisation de la thromboprophylaxie en tant que variable dépendante du temps, l'erreur liée à la fermeture spontanée de la fenestration reste une limitation importante. Cela a été pris en compte par des analyses de sensibilité pour estimer les risques maximaux et minimaux potentiels associés à la fenestration.

Les résultats de ces analyses ont révélé que dans le pire scénario, une association significative pouvait être établie entre la fenestration et les arythmies atriales (HR : 2.05 ; IC à 95 %, 1.14-3.69 ; p = 0.016) ainsi que les thromboemboles systémiques (HR : 3.46 ; IC à 95 %, 1.06-11.29 ; p = 0.040). Ces résultats soulignent la nécessité d'études supplémentaires pour confirmer avec certitude ces associations.

Concernant la mortalité et la transplantation cardiaque, les résultats antérieurs sur l'impact de la fenestration du Fontan étaient discordants, en partie en raison de différences dans les définitions et les méthodologies. Par exemple, une étude de Kotani et al. a suggéré qu'une fenestration persistante était associée à un taux de mortalité plus élevé(18). Cependant, la fenestration était définie comme persistante si elle restait patente un an après la création, ce qui ne capture pas les fermetures spontanées de fenestration au-delà de cette période. Dans notre étude TACTIC, le temps médian de fermeture spontanée était de 2 ans, ce qui suggère que l'absence de capture des

fermetures après un an pourrait conduire à une surestimation des conséquences négatives d'une fenestration persistante. Ces résultats sont également soutenus par une méta-analyse et une analyse appariée selon le score de propension, qui ont montré qu'il n'y avait pas de différence significative dans la mortalité à long terme en fonction de la présence d'une fenestration(12,19).

Quant aux arythmies atriales, leur fréquence élevée chez les patients ayant subi une chirurgie de Fontan est bien documentée(20–22). L'incidence cumulée des arythmies soutenues dans notre cohorte, qui dépassait 20 % après 20 ans de suivi, est cohérente avec les études précédentes(6,23). Bien que l'étude principale n'ait pas trouvé d'association entre la fenestration du Fontan et les arythmies atriales, les analyses de sensibilité ont montré que ces résultats sont non parfaitement concluant. Les mécanismes qui pourraient expliquer une incidence plus élevée d'arythmies chez les patients avec une fenestration persistante restent spéculatifs, bien que plusieurs hypothèses aient été proposées. Par exemple que des remodelages atriaux et ventriculaires défavorables causés par une surcharge de volume ou une cyanose persistante avec ischémie sous-endocardique chronique entrainerait une augmentation de la viscosité du sang et d'une hypoxie prolongée(24).

En ce qui concerne les événements thromboemboliques, leur incidence élevée chez les patients ayant subi une palliation de Fontan est bien établie(6,25). Cependant, de nombreuses questions demeurent non résolues concernant la thromboprophylaxie, notamment le choix de la molècule et l'identification de la population cible pour un traitement anticoagulant. Des études antérieures ont montré des résultats contradictoires, certains rapportant une augmentation des événements thromboemboliques chez les patients avec une fenestration persistante, tandis que d'autres n'ont trouvé aucune différence. Dans notre étude, la présence d'une fenestration ouverte n'était pas significativement associée à des événements thromboemboliques. Il convient de noter que des

études futures devront prendre en compte la fermeture spontanée de la fenestration et ajuster plus précisément les effets confondants de la thromboprophylaxie et des arythmies atriales.

D'un point de vue pratique, l'ensemble des preuves suggèrent que la fenestration du Fontan est une option thérapeutique raisonnable, étant donné les avantages postopératoires immédiats bien documentés et l'absence de conséquences clairement nuisibles à long terme. Cependant, les analyses de sensibilité de notre étude n'ont pas permis d'exclure une possible association entre une fenestration persistante et les thromboemboles systémiques. Par conséquent, des études supplémentaires, de préférence à large échelle avec des images sérielles systématiques à intervals rapprochés, sont nécessaires pour mieux comprendre la relation entre une fenestration persistante du baffle de Fontan et les thromboemboles systémiques.

4.3.5 Conclusion

Cette étude de cohorte rétrospective multicentrique, l'une des plus vastes menées en Amérique du Nord sur la population Fontan, a fourni une évaluation rigoureuse du rôle d'une fenestration persistante dans les résultats cardiovasculaires à long terme. En s'appuyant sur des définitions standardisées, une adjudication des événements en aveugle et des modèles statistiques ajustés pour les risques concurrents et les principaux facteurs de confusion, elle n'a mis en évidence aucune association significative entre la présence d'une fenestration persistante et les événements cardiovasculaires indésirables majeurs, incluant la mortalité, la transplantation cardiaque, les arythmies atriales et les complications thromboemboliques.

Cependant, malgré la robustesse méthodologique de l'analyse principale, les résultats des analyses de sensibilité indiquent qu'une incertitude subsiste, notamment en ce qui concerne deux

composantes du critère composite : les arythmies atriales et les événements thromboemboliques systémiques. Ces éléments laissent ouverte la possibilité d'un risque accru dans certains sous-groupes ou contextes cliniques, et soulignent les limites liées à la nature rétrospective de l'étude, en particulier pour modéliser avec précision la dynamique de fermeture spontanée des fenestrations.

Ainsi, bien que cette étude soutienne l'innocuité relative de la fenestration du Fontan à long terme et conforte son utilité en contexte périopératoire, elle appelle à la prudence dans l'interprétation des effets à distance, notamment chez les patients à haut risque. Des études prospectives, avec un suivi longitudinal rigoureux et une imagerie sérielle systématique, seront nécessaires pour répondre de manière définitive aux questions encore ouvertes. En particulier, mieux comprendre les interactions entre la fenestration, le risque embolique paradoxal, les arythmies et les effets des stratégies de thromboprophylaxie vont représenter un enjeu essentiel pour l'optimisation de la prise en charge des patients porteurs d'une circulation de Fontan.

4.3.6 Références

1. Fontan F, Baudet E. Surgical repair of tricuspid atresia. Thorax. 1971;26(3):240–8.
2. Choussat A, Fontan F, Besse P, Vallot F, Chauve A, Bricaud H, et al. Selection criteria for Fontan's procedure. Anderson RH, Shineb EA, Ed Paediatr Cardiol Edingburgh Churchill Livingstone. 1978;559–66.
3. Khairy P, Poirier N, Mercier LA. Univentricular heart. Circulation. 2007;115(6):800–12.
4. D'udekem Y, Iyengar AJ, Galati JC, Forsdick V, Weintraub RG, Wheaton GR, et al. Redefining expectations of long- Term survival after the fontan procedure twenty-five years

of follow-up from the entire population of Australia and New Zealand. Circulation. 2014 Sep;130(11):S32–8.

5. 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(11):157–64.

6. Deshaies C, Hamilton R, Azadeh S, Trottier H, Poirier N, Aboulhosn J, et al. Thromboembolic Risk After Atriopulmonary, Lateral Tunnel, and Extracardiac Conduit Fontan Surgery. J Am Coll Cardiol. 2019;74(8):1071–81.

7. Bouchardy J, Therrien J, Pilote L, Ionescu-Ittu R, Martucci G, Bottega N, et al. Atrial arrhythmias in adults with congenital heart disease. Circulation. 2009;120(17):1679–86.

8. Marelli A, Beauchesne L, Colman J, Ducas R, Grewal J, Keir M, et al. Canadian Cardiovascular Society 2022 Guidelines for Cardiovascular Interventions in Adults With Congenital Heart Disease *. Can J Cardiol. 2022;38:862–96.

9. Bouhout I, Ben-Ali W, Khalaf D, Raboisson MJ, Poirier N. Effect of Fenestration on Fontan Procedure Outcomes: A Meta-Analysis and Review. Ann Thorac Surg. 2020;109(5):1467–74.

10. Thompson LD, Petrossian E, McElhinney DB, Abrikosova NA, Moore P, Reddy VM, et al. Is it necessary to routinely fenestrate an extracardiac Fontan? J Am Coll Cardiol. 1999;34(2):539–44.

11. Rychik J, Atz AM, Celermajer DS, Deal BJ, Gatzoulis MA, Gewillig MH, et al. Evaluation and Management of the Child and Adult With Fontan Circulation: A Scientific Statement From the American Heart Association. Circulation. 2019 Jul;140(6):1–51.

12. Daley M, Buratto E, King G, Grigg L, Iyengar A, Alphonso N, et al. Impact of Fontan Fenestration on Long-Term Outcomes: A Propensity Score–Matched Analysis. J Am Heart

Assoc. 2022;11(11):1–8.

13. Labombarda F, Hamilton R, Shohoudi A, Aboulhosn J, Broberg C, Chaix MA, et al. Increasing Prevalence of Atrial Fibrillation and Permanent Atrial Arrhythmias in Congenital Heart Disease. J Am Coll Cardiol. 2017;70(7):857–65.

14. Rooke T, Hirsch A, Misra S, Sidawy AN, Beckman JA, Findeiss LK, et al. 2011 ACCF / AHA Focused Update of the Guideline for the Management of Patients With Peripheral Artery Disease (Updating the 2005 Guideline). J Am Coll Cardiol [Internet]. 2011;58(19):2020–45. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2011.08.023

15. Albers GW, Caplan LR, Easton JD, Fayad PB, Mohr JP, Saver JL, et al. Transient ischemic attack - Proposal for a new definition. N Engl J Med. 2002;347(21):1713–6.

16. Khairy P, Landzberg MJ, Gatzoulis MA, Mercier L, Fernandes SM, Côté J, et al. Transvenous Pacing Leads and Systemic Thromboemboli in A Multicenter Study. Circulation. 2006;113(20):2391–7.

17. Khairy P, Aboulhosn J, Broberg CS, Cohen S, Dore A, Fernandes SM, et al. Thromboprophylaxis for atrial arrhythmias in congenital heart disease: A multicenter study. Int J Cardiol. 2016;223:729–35.

18. Kotani Y, Chetan D, Saedi A, Zhu J, Grosse-Wortmann L, Coles JG, et al. Persistent fenestration may be a marker for physiologic intolerance after Fontan completion. J Thorac Cardiovasc Surg [Internet]. 2014;148(6):2532–8. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.jtcvs.2014.06.062

19. Li D, Li M, Zhou X, An Q. Comparison of the fenestrated and non-fenestrated Fontan procedures A meta-analysis. Med (United States). 2019;98(29):1–10.

20. Driscoll DJ, Offord KP, Feldt RH, Schaff H V, Puga FJ, Danielson GK. Five- to Fifteen-Year Follow-up After Fontan Operation. Circulation. 1992;85:469–96.

21. Khairy P, Fernandes SM, Mayer JE, Triedman JK, Walsh EP, Lock JE, et al. Long-term survival, modes of death, and predictors of mortality in patients with Fontan surgery. Circulation. 2008 Jan;117(1):85–92.

22. Kamp AN, Nair K, Fish FA, Khairy P. Catheter Ablation of Atrial Arrhythmias in Patients. Can J Cardiol [Internet]. 2022;38(7):1036–47. Available from: https://doi.org/10.1016/j.cjca.2022.02.023

23. Stephenson EA, Ms C, Lu M, Berul CI, Etheridge SP, Idriss SF, et al. Arrhythmias in a Contemporary Fontan Cohort Prevalence and Clinical Associations in a Multicenter Cross-Sectional Study. J Am Coll Cardiol. 2010;56(11):890–6.

24. Gelatt M, Hamilton RM, McCrindle BW, Gow RM, Williams WG, Trusler GA, et al. Risk Factors for Atrial Tachyarrhythmias After the Fontan Operation. J Am Coll Cardiol. 1994;24(7):1735–41.

25. Egbe AC, Connolly HM, Mcleod CJ, Ammash NM, Niaz T, Yogeswaran V, et al. Thrombotic and Embolic Complications Associated With Atrial Arrhythmia After Fontan Operation. J Am Coll Cardiol. 2016;68(12):1312–9.

Canadian Journal of Cardiology 40 (2024) 1606–1615

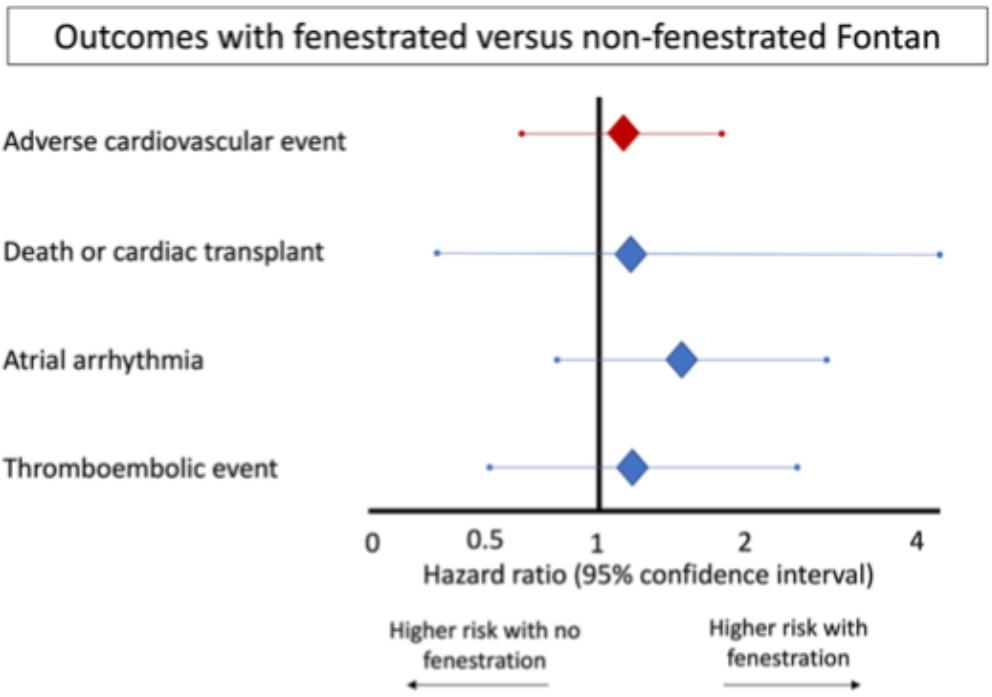
Clinical Research

Impact of Fontan Fenestration on Adverse Cardiovascular Outcomes: A Multicentre Study

Nabil Dib, MD, MSc,[a] Michelle Samuel, MPH, PhD,[a] Sylvie Levesque, MSc,[b] Ali Zaidi, MD,[c] Sarah Cohen, MD,[d] Alexander R. Opotowsky, MD, MMSc,[e,f] François-Pierre Mongeon, MD, SM,[a] Blandine Mondésert, MD,[a] Joseph Kay, MD,[g] Reda Ibrahim, MD,[a] Robert M. Hamilton, MD,[h] Anne Fournier, MD,[i] Susan M. Jameson, LPD, PA-C,[j] Annie Dore, MD,[a] Stephen C. Cook, MD,[k] Scott Cohen, MD,[l] Marie-A. Chaix, MD, PhD,[a] Craig S. Broberg, MD,[m] Jamil Aboulhosn, MD,[n] Nancy Poirier, MD,[a] and Paul Khairy, MD, PhD[a]

[a] Montreal Heart Institute, Université de Montréal, Montréal, Québec, Canada; [b] Montreal Health Innovations Coordinating Center, Montréal, Québec, Canada; [c] Nationwide Children's Hospital, Ohio State University, Columbus, Ohio, USA; [d] Hôpital Marie-Lannelongue, Groupe Hospitalier Saint-Joseph, Le Plessis Robinson, Paris, France; [e] Boston Adult Congenital Heart Service, Boston Children's Hospital and Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts, USA; [f] The Cincinnati Adult Congenital Heart Disease Program, Cincinnati Children's Hospital, Cincinnati, Ohio, USA; [g] University of Colorado Denver, Aurora, Colorado, USA; [h] The Hospital for Sick Children, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada; [i] Hôpital Sainte-Justine, Université de Montréal, Montréal, Québec, Canada; [j] Stanford Adult Congenital Heart Program, Lucile Packard Children's Hospital Stanford and Stanford Health Care, Stanford University School of Medicine, Palo Alto, California, USA; [k] Indiana University Health Medical Center, Indianapolis, Indiana, USA; [l] The Wisconsin Adult Congenital Heart (WAtCH) Program, Medical College of Wisconsin, Milwaukee, Wisconsin, USA; [m] Oregon Health and Science University, Portland, Oregon, USA; [n] Abmanson/UCLA Adult Congenital Heart Program, University of California, Los Angeles, California, USA

See editorial by Pula and Harris, pages 1616-1618 of this issue.



https://doi.org/10.1016/j.cjca.2024.01.031
0828-282X/© 2024 The Authors. Published by Elsevier Inc. on behalf of the Canadian Cardiovascular Society. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

ABSTRACT

Background: Fenestrating a Fontan baffle has been associated with improved perioperative outcomes in patients with univentricular hearts. However, longer-term potential adverse effects remain debated. We sought to assess the impact of a fenestrated Fontan baffle on adverse cardiovascular events including all-cause mortality, cardiac transplantation, atrial arrhythmias, and thromboemboli.

Methods: A multicentre North American retrospective cohort study was conducted on patients with total cavopulmonary connection Fontan baffle, with and without fenestration. All components of the composite outcome were independently adjudicated. Potential static and time-varying confounders were taken into consideration, along with competing risks.

Results: A total of 407 patients were followed for 10.4 (7.1-14.4) years; 70.0% had fenestration of their Fontan baffle. The fenestration spontaneously closed or was deliberately sealed in 79.9% of patients a median of 2.0 years after Fontan completion. In multivariable analysis in which a persistent fenestration was modelled as a time-dependent variable, an open fenestration did not confer a higher risk of the composite outcome (hazard ratio, 1.18; 95% confidence interval, 0.71-1.97; $P = 0.521$). In secondary analyses, an open fenestration was not significantly associated with components of the primary outcome: that is, mortality or transplantation, atrial arrhythmias, or thromboemboli. However, sensitivity analyses to assess the possible range of error resulting from imprecise dates for spontaneous fenestration closures could not rule out significant associations between an open fenestration and atrial arrhythmias or thromboemboli.

Conclusions: In this multicentre study, no significant association was identified between an open fenestration in the Fontan baffle and major adverse cardiovascular events.

RÉSUMÉ

Contexte : La fenestration d'un tunnel de Fontan a été associée à de meilleures issues peropératoires chez les patients présentant un cœur à ventricule unique. Cependant, les effets indésirables possibles à long terme de cette intervention restent à définir. Nous cherchons à évaluer les effets de la fenestration du tunnel de Fontan sur les événements cardiovasculaires indésirables, y compris la mortalité toutes causes, la transplantation cardiaque, l'arythmie auriculaire et la thromboembolie.

Méthodologie : Une étude de cohorte rétrospective et multicentrique a été menée en Amérique du Nord auprès de patients qui présentaient un tunnel de Fontan avec dérivation cavopulmonaire, avec et sans fenestration. Tous les éléments de l'issue composite ont été évalués de manière indépendante. Les potentielles variables confondantes statiques et variant dans le temps ont été prises en compte, tout comme les risques concurrents.

Résultats : Au total, 407 patients ont fait l'objet d'un suivi pendant 10,4 (7,1 à 14,4) ans; 70,0 % d'entre eux présentaient une fenestration du tunnel de Fontan. La fenestration s'est refermée de manière spontanée ou a été délibérément refermée chez 79,9 % des patients après une durée médiane de 2,0 ans suivant l'intervention de Fontan. Dans une analyse multivariée dans laquelle une fenestration persistante a été modélisée comme une variable variant dans le temps, une fenestration ouverte n'était pas synonyme d'un risque accru de l'issue composite (rapport de risques instantanés : 1,18; intervalle de confiance à 95 % : 0,71 à 1,97; $p = 0,521$). Dans des analyses secondaires, une fenestration ouverte n'était pas significativement associée à des éléments de l'issue primaire : mortalité ou transplantation, arythmie auriculaire, ou thromboembolie. Malgré tout, les analyses de la sensibilité visant à évaluer la plage d'erreur possible entourant les dates de fermeture spontanée des fenestrations — qui avaient été estimées — n'ont pas permis d'éliminer une relation significative entre fenestration ouverte et arythmie auriculaire ou thromboembolie.

Conclusions : Dans cette étude multicentrique, aucune relation significative n'a été relevée entre fenestration ouverte du tunnel de Fontan et événement cardiovasculaire indésirable majeur.

The Fontan procedure has revolutionized the surgical management of the univentricular heart.[1] However, the resulting single-ventricle physiology is associated with prevalent long-term complications including arrhythmias, thromboembolic events, Fontan-associated liver disease, and Fontan circulatory failure.[2-9] The type of Fontan surgery performed affects healthspan trajectories, as exemplified by higher rates of arrhythmias and thromboembolic events with atriopulmonary compared with total cavopulmonary connections.[6] A common variation of the total cavopulmonary connection Fontan is to fenestrate the baffle to mitigate the postoperative rise in systemic venous pressure[10] and increase in ventricular preload.[11] This approach has been associated with improved perioperative outcomes, with less pleural drainage and a shorter postoperative length of stay.[12] However, the drawbacks created by a right-to-left shunt include some degree of oxygen desaturation and the potential for paradoxical thromboemboli. Longer-term risks remain poorly defined. One study found that fenestrating a Fontan baffle did not affect long-term survival but incurred a higher risk of thromboembolic events.[13] The data collected did not allow for adjustments for potential confounders such as thromboprophylaxis, atrial arrhythmias, and subsequent fenestration closures. We, therefore, conducted a multicentre North American study to evaluate the effect of a fenestrated Fontan baffle on adverse cardiovascular events including all-cause mortality, cardiac transplantation, atrial arrhythmias, and thromboemboli, while taking into account potential static and time-varying confounders.

Received for publication December 15, 2023. Accepted January 26, 2024.

Corresponding author: Dr Paul Khairy, Montreal Heart Institute, 5000 Belanger Street, Montréal, Québec H1T 1C8, Canada. Tel.: +1-514-376-3330; fax: +1-514-593-2551.
E-mail: paul.khairy@umontreal.ca

See page 1614 for disclosure information.

Material and Methods

Study design and patient population

Details of The Anticoagulation Therapy in Congenital Heart Disease (TACTIC) study conducted by the Alliance for

Adult Research in Congenital Cardiology (AARCC) have previously been reported.[6,14] In short, TACTIC is a North American (3 Canadian and 9 USA centres) retrospective cohort study that includes patients with Fontan palliation performed during childhood. Inclusion in the current substudy was limited to those born in June 2011 or earlier who had survived their index surgery, had total cavopulmonary connection Fontan, and were followed up at the same institution that performed the surgery.

Data collection

Patients were identified retrospectively at each of the 12 participating institutions through the use of local surgical and medical databases. Time of study entry was defined as the date of Fontan completion. Patients were classified into 2 groups according to the main exposure variable: that is, creation of a fenestration at the time of Fontan surgery. Baseline characteristics—recorded at the time of Fontan completion—included age, sex, number, and type of previously performed surgical and catheter-based interventions, and comorbidities such as ongoing heart failure; pulmonary and systemic hypertension; and respiratory, renal, hepatic, and endocrine disorders. Preoperative heart failure was defined as chronic diuretic use or as New York Heart Association (NYHA) functional class III or IV symptoms, independent of medical therapy. Diagnosis of pulmonary arterial hypertension was made in accordance with clinical guidelines available at the time of enrollment.[15]

Outcomes of interest

The primary outcome was a composite endpoint consisting of all-cause mortality, cardiac transplantation, sustained (> 30 seconds) atrial arrhythmia (≥ 100 beats per minute), or thromboembolic event during follow-up. Sustained atrial arrhythmias required documentation by an electrocardiogram or rhythm strip. Regular atrial arrhythmias were classified as focal atrial tachycardia (FAT) if well-formed P waves were distinguishable electrocardiographically and separated by an isoelectric interval.[16] Otherwise, the regular atrial tachycardia was classified as intra-atrial re-entrant tachycardia (IART), a term that encompassed all forms of typical and atypical atrial flutter.[16] Atrial fibrillation was defined as the absence of well-formed P waves with undulating baseline atrial deflections of varying amplitude.[17]

Thromboembolic events were classified as systemic or venous. Systemic thromboemboli were categorized as cardiac systemic circulation, neurologic, peripheral, or renal.[14,18-20] Systemic cardiac thromboemboli included coronary embolism and thrombi within the pulmonary venous atrium or single ventricle. Neurologic events included transient ischemic attacks and strokes. Transient ischemic attacks were defined as acute focal deficits lasting < 24 hours without infarction on imaging. Strokes included deficits persisting < 24 hours but with confirmatory imaging or at least 24 hours with or without confirmatory imaging.[21] Peripheral emboli were diagnosed on the basis of the 6 key signs of acute limb ischemia: pain, pallor, paralysis, pulse deficit, paresthesia, and poikilothermia.[22] Imaging was required to confirm renal events. Venous thromboemboli were subdivided into those involving the Fontan pathway or pulmonary arterial circulation.[14,19] These complications required documentation by appropriate imaging tests (eg, echocardiography, magnetic resonance imaging, computed tomography, ventilation/perfusion scan, or angiography).

Adjudication process and study coordination

All deaths, cardiac transplantations, thromboembolic events, and arrhythmias were adjudicated by an independent blinded committee consisting of 4 physicians. Discrepancies were reviewed against case report forms and all other supportive documents required as per protocol and were subjected to discussion for final adjudication. The Montreal Health Innovations Coordinating Center (MHICC) oversaw data collection, integration, and entry and performed regular quality assurance checks. The authors confirm that patient consent does not apply to this article, given the retrospective nature of the study on deidentified data. Data collection proceeded at each site with a waiver of consent following local human research ethics board approval and was performed in accordance with the International Council of Harmonization Tripartite Guidelines for Good Clinical Practice.

Statistical analysis

Continuous variables were expressed as mean ± standard deviation or median and interquartile range (IQR): 25th to 75th percentile, based on normality of distribution as assessed by Shapiro-Wilk tests, kurtosis, and skewness. Categorical variables were presented as frequencies and percentages. Continuous baseline characteristics of patients with and without a fenestrated Fontan baffle were compared using Student's *t*-tests or Wilcoxon rank-sum tests according to whether the distribution was normal or not. Comparisons of categorical variables were performed using χ^2 or Fisher exact tests, as appropriate. Cumulative incidence curves were plotted for the combined endpoint and its components (ie. cardiac transplantation or all-cause death, atrial arrhythmias, and thromboembolic events). Gray's tests were used to compare cause-specific cumulative incidence functions among groups.

Univariable and multivariable regression models were created for the following end-points: adverse cardiovascular events (primary outcome), cardiac transplantation or all-cause mortality, atrial arrhythmias, and thromboembolic events. Cox-regression models were used for the first 2 endpoints. For the latter 2 endpoints, Fine and Gray subdistribution hazard models considered cardiac transplantation and death as competing events. For all outcomes, the presence of an open fenestration was modelled as a time-dependent variable. The analyses, therefore, took into consideration later fenestration closures, whether spontaneous or by an intervention. In the Fine and Gray hazard model for thromboembolic events, thromboprophylaxis (anticoagulation therapy, antiplatelet agent, both, or none) and atrial arrhythmias were also modelled as time-dependent covariates. Covariates considered in multivariable models were selected on the basis of substantive knowledge while respecting a minimum of 15 events per variable,[23] with forced retention of the main exposure variable (ie, fenestration status). Collinearity among variables was assessed using correlation matrices and χ^2 tests. Linearity of continuous variables in multivariable models was tested by

including the square of the variable in the model. Proportional hazards assumptions for fixed covariates were assessed by testing the interaction between the covariate and the natural logarithm of the time to endpoint.

For all models, 2 sensitivity analyses were performed to assess the possible range of error associated with imprecise dates for spontaneous fenestration closures. More specifically, for patients in whom no imaging study noted that their fenestration had spontaneously closed until after a cardiovascular event, the first sensitivity analysis (A) considered that all events occurred 1 day before closure (maximal risk: last observation carried forward approach), whereas the second (B) considered that all events occurred 1 day after spontaneous fenestration closure (minimal risk: next observation carried backward approach). If the subject did not experience the endpoint, the closure date was set to one-half the follow-up between imaging studies. The same adjustment variables retained in the multivariable models were applied to sensitivity analyses. For all models, basic assumptions were verified before analyses. P values < 0.05 were considered to indicate statistical significance. Analyses were performed with SAS release 9.4 (SAS Institute Inc, Cary, NC).

Results

Baseline characteristics

A total of 407 patients were included; 284 (70.0%) had surgical baffle fenestration at the time of Fontan completion. Table 1 summarizes baseline characteristics in the overall cohort and according to whether or not the Fontan baffle was fenestrated. Patients without fenestration were older at the time of Fontan completion (median 5.3 vs 3.0 years; $P < 0.001$) and had higher oxygen saturation levels (mean 92.2% vs 86.9%; $P < 0.001$). No statistically significant differences were noted in preoperative comorbidities between the 2 groups. Although the type of total cavopulmonary connection Fontan (ie, intracardiac lateral tunnel versus extracardiac conduit) was comparable between the 2 groups, patients with no fenestration were less likely to have had a Norwood procedure (13.0% vs 33.8%; $P < 0.001$) or bidirectional Glenn shunt (67.5% vs 78.5%, $P = 0.018$).

Adverse cardiovascular outcomes

Adjudicated events that occurred during a median of 10.4 (IQR: 7.1-14.4) years after Fontan completion are summarized in Table 2. The incidence of the composite outcome of all-cause mortality, cardiac transplantation, atrial arrhythmia, or thromboembolic event was 2.3 vs 2.0 cases per 100 person-years in patients with and without a surgically created fenestration, respectively. As shown in Figure 1, unadjusted cumulative rates of the composite endpoint 10, 15, and 20 years after Fontan surgery were 20.7%, 29.4%, and 61.4% in patients who initially had a fenestration vs 19.1%, 24.8%, and 39.8% in those with no surgical fenestration; $P = 0.280$.

During follow-up, the fenestration spontaneously closed or was deliberately sealed in 227 of 284 (79.9%) patients at a median of 1.96 (IQR: 1.08-3.75) years after Fontan completion. In the multivariable regression analysis that modelled an open fenestration as a time-dependent variable, presence of a fenestration was not associated with the primary composite outcome (hazard ratio [HR], 1.18; 95% confidence interval [CI], 0.71-1.97; $P = 0.521$). As summarized in Table 3, variables significantly associated with the primary outcome were older age at Fontan completion (HR, 1.05; 95% CI, 1.01-1.09; $P = 0.006$) and Norwood procedure (HR, 1.99; 95% CI, 1.20-3.32; $P = 0.008$]. Sensitivity analyses, summarized in Table 4, likewise revealed no statistically significant association between an open Fontan fenestration and adverse cardiovascular outcomes.

Cardiac transplantation and death

A total of 18 patients underwent cardiac transplantation (N = 9) or died (N = 9) during follow-up. There was no significant difference in the proportion of patients who either had cardiac transplantation or died among those who did and did not have their Fontan baffle surgically fenestrated ($P = 0.071$). However, as shown in Figure 2A, the unadjusted cumulative incidence rate was higher among patients with a surgically fenestrated Fontan baffle ($P = 0.0164$). In the Cox-regression model that considered fenestration as a time-dependent variable, presence of an open fenestration was not associated with cardiac transplantation or death (HR, 1.23; 95% CI, 0.34-4.38; $P = 0.755$). Given the limited number of events, multivariable analysis was not performed. Sensitivity analyses, summarized in Table 4, were consistent.

Atrial arrhythmias

A total of 55 (13.5%) patients had at least 1 sustained atrial arrhythmia during the course of follow-up, with comparable rates between the 2 groups (Fig. 2B; $P = 0.651$). The most common arrhythmia was IART (N = 35; 8.6%) followed by focal atrial tachycardia (FAT) (N = 13; 3.2%) and atrial fibrillation (N = 9; 2.2%). In the multivariable model presented in Table 5 that considered fenestration as a time-dependent variable, presence of an open fenestration was not significantly associated with atrial arrhythmias (HR, 1.62; 95% CI, 0.85-3.08; $P = 0.144$). However, the sensitivity analyses summarized in Table 5 indicated that the range of potential error caused by inexact dates of spontaneous fenestration closure included the possibility of a significant association between the presence of an open fenestration and atrial arrhythmias (HR, 2.05; 95% CI, 1.14-3.69; $P = 0.016$). Older age at Fontan completion was independently associated with atrial arrhythmias (HR, 1.05; 95% CI, 1.01-1.10; $P = 0.022$).

Thromboembolic events

A total of 35 patients had 36 thromboembolic events including 16 systemic and 20 in the Fontan/pathway or pulmonary artery. Adjudicated thromboembolic events are summarized in Table 2. The cumulative incidence of thromboembolic events was similar among patients with and without a surgical fenestration (Fig. 2C; $P = 0.736$). In the multivariable model that considered fenestration, arrhythmias, and thromboprophylaxis as time-dependent variables (Table 5), the presence of an open fenestration was not significantly associated with thromboembolic events (HR, 1.24; 95% CI, 0.54- 2.83; $P = 0.614$). The only variable independently associated with thromboembolic events was

Table 1. Baseline characteristics according to Fontan fenestration status

	All N = 407	Fenestration n = 284	No fenestration n = 123	*P* value
Clinical characteristics				
Age at Fontan completion, years	3.3 (2.3-5.8)	3.0 (2.2-4.5)	5.3 (3.0-9.8)	< 0.001
Female, n (%)	171 (42.0)	123 (43.3)	48 (39.0)	0.421
Oxygen saturation post-Fontan, %	89.0 ± 7.0	86.9 ± 7.1	92.2 ± 5.5	< 0.001
Preoperative comorbidities				
Congestive heart failure, n (%)	10 (2.6)	8 (3.0)	2 (1.7)	0.730
Pulmonary arterial hypertension, n (%)	3 (0.8)	1 (0.4)	2 (1.7)	0.216
Chronic lung disease, n (%)	2 (0.5)	1 (0.4)	1 (0.9)	0.511
Thyroid disorder, n (%)	5 (1.3)	3 (1.12)	2 (1.7)	0.639
Liver cirrhosis, n (%)	1 (0.3)	1 (0.4)	0 (0.0)	0.090
Hypertension, n (%)	2 (0.5)	0 (0.0)	2 (1.7)	0.192
Stroke/transient ischemic attack, n (%)	9 (2.4)	7 (2.6)	2 (1.7)	0.730
Surgical history				
Systemic-pulmonary shunts, n (%)	176 (43.2)	117 (41.2)	59 (48.0)	0.206
Blalock Taussig shunt, n (%)	172 (42.6)	114 (40.1)	58 (47.2)	0.188
Waterston, n (%)	8 (2.0)	5 (1.8)	3 (2.4)	0.703
Norwood procedure, n (%)	112 (27.5)	96 (33.8)	16 (13.0)	< 0.001
Pulmonary artery banding, n (%)	56 (13.8)	34 (12.0)	22 (17.9)	0.112
Superior cavopulmonary anastomosis, n (%)	344 (84.5)	246 (86.6)	98 (79.7)	0.075
Bidirectionnal Glenn, n (%)	306 (75.2)	223 (78.5)	83 (67.5)	0.018
Hemi-Fontan, n (%)	43 (10.6)	27 (9.5)	16 (13.0)	0.291
No previous staging procedure, n (%)	23 (5.7)	17 (6.0)	6 (4.9)	0.657
Fontan type				0.718
Intracardiac lateral tunnel, n (%)	214 (52.6)	151 (53.2)	63 (51.2)	
Extracardiac conduit, n (%)	193 (47.4)	133 (46.8)	60 (48.8)	

anticoagulation therapy (HR, 2.86; 95% CI, 1.08-7.54; $P = 0.034$). However, the sensitivity analyses summarized in Table 4 indicated that the range of possible error included a scenario in which the presence of an open fenestration was significantly associated with systemic thromboembolic events (HR, 3.46; 95% CI, 1.06-11.29; $P = 0.040$) but not thromboembolic events within the Fontan pathway/pulmonary arterial circulation.

Discussion

The main finding of this multicentre retrospective cohort study from AARCC designed to assess the longer-term impact of a fenestrated Fontan baffle is the lack of association between presence of an open fenestration and the primary composite outcome, along with its components: that is, all-cause mortality or cardiac transplantation, sustained atrial arrhythmia, and thromboembolic event. Every effort was made to adjust for competing risks and key potential confounders, including thromboprophylaxis modelled as a time-varying covariate and subsequent spontaneous or intentional fenestration closure. However, spontaneous fenestration closure is a subclinical event for which exact dates cannot be inferred (ie, may have closed at any point in the interval between 2 imaging studies documenting the presence followed by absence of a fenestration). Thus, a degree of error is introduced when modelling presence of an open fenestration as a time-dependent variable. To quantify the potential range of error, sensitivity analyses were performed to estimate maximum and minimum risks that could possibly be attributed to an open fenestration. These analyses revealed that the "worst case" scenarios included the potential for significant associations between an open fenestration and atrial arrhythmias (HR, 2.05; 95% CI, 1.14, 3.69; $P = 0.016$) and systemic thromboemboli (HR, 3.46; 95% CI, 1.06, 11.29; $P = 0.040$). As such, further studies are required to draw definitive conclusions regarding these 2 outcomes.

Death and cardiac transplantation

Previous reports on the impact of a fenestrated Fontan baffle on death and cardiac transplantation have yielded discordant results, in part reflecting differences in definitions and methodologies. For example, Kotani et al.[24] asserted that a persistent fenestration was associated with a higher rate of death or Fontan failure (31% vs 1% at 5 years). However, a persistent fenestration was defined as one that remained patent 1-year postcreation. In our TACTIC cohort study, the median time at which a fenestration was demonstrated to have spontaneously closed was 2 years. Therefore, not capturing fenestration closures beyond 1 year carries the potential for a differential misclassification error that results in overestimation of the impact of an open fenestration on adverse outcomes. Concordant with our findings, a meta-analysis and propensity score-matched analysis reported no difference in long-term mortality associated with a fenestration.[13,25] In the TACTIC cohort study, these results were robust to the sensitivity analyses performed.

Atrial arrhythmias

The high arrhythmic burden associated with Fontan surgery is well known.[26-29] The cumulative incidence of sustained atrial arrhythmias observed in our cohort, which

Table 2. Adjudicated events during follow-up

	All N = 407	Fenestration n = 284	No fenestration n = 123	*P* value
Death or cardiac transplantation, n (%)	18 (4.4)	16 (5.6)	2 (1.6)	0.071
Death, n (%)	9 (2.2)	8 (2.8)	1 (0.8)	0.288
Cardiac transplantation, n (%)	9 (2.2)	8 (2.8)	1 (0.8)	0.288
Atrial arrhythmias, n (%)	55 (13.5)	36 (12.7)	19 (15.5)	0.453
Atrial fibrillation, n (%)	9 (2.2)	6 (2.1)	3 (2.4)	1.000
Focal atrial tachycardia, n (%)	13 (3.2)	8 (2.8)	5 (4.1)	0.511
Intra-atrial reentrant tachycardia, n (%)	35 (8.6)	23 (8.1)	12 (9.8)	0.584
Thromboembolic events, n (%)	35 (8.6)	24 (8.5)	11 (8.9)	0.871
Systemic, n (%)	16 (3.9)	13 (4.6)	3 (2.4)	0.308
Neurologic, n (%)	8 (2.0)	7 (2.5)	1 (0.8)	-
Cardiac systemic circulation, n (%)	6 (1.5)	6 (2.1)	0 (0.0)	-
Renal, n (%)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.8)	-
Peripheral, n (%)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.8)	-
Fontan pathway/pulmonary arterial, n (%)	20 (4.9)	12 (4.2)	8 (6.5)	0.329
Fontan pathway, n (%)	18 (4.4)	10 (3.5)	8 (6.5)	-
Pulmonary arterial circulation, n (%)	2 (0.5)	2 (0.7)	0 (0.0)	-
Follow-up duration, years	10.4 (7.1-14.4)	9.6 (6.5-13.0)	11.9 (8.6-17.9)	< 0.001

exceeded 20% by 20 years of follow-up, is consistent with previous reports.[6,30] One previous study that included 93 patients with a total cavopulmonary connection Fontan—30 of whom were fenestrated—found no association between fenestration and tachyarrhythmias.[31] This analysis, which was focused on postoperative mortality and somatic development, did not consider spontaneous closures or other potential confounders. Although the main findings of our TACTIC study support the lack of association between a fenestrated Fontan baffle and atrial arrhythmias, sensitivity analyses suggest that these results are inconclusive. Most sustained atrial arrhythmias in patients with total cavopulmonary connection Fontan palliation occur in the pulmonary venous atrium. Reasons as to why a fenestrated Fontan baffle could potentially lead to a higher incidence of atrial arrhythmias remain speculative. Hypotheses include adverse arrhythmogenic atrial remodelling caused by atrial and ventricular volume overload or persistent cyanosis, with chronic subendocardial ischemia resulting from increased blood viscosity and prolonged hypoxia.[32] The independent association between older age at completion of Fontan and sustained atrial arrhythmias may reflect the consequences of prolonged cyanosis and single-ventricle volume overload on subsequent ventricular function and atrial remodelling.

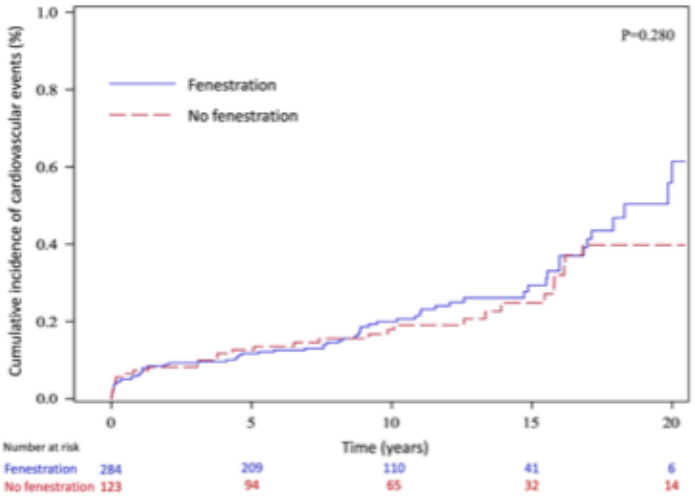


Figure 1. Unadjusted cumulative incidence of cardiovascular events (ie, all-cause mortality, cardiac transplantation, sustained atrial arrhythmia, or thromboembolic event) in patients with and without surgical fenestration of their Fontan baffles.

Table 3. Factors associated with adverse cardiovascular events

Variable	Univariable HR (95% CI)	*P* value	Multivariable Adjusted HR (95% CI)	*P* value
Fenestration	1.25 (0.76, 2.06)	0.383	1.18 (0.71, 1.97)	0.521
Age at Fontan, years	1.02 (0.99, 1.06)	0.167	1.05 (1.01, 1.09)	0.006
Sex, male	1.27 (0.81, 1.97)	0.296	1.38 (0.85, 2.24)	0.189
Norwood procedure	1.80 (1.13, 2.88)	0.014	1.99 (1.20, 3.32)	0.008
Extracardiac vs intracardiac Fontan	0.77 (0.48, 1.24)	0.290	0.70 (0.43, 1.14)	0.149
Blalock-Taussig-Thomas shunt	0.61 (0.39, 0.97)	0.035	0.63 (0.39, 1.01)	0.053

CI, confidence interval; HR, hazard ratio.

Thromboembolic events

The high rate of thromboembolic complications is likewise well established in patients with Fontan palliation.[6,33] Nevertheless, numerous issues remain unsettled regarding thromboprophylaxis, including the choice of agent and the identification of an appropriate target population beyond those with sustained atrial arrhythmias or previous thromboembolic events. A previous iteration of management guidelines issued a Class I recommendation for anticoagulation in patients with atrial shunts in the context of Fontan palliation.[34] The need to anticoagulate patients with a fenestrated Fontan baffle was subsequently called into question, with 2 meta-analyses reporting no difference in thromboembolic events between those with and without fenestrations.[10,25] In contrast, a study from the Australian and New Zealand Fontan registry reported a modest increase in thromboembolic events in patients with a fenestrated Fontan baffle (16% vs 11% at a median follow-up of 10.6 years; $P = 0.03$).[13]

Between-study comparisons are obscured by major differences in definitions of exposures and outcomes and adjustments for potential confounders. For example, one meta-analysis considered only strokes as opposed to all thromboembolic events.[10] The second reported that a fenestration was paradoxically associated with a 5.9-fold lower risk of stroke ($P = 0.007$), with no difference in thrombosis ($P = 0.47$).[25] Definitions were not provided. The Australian and New Zealand study clearly defined thromboembolic events (systemic, intracardiac, and Fontan conduit). Furthermore, patients with and without fenestrated Fontan baffles were propensity matched according to age, sex, and additional anatomic and surgical variables.[13] However, not taking into account subsequent fenestration closures could have a major impact on effect estimates, considering that fenestrations were no longer present at the last follow-up visit in 80% of patients enrolled in the current TACTIC study. Moreover, potential confounding effects of thromboprophylaxis and atrial arrhythmias were not directly adjusted for. In the current analysis that addressed these issues, presence of an open fenestration was not significantly associated with thromboemboli.

From a practical perspective, the totality of evidence suggests that fenestrating a Fontan baffle is a reasonable therapeutic option, given the demonstrated acute postoperative benefits[10-12] and the lack of clearly harmful long-term consequences. However, the sensitivity analyses in the current study could not exclude a possible link between an open fenestration and systemic (but not Fontan pathway/pulmonary arterial) thromboemboli. Considering that it is biologically plausible that a persistent right-to-left shunt predisposes to paradoxical systemic thromboemboli, an adequately powered study with systematic serial imaging, ideally performed at brief intervals, would be required to further elucidate the

Table 4. Sensitivity analyses according to (group A) last observation carried forward and (group B) next observation carried backward Fine and Gray Cox regression models

	Group A sensitivity analyses		Group B sensitivity analyses	
	Adjusted HR (95% CI)	*P* value	Adjusted HR (95% CI)	*P* value
Adverse cardiovascular events*				
Fenestration	1.57 (1.00, 2.46)	0.052	0.69 (0.43, 1.12)	0.137
Cardiac transplantation or death†				
Fenestration	1.98 (0.63, 6.20)	0.242	0.87 (0.26, 2.92)	0.817
Atrial arrhythmia*				
Fenestration	2.05 (1.14, 3.69)	0.016	1.04 (0.52, 2.08)	0.911
Any thromboembolic event*				
Fenestration	1.74 (0.76, 3.96)	0.188	0.64 (0.29, 1.43)	0.277
Systemic thromboembolic event†				
Fenestration	3.46 (1.06, 11.29)	0.040	0.98 (0.29, 3.32)	0.970
Fontan pathway/pulmonary arterial thromboembolic event†				
Fenestration	1.11 (0.38, 3.24)	0.856	0.53 (0.20, 1.43)	0.209

CI, confidence interval; HR, hazard ratio.

* From multivariable Fine and Gray Cox regression models with same the adjustment variables presented in Tables 3 and 5.

† From simple Fine and Gray Cox regression models.

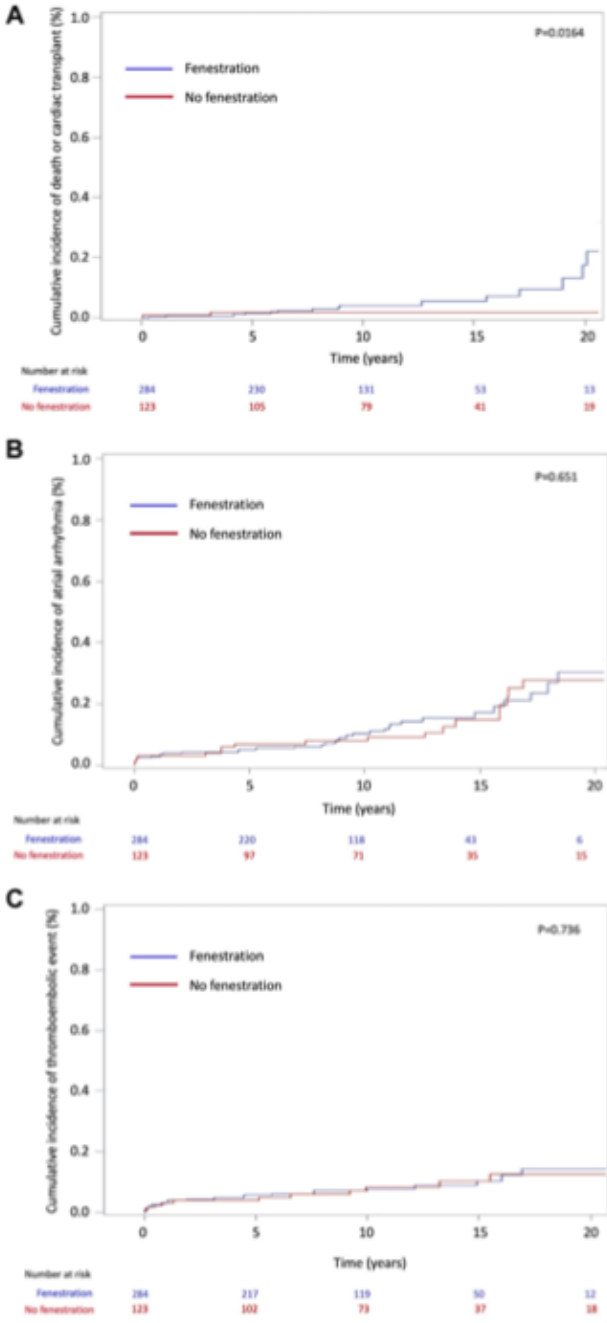


Figure 2. Unadjusted cumulative incidence of (**A**) death or cardiac transplant, (**B**) atrial arrhythmia, and (**C**) thromboembolic event according to whether the Fontan baffle was fenestrated or not.

Table 5. Factors potentially associated with atrial arrhythmias and thromboembolic events

	Adjusted HR (95% CI)	*P* value
Atrial arrhythmia		
Fenestration	1.62 (0.85, 3.08)	0.144
Age, per year	1.05 (1.01, 1.10)	0.022
Norwood procedure	1.10 (0.53, 2.29)	0.803
Extracardiac vs intracardiac Fontan	0.91 (0.49, 1.68)	0.753
Any thromboembolic event		
Fenestration	1.24 (0.54, 2.83)	0.614
Thromboprophylaxis		0.083
Anticoagulation vs none	2.86 (1.08, 7.54)	0.034
Antiplatelet therapy vs none	0.91 (0.34, 2.46)	0.858
Combined therapy vs none	2.31 (0.62, 8.60)	0.211
Systemic thromboembolic event*		
Fenestration	2.19 (0.65, 7.31)	0.205
Fontan pathway/pulmonary arterial thromboembolic event*		
Fenestration	0.73 (0.25, 2.12)	0.561

CI, confidence interval; HR, hazard ratio.
*From a simple Fine and Gray Cox regression model.

relationship between a persistent Fontan baffle fenestration and systemic thromboemboli. Additional studies are also required to explore potential centre-specific and patient-level modulators of risk.

Limitations

The study is observational and retrospective and is hence subject to associated limitations related to potential unmeasured or unknown confounders and data not captured by medical records. To minimize missing data, the study was limited to patients who survived Fontan completion and were followed at the same tertiary centre that performed the surgery. These restrictions bear relevance to extrapolations to patients not meeting these inclusion criteria. To maximize internal validity, all eligible patients from multiple participating sites were included, regardless of their vital status at the time of data collection; information biases were minimized by implementing a clinical trial-like protocol with multiple levels of quality assurance checks; and all outcomes were validated and classified by an independent blinded adjudicating committee. Nevertheless, although all tertiary centres included in the TACTIC study had their own defined institutional follow-up protocols, the retrospective nature of the study precluded imposing a uniform outcomes assessment approach across centres. Finally, as the sensitivity analyses revealed, inexact dates of spontaneous fenestration closure inferred from intermittent clinical surveillance introduced a potential misclassification error. The possible range of error includes significant associations between the presence of an open fenestration and both atrial arrhythmias and systemic thromboembolic events.

Conclusions

This large North American multicentre retrospective cohort study—which employed standardized definitions, blinded outcome adjudication, and adjustments for competing risks and potential confounders—found no convincing evidence to support an association between an open fenestration across the Fontan baffle and major adverse cardiovascular events. Nevertheless, definitive conclusions could not be drawn with regard to 2 components of the composite outcome: that is, atrial arrhythmias and systemic thromboembolic events. Further studies are required to address these and other unresolved questions and controversies.

Acknowledgements

The authors thank the following: Marie-Claude Villeneuve, MSc (Montreal Health Innovations Coordinating Center); Aynun Naher, MBBS, MS (Oregon Health and Science University); William R. Davidson Jr, MD, John J. Kelleman, MD, Elizabeth E. Adams, DO, Jennifer Ting, MD, and Dena Jefferson, RN, BSN, CCRC (Hershey Medical Center); Morgan Hindes (Children's Hospital of Pittsburgh); Ryan Williams and Gwen Derk (University of California, Los Angeles); Michael G. Earing, MD, Jonathan W. Cramer, MD, and Emily Reinhardt, RN (Medical College of Wisconsin).

Ethics Statement

The research reported was performed after obtaining human research ethics board approval and was performed in accordance with the International Council of Harmonization Tripartite Guidelines for Good Clinical Practice.

Patient Consent

The authors confirm that patient consent does not apply to this article, given the retrospective nature of the study on deidentified data.

Funding Sources

The study was funded by an investigator-initiated unrestricted grant from Boehringer Ingelheim. The sponsor had no role in study design, data collection, analysis, interpretation, or publication of the findings. Dr Khairy is supported by the André Chagnon research chair in electrophysiology and congenital heart disease. Dr Dib is supported by the French Federation of Cardiology (FFC) and ADETEC grants.

Disclosures

The authors have no conflicts of interest to disclose.

References

1. Fontan F, Baudet E. Surgical repair of tricuspid atresia. Thorax 1971;26:240-8.
2. Choussat A, Fontan F, Besse P, et al. Selection criteria for Fontan's procedure. In: Anderson RH, Shineb EA, eds. Paediatric Cardiology. Edingburgh, UK: Churchill Livingstone, 1978:559-66.
3. D'Udekem Y, Iyengar AJ, Cochrane AD, et al. Surgery for congenital heart disease: the Fontan procedure contemporary techniques have improved long-term outcomes. Circulation 2007;116:157-64.
4. Khairy P, Poirier N, Mercier LA. Univentricular heart. Circulation 2007;115:800-12.
5. D'Udekem Y, Iyengar AJ, Galati JC, et al. Redefining expectations of long-term survival after the Fontan procedure twenty-five years of follow-

up from the entire population of Australia and New Zealand. Circulation 2014;130:S32-8.

6. Deshaies C, Hamilton R, Azadeh S, et al. Thromboembolic risk after atriopulmonary, lateral tunnel, and extracardiac conduit Fontan surgery. J Am Coll Cardiol 2019;74:1071-81.

7. Bouchardy J, Therrien J, Pilote L, et al. Atrial arrhythmias in adults with congenital heart disease. Circulation 2009;120:1679-86.

8. Perrin N, Dore A, van de Bruaene A, et al. The Fontan circulation: from ideal to failing hemodynamics and drug therapies for optimization. Can J Cardiol 2022;38:1059-71.

9. Marelli A, Beauchesne L, Colman J, et al. Canadian Cardiovascular Society 2022 guidelines for cardiovascular interventions in adults with congenital heart disease. Can J Cardiol 2022;38:862-96.

10. Bouhout I, Ben-Ali W, Khalaf D, Raboisson MJ, Poirier N. Effect of fenestration on Fontan procedure outcomes: a meta-analysis and review. Ann Thorac Surg 2020;109:1467-74.

11. Thompson LD, Petrossian E, McElhinney DB, et al. Is it necessary to routinely fenestrate an extracardiac Fontan? J Am Coll Cardiol 1999;34:539-44.

12. Rychik J, Atz AM, Celermajer DS, et al. Evaluation and management of the child and adult with Fontan circulation: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation 2019;140:1-51.

13. Daley M, Buratto E, King G, et al. Impact of Fontan fenestration on long-term outcomes: a propensity score–matched analysis. J Am Heart Assoc 2022;11:1-8.

14. Khairy P, Aboulhosn J, Broberg CS, et al. Thromboprophylaxis for atrial arrhythmias in congenital heart disease: a multicenter study. Int J Cardiol 2016;223:729-35.

15. Mclaughlin VV, Archer SL, Badesch DB, et al. ACCF/AHA 2009 expert consensus document on pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol 2009;53:1573-619.

16. Saoudi N, Cosi F, Waldo A, et al. A classification of atrial flutter and regular atrial tachycardia according to electrophysiological mechanisms and anatomical bases. Eur Heart J 2001;22:1162-82.

17. January CT, Wann FLS, Joseph F, et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation. J Am Coll Cardiol 2014;64:e1-76.

18. Khairy P, Landzberg MJ, Gatzoulis MA, et al. Transvenous pacing leads and systemic thromboemboli: a multicenter study. Circulation 2006;113:2391-7.

19. Labombarda F, Hamilton R, Shohoudi A, et al. Increasing prevalence of atrial fibrillation and permanent atrial arrhythmias in congenital heart disease. J Am Coll Cardiol 2017;70:857-65.

20. Hicks KA, Cutlip DE, Farb A, Jacobs JP, Jaff MR, Targum SL. 2014 ACC/AHA key data elements and definitions for cardiovascular endpoint events in clinical trials. J Am Coll Cardiol 2015;66:403-69.

21. Albers GW, Caplan LR, Easton JD, et al. Transient ischemic attack: proposal for a new definition. N Engl J Med 2002;347:1713-6.

22. Rooke T, Hirsch A, Misra S, et al. 2011 ACCF/AHA focused update of the guideline for the management of patients with peripheral artery disease. J Am Coll Cardiol 2011;58:2020-45.

23. Heinze G, Wallisch C, Dunkler D. Variable selection: a review and recommendations for the practicing statistician. Biometrical J 2018;60:431-49.

24. Kotani Y, Chetan D, Saedi A, et al. Persistent fenestration may be a marker for physiologic intolerance after Fontan completion. J Thorac Cardiovasc Surg 2014;148:2532-8.

25. Li D, Li M, Zhou X, An Q. Comparison of the fenestrated and non-fenestrated Fontan procedures: a meta-analysis. Medicine (United States) 2019;98:1-10.

26. Driscoll DJ, Offord KP, Feldt RH, Schaff HV, Puga FJ, Danielson GK. Five- to fifteen-year follow-up after Fontan operation. Circulation 1992;85:469-96.

27. Khairy P, Fernandes SM, Mayer JE, et al. Long-term survival, modes of death, and predictors of mortality in patients with Fontan surgery. Circulation 2008;117:85-92.

28. Kamp AN, Nair K, Fish FA, Khairy P. Catheter ablation of atrial arrhythmias in patients post-Fontan. Can J Cardiol 2022;38:1036-47.

29. Mondesert B, Moore JP, Khairy P. Cardiac implantable electronic devices in the Fontan patient. Can J Cardiol 2022;38:1048-58.

30. Stephenson EA, Ms C, Lu M, et al. Arrhythmias in a contemporary Fontan cohort: prevalence and clinical associations in a multicenter cross-sectional study. J Am Coll Cardiol 2010;56:890-6.

31. Ono M, Boethig D, Goerler H, Lange M, Westhoff-Bleck M, Breymann T. Clinical outcome of patients 20 years after Fontan operation: effect of fenestration on late morbidity. Eur J Cardiothorac Surg 2006;30:923-9.

32. Gelatt M, Hamilton RM, McCrindle BW, et al. Risk factors for atrial tachyarrhythmias after the Fontan operation. J Am Coll Cardiol 1994;24:1735-41.

33. Egbe AC, Connolly HM, Mcleod CJ, et al. Thrombotic and embolic complications associated with atrial arrhythmia after Fontan operation. J Am Coll Cardiol 2016;68:1312-9.

34. Warnes CA, Williams RG, Bashore TM, et al. ACC/AHA 2008 guidelines for the management of adults with congenital heart disease. J Am Coll Cardiol 2008;52:e143-263.

4.4 Quatrième travail : Impact de la morphologie univentriculaire sur les résultats de la transplantation cardiaque à long terme dans un population d'adultes souffrant de cardiopathies congénitales

4.4.1 Introduction

Avec les progrès conjoints de la cardiologie et de la chirurgie cardiaque congénitale, de nos jours, la majorité des enfants atteints de malformations cardiaques congénitales, même ceux présentant des lésions complexes, atteint désormais l'âge adulte(1). Toutefois, avec l'allongement de l'espérance de vie, la combinaison des malformations et des changements résultants des chirurgies successives conduit les patients à une insuffisance cardiaque(2) qui est la principale cause de mortalité(3) dans cette population avec une incidence variant de 26 à 42%(4,5). Contrairement aux patients atteint de cardiopathies acquises, la gestion de l'insuffisance cardiaque chez les patients congénitaux est plus complexe en raison de l'hétérogénéité de leur anomalie cardiaque, des réparations chirurgicales antérieures et du manque de preuves des traitements conventionnels de l'insuffisance cardiaque(6). En revanche, là aussi, la transplantation cardiaque reste le seul traitement curatif permettant de prolonger la vie de ces patients souffrant d'insuffisance cardiaque terminale. Cependant, les résultats obtenus sont mitigés, en raison de l'hétérogénéité et la complexité des lésions anatomiques, du grand nombre de chirurgies antérieures, des défaillances d'organes associées et à l'hyperimmunisation exposant les patients à risque chirurgical élevé(7). Comme nos études l'ont montré au début de cette thèse, d'autres auteurs confirment un changement de tendance de la complexité des cardiopathies congénitales dans le temps(8), avec notamment une augmentation attendue des patients univentriculaires dans les années à venir(9), mais aussi des candidats à la transplantation cardiaque(10). Ces résultats sont également confirmés par les rapports de la société internationale de transplantation cardiaque et pulmonaire mais aussi du United Network for Organ Sharing qui a montré une augmentation du nombre de transplantations cardiaques(11,12) chez les patients porteur de cardiopathies congénitales y compris chez les

patients atteints d'insuffisance rénale chronique dont le nombre a doublé en 10 ans(13). Cependant les études multicentriques de grandes envergures avec une longue durée de suivi et des données cliniques détaillées sont rares dans la littérature et peu d'entre elles abordent les résultats de la transplantation cardiaque chez les patients atteints de malformation cardiaque congénitale univentriculaire par rapport à ceux ayant une physiologie biventriculaire. Par conséquent, nous avons mené une étude multicentrique pour répondre à cette question: le modèle physiopathologique (c'est à dire univentriculaire versus biventriculaire) de réparation influe-t-il sur les résultats de la transplantation cardiaque à long terme chez les patients porteurs de cardiopathies congénitales ?

4.4.2 Méthodologie

Cette étude a été réalisée grâce à la création d'une base de données de patients adultes congénitaux souffrant d'insuffisance cardiaque terminale et nécessitant une transplantation cardiaque. Les patients âgés de 16 ans ou plus ayant subi une greffe cardiaque dans 3 centres parisiens entre mai 1988 et mai 2021 ont été inclus dans cette étude. Les patients ayant reçu une greffe multi-organes ont été exclus. Les variables démographiques, préopératoire et postopératoire des donneurs et receveurs ont été collectées à partir des dossiers médicaux de chaque centre. Les principaux objectifs de cette étude était d'étudier la mortalité précoce et tardive et les complications post-transplantation. La mortalité précoce est définie comme un décès dans les 30 jours suivant la greffe ou pendant l'hospitalisation initiale. La mortalité tardive quant à elle est définie comme le décès survenant après la période précoce. Les complications post-opératoires incluaient le rejet cellulaire, l'épuration extra-rénale, l'apparition de cancer et de maladie coronarienne du greffon. Les patients ont été classés en deux groupes en fonction de leur physiologie cardiaque: réparation univentriculaire vs biventriculaire.

4.4.3 Résultats

Cette étude multicentrique rétrospective a évalué les résultats à long terme de la transplantation cardiaque chez les adultes atteints de cardiopathie congénitale (CHD), en comparant les patients présentant une physiologie univentriculaire à ceux ayant une physiologie biventriculaire. L'analyse a porté sur 149 patients transplantés entre 1988 et 2021 dans trois centres tertiaires français (Marie Lannelongue, la Pitié et l'Hôpital Européen Georges Pompidou). Parmi eux, 55 patients (36,9 %) appartenaient au groupe univentriculaire et 94 (63,1 %) au groupe biventriculaire. Parmi les caractéristiques de base, les patients univentriculaires avaient été transplantés plus jeunes et ils avaient un nombre de chirurgies antérieures plus élevées. Ils avaient également une saturation en oxygène plus basse et un taux d'hémoglobine et d'hématocrite plus haut au moment de la transplantation.

La durée médiane de suivi était de 10,1 ± 7,8 ans.

La mortalité précoce globale était de 32,5 %, dont les causes principales de décès étaient la dysfonction primaire du greffon chez 19 malades, l'hémorragie chez 10 malades, le sepsis chez 9. Un tiers des patients ont nécessité une assistance circulatoire type ECMO veino-artérielle pour un temps moyen de 9,6 +/- 13,3 jours. Parmi eux, 18 malades ont survécu après la sortie de l'hôpital. Trente-huit patients ont nécessité une reprise chirurgicale pour cause de saignement post-opératoire. La mortalité précoce était significativement plus haute (p = 0,009) dans le groupe univentriculaire comparé au groupe biventriculaire. Les causes principales de décès précoce était surtout dûe à l'hémorragie dans le groupe univentriculaire. L'analyse multivariée a clairement identifié la physiologie univentriculaire comme un facteur de risque indépendant de décès précoce (odds ratio [OR] : 2,99 ; IC95 % : 1,33–6,74), au même titre que le sexe féminin du receveur (OR : 2,76 ; IC95 % : 1,23–6,20).

Durant le suivi, 3 patients sont décédés après la sortie de l'hôpital dans la première année de vie et 14 après la première année de vie. La survie était significativement plus basse dans le groupe univentriculaire comparé au groupe biventriculaire à long terme (p= 0,016). Cependant la survie conditionnelle à long terme après la première année post transplantation cardiaque était excellente dans les deux groupes, sans différence significative entre le groupe univentriculaire et biventriculaire (p=0.764). De plus, la physiologie univentriculaire n'était pas un facteur associé à une moins bonne survie conditionnelle dans l'analyse multivariée de Cox.

Durant le suivi, certains patients ont présenté des complications à long terme comme chez 5 patients qui ont nécessité une nouvelle transplantation cardiaque, dont 2 d'entre eux sont décédés. Neuf patients ont développé une vasculopathie cardiaque du greffon , 5 ont nécessité une dialyse à long terme et chez 8 malades une néoplasie s'est développée. Parmi les complications à long terme le rejet humorale est survenu plus fréquemment dans le groupe univentriculaire .

4.4.4 Discussion/Perspectives

La transplantation cardiaque chez les patients adultes atteints de cardiopathies congénitales constitue un défi majeur en chirurgie cardiaque(8,14), particulièrement lorsqu'il s'agit de patients présentant une physiologie univentriculaire. Cette étude met en lumière des différences significatives en termes de mortalité précoce, de morbidité postopératoire et de survie à long terme entre les patients univentriculaires et biventriculaires. Elle confirme la surmortalité à court terme observée dans la population univentriculaire(15–17), avec un taux de décès significativement plus élevé dans les 30 premiers jours suivant la transplantation. Cette mortalité précoce s'explique par plusieurs facteurs intrinsèques à la physiopathologie univentriculaire : la présence d'un réseau veineux systémique hypertendu, d'une circulation passive sans ventricule sous-pulmonaire (comme dans la circulation de Fontan), ainsi qu'une fréquence accrue de défaillances

multiviscérales préexistantes, en particulier hépatiques et rénales. L'anatomie chirurgicale complexe et les antécédents de multiples interventions (dont les procédures de Norwood, Glenn et Fontan) compliquent également la dissection peropératoire et prolongent le temps opératoire, augmentant le risque hémorragique et les complications peropératoires(18–20). Par ailleurs, une proportion importante de patients univentriculaires présentent une fibrose hépatique ou une cirrhose avérée secondaire à l'hypertension veineuse chronique, augmentant le risque de complications infectieuses, hémorragiques et de dysfonction multi-organe postopératoire. Malgré ces facteurs péjoratifs, les données de cette étude montrent que chez les patients univentriculaires ayant survécu à la période initiale post-transplantation, la survie à long terme est équivalente à celle des patients biventriculaires, suggérant que les difficultés sont principalement concentrées sur la période périopératoire immédiate.

Ces résultats ouvrent plusieurs perspectives cliniques importantes. D'une part, ils soulignent la nécessité impérative de stratégies d'optimisation pré-transplantation. La prise en charge multidisciplinaire, incluant une évaluation hépato-gastroentérologique poussée, une optimisation nutritionnelle, une gestion rigoureuse des troubles du rythme(21,22) et un suivi de la fonction rénale, est essentielle pour limiter les risques postopératoires. L'évaluation pré-transplantation doit également intégrer des biomarqueurs hépatiques spécifiques (FibroScan, score MELD modifié, IRM hépatique) afin de mieux prédire les risques de complications hépatiques postopératoires. Le recours à des stratégies de soutien circulatoire transitoire, telles que les assistances mécaniques (ECMO, Berlin Heart), bien qu'encore peu utilisées dans cette population, pourraient être envisagées chez des patients en défaillance terminale, dans l'attente d'une amélioration ou d'un greffon. Une des pistes de recherche intéressante serait également d'utiliser des pompes axiales percutanée à insérer dans le réseau veineux systémique afin de diminuer l'hypertension veineuse

systémique et augmenter le débit dans les artères pulmonaires. Ces recherches sont encore à l'état embryonnaire mais sont intéressants sur le plan théorique.

D'autre part, cette étude renforce l'importance d'une sélection rigoureuse des candidats à la transplantation, en prenant en compte des critères spécifiques à la physiologie univentriculaire. La création de scores de risque prédictifs adaptés à cette population, combinant données cliniques, hémodynamiques et biologiques, pourrait permettre une stratification plus fine des risques et une meilleure anticipation des complications postopératoires. La collaboration entre centres de transplantation expérimentés, au sein de réseaux nationaux ou internationaux, permettrait d'augmenter la puissance des analyses, de standardiser les protocoles de prise en charge et d'améliorer les résultats.

En termes de perspectives de recherche, il semble incontournable de réaliser des études prospectives multicentriques ciblées sur la population univentriculaire adulte, qui reste sous-représentée dans les registres internationaux. Le développement de biobanques et de bases de données dédiées aux patients post-Fontan adultes pourrait également favoriser une meilleure compréhension des mécanismes physiopathologiques responsables de la décompensation cardiaque, hépatique et rénale dans cette population.

Enfin, ces données appellent à une réflexion plus large sur l'allocation des greffons dans un contexte de pénurie persistante. Si la transplantation chez les patients univentriculaires adultes est associée à une mortalité précoce accrue, leur survie à long terme comparable aux autres patients en fait néanmoins des candidats valables, justifiant une allocation éthique et individualisée. Dans un futur proche, l'essor des thérapies géniques, des greffons bio-artificiels ou des plateformes de

xénotransplantation pourrait constituer des alternatives prometteuses pour les patients présentant une physiologie univentriculaire complexe, trop à risque pour une transplantation conventionnelle.

4.4.5 Conclusion

En conclusion, cette étude multicentrique apporte des données robustes et actualisées sur les résultats de la transplantation cardiaque chez les adultes porteurs de cardiopathies congénitales complexes, et en particulier chez ceux présentant une physiologie univentriculaire. Malgré une mortalité postopératoire initiale significativement plus élevée dans ce sous-groupe, les résultats à long terme, notamment en termes de survie, se révèlent comparables à ceux observés chez les patients biventriculaires. Ces observations confirment que la physiologie univentriculaire, bien qu'associée à un risque opératoire accru, ne constitue pas une contre-indication à la transplantation, à condition que les patients soient sélectionnés avec soin et pris en charge dans des centres experts et à temps. Elles soulignent également la nécessité d'optimiser la prise en charge pré-transplantation, notamment sur le plan hépatique et hémodynamique, et d'envisager des approches individualisées pour améliorer les résultats à court terme. Enfin, ces données soutiennent l'idée d'un ajustement des critères de sélection et de priorisation des greffons pour cette population spécifique, tout en encourageant la constitution de registres dédiés afin de mieux documenter l'évolution de ces patients dans les décennies à venir.

4.4.6 Références

1. Mandalenakis Z, Giang KW, Eriksson P, Liden H, Synnergen M, Wahlander H, et al. Survival in Children With Congenital Heart Disease : Have We Reached a Peak at 97%? J Am Heart Assoc. 2020;9:1–8.

2. Fahed AC, Roberts AE, Mital S, Lakdawala NK. Heart Failure in Congenital Heart Disease: A confluence of acquired and congenital. Heart Fail Clin. 2015;10(1):1–15.

3. Lanz J, Brophy JM, Therrien J, Kaouache M, Guo L, Marelli AJ. Stroke in Adults With Congenital Heart Disease : Incidence , Cumulative Risk and Predictors. Circulation. 2017;

4. Cohen S, Liu A, Wang F, Guo L, Brophy JM, Abrahamowicz M, et al. Risk prediction models for heart failure admissions in adults with congenital heart disease. Int J Cardiol [Internet]. 2020;322:149–57. Available from: https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2020.08.039

5. Diller GP, Kempny A, Alonso-Gonzalez R, Swan L, Uebing A, Li W, et al. Survival Prospects and Circumstances of Death in Contemporary Adult Congenital Heart Disease Patients under Follow-Up at a Large Tertiary Centre. Circulation. 2015;132(22):2118–25.

6. Stout KK, Broberg CS, Book WM, Cecchin F, Chen JM, Dimopoulos K, et al. Chronic heart failure in congenital heart disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. Circulation. 2016;133:770–801.

7. Matsuda H, Ichikawa H, Ueno T, Sawa Y. Heart transplantation for adults with congenital heart disease: current status and future prospects. Gen Thorac Cardiovasc Surg. 2017;65(6):309–20.

8. Cohen S, Houyel L, Guillemain R, Varnous S, Jannot AS, Ladouceur M, et al. Temporal trends and changing profile of adults with congenital heart disease undergoing heart transplantation. Eur Heart J. 2015;37(9):783–9.

9. Coats L, O'Connor S, Wren C, O'Sullivan J. The single-ventricle patient population: A current and future concern a population-based study in the North of England. Heart. 2014;100(17):1348–53.

10. Mandalenakis Z, Rosengren A, Skoglund K, Lappas G. Survivorship in Children and Young Adults With Congenital Heart Disease in Sweden. JAMA Interanl Med. 2016;1–7.

11. Kinsella A, Alba AC, Alvarez JS, Nunes A, Ribeiro R V, Yu F, et al. Comparison of Heart Transplantation Outcomes : Adult Congenital Heart Disease vs Matched Cardiac Patients in a Quaternary Reference Centre. Can J Cardiol [Internet]. 2020;36(8):1208–16. Available from: https://doi.org/10.1016/j.cjca.2020.05.015

12. Menachem JN, Lindenfeld J, Schlendorf K, Shah AS, Bichell DP, Book W, et al. Center volume and post-transplant survival among adults with congenital heart disease. J Hear Lung Transplant [Internet]. 2018;37(11):1351–60. Available from: https://doi.org/10.1016/j.healun.2018.07.007

13. Nguyen VP, Dolgner SJ, Dardas TF, Verrier ED, McMullan DM, Krieger E V. Improved Outcomes of Heart Transplantation in Adults With Congenital Heart Disease Receiving Regionalized Care. J Am Coll Cardiol. 2019;74(23):2908–18.

14. Riggs KW, Zafar F, Radzi Y, Yu PJ, Bryant R, Morales DLS. Adult Congenital Heart Disease: Current Early Expectations After Cardiac Transplantation. In: Annals of Thoracic Surgery [Internet]. The Society of Thoracic Surgeons; 2020. p. 480–6. Available from: https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2019.06.067

15. Lamour JM, Kanter KR, Naftel DC, Chrisant MR, Morrow WR, Clemson BS, et al. The Effect of Age, Diagnosis, and Previous Surgery in Children and Adults Undergoing Heart Transplantation for Congenital Heart Disease. J Am Coll Cardiol [Internet]. 2009;54(2):160–5. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2009.04.020

16. Karamlou T, Diggs BS, Welke K, Tibayan F, Gelow J, Guyton SW, et al. Impact of single-ventricle physiology on death after heart transplantation in adults with congenital heart disease. In: Annals of Thoracic Surgery [Internet]. Elsevier Inc.; 2012. p. 1281–8. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.athoracsur.2012.05.075

17. Davies RR, Russo MJ, Yang J, Quaegebeur JM, Mosca RS, Chen JM. Listing and

Transplanting Adults With Congenital Heart Disease. Circulation. 2011;

18. Benck L, Kransdorf EP, Emerson DA, Rushakoff J, Kittleson MM, Klapper EB, et al. Recipient and surgical factors trigger severe primary graft dysfunction after heart transplant. J Hear Lung Transplant [Internet]. 2021;40(9):970–80. Available from: https://doi.org/10.1016/j.healun.2021.06.002

19. Bhama JK, Shulman J, Bermudez CA, Bansal A, Ramani R, Teuteberg JJ, et al. Heart transplantation for adults with congenital heart disease: Results in the modern era. J Hear Lung Transplant [Internet]. 2013;32(5):499–504. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.healun.2013.01.1047

20. John MM, Shih W, Estevez D, Martens TP, Bailey LL, Razzouk AJ, et al. Interaction Between Ischemic Time and Donor Age on Adult Heart Transplant Outcomes in the Modern Era. Ann Thorac Surg [Internet]. 2019;108(3):744–8. Available from: https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2019.03.042

21. Khairy P, Dore A, Talajic M, Dubuc M, Poirier N, Roy D, et al. Arrhythmias in Adult Congenital Heart Disease. Expert Rev Cardiovasc Ther [Internet]. 2006;4:83–95. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/C20160013608

22. Deshaies C, Hamilton R, Azadeh S, Trottier H, Poirier N, Aboulhosn J, et al. Thromboembolic Risk After Atriopulmonary, Lateral Tunnel, and Extracardiac Conduit Fontan Surgery. J Am Coll Cardiol. 2019;74(8):1071–81.

European Journal of Cardio-Thoracic Surgery 2024, 65(2), ezad410
https://doi.org/10.1093/ejcts/ezad410 Advance Access publication 11 December 2023

ORIGINAL ARTICLE

CONGENITAL

Cite this article as: Dib N, Iserin L, Varnous S, Guillemain R, Hascoet S, Belli E *et al.* Long-term outcomes after heart transplantation in adult patients with univentricular versus biventricular congenital heart disease. Eur J Cardiothorac Surg 2024; doi:10.1093/ejcts/ezad410.

Long-term outcomes after heart transplantation in adult patients with univentricular versus biventricular congenital heart disease

Nabil Dib [a,*], Laurence Iserin [b], Shaida Varnous[c], Romain Guillemain [d], Sebastien Hascoet [e,f], Emre Belli[a] and Sarah Cohen[e,g]

[a] Pediatric and Congenital Cardiac Surgery Department, Marie Lannelongue Hospital, Pediatric and Congenital Cardiac Surgery, M3C, Reference Center for Complex Congenital Heart Diseases, Le Plessis-Robinson, France
[b] Adult Congenital Heart Disease Unit, Cardiology Department, European George Pompidou Hospital, AP-HP, Paris, France
[c] Cardio-Thoracic Surgery Unit and Pathology Department, La Pitié-Salpétrière Hospital, AP-HP, Paris, France
[d] Department of Cardiovascular Surgery, European George Pompidou Hospital, AP-HP, Paris, France
[e] Pediatric and Congenital Cardiac Cardiology, Marie Lannelongue Hospital, Le Plessis-Robinson, France
[f] Inserm UMR-S 999, Paris-Saclay University, Le Plessis-Robinson, France
[g] Inserm, CESP U1018, Université Paris-Saclay, UVSQ, Le Kremlin-Bicêtre, France

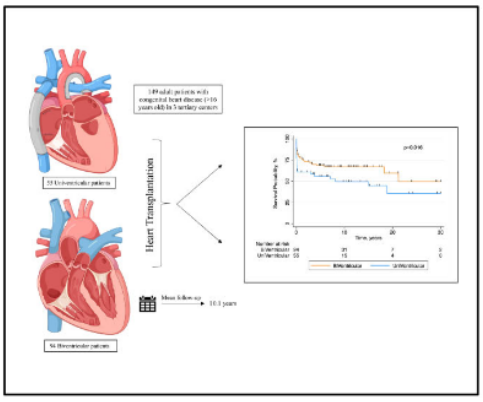
* Corresponding author. Marie-Lannelongue Hospital, Pediatric and Congenital Cardiac Surgery, M3C, Reference Center for Complex Congenital Heart Diseases, 133 Avenue de la Résistance, 92350 Le Plessis Robinson, France. Tel: +3384934158; e-mail: nabil.dib@anemf.org (N. Dib).

Received 13 July 2023; received in revised form 20 November 2023; accepted 8 December 2023

Outcomes after heart transplantation in adult patients with univentricular versus biventricular congenital heart disease

Summary

A retrospective study was done on 149 adults with congenital heart disease who had undergone heart transplantation. A comparison was made between patients with univentricular versus biventricular physiology. Early mortality was significantly higher in univentricular patients. However, after this early phase, long-term survival was excellent and did not differ between groups.



Abstract

OBJECTIVES: Heart transplantation (HT) is the only life-extending therapy in adults with congenital heart disease (CHD) and end-stage heart failure. HT is considered at high risk in complex CHD given the anatomical complexity and past medical history. Little is known about long-term outcomes after HT in these patients. We aimed to evaluate early and long-term outcomes after HT in adult patients with univentricular versus biventricular CHD.

Presented at the 36th Annual Meeting of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery, Milan, Italy, 4–8 October 2022.

© The Author(s) 2023. Published by Oxford University Press on behalf of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery. All rights reserved.

Downloaded from https://academic.oup.com/ejcts/article/65/2/ezad410/7469003 by SICOD Bibliotheque Universitaire user on 29 October 2024

METHODS: This multicentre retrospective cohort study included all adult CHD patients who underwent HT between 1988 and 2021 in 3 tertiary centres. Factors associated with early (<30 days) and conditional long-term survival were assessed in the entire cohort.

RESULTS: Over a mean follow-up of 10.1 ± 7.8 years, 149 patients were included, of whom 55 (36.9%) had univentricular CHD. Sixty-four patients died during follow-up including 47 deaths before discharge from hospital. In multivariable analysis, univentricular physiology and female recipient gender were independently associated with a higher risk of early mortality (odds ratio 2.99; 95% confidence interval [1.33–6.74] and odds ratio 2.76; 95% confidence interval [1.23–6.20], respectively). For patients who survived the early period, conditional long-term survival was excellent for both groups and was not different between 2 groups ($P = 0.764$).

CONCLUSIONS: Adult CHD patients have a high incidence of overall mortality due to a high rate of early mortality. Univentricular physiology was associated with a significant increased risk of early death compared to biventricular physiology. However, late mortality was excellent and no longer different between the 2 physiologies.

Keywords: Adult congenital heart disease • Heart transplantation • Cardiac physiology

ABBREVIATIONS

ACHD	Adult congenital heart disease
CHD	Congenital heart disease
CI	Confidence interval
CPB	Cardiopulmonary bypass
HF	Heart failure
HT	Heart transplantation
PA	Pulmonary artery
VA-ECMO	Venoarterial extracorporeal membrane oxygenation

INTRODUCTION

With the advances in congenital cardiology and surgery, the majority of children with congenital heart disease (CHD), even those with complex lesions, now reach adulthood [1]. However, as CHD patients live longer, the combination of birth heart defects and changes resulting from successive surgeries leads patients to cardiac dysfunction [2]. Heart failure (HF) is the leading cause of death in this population [3] and its incidence ranges from 26% to 42% [4, 5]. Unlike non-CHD patients, the management of HF in CHD patients is more challenging because of the heterogeneity of their cardiac defects, prior surgical repairs, and the lack of evidence for conventional HF treatment [6]. Heart transplantation (HT) remains the only life-extending treatment for end-stage HF. However, mixed results were obtained. The heterogeneity and complexity of anatomical lesions, the large number of previous surgeries, the associated organ failures and the hyperimmunization expose to high surgical risk [7]. Several studies have shown a change of trends in the complexity of CHD, notably an expected increase in univentricular patients in future years [8], but also in the patients candidates to HT [9]. Indeed, we have previously reported that over the period 1988–2012, the complexity of CHD patients referred for HT had increased with nearly half of them presenting with univentricular physiology often associated with multi-organ dysfunction [10]. In addition, the International Society for Heart and Lung Transplantation and the United Network for Organ Sharing reports demonstrated an increase of HT [11, 12] in CHD, including patients with chronic renal failure that doubled in 10 years [13].

However, high-volume multicentre studies with long follow-up duration and detailed data are scarce, and few studies worldwide address transplantation outcomes in patients with univentricular versus biventricular CHD.

Therefore, we conducted a multicentre study to describe and compare the characteristics and outcomes in adult congenital heart disease (ACHD) patients who underwent HT according to the physiopathological models of repair, i.e. univentricular or biventricular status.

METHODS

Ethics statement

The collection and analysis of data for this study were approved by institutions' local ethics committees (IRB 00012157) and a waiver of individual patient consent was obtained on the basis of data anonymity. In accordance with the Transparency and Openness Promotion Guidelines, the data that support the findings of this study are available from the corresponding author on reasonable request.

Study population and data collection

We identified and studied retrospectively all consecutive patients with CHD aged ≥16 years who underwent primary HT at 3 centres in Paris (France) between May 1988 and May 2021. This cut-off corresponds to the age in which minor patients may be managed within an adult hospital in France. Two of these centres are specialized in ACHD care while the third is a generalized but high-volume centre. Patients who underwent multi-organ transplantation were excluded from this study. Donor and recipient demographic, preoperative and postoperative variables were collected. Initial cardiac diagnosis, clinical history, prior cardiac surgeries, HT procedure, survival and morbidity were retrieved from hospital medical records. In 2004, the French cardiac allocation system evolved and granted priority status to patients on inotrope support or short-term MCS and to candidates on long-term MCS with device-related complications [14]. More recently, in 2018, the Agence de la Biomédecine developed a new heart transplant allocation model derived from a calculable candidate risk score (CRS) based on candidates' characteristics. Exceptions to the CRS-based allocation system are allowed for the subcategories of candidates for whom the CRS seems to be an inappropriate measure of urgency as paediatric candidates, patients on long-term MCS with device-related complications, and patients with contraindication to VAD implantation. We defined the variable 'Priority HT listing' as a transplant performed in the context of priority according to the current allocation rules [15].

Downloaded from https://academic.oup.com/ejcts/article/65/2/ezad410/7469003 by SICOD Bibliotheque Universitaire user on 29 October 2024

Downbaded from https://academic.oup.com/ejcts/article/65/2/ezad410/7469003 by SICOD Bibliotheque Universitaire user on 29 October 2024

Outcomes of interest and surgical techniques

The primary outcome was the early mortality and the post-HT complications. The different causes of death after HT were also collected and compared. Early mortality was defined as death within 30 days following HT or during the index hospitalization. Conditional long-term survival was defined as survival given that the patient has already survived the early period ie survived the index hospitalization. The secondary outcome was late mortality defined as death occurring after the early period. Post-HT complications such as humour or cellular rejection, dialysis, cancer or graft coronary disease were also assessed. Our study cohort was divided into 2 groups according to the cardiac pathophysiology, i.e. univentricular and biventricular repair.

All patients were implanted orthotopically through a median sternotomy and using a cardiopulmonary bypass (CPB). Two surgical techniques were used either the bi-atrial technique for the oldest or bicaval technique for the latest ones. In case of lack of tissue mainly for the pulmonary artery (PA), a PA reconstruction was performed either by autologous pericardium patch and by xenograft pericardium patch.

The choice of the immunosuppressive treatment was left to the discretion of the clinicians according to the guidelines. Dedicated cardiologist followed patients every 6 months after discharge.

Statistical analysis

Continuous variables were expressed as mean ± standard deviation or median and interquartile range (25th to 75th percentile), based on the normality of distribution. Categorical variables were presented as frequencies and percentages. Characteristics of the 2 groups (according to the initial physiology) were compared using Student's *t*-test and chi-square (or Fischer exacts tests, as appropriate) for continuous and categorical variables, respectively.

Survival curves were generated using Kaplan–Meier estimates and the log rank test was performed to determine the difference between strata. The Kaplan–Meier analysis conditioned by surviving the early post-transplantation period accounted for left truncation.

Considering the primary outcome, logistic regression analysis was performed to identify risk factors for early mortality. Considering the secondary outcome, univariable analyses were conducted by using a Cox proportional hazard model to identify potential prognostic factors of mortality and to estimate adjusted hazard ratios and their 95% confidence interval (CI). To consider confounders of survival analysis, a multivariable analysis was performed by using a Cox proportional hazards model with forward stepwise selection of covariates and with entering and removing limits of $P < 0.25$ and $P > 0.05$. Values of $P < 0.05$ were considered statistically significant. Statistical analysis was conducted using IBM SPSS Statistics v18 software (IBM Corporation, Armonk, NY).

RESULTS

Patients' characteristics

As summarized in a Graphical Abstract, a total of 149 patients transplanted between 1988 and 2021 were included in the study. Demographics and clinical patients' characteristics are reported in Supplementary Material, Table S1. The mean age at HT was 33.2 ± 11.7 years and 66.4% were male. There were 55 (36.9%) patients with univentricular physiology and 94 (63.1%) with biventricular physiology. Baseline characteristics according to physiological models of repair are compared in Table 1. Univentricular patients were transplanted younger and had a higher number of previous surgeries due to a higher number of thoracotomies compared to biventricular patients. Univentricular patients had lower oxygen saturation, higher haemoglobin concentration and haematocrit levels. They presented more preoperative supraventricular tachycardia. The mean CPB time and ischaemic time were significantly longer in the univentricular group (250.0 ± 128.3 vs 194.0 ± 86.4; $P = 0.003$ and 231.2 ± 67.0 vs 198.2 ± 63.0; $P = 0.004$, respectively).

The initial CHD diagnoses of patients are summarized in Table 2. Among the 55 patients with univentricular physiology, 31 were partially (partial cavopulmonary connection, PA

Table 1: Baseline demographics, clinical characteristics and outcomes according to cardiac physiology at diagnosis (univentricular versus biventricular)

n (%) or mean ± standard deviation	Univentricular *n* = 55 (%)	Biventricular *n* = 94 (%)	*P*-value
Recipient			
Age at listing (years)	28.8 ± 10.0	34.9 ± 12.1	0.002
Age at transplant (years)	29.3 ± 9.9	35.4 ± 12.2	0.002
Female sex	23 (41.8)	27 (28.7)	0.110[a]
Time on waiting list (days)	191.8 ± 296.0	186.2 ± 252.0	0.903
Recipient BMI (kg/m^2)	21.0 ± 4.0	22.4 ± 4.2	0.051
Medical history			
History of previous surgery	49 (90.7)	88 (93.6)	0.530[b]
Number of previous surgery	2.9 ± 1.6	2.3 ± 1.4	0.018
More than 3 previous surgery	35 (63.6)	36 (38.3)	0.003[a]
Previous sternotomy	1.9 ± 1.5	2.0 ± 1.3	0.931
Previous thoracotomy	1.0 ± 0.9	0.4 ± 0.5	<0.001
ICD before listing	0 (0.0)	26 (27.7)	<0.001[b]
CRT before listing	6 (10.9)	23 (24.5)	0.044[a]
Clinical status and laboratory values at transplant			
Clinical signs of right heart ventricle	27 (49.1)	58 (61.7)	0.133[a]
Previous SVT	30 (54.6)	34 (36.2)	0.029[a]
Protein-losing enteropathy	6 (10.9)	0 (0.0)	0.002[b]
Fistulae or collateral vessels	8 (14.6)	2 (2.1)	0.005[b]
Haematocrit (%)	50.0 ± 10.0	39.1 ± 6.9	<0.001
Haemoglobin (g/dl)	16.3 ± 3.3	13.1 ± 2.3	<0.001
Oxygen saturation (%)	84.9 ± 9.4	95.7 ± 5.2	<0.001
Creatinine clearance <60 ml/min	8 (14.6)	19 (20.2)	0.386[a]
Priority HT listing	14 (25.9)	28 (30.1)	0.588[a]
At home before HT	40 (72.7)	57 (60.6)	0.135[a]
ECMO/VAD dependent before HT	3 (5.5)	20 (21.3)	0.010[b]
Inotrope-dependent before HT	10 (18.2)	25 (26.6)	0.242[a]
UNOS status 1	12 (21.8)	33 (35.1)	0.095[a]
Donor			
Female donor	23 (42.6)	38 (41.8)	0.922[a]
Age (years)	35.3 ± 13.7	41.3 ± 13.9	0.012
BMI (kg/m^2)	23.7 ± 4.4	24.7 ± 4.8	0.210
Need for inotropic agent	44 (80.0)	75 (79.8)	0.812[a]
Peri-operative data			
Ischaemic time (min)	231.2 ± 67.0	198.2 ± 63.0	0.004
Bypass time (min)	250.0 ± 128.3	194.0 ± 86.4	0.003
Prior femoral cannulation	10 (19.2)	9 (9.8)	0.108[a]

Continued

Table 1: Continued

n (%) or mean ± standard deviation	Univentricular *n* = 55 (%)	Biventricular *n* = 94 (%)	*P*-value
Additional procedure	22 (40.0)	9 (9.6)	<0.001[a]
Haemostasis revision	14 (25.5)	24 (25.5)	0.992[a]
Survival outcomes			
Death (overall)	30 (54.6)	34 (36.2)	0.016[a]
Post-HT VA-ECMO	19 (34.6)	28 (29.8)	0.546[a]
In-hospital mortality	24 (43.6)	23 (24.5)	0.009[a]
One-year mortality	25 (45.5)	25 (26.6)	0.008[a]
Causes of death			
Graft dysfunction	10 (18.2)	9 (9.6)	0.128[a]
Haemorrhage	7 (12.7)	3 (3.2)	0.025[b]
Sepsis	8 (14.6)	5 (5.3)	0.054[b]
Stroke	1 (1.8)	2 (2.1)	0.897[b]
Rejection	1 (1.8)	1 (1.1)	0.699[b]
Others	3 (5.5)	13 (13.8)	0.111[b]
Long-term outcomes			
Dialysis	3 (5.5)	2 (2.1)	0.288[b]
Re-heart transplantation	2 (3.6)	3 (3.2)	0.903[b]
Cancer	3 (5.5)	5 (5.3)	0.972[b]
Cellular rejection	14 (25.5)	25 (26.6)	0.878[a]
Graft coronary disease	4 (7.3)	5 (5.3)	0.641[a]
Humour rejection	2 (3.6)	2 (2.1)	0.582[a]

[a]Chi-square test.
[b]Fisher test.
BMI: body mass index; CRT: cardiac resynchronization therapy; ECMO: extracorporeal membrane oxygenation; HT: heart transplantation; ICD: implantable cardioverter defibrillator; SVT: supraventricular tachycardia; UNOS: United Network for Organ Sharing; VA: veno-arterial; VAD: ventricular assist device.

Table 2: Congenital heart disease diagnoses and major physiology categories

Primary diagnosis, *n* (%)	*n* (%)
2 V with systemic right ventricle	37 (24.8)
D-TGA (atrial switch)	26 (17.4)
Congenitally corrected TGA	11 (7.4)
2 V with systemic left ventricle	57 (38.3)
TOF	22 (14.8)
Congenital valvular disease[a]	22 (14.8)
Ventricular septal defect	5 (3.4)
Others (miscellaneous)	6 (4.0)
TOF with pulmonary atresia	2 (1.3)
1 V partially or not palliated	31 (20.8)
Single ventricle	12 (8.1)
Double inlet left ventricle	9 (6.0)
Tricuspid atresia	6 (4.0)
Pulmonary atresia with intact ventricular septum	2 (1.3)
Congenitally corrected TGA	1 (0.7)
Congenital valvular disease[b]	1 (0.7)
1 V with total cavopulmonary connection (Fontan-type circulation)	24 (16.1)
Tricuspid atresia	13 (8.8)
Single ventricle	6 (4.0)
Double inlet left ventricle	3 (2.0)
Pulmonary atresia with intact ventricular septum	2 (1.3)
Total	149

[a]Congenital valvular disease (*n*) included: Ebstein anomaly (3), other tricuspid regurgitation (1), congenital aortic stenosis (4), mitral stenosis (2) and mitral regurgitation (1).
[b]Congenital valvular disease included an Ebstein anomaly.
TGA: transposition of the great arteries; TOF: tetralogy of Fallot; 1 V: univentricular physiology; 2 V: biventricular physiology.

banding, aortopulmonary shunt) or not palliated. The most common diagnosis for univentricular patients was tricuspid atresia and transposition of great arteries for biventricular patients. Figure 1 shows the proportion of HT in univentricular and biventricular patients per 3 years. Pre-transplant panel reactive antibodies were only available in 42 (28.2%) patients. Retrospective cross-matches were negative in all patients and prohibited antigens were absent in the donors.

Early mortality and outcomes

The mean follow-up time after HT was 10.1 ± 7.8 years excluding the early deaths and no patients were lost to follow-up. Sixty-four patients died during follow-up, including 47 deaths before discharge from hospital.

Early mortality was 32.5% (95% CI: 0.26–0.41). Of the 47 patients who died before being discharged, the cause of death was primary graft failure in 19 patients, haemorrhage in 10, sepsis in 9, stroke in 3 and others in 6 (Supplementary Material, Table S1).

A third of patients ($n = 47$, 31.5%) required postoperative venoarterial extracorporeal membrane oxygenation (VA-ECMO) and the mean VA-ECMO time was 9.6 ± 13.3 days (1–83). Among them, 18 patients (38.3%) survived after being discharged. Thirty-eight patients (25.5%) had a postoperative haemorrhage requiring surgical revision.

Early mortality was significantly higher ($P = 0.009$) in the univentricular group ($n = 24$, 43.6%) compared to the biventricular group ($n = 23$, 24.5%). The main causes of early mortality are presented in Table 1, with significantly more deaths due to haemorrhage in the univentricular group. The proportion of patients who needed post-HT VA-ECMO was not different.

Uni- and multivariable analyses of risk factors associated with early mortality in the study population are listed in Table 3. In multivariable analysis, female recipient gender (odds ratio: 2.99; 95% CI 1.33–6.74, $P = 0.008$) and univentricular physiology (odds ratio: 2.76; 95% CI 1.23–6.19, $P = 0.014$) were independently associated with higher risk of early mortality.

Conditional survival and outcomes

Three patients died after discharge but within the first year and 14 died after the first year. Post-transplant Kaplan–Meier survival curve for the entire cohort is presented in Supplementary Material, Fig. S1. Five patients underwent reHT during the study period, 2 of them died. Nine patients experienced cardiac allograft vasculopathy, and 5 required long-term dialysis. Neoplasia occurred in 8 patients. Among long-term complications, summarized in Table 1, humour rejection occurred more frequently in the univentricular group.

Survival was significantly lower in the univentricular group compared to the biventricular group, $P = 0.016$ (Fig. 2). The early conditional long-term survival was excellent in both groups without difference between univentricular and biventricular patients ($P = 0.764$) (Fig. 3).

Univentricular physiology was not a factor associated with worse conditional survival in the multivariable Cox regression analyses summarized in Table 4. Uni- and multivariable analyses of risk factors associated with overall long-term mortality are listed in Supplementary Material, Table S2.

Downloaded from https://academic.oup.com/ejcts/article/65/2/ezad410/7469003 by SICOD Bibliotheque Universitaire user on 29 October 2024

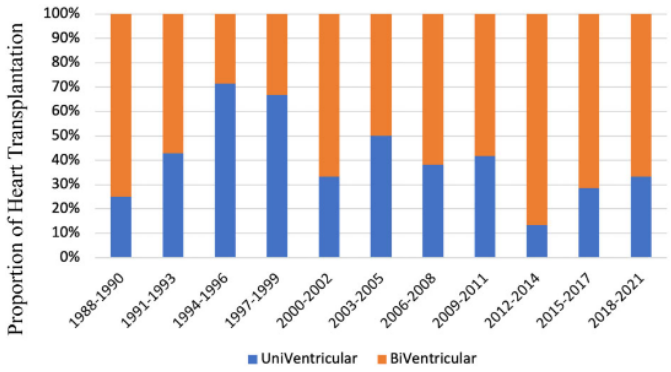


Figure 1: Proportion of HT according to initial physiology per 3 years.

Table 3: Factors associated with early mortality in binary logistic regression analyses

Variable	Univariable analysis		Multivariable analysis	
	OR (95% CI)	*P*-value	Adjusted OR (95% CI)	*P*-value
Recipient				
Female[a]	3.05 (1.48–6.30)	0.003	2.99 (1.33–6.74)	0.008
Age at listing (years)	(0.98–1.04)	0.526		
Age at transplant (years)	1.01 (0.98–1.04)	0.534		
Recipient BMI[a] (kg/m^2)	1.05 (0.97–1.14)	0.232		
HT before 2004	1.10 (0.50–2.42)	0.806		
Medical history				
Univentricular physiology[a]	2.39 (1.17–4.86)	0.016	2.76 (1.23–6.20)	0.014
More than 3 previous surgery[a]	1.78 (0.88–3.58)	0.106		
ICD before listing	0.79 (0.32–1.95)	0.610		
CRT before listing	0.76 (0.30–1.97)	0.578		
Clinical status and laboratory values at transplant				
Clinical signs of right heart ventricle	0.90 (0.45–1.81)	0.772		
Previous SVT	1.11 (0.55–2.22)	0.772		
Haematocrit (%)	1.01 (0.97–1.05)	0.675		
Haemoglobin (g/dl)	1.01 (0.90–1.13)	0.926		
Oxygen saturation[a] (%)	0.97 (0.93–1.01)	0.101		
Creatinine clearance <60 ml/min[a]	1.99 (0.85–4.67)	0.115		
Priority HT listing	0.68 (0.31–1.51)	0.343		
ECMO/VAD dependent before HT	0.73 (0.27–1.99)	0.541		
Inotrope dependent before HT	0.69 (0.30–1.62)	0.398		
Donor				
Age (years)	1.00 (0.97–1.02)	0.897		
BMI (kg/m^2)	0.99 (0.92–1.07)	0.815		
Female[a]	1.72 (0.85–3.47)	0.130		
Perioperative data				
Ischaemic time (min)	1.00 (1.00-1.01)	0.267		

[a]Variables included in a multivariable model.

BMI: body mass index; CI: confidence interval; CRT: cardiac resynchronization therapy; ECMO: extracorporeal membrane oxygenation; HT: heart transplantation; ICD, implantable cardioverter defibrillator; OR: odds ratio; SVT, supraventricular tachycardia; VAD, ventricular assist device.

DISCUSSION

In this large French multicentre study of adult patients with CHD who underwent HT, we observed an overall mortality of 42.7% at 10 years with better early survival for biventricular patients. We found that univentricular physiology and female recipient gender were associated with early in the multivariable analysis. However, the early conditional long-term survival was excellent in both groups, without difference in multivariate analysis.

Overall mortality related to HT in ACHD patients is a concern [10], especially early mortality recognized as the Achilles heel of transplantation in ACHD [16]. Indeed, a third of patients died the year following HT. Reasons for this high death rate are probably multifactorial, including the anatomical complexity inherent in

Downloaded from https://academic.oup.com/ejcts/article/65/2/ezad410/7469003 by SICOD Bibliotheque Universitaire user on 29 October 2024

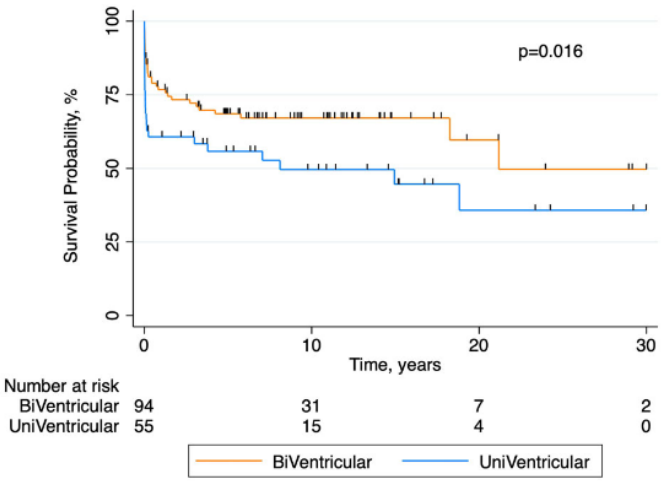


Figure 2: Post-transplant survival according to cardiac physiology at heart transplantation.

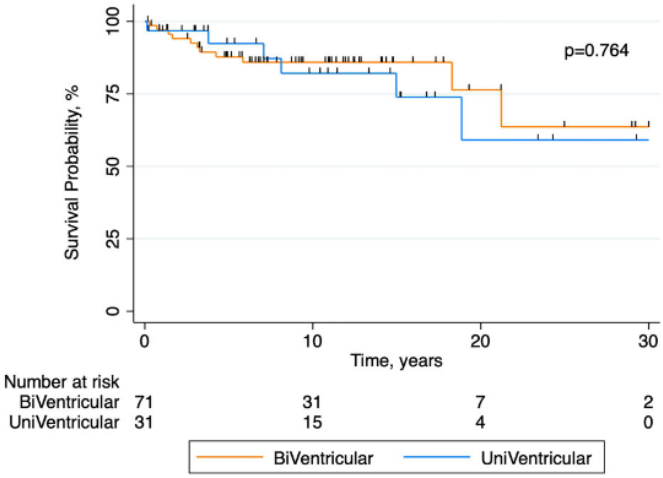


Figure 3: Early conditional survival post-heart transplantation according to cardiac physiology.

CHD and anomalies of the pulmonary vascular bed. The time of cold graft ischaemia remains a debated risk factor of long-term mortality [17], in our cohort no association was found in univariate and multivariable analysis for early and long-term survival. Consistent with prior studies, graft dysfunction was the main cause of death [18]. However, interestingly, as shown in Fig. 3, conditional survival was excellent in both groups, with only 5 patients in the univentricular group and 9 patients in the biventricular group died during 20 years of follow-up. Several studies demonstrated in a long-term analysis study, that ACHD patients had better 1-year conditional long-term survival post-HT compared to non-ACHD patients [18].

The impact of univentricular physiology on mortality was, until now, uncertain in the literature. Two articles did not find any association [19, 20], whereas 3 others did [21–23]. However, methodological limitations preclude definitive conclusions. For example, 2 studies were not restricted to ACHD patients [20, 21], another was limited in power [19]. To our knowledge, this is the first study to find an independent association between univentricular physiology and higher risk of early mortality with detailed clinical and biological perioperative data for ACHD patients. To date, the underlying reasons are not completely understood and remain speculative. Biological disorders related to low oxygen saturation, such as polycythaemia, predispose to

Downloaded from https://academic.oup.com/ejcts/article/65/2/ezad410/7469003 by SICOD Bibliotheque Universitaire user on 29 October 2024

Table 4: Factors associated with conditional survival in multivariable Cox regression

Variable	Univariable analysis		Multivariable analysis	
	HR (95% CI)	*P*-value	Adjusted HR (95% CI)	*P*-value
Recipient				
Female	1.03 (0.33–3.18)	0.961		
Age at listing (years)	1.01 (0.97–1.06)	0.589		
Age at transplant (years)	1.01 (0.97 –1.06)	0.453		
Recipient BMI (kg/m^2)	1.02 (0.88–1.17)	0.803		
HT after 2004	0.75 (0.25–2.24)	0.606		
Medical history				
Univentricular physiology[a]	1.17 (0.43 -3.14)	0.778	1.24 (0.46–3.36)	0.678
More than 3 previous surgery	1.43 (0.54-3.73)	0.463		
ICD before listing	0.41 (0.05 –3.16)	0.392		
CRT before listing	2.26 (0.69 –7.42)	0.178		
Clinical status and laboratory values at transplant				
Clinical signs of right heart ventricle[a]	2.62 (0.86–8.06)	0.092	2.66 (0.87–8.19)	0.088
Previous SVT[a]	0.54 (0.20–1.47)	0.225		
Haematocrit (%)	1.01 (0.95–1.07)	0.843		
Haemoglobin (g/dl)	0.99 (0.83–1.19)	0.907		
Oxygen saturation[a] (%)	0.96 (0.91–1.01)	0.103		
Creatinine clearance <60 ml/min	1.35 (0.38–4.74)	0.642		
Priority HT listing	1.44 (0.48–4.32)	0.514		
ECMO/VAD-dependent before HT[a]	2.51 (0.78–8.08)	0.122		
Inotrope-dependent before HT[a]	2.01 (0.67–6.06)	0.214		
Donor				
Age (years)	0.99 (0.95–1.03)	0.588		
BMI (kg/m^2)	1.04 (0.95–1.15)	0.404		
Female	0.90 (0.33–2.44)	0.831		
Perioperative data				
Ischaemic time (min)	1.00 (0.99–1.01)	0.512		

[a]Variables included in a multivariable model.

BMI: body mass index; CI: confidence interval; CRT: cardiac resynchronization therapy; ECMO: extracorporeal membrane oxygenation; HR: hazard ratio; HT: heart transplantation; ICD: implantable cardioverter defibrillator; SVT: supraventricular tachycardia; VAD: ventricular assist device.

coagulation disorders aggravated by blood transfusions recognized as a risk factor for primary graft dysfunction and increased morbidity [24]. The high number of prior HT surgeries may also explain the higher number of femoral cannulation prior to the initiation of CPB to avoid damage related to reoperation in patients multioperated [25, 26]. The univentricular group required concomitant procedure during HT, especially on the great vessels but also on the PA branches, which could explain the prolongation of CPB time, aortic clamping and cold ischaemia of the graft, known as factors of mortality [21, 27, 28], primary graft dysfunction [24] and postoperative coagulopathy [22]. In addition, atrial arrhythmias, more important in the univentricular group, are a well-recognized factor of morbidity and mortality in CHD patients [29], especially in Fontan population [30].

Our multivariable analysis identified female recipient gender as independently associated with higher early mortality. Few studies have identified female recipient gender as a risk factor for early and late morality in paediatric population [31] and the 2004 International Society for Heart and Lung Transplantation report even identified female gender as a protective factor in the adult non-ACHD population [17]. The reason remains unclear but is likely multifactorial and may include immunologic, genetic, hormonal, and/or psycho-social causes.

The early mortality after HT in ACHD patients is an important issue that needs to be addressed, as the number of candidates for HT will continue to increase with the increased life expectancy of CHD patients, exacerbating the severe lack of grafts already prevalent today. The future challenges to improve the morbidity and mortality of ACHD patients at HT are therefore the best timing for listing patients in order to avoid any systemic complications. The optimal timing of HT remains a hot topic, especially in the univentricular population. Although not identified in our multivariable analysis, it seems essential to minimize cold ischaemia time by the management by cardiologists, surgeons and intensivists dedicated for CHD [32]. Finally, it seems interesting to elucidate the role of female gender as a risk factor of death.

Limitations

Our study has some limitations including all of those that apply to any retrospective study. Pre-transplant data for old-era patients were inconsistently available such as panel reactive antibody, peak oxygen consumption or preoperative pulmonary vascular resistance. Data on combined transplantation were not evaluated in this study. The long inclusion period is an issue in the interpretation of these results as the standard of care and patients' profile has changed. The ejection fraction was not available or reliable for all the univentricular patients, especially for the oldest era. Our study was not designed to assess predictors of outcomes in the specific group of univentricular patients but will be the subject of another study.

Downloaded from https://academic.oup.com/ejcts/article/65/2/ezad410/7469003 by SICOD Bibliotheque Universitaire user on 29 October 2024

CONCLUSION

ACHD recipients have a high incidence of overall mortality due to a high rate of early mortality. Univentricular physiology was associated with a significantly increased risk of early death compared to biventricular physiology. Once out of the initial post-operative period, late mortality was no longer different between the 2 physiologies. After an early high-risk period, the long-term survival was excellent for both groups. Further studies to assess risk factors for death and complications in univentricular patients are essential to determining appropriate candidates and the most appropriate timing for transplantation.

SUPPLEMENTARY MATERIAL

Supplementary material is available at *EJCTS* online.

ACKNOWLEDGEMENTS

The authors thank Fatima-Zohra Bouzina (Department of Cardio-Vascular Surgery, European George Pompidou Hospital) and Pascale Weber (Cardio-Thoracic Surgery Unit and Pathology Department, La Pitié-Salpétrière Hospital).

FUNDING

Nabil Dib is supported by the French Federation of Cardiology (FFC) and ADETEC grants.

Conflict of interest: none declared.

DATA AVAILABILITY

All relevant data are within the manuscript and its Supporting Information files.

Author contributions

Nabil Dib: Conceptualization; Data curation; Formal analysis; Investigation; Methodology; Validation; Writing–original draft. **Laurence Iserin:** Writing–review & editing. **Shaida Varnous:** Writing–review & editing. **Romain Guillemain:** Writing–review & editing. **Sebastien Hascoet:** Writing–review & editing. **Emre Belli:** Writing–review & editing. **Sarah Cohen:** Supervision; Validation; Writing–review & editing.

Reviewer information

European Journal of Cardio-Thoracic Surgery thanks Sandeep Sainathan and the other anonymous reviewer(s) for their contribution to the peer review process of this article.

REFERENCES

[1] Mandalenakis Z, Giang KW, Eriksson P, Liden H, Synnergen M, Wahlander H *et al.* Survival in children with congenital heart disease: have we reached a peak at 97%? J Am Heart Assoc 2020;9:1–8.
[2] Fahed AC, Roberts AE, Mital S, Lakdawala NK. Heart failure in congenital heart disease: a confluence of acquired and congenital. Heart Fail Clin 2015;10:1–15.
[3] Lanz J, Brophy JM, Therrien J, Kaouache M, Guo L, Marelli AJ. Stroke in adults with congenital heart disease: incidence, cumulative risk and predictors. Circulation 2017;132:2385–94.
[4] Cohen S, Liu A, Wang F, Guo L, Brophy JM, Abrahamowicz M *et al.* Risk prediction models for heart failure admissions in adults with congenital heart disease. Int J Cardiol 2020;322:149–57.
[5] Diller GP, Kempny A, Alonso-Gonzalez R, Swan L, Uebing A, Li W *et al.* Survival prospects and circumstances of death in contemporary adult congenital heart disease patients under follow-up at a large tertiary centre. Circulation 2015;132:2118–25.
[6] Stout KK, Broberg CS, Book WM, Cecchin F, Chen JM, Dimopoulos K, Ga TLS *et al.* Chronic heart failure in congenital heart disease. Circulation 2016;133:770–801.
[7] Matsuda H, Ichikawa H, Ueno T, Sawa Y. Heart transplantation for adults with congenital heart disease: current status and future prospects. Gen Thorac Cardiovasc Surg 2017;65:309–20.
[8] Coats L, O'Connor S, Wren C, O'Sullivan J. The single-ventricle patient population: a current and future concern a population-based study in the North of England. Heart 2014;100:1348–53.
[9] Mandalenakis Z, Rosengren A, Skoglund K, Lappas G, Eriksson P, Dellborg M. Survivorship in children and young adults with congenital heart disease in Sweden. JAMA Interanl Med 2017;177:224–30.
[10] Cohen S, Houyel L, Guillemain R, Varnous S, Jannot A-S, Ladouceur M *et al.* Temporal trends and changing profile of adults with congenital heart disease undergoing heart transplantation. Eur Heart J 2015; 37:783–9.
[11] Kinsella A, Alba AC, Alvarez JS, Nunes A, Ribeiro RV, Yu F *et al.* Comparison of heart transplantation outcomes: adult congenital heart disease vs matched cardiac patients in a quaternary reference centre. Can J Cardiol 2020;36:1208–16.
[12] Menachem JN, Lindenfeld J, Schlendorf K, Shah AS, Bichell DP, Book W *et al.* Center volume and post-transplant survival among adults with congenital heart disease. J Hear Lung Transplant 2018;37:1351–60.
[13] Nguyen VP, Dolgner SJ, Dardas TF, Verrier ED, McMullan DM, Krieger EV. Improved outcomes of heart transplantation in adults with congenital heart disease receiving regionalized care. J Am Coll Cardiol 2019; 74:2908–18.
[14] Dorent R, Epailly E, Sebbag L. The effect of graft allocation system on outcomes in heart transplantation in France: has the time come to take calculated survival benefit into account? J Hear Lung Transplant 2011; 30:1299–300.
[15] Jasseron C, Legeai C, Jacquelinet C, Leprince P, Cantrelle C, Audry B et al Prediction of waitlist mortality in adult heart transplant candidates: the candidate risk score. Transplantation 2017;101:2175–82.
[16] Riggs KW, Zafar F, Radzi Y, Yu PJ, Bryant R, Morales DLS. Adult congenital heart disease: current early expectations after cardiac transplantation. Ann Thorac Surg 2020;109:480–6. https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2019.06.067
[17] Taylor DO, Edwards LB, Boucek MM, Trulock EP, Keck BM, Hertz MI. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-first official adult heart transplant report—2004. J Heart Lung Transplant 2004;23:796–803.
[18] Burchill LJ, Edwards LB, Dipchand AI, Stehlik J, Ross HJ. Impact of adult congenital heart disease on survival and mortality after heart transplantation. J Hear Lung Transplant 2014;33:1157–63.
[19] Irving C, Parry G, Sullivan JO, Dark JH, Kirk R, Crossland DS *et al.* Cardiac transplantation in adults with congenital heart disease. Heart 2010; 96:1217–22.
[20] Jacobs JP, Asante-Korang A, Brien SMO, Chai PJ, Dadlani GH, Rodriguez-Fazzi GL *et al.* Lessons learned from 119 consecutive cardiac transplants for pediatric and congenital heart disease. Ann Thorac Surg 2011;91:1248.
[21] Lamour JM, Kanter KR, Naftel DC, Chrisant MR, Morrow WR, Clemson BS *et al.*; Pediatric Heart Transplant Study. The effect of age, diagnosis, and previous surgery in children and adults undergoing heart transplantation for congenital heart disease. J Am Coll Cardiol 2009;54:160–5.
[22] Davies RR, Russo MJ, Yang J, Quaegebeur JM, Mosca RS, Chen JM. Listing and transplanting adults with congenital heart disease. Circulation 2011;123:759–67.
[23] Karamlou T, Diggs BS, Welke K, Tibayan F, Gelow J, Guyton SW *et al.* Impact of single-ventricle physiology on death after heart transplantation in adults with congenital heart disease. Ann Thorac Surg 2012:1281–8.
[24] Benck L, Kransdorf EP, Emerson DA, Rushakoff J, Kittleson MM, Klapper EB *et al.* Recipient and surgical factors trigger severe primary graft dysfunction after heart transplant. J Hear Lung Transplant 2021;40:970–80.

Downloaded from https://academic.oup.com/ejcts/article/65/2/ezad410/7469003 by SICOD Bibliotheque Universitaire user on 29 October 2024

[25] Mylotte D, Pilote L, Ionescu-Ittu R, Abrahamowicz M, Khairy P, Therrien J et al. Specialized adult congenital heart disease care: the impact of policy on mortality. Circulation 2014;129:1804–12.
[26] Park CB, Suri RM, Burkhart HM, Greason KL, Dearani JA, Schaff HV et al. Identifying patients at particular risk of injury during repeat sternotomy: analysis of 2555 cardiac reoperations. J Thorac Cardiovasc Surg 2010; 140:1028–35.
[27] Bhama JK, Shulman J, Bermudez CA, Bansal A, Ramani R, Teuteberg JJ et al. Heart transplantation for adults with congenital heart disease: results in the modern era. J Hear Lung Transplant 2013;32:499–504.
[28] John MM, Shih W, Estevez D, Martens TP, Bailey LL, Razzouk AJ et al. Interaction between ischemic time and donor age on adult heart transplant outcomes in the modern era. Ann Thorac Surg 2019;108:744–8.
[29] Khairy P, Dore A, Talajic M, Dubuc M, Poirier N, Roy D et al. Arrhythmias in adult congenital heart disease. Expert Rev Cardiovasc Ther 2006;4:83–95. https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/C20160013608
[30] Deshaies C, Hamilton R, Azadeh S, Trottier H, Poirier N, Aboulhosn J et al; Alliance for Adult Research in Congenital Cardiology (AARCC). Thromboembolic risk after atriopulmonary, lateral tunnel, and extracardiac conduit fontan surgery. J Am Coll Cardiol 2019;74:1071–81.
[31] Tosi L, Federman M, Markovic D, Harrison R, Halnon NJ. The effect of gender and gender match on mortality in pediatric heart transplantation. Am J Transplant 2013;13:2996–3002.
[32] Martin BJ, Rodrigues J, Cohen G, Karamlou T. Early outcomes of cardiac transplantation in adult patients with congenital heart disease and potential strategies for improvement. Prog Pediatr Cardiol 2014;38:27–31.

CONGENITAL
Downloaded from https://academic.oup.com/ejcts/article/65/2/ezad410/7469003 by SICOD Bibliotheque Universitaire user on 29 October 2024

Chapitre 5 Conclusion générale

Depuis la première description de la circulation de Fontan par Fontan et Baudet en 1971, cette approche chirurgicale a profondément transformé l'histoire naturelle des patients atteints de cardiopathies congénitales univentriculaires. Ces malformations, longtemps synonymes d'une mortalité précoce et d'une espérance de vie extrêmement limitée, bénéficient désormais, grâce aux progrès conjoints de la chirurgie cardiaque, de la réanimation pédiatrique, de l'imagerie et de la prise en charge multidisciplinaire, d'une survie prolongée et d'une qualité de vie améliorée. La majorité des enfants opérés atteignent aujourd'hui l'âge adulte, créant une nouvelle population de patients aux besoins spécifiques et complexes. Dans ce contexte, la compréhension fine des déterminants anatomiques, diagnostiques et techniques influençant les résultats à long terme représente un enjeu scientifique et médical majeur.

Le travail présenté dans cette thèse s'inscrit pleinement dans cette dynamique. S'appuyant sur une cohorte de 400 patients, il propose une analyse approfondie de l'impact de l'anatomie, du diagnostic initial et de la fenestration sur l'incidence des événements cardiovasculaires dans la population de patients univentriculaires opérés d'une circulation de Fontan. L'objectif était double : d'une part, mieux comprendre les facteurs déterminants du pronostic afin d'identifier les leviers susceptibles d'améliorer la prise en charge et de réduire la morbi-mortalité ; d'autre part, fournir des éléments pour repenser nos stratégies thérapeutiques et nos critères d'indication, notamment dans la perspective d'une transplantation cardiaque.

Les résultats obtenus soulignent de manière claire l'influence déterminante de l'anatomie cardiaque et du diagnostic initial sur l'évolution à long terme. La morphologie ventriculaire,

notamment la distinction entre ventricule unique droit (uRV) et ventricule unique gauche (uLV), apparaît comme un facteur pronostique majeur, influençant la survenue d'événements cardiovasculaires tels que l'insuffisance cardiaque, les troubles du rythme, les événements thromboemboliques et la nécessité de réinterventions. Certaines entités anatomiques, comme le syndrome du cœur gauche hypoplasique (HLHS), restent associées à un pronostic significativement plus sombre, soulignant la nécessité d'une prise en charge différenciée et adaptée à chaque profil anatomique.

La fenestration, introduite pour améliorer la tolérance hémodynamique en période post-opératoire immédiate en offrant une voie de décharge au système veineux systémique, constitue un autre facteur déterminant étudié dans ce travail. Nos résultats confirment son intérêt dans la réduction des complications précoces et l'optimisation de la stabilité hémodynamique. Toutefois, ses implications à long terme restent controversées. Si elle est associée à certains bénéfices précoces, son influence sur le risque thromboembolique, les troubles du rythme ou encore l'évolution de la fonction ventriculaire demeure débattue. Cela plaide en faveur d'une réflexion individualisée sur son utilisation, son maintien ou sa fermeture, en fonction du profil de chaque patient.

Plus globalement, cette étude met en lumière un message central : la prise en charge des patients porteurs d'une circulation de Fontan ne peut être standardisée. Il est désormais impératif d'adopter une approche personnalisée, intégrant l'anatomie, le diagnostic initial, les caractéristiques hémodynamiques et l'évolution clinique de chaque patient. Une telle stratégie doit permettre d'anticiper les complications, d'adapter les modalités de suivi et d'optimiser les interventions thérapeutiques. L'objectif ultime est d'améliorer la survie, de préserver la fonction d'organes vitaux tels que le foie, les reins ou les poumons, et d'assurer la meilleure qualité de vie possible sur le long terme.

Un autre enseignement majeur de ce travail réside dans la nécessité de redéfinir nos critères de recours à la transplantation cardiaque. Actuellement, la décision de transplantation repose essentiellement sur des critères cliniques et hémodynamiques souvent tardifs, parfois pris lorsque des atteintes d'organes secondaires sont déjà irréversibles. Cela compromet directement les résultats post-transplantation. Il devient essentiel de développer des outils plus précis et plus précoces pour identifier les patients qui bénéficieront réellement d'une greffe, avant l'apparition d'une défaillance multiviscérale avancée. Cette réflexion doit s'appuyer sur de nouveaux biomarqueurs, des données d'imagerie fonctionnelle avancée, et des approches intégratives pouvant exploiter l'intelligence artificielle pour créer des scores dynamiques de risque individualisé.

Par ailleurs, nos travaux soulignent un déséquilibre persistant dans la littérature, qui s'est historiquement concentrée sur les complications tardives — arythmies, entéropathie exsudative, atteinte hépatique, dysfonction ventriculaire — au détriment d'une analyse approfondie des évolutions techniques de la chirurgie de Fontan elle-même. Pourtant, les choix techniques initiaux — type de dérivation (connexion atriopulmonaire, tunnel latéral, conduit extracardiaque), utilisation d'une fenestration, type de matériel prothétique utilisé, adaptation à des anatomies complexes — influencent de manière majeure les trajectoires cliniques ultérieures, la probabilité de complications et la faisabilité de futures réinterventions, y compris la transplantation. Une meilleure compréhension de ces déterminants techniques est donc indispensable pour guider les stratégies chirurgicales futures.

5.1.1 Perspectives d'avenir

À la lumière de ces résultats et de ces constats, plusieurs axes prioritaires se dessinent pour l'avenir de la prise en charge des patients porteurs d'une circulation de Fontan :

1. Vers une médecine personnalisée pour la population Fontan

L'avenir réside dans l'individualisation de la prise en charge. L'intégration de données issues de l'imagerie avancée (IRM 4D flow, modélisation numérique), de biomarqueurs circulants, de l'analyse génétique et des outils d'intelligence artificielle permettra d'établir des profils de risque précis et dynamiques. Ces profils permettront non seulement d'optimiser la planification chirurgicale initiale, mais aussi de personnaliser la surveillance et d'adapter les interventions thérapeutiques tout au long de la vie. L'objectif est d'anticiper les complications plutôt que de les subir, en intervenant plus tôt et de manière plus ciblée.

2. Développer de nouveaux outils prédictifs pour optimiser la transplantation cardiaque

Un enjeu clé des prochaines décennies sera la mise au point d'outils prédictifs capables d'identifier précocement les patients qui bénéficieront d'une transplantation, avant l'apparition de lésions irréversibles. Cela impliquera l'élaboration de scores multidimensionnels combinant données cliniques, biologiques, d'imagerie et hémodynamiques. Ces outils permettront d'objectiver la décision, d'harmoniser les pratiques entre centres et d'améliorer les résultats de la transplantation. Ils contribueront également à une meilleure allocation des greffons cardiaques dans un contexte de pénurie chronique.

5.1.2 Conclusion

Cette thèse apporte une contribution à la compréhension de l'évolution des patients porteurs d'une circulation de Fontan en démontrant l'impact déterminant de l'anatomie, du diagnostic initial et de la fenestration sur leur devenir cardiovasculaire à long terme. Elle rappelle l'importance d'une approche globale et personnalisée, orientée vers l'anticipation des complications, la préservation des organes cibles et l'optimisation des stratégies thérapeutiques.

Elle met également en lumière les limites des approches actuelles, notamment dans la sélection des candidats à la transplantation cardiaque, et ouvre la voie à une médecine prédictive, proactive et individualisée. L'avenir de la prise en charge de cette population complexe dépendra de notre capacité collective à innover, à intégrer les nouvelles technologies et à adapter nos pratiques aux réalités biologiques et cliniques propres à chaque patient.

En définitive, l'ambition qui guide ce travail est claire : aider à transformer la prise en charge des patients porteurs d'une circulation de Fontan, non plus seulement pour prolonger leur vie, mais pour en améliorer la qualité.

Publications scientifiques :

Présentées dans cette thèse :

- Cardiovascular Outcomes in Fontan Patients With Right vs Left Univentricular Morphology: A Multicenter Study. Dib N, Chaix MA, Samuel M, Hermann Honfo S, Hamilton RM, Aboulhosn J, Broberg CS, Cohen S, Cook S, Dore A, Jameson SM, Fournier A, Ibrahim R, Kay J, Mongeon FP, Opotowsky AR, Zaidi A, Poirier N, Khairy P. JACC Adv. 2024 Feb 20;3(4):100871. doi: 10.1016/j.jacadv.2024.100871. eCollection 2024 Apr.PMID: 38939676

- Hypoplastic Left Heart Syndrome Versus Other Types of Single Right Ventricle : A Multicenter Study.Dib N, Poirier N, Samuel M, , Hermann Honfo S, Zaidi A, Opotowsky AR, Mongeon FP, Mondesert B, Kay J, Ibrahim R, Hamilton RM, Fournier A, Jameson SM, Dore A, Cook S, Cohen S, Chaix MA, Broberg CS, Aboulhosn J, Khairy P. JAHA. 2024 Nov 20;13:1-9. doi: 10.1161/JAHA.124.034757.

- Impact of Fontan Fenestration on Adverse Cardiovascular Outcomes: A Multicentre Study. Dib N, Samuel M, Levesque S, Zaidi A, Cohen S, Opotowsky AR, Mongeon FP, Mondésert B, Kay J, Ibrahim R, Hamilton RM, Fournier A, Jameson SM, Dore A, Cook SC, Cohen S, Chaix MA, Broberg CS, Aboulhosn J, Poirier N, Khairy P. Can J Cardiol. 2024 Feb 1:S0828-282X(24)00079-5. doi: 10.1016/j.cjca.2024.01.031. Online ahead of print.PMID: 38309467

- Long-term outcomes after heart transplantation in adult patients with univentricular versus biventricular congenital heart disease. Dib N, Iserin L, Varnous S, Guillemain R, Hascoet S, Belli E, Cohen S. Eur J Cardiothorac Surg. 2024 Feb 1;65(2):ezad410. doi: 10.1093/ejcts/ezad410.PMID: 38078813

Non présentées dans cette thèse, sur la même période :

1) Ventricular Arrhythmias in Adults With Congenital Heart Disease, Part I Bessiere F., Waldmann V., Combes N., Metton O., Dib N., …Khairy P. JACC Sept 2023

2) Ventricular Arrhythmias in Adults With Congenital Heart Disease, Part II Bessiere F., Waldmann V., Combes N., Metton O., Dib N., …Khairy P. JACC Sept 2023

3) Management for atrial arrhythmias in adults with complex congenital heart disease Waldmann V.,…Dib N., Combes N., Khairy P. Expert Rev Cardiovasc Ther June 2023

4) Systematic Electrophysiological Study Prior to Pulmonary Valve Replacement in Tetralogy of Fallot: A Prospective Multicenter Study Waldmann V…..Dib N….Combes N. Circ Arrhythm Electrophysiol June 2023

5) Navigating Arrhythmias in Tetralogy of Fallot Throughout the Lifespan: A Case-based Review. Vô C, Dib N, Bartoletti S, Gonzalez CM, Mondésert B, Gagnon MH, Fournier A, Khairy P. CJC Pediatr Congenit Heart Dis. 2023 Sep 16;2(6Part A):404-413. doi: 10.1016/j.cjcpc.2023.09.006. eCollection 2023 Dec.PMID: 38161682

6) Causes of Death in Congenitally Corrected Transposition of Great Arteries. Dib N, Sellal JM, Karakachoff M, Bouhout I, Chauvette V, Poirier N, McLeod CJ, Nield LE, Khairy P, Baruteau AE.JACC Adv. 2024 Jun 11;3(7):101036. doi: 10.1016/j.jacadv.2024.101036. eCollection 2024 Jul.PMID: 39130000

7) Arrhythmias in congenitally corrected transposition of the great arteries: an international study Jean-Marc Sellal, Nabil Dib, Matilde Karakachoff, Christopher J McLeod, Lynne E Nield, Sonya V Babu-Narayan, Robert W Elder, Solène Prigent, Magalie Ladouceur, Ewa Kowalik, David M Kalfa, Miriam Conway, Edward Buratto, David J Barron, Emile A Bacha, Mohamed Ly, Emre Belli, Jean-Jacques Schott, Michael A Gatzoulis, Paul Khairy, Alban-Elouen Baruteau. European Heart Journal, ehaf466, https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaf466

8) Right Ventricular Remodeling in Complex Congenital Heart Disease. Demonceaux M, Benseba J, Ruiz M, Mongeon FP, Khairy P, Mital S, Dore A, Mondésert B, Gravel MT, Dib N, Tan S, Poirier N, Ibrahim R, Chaix MA.Can J Cardiol. 2025 Jan 10:S0828-282X(25)00012-1. doi: 10.1016/j.cjca.2025.01.005. Online ahead of print.PMID: 39800187

9) The Ross-Konno Procedure With or Without Mitral Valve Surgery: A Systematic Review With Individual Data Pooling. Dib N, Ducruet T, Poirier N, Khairy P. World J Pediatr Congenit Heart Surg. 2024 Mar 7:21501351241232075. doi: 10.1177/21501351241232075. Online ahead of print.PMID: 38454620

10) Tetralogy of Fallot in Low- and Middle-Income Countries. Dib N, Chauvette V, Diop MS, Bouhout I, Hadid M, Vô C, Khairy P, Poirier N. CJC Pediatr Congenit Heart Dis. 2023 Dec 22;3(2):67-73. doi: 10.1016/j.cjcpc.2023.12.002. eCollection 2024 Apr.PMID: 38774683

11) High Reimplantation of Coronary Arteries After the Switch Procedure and Associated Stenoses. Al-Kassmy J, Hadid M, Dib N, Poirier N, Miro J, Dahdah N.Pediatr Cardiol. 2024 Jul 24. doi: 10.1007/s00246-024-03592-9. Online ahead of print.PMID: 39048636

12) The Ross Procedure in Children with Congenital Heart Disease. Dib N, Poirier N, Bouhout I, Khairy P.J Cardiovasc Dev Dis. 2025 May 15;12(5):186. doi: 10.3390/jcdd12050186.PMID: 40422957 Review.

Titre : Impact de l'anatomie, du diagnostic et de la fenestration sur l'incidence des évènements cardiovasculaires dans la population de patients univentriculaires opérés d'une circulation de Fontan

Résumé : Les cardiopathies congénitales représentent les malformations congénitales majeures les plus fréquentes, touchant plus de 1 % des nouveau-nés. Les progrès chirurgicaux, de réanimation et d'imagerie ont permis à la majorité des enfants opérés d'atteindre l'âge adulte, constituant une nouvelle population aux enjeux spécifiques. Parmi les formes complexes, les cardiopathies univentriculaires nécessitent une palliation en plusieurs étapes menant à la circulation de Fontan. Décrite en 1971, cette procédure a transformé le pronostic de ces patients et ses variantes techniques visent à optimiser l'hémodynamique et réduire les complications.

Malgré cela, elles sont nombreuses à persister : arythmies, événements thromboemboliques, protein-losing enteropathy, atteinte hépatique et insuffisance cardiaque terminale. Les résultats diffèrent selon la morphologie ventriculaire et le diagnostic initial, notamment dans le syndrome hypoplasique du cœur gauche (HLHS), qui reste de mauvais pronostic. La fenestration, conçue pour améliorer la tolérance hémodynamique précoce, apporte des bénéfices périopératoires mais son rôle à long terme demeure controversé, en particulier vis-à-vis des risques thromboemboliques et rythmiques.

Dans ce travail issu d'une base de données multicentriques, nous avons évalué l'influence de la morphologie ventriculaire et du diagnostic initial sur la survenue d'évènements cardiovasculaires (arythmies, thromboses, transplantation, décès) et analyse l'effet de la fenestration sur le devenir à long terme. Par ailleurs, nous avons exploré l'impact du type de réparation anatomique (univentriculaire vs biventriculaire) sur les résultats de la transplantation cardiaque.

Les résultats mettent en évidence le rôle déterminant de l'anatomie dans le pronostic, la vulnérabilité accrue des Fontan droit et des HLHS, ainsi que la complexité du suivi post-Fontan. Si la fenestration ne semble pas influencer de manière significative la mortalité globale, elle pourrait être associée à un risque accru d'arythmie ou de complications emboliques dans certains contextes. Enfin, la transplantation cardiaque reste l'ultime recours, avec une surmortalité précoce chez les univentriculaires, mais une survie conditionnelle équivalente à long terme.

Ces travaux confirment la nécessité d'un suivi personnalisé, fondé sur la morphologie et le profil de risque des patients Fontan, et appellent à des études prospectives de grande ampleur afin d'optimiser les stratégies thérapeutiques, anticiper la transplantation et améliorer la qualité de vie de cette population en pleine croissance.

Mots clés: **Arythmie ; Fontan circulation ; évennements thromboemboliques.**

Title: Impact of Anatomy, Diagnosis, and Fenestration on the Incidence of Cardiovascular Events in Patients With Univentricular Physiology After Fontan Circulation

Abstract: Congenital heart disease (CHD) represents the most common major congenital malformation, affecting more than 1% of newborns. Advances in surgery, intensive care, and imaging have enabled most children undergoing corrective or palliative procedures to reach adulthood, creating a new and growing population with specific challenges. Among the most complex forms, univentricular heart defects require multistage palliation culminating in the Fontan circulation. First described in 1971, this procedure has dramatically transformed the prognosis of these patients, and its technical variants aim to optimize hemodynamics and reduce complications.

Despite these advances, numerous late complications persist, including arrhythmias, thromboembolic events, protein-losing enteropathy, hepatic dysfunction, and end-stage heart failure. Outcomes differ according to ventricular morphology and underlying diagnosis—particularly in hypoplastic left heart syndrome (HLHS), which remains associated with poorer prognosis. Fenestration, designed to improve early hemodynamic tolerance, offers perioperative benefits but its long-term role remains controversial, especially regarding thromboembolic and rhythm-related risks.

In this multicenter cohort study, we assessed the influence of ventricular morphology and initial diagnosis on the occurrence of major cardiovascular events (arrhythmias, thrombosis, transplantation, and death) and analyzed the long-term impact of fenestration. We also examined the influence of anatomical repair type (univentricular vs. biventricular) on post-transplant outcomes.

Our findings highlight the crucial prognostic role of anatomy, the increased vulnerability of patients with right ventricular Fontan physiology and HLHS, and the overall complexity of post-Fontan management. Although fenestration does not appear to significantly affect overall mortality, it may be associated with a higher risk of arrhythmias or embolic events in specific contexts. Finally, heart transplantation remains the ultimate therapeutic option, with higher early mortality among univentricular patients but comparable conditional long-term survival thereafter.

These results underscore the need for personalized follow-up strategies based on ventricular morphology and individual risk profiles in the Fontan population. They also call for large prospective studies to optimize therapeutic strategies, anticipate transplantation, and improve the long-term quality of life of this expanding patient population.

Keywords: Arythmia, Fontan circulation, thromboembolic event

Unité de recherche Centre de Recherche Cardio-Thoracique Inserm U1045 Universit de Bordeaux