

Les complications hépatiques de la dérivation cavo-pulmonaire totale (intervention de Fontan)

Hepatopathy associated with the total cavo-pulmonary connection (Fontan intervention)

Anais Jaillais^{1,5}
Matthias Tallegas²
Charlotte Nicolas¹
Louis d'Alteroche¹
Monica Georgescu³
Fanny Dion⁴
Bruno Lefort^{4,5}

¹ CHRU Hôpitaux de Tours, Hôpital Trousseau, Service d'hépatogastro-entérologie, Avenue de la République, 37170 Chambray-lès-Tours

² CHRU Hôpitaux de Tours, Service d'anatomopathologie

³ CHRU Hôpitaux de Tours, Service d'imagerie

⁴ CHRU Hôpitaux de Tours, Service de cardiologie pédiatrique et congénitale adulte

⁵ Université François Rabelais, Tours

Correspondance : A. Jaillais
a.jaillais@chu-tours.fr

▼ Résumé

La dérivation cavo-pulmonaire totale (DCPT) est proposée depuis le début des années 1970 pour le traitement des cardiopathies congénitales avec un ventricule unique fonctionnel. Cette intervention qui consiste à anastomoser pendant les premières années de vie successivement la veine cave supérieure puis la veine cave inférieure aux artères pulmonaires a permis une franche amélioration du pronostic cardiologique, au prix d'une augmentation de la pression veineuse systémique qui est associée à divers dysfonctionnements d'organes. Les complications hépatiques liées à la DCPT sont décrites depuis une quinzaine d'années et ont été regroupées sous l'acronyme « FALD » pour *Fontan Associated Liver Disease*. Les modifications hémodynamiques et plus particulièrement l'hyperpression veineuse secondaire au montage chirurgical induisent une dilatation puis une fibrose péri-sinusoïdale plus ou moins marquée, pouvant s'étendre vers l'espace porte et évoluer vers une authentique cirrhose « cardiaque ». Il n'existe à ce jour aucun moyen non invasif permettant d'évaluer précisément le degré de fibrose hépatique si bien que la biopsie est le plus souvent nécessaire. L'impact clinique de la FALD est difficile à apprécier avec des complications parfois tardives et sévères. Ainsi, plusieurs cas de carcinome hépato-cellulaire (CHC) ont été rapportés dès la deuxième décennie après l'intervention. Il n'existe actuellement aucun suivi spécifique ni traitement recommandé pour diminuer le risque de FALD. La création de larges cohortes est ainsi de fait nécessaire afin d'optimiser la prise en charge de ces jeunes patients.

• **Mots clés** : ventricule unique, Fontan, cirrhose, foie cardiaque, carcinome hépato-cellulaire

▼ Abstract

The total cavo-pulmonary connection (TCPC) has been proposed since the early 1970s for the treatment of single-ventricle congenital heart disease. This procedure consists in anastomosing during the first years of life successively the superior vena cava and then the inferior vena cava to the pulmonary arteries. It allowed a frank improvement of the cardiac prognosis, however it induces an increase of the central venous pressure which is associated with various organ dysfunctions. Hepatic complications related to TCPC have been described for about fifteen years and have been grouped under the acronym "FALD" for Fontan Associated Liver Disease. The hemodynamic changes and more particularly the venous hyperpressure secondary to the surgical assembly induce a dilatation then a peri-sinusoidal fibrosis more or less marked. It can extend to the portal zone and evolve towards an authentic "cardiac" cirrhosis. Currently there is no non-invasive way of accurately assessing the degree of

Pour citer cet article : Jaillais A, Tallegas M, Nicolas C, d'Alteroche L, Georgescu M, Dion F, Lefort B. Les complications hépatiques de la dérivation cavo-pulmonaire totale (intervention de Fontan). Hépatogastro et Oncologie Digestive 2019 ; 26 : 583-590. doi : 10.1684/hpg.2019.1788

liver fibrosis so that biopsy is most often required. The clinical impact of the FALD is difficult to assess with sometimes late and severe complications. Thus, several cases of hepatocellular carcinoma (HCC) have been reported in the second decade after the intervention. No specific follow-up and no treatment is currently recommended to decrease the risk of FALD. The creation of large cohorts is therefore necessary in order to optimize the care of these young patients.

• **Key words:** *single ventricle, Fontan, cirrhosis, heart related liver disease, hepatocellular carcinoma*

Abréviations

DCPT	dérivation cavo-pulmonaire totale
FALD	<i>Fontan Associated Liver Disease</i>
CHC	carcinome hépato-cellulaire
TCPC	<i>Total Cavo-Pulmonary Connection</i>
HCC	<i>Hepatocarcinoma</i>
VU	ventricule unique
CHFS	<i>Congestive Hepatic Fibrosis Score</i>
PVC	pression veineuse centrale

Introduction

Un certain nombre de cardiopathies congénitales, dites à ventricule fonctionnel unique, ont vu leur pronostic radicalement modifié au début des années 1970 par la réalisation de l'intervention de Fontan ou dérivation cavo-pulmonaire totale (DCPT). Cette intervention permet l'oxygénation de la quasi-totalité de la masse sanguine par l'anastomose successive des retours veineux caves sur les artères pulmonaires, sans être pulsé par un ventricule [1]. Cet effet est néanmoins obtenu au prix d'une augmentation supraphysiologique des pressions veineuses systémiques, entravant le fonctionnement normal de certains organes et exposant notamment au risque de foie cardiaque.

Du ventricule unique à la dérivation cavo-pulmonaire totale

Le concept de ventricule unique (VU) regroupe plusieurs malformations cardiaques relativement rares (1,5 pour 10 000 nouveau-nés vivants) dont le dénominateur commun est la présence d'un seul ventricule fonctionnel qui assure en parallèle la circulation systémique et pulmonaire (figure 1). Sur le plan anatomique, on distingue trois types de ventricules uniques : 1) ventricule unique vrai à double entrée ; 2) hypoplasie d'un des deux ventricules ; 3) deux ventricules mais avec large communication ou atrésie des valves auriculo-ventriculaires. D'autres anomalies complexes peuvent leur être associées comme les anomalies des retours veineux pulmonaire ou systémique (par exemple un syndrome d'hétérotaxie). Dans tous les cas, il en résulte une surcharge volumique du ventricule avec risque de dysfonction myocardique et

un shunt droit-gauche responsable d'une désaturation en oxygène du flux sanguin systémique.

Jusqu'à la fin des années 1960, les interventions palliatives ne permettaient qu'une oxygénation partielle de la circulation systémique. En 1971, le Pr Fontan proposa une intervention chirurgicale permettant d'amener aux poumons le sang des deux veines caves par l'anastomose directe de l'auricule droit sur les artères pulmonaires, permettant ainsi l'oxygénation de la quasi-totalité de la masse sanguine et la diminution de la surcharge volumique du VU [1]. Cette intervention a par la suite été plusieurs fois modifiée au fil des décennies en fonction des complications liées au montage, rapportées seulement plusieurs années après la chirurgie.

Actuellement, après une possible intervention palliative néonatale selon l'anatomie du VU (cerclage de l'artère pulmonaire ou anastomoses systémico-pulmonaires), la DCPT est réalisée généralement en deux temps : une anastomose entre la veine cave supérieure et l'artère pulmonaire droite (dérivation cavo-pulmonaire partielle) est réalisée vers l'âge de un an, puis la dérivation est totalisée quelques années plus tard en anastomosant cette fois-ci la veine cave inférieure à l'artère pulmonaire gauche soit par un tunnel intra atrial ou plus récemment à l'aide d'un tube extracardiaque en Dacron (figure 2). L'amélioration des techniques chirurgicales et de réanimation permet désormais d'espérer une survie supérieure à 90 % à 10 ans [2].

/// **L'intervention de Fontan ou dérivation cavo-pulmonaire totale offre désormais 90 % de survie à 10 ans** ///

Les complications de la dérivation cavo-pulmonaire totale

À côté des événements cardiovasculaires (dysfonction du montage chirurgical ou « *failing Fontan* », embolies, troubles du rythme, insuffisance cardiaque) qui représentent la première cause de mortalité, la plus fréquente des complications extracardiaques est l'hépatopathie associée au Fontan ou FALD pour *Fontan Associated Liver Disease*. Rapportée pour la première fois en 1980, il faut attendre les années 2000 pour que paraissent les premières publications visant à en préciser les caractéristiques. S'il existe des similitudes avec les hépatopathies congestives de l'insuffisance cardiaque, sa physiopathologie est plus complexe, multifactorielle (figure 3).

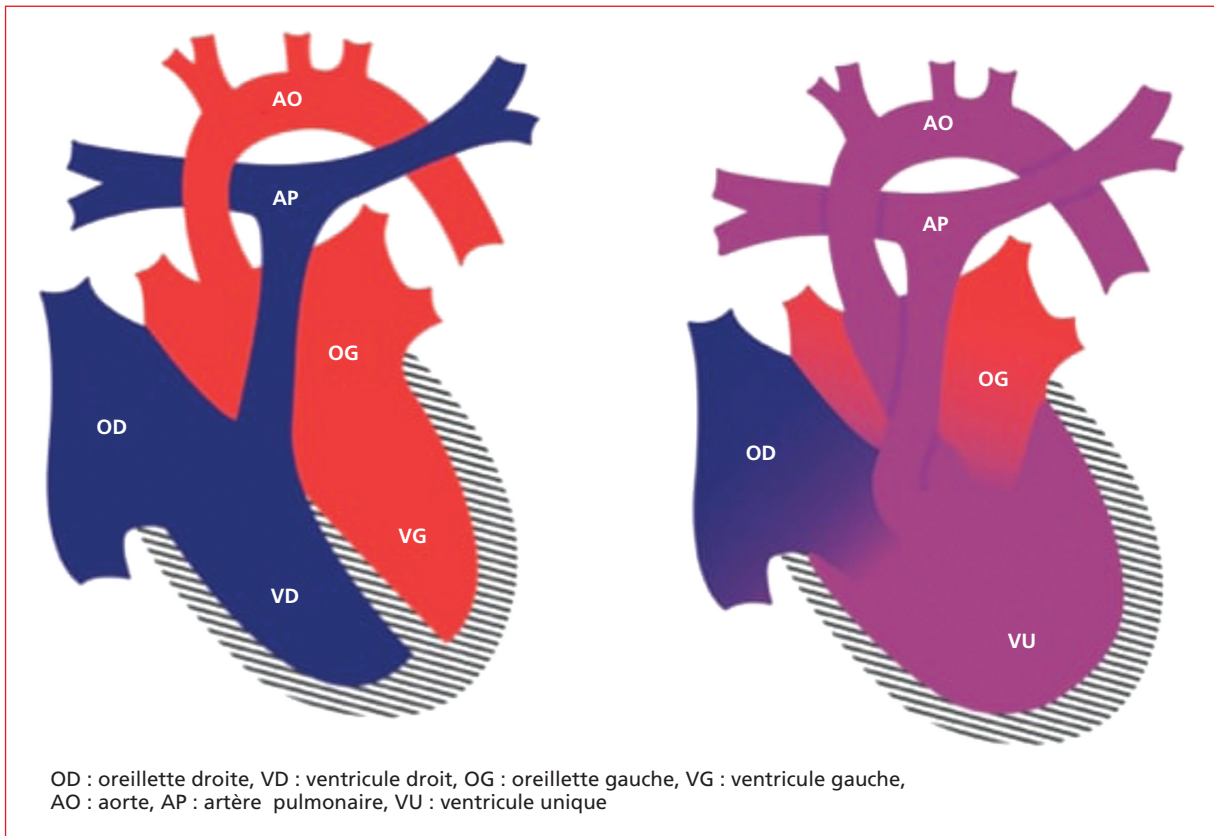


Figure 1 • Physiopathologie de la circulation dans un ventricule unique. Les sangs veineux systémique et pulmonaire se mélangent dans le ventricule unique avec pour conséquences une désaturation du flux artériel systémique éjecté vers l'aorte, et une augmentation de la charge volumique du ventricule unique.

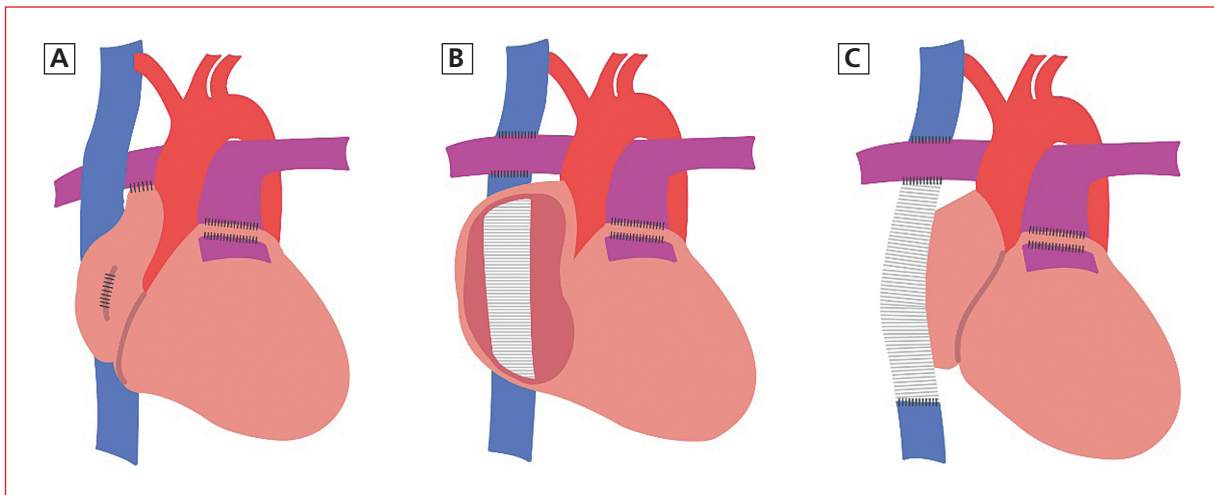


Figure 2 • Différents types de dérivation cavo-pulmonaire totale (DCPT). A) Intervention originelle dite de « Fontan » : l'auricule droit est anastomosé aux artères pulmonaires. B) DCPT par tunnel intra-atrial ou intervention dite de « Puga » : la veine cave supérieure est anastomosée directement sur les artères pulmonaires alors que le flux de la veine cave inférieure est dirigé dans les artères pulmonaires via une tunnelisation dans l'oreillette droite par un patch. C) DCPT par tube extracardiaque : c'est l'intervention actuellement réalisée en France. Comme dans la DCPT par tunnel intra-atrial, la veine cave supérieure est anastomosée directement sur les artères pulmonaires, le flux de la veine cave inférieure est dirigé dans les artères pulmonaires cette fois-ci à l'aide d'un tube en Dacron de 16 à 20 mm de diamètre.

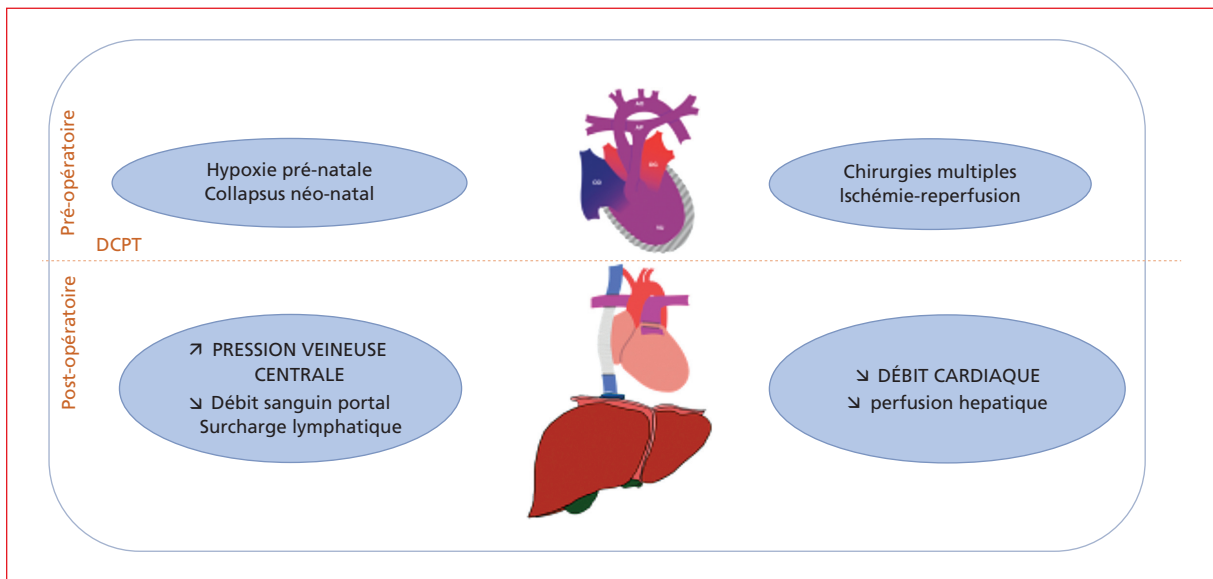


Figure 3 • Principales hypothèses physiopathologiques de la FALD (Fontan Associated Liver Disease).

Dès la fin de la grossesse et jusqu'à l'intervention finale se constituent des lésions hépatiques liées à l'hypoxémie induite par la cardiopathie fœtale auxquelles se rajouteront celles liées aux collapsus hémodynamiques et au stress inflammatoire secondaires aux différentes interventions palliatives. Après la DCPT, l'augmentation de la pression veineuse centrale (deux à six fois la normale) concomitante de la baisse du débit cardiaque se transmet au système porte via les sinusoides réduisant la perfusion veineuse hépatique, insuffisamment compensée par l'hyper-artérialisation hépatique [3, 4].

/// L'hépatopathie associée au Fontan (FALD) est la complication extracardiaque la plus fréquente de la dérivation cavo-pulmonaire totale ///

Reconnaître l'hépatopathie associée au Fontan

Clinique et biologie

Les signes cliniques de FALD sont frustrés et parfois difficiles à différencier des autres complications de la DCPT comme l'insuffisance cardiaque ou l'entéropathie exsudative. Une hépatomégalie est présente dans 50 % des cas. Bien que plus rares, œdèmes et ascite exsudative sont parfois observés. Le bilan hépatique est anormal dans 90 % des cas mais se résume le plus souvent à une cholestase modérée. La bilirubine est rarement supérieure à 50 $\mu\text{mol/L}$. Les transaminases n'augmentent que dans un tiers des cas, et restent en général inférieures à trois fois la normale. L'albumine peut être abaissée mais de façon non spécifique car une entéropathie exsudative

peut interférer [3]. Le facteur V et l'ensemble des facteurs procoagulants ou anticoagulants sont abaissés [5]. À noter qu'aucun paramètre biologique, et en particulier les biomarqueurs de fibrose, ne sont corrélés à la gravité de la FALD [6, 7].

/// Les symptômes sont rares et les anomalies biologiques se résument à une cholestase modérée ///

Imagerie

L'échographie met en évidence un parenchyme hétérogène dans plus de la moitié des cas avec une hypertrophie du segment I, une splénomégalie (20-40 %) et beaucoup plus rarement une ascite [4]. L'imagerie injectée par TDM ou IRM montre un rehaussement souvent hétérogène [8]. Dans 20 % à 25 % des cas, il existe des nodules hypervasculaires, correspondant le plus souvent à des hyperplasies nodulaires focales, mais des adénomes et des cas de carcinome hépatocellulaire (CHC) ont été rapportés [9-11]. Aucune corrélation entre les anomalies radiologiques et le degré de fibrose histologique n'a été rapportée [8]. L'élastométrie hépatique est constamment augmentée ne permettant pas de différencier la congestion veineuse de la fibrose.

/// Les nodules hypervasculaires au sein d'un parenchyme hétérogène sont fréquents, et le diagnostic différentiel avec le carcinome hépatocellulaire peut être difficile ///

Histologie

La majorité des descriptions histologiques ont été établies à partir de séries autopsiques ou sur des prélèvements effectués à des dates très variables par rapport à l'intervention chirurgicale, si bien que l'évolutivité spontanée de ces lésions n'est pas connue. Les tests non invasifs de fibrose étant inadaptés à la FALD, la biopsie hépatique reste le gold standard pour l'évaluation de la fibrose [3]. Elle est habituellement réalisée par voie transjugulaire (recommandations de l'AFEH sur les foies vasculaires) et plus rarement par voie transpariétale après arrêt des anticoagulants [12]. La dilatation sinusoidale et la fibrose péri-sinusoidale sont constantes mais d'intensité variable et apparaissent rapidement après l'intervention chirurgicale [9] (figure 4). Une hyperplasie des hépatocytes peut être retrouvée dans les zones péri-portales sous la forme de petits nodules d'hyperplasie nodulaire régénérative. La fibrose s'étend ensuite vers les espaces portes amenant à terme la constitution d'une « fibrose annulaire inversée ». Il n'est jamais observé d'inflammation, et rarement une prolifération ductulaire. Alors qu'il existe un score dédié au foie cardiaque (CHFS), proposé notamment par l'équipe de Seattle [13], c'est le score METAVIR qui reste le plus souvent utilisé dans les études pour coter la fibrose de la FALD.

/// Les caractéristiques histologiques sont la dilatation et la fibrose péri-sinusoidale, à point de départ centro-lobulaire ///

Complications

L'incidence annuelle du CHC chez les patients atteints de cirrhose cardiaque est de l'ordre de 5 % [14]. Les cas survenus après DCPT ont été rapportés en quasi-totalité chez des patients dont l'intervention datait de plus de dix ans. Le diagnostic différentiel peut être difficile en raison de la fréquence des nodules hypervasculaires en lien avec l'hyper-artérialisation hépatique et du ralentissement du flux portal, relativisant la spécificité du *wash out*. Des cas d'encéphalopathie hépatique ou d'hémorragies digestives par rupture de varices œsophagiennes ont été très exceptionnellement rapportés [15].

Facteurs favorisants

En l'absence de séries prospectives et d'études avec biopsies répétées, il est difficile d'évaluer l'évolutivité de ces lésions et d'identifier des facteurs de risque. Le paramètre le plus constamment associé à la FALD est le temps écoulé entre la DCPT et l'évaluation de la fibrose que ce soit dans les séries autopsiques [16, 17] ou celles reposant sur des biopsies hépatiques [18, 19]. Par ailleurs, comme il n'est en général pas retrouvé de corrélation entre le degré de fibrose et les valeurs de la pression veineuse centrale (PVC) [19, 20], c'est probablement

davantage la durée d'exposition à l'hyperpression et non sa sévérité qui règle la gravité de la FALD.

La prise en charge de l'hépatopathie associée au Fontan

Les premières recommandations concernant le suivi hépatique après DCPT datent de 2012 et émanent de l'équipe de Philadelphie [21] qui propose la réalisation d'une biopsie hépatique dix ans après l'intervention. En 2017, le collège américain de cardiologie propose un suivi qui comporte un examen clinique et biologique annuel associé à une imagerie hépatique tous les un à trois ans [3]. En cas d'atteinte hépatique (sans en préciser le stade), la surveillance par imagerie deviendrait semestrielle. À noter que la biopsie hépatique n'est plus envisagée de façon systématique mais recommandée uniquement si elle devait avoir un impact sur la prise en charge. On peut donc proposer une attitude pragmatique de dépistage du CHC par exemple dès la deuxième décennie après le Fontan sans évaluation invasive de la fibrose, voire une prise en charge à la carte guidée par l'évaluation histologique de la sévérité de la FALD (figure 5). Quelle que soit l'attitude retenue, il reste important compte tenu de la fréquence des lésions nodulaires de réaliser une imagerie injectée de référence qui aidera à la surveillance ultérieure.

/// Il n'existe pas de recommandation claire pour le suivi hépatologique, qui est pourtant indispensable ///

Traitements médicaux

Il n'existe aucun traitement médical spécifique et validé de la FALD. Les vasodilatateurs pulmonaires comme le sildénafil diminuent la congestion veineuse et sont parfois proposés quand il existe une fibrose hépatique extensive et une élévation de la pression artérielle pulmonaire [3]. Bien qu'il n'existe actuellement aucune preuve sur le rôle exact de la PVC dans la FALD, ces traitements semblent néanmoins être une piste thérapeutique intéressante à explorer. Il est par ailleurs recommandé, comme pour toute hépatopathie chronique, de limiter les facteurs aggravant tels que l'alcool, les infections virales hépatotropes, le surpoids et les médicaments hépatotoxiques [4].

Transplantations, cardiaque et/ou hépatique

Indépendamment de la FALD, la transplantation cardiaque pour cardiopathie congénitale est envisagée quand il existe une dysfonction cardiaque. La survie après transplantation est alors la même que pour les

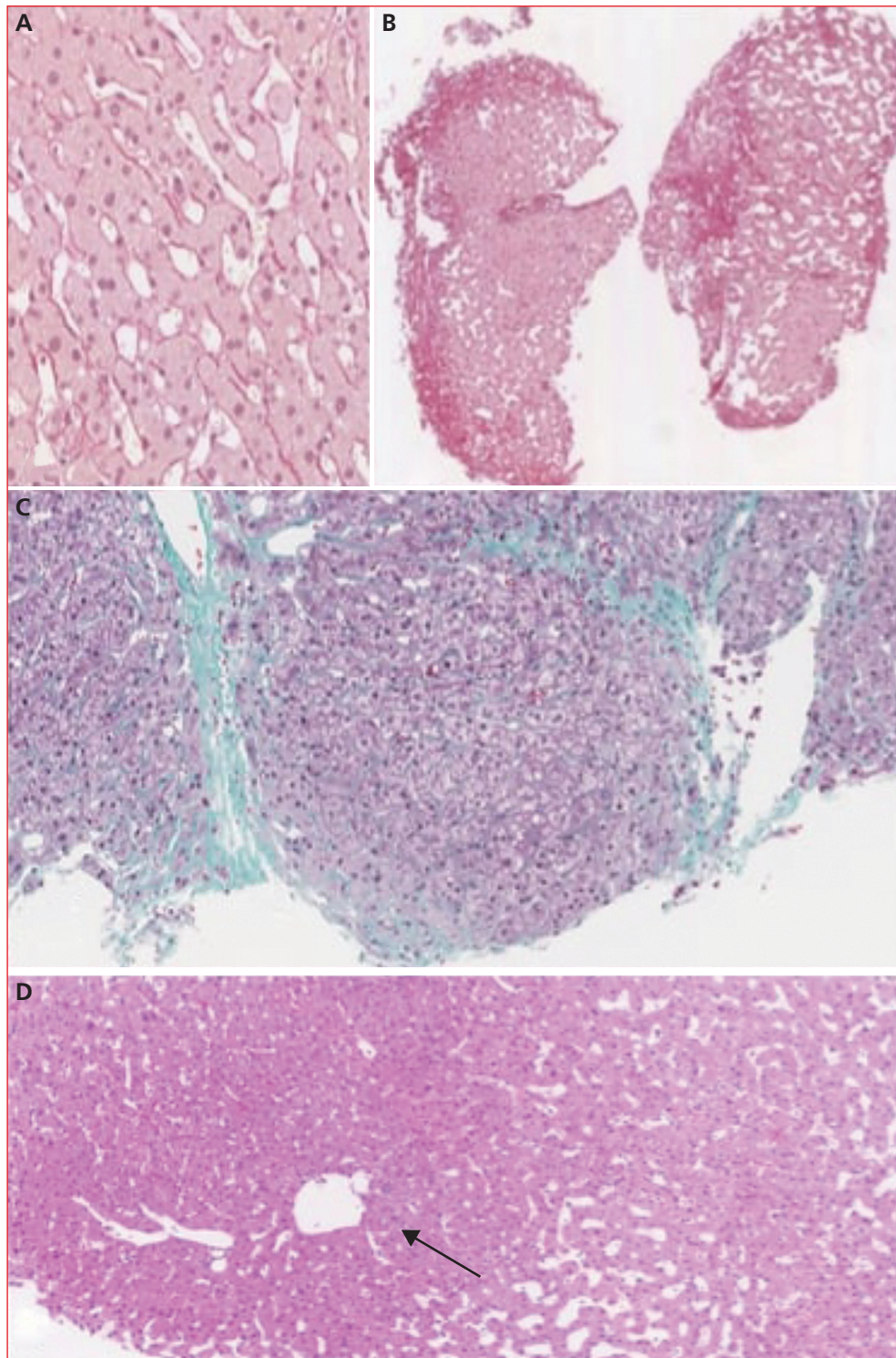


Figure 4 • A) Dilatation sinusoidale (rouge sirius), B) fibrose périveinulaire (rouge sirius), C) fibrose extensive nodulaire (trichrome de Masson), D) espace porte préservé, dilatation sinusoidale, sans fibrose (HES).

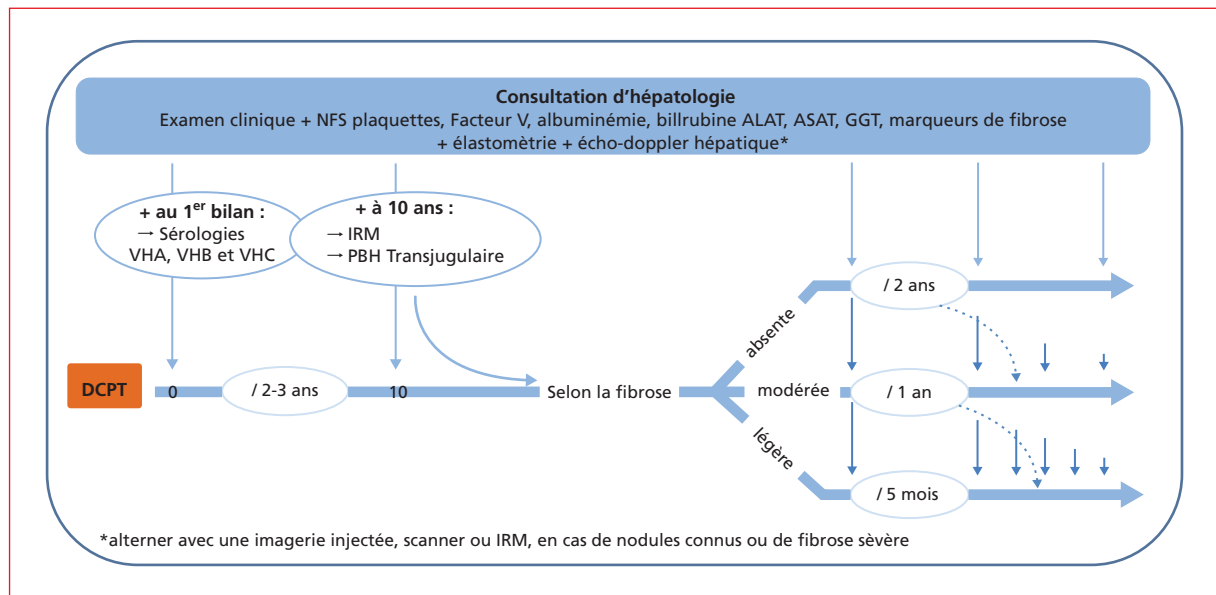


Figure 5 • Proposition de surveillance hépatique des patients opérés d'une dérivation cavo-pulmonaire totale (DCPT).

cardiopathies non congénitales [22], mais il existe clairement une surmortalité en cas d'insuffisance hépatique associée [23]. Il n'existe à ce jour aucun score permettant de prédire la mortalité postopératoire ni les chances de récupération hépatique. La transplantation combinée cœur-foie doit être discutée quand il existe, en plus de l'indication cardiaque, une dysfonction hépatique et/ou un CHC répondant aux critères de Milan [5]. Aux États-Unis, entre 1987 et 2010, 97 transplantations combinées foie-cœur ont été réalisées, dont 17 pour cardiopathies congénitales, avec une survie équivalente à celle observée après transplantation mono-organe [24]. De nombreuses questions restent encore non résolues, en particulier concernant le degré d'atteinte hépatique qui pourrait, soit contre-indiquer la transplantation cardiaque isolée, soit au contraire laisser espérer une régression de la fibrose hépatique et autoriser une transplantation cardiaque isolée. Citons tout de même le cas rapporté récemment par Boucharly *et al.* [25] qui démontre qu'une cirrhose constituée après DCPT peut être complètement régressive 18 mois après transplantation cardiaque. Quoi qu'il en soit, il s'agit de situations complexes qui doivent être discutées au cas par cas, de façon pluridisciplinaire.

/// L'atteinte hépatique peut régresser après transplantation cardiaque isolée ///

Conclusion

En France, plus d'un millier de patients opérés dans l'enfance d'une DCPT sont exposés au risque de FALD et nécessitent un suivi hépatologique régulier. L'intérêt du

diagnostic de FALD réside essentiellement dans la réalisation d'un dépistage systématique du CHC. Une évaluation plus fine, hémodynamique et histologique, devient indispensable quand on envisage la transplantation cardiaque.



TAKE HOME MESSAGES

- Mise au point au début des années 1970, la dérivation cavo-pulmonaire totale a permis l'amélioration du pronostic cardiologique de patients ayant un ventricule unique fonctionnel au prix du développement d'une fibrose hépatique.
- La physiopathologie des lésions hépatiques repose sur la congestion sinusoidale passive et la réduction du flux sanguin hépatique qui viennent aggraver les conséquences de l'hypoxie, du stress inflammatoire et de l'instabilité hémodynamique liées à la cardiopathie elle-même et aux différentes interventions.
- Le degré de fibrose étant mal corrélé aux examens non invasifs, la biopsie reste actuellement recommandée, au minimum dix ans après l'intervention, et implique en cas de fibrose sévère, un dépistage systématique du CHC.
- En l'absence de traitement médical validé, la prise en charge de la FALD se résume à celle de la décompensation hépatique et/ou du CHC qui impose des échanges interdisciplinaires notamment entre les équipes de transplantation cardiaque et hépatique.

Des essais thérapeutiques visant à limiter l'évolution de la fibrose hépatique sont nécessaires.

 Remerciements :

merci à Blandine Jaillais pour ses schémas et au Dr Anne de Muret pour ses photographies de coupes histologiques.

 Liens d'intérêts :

les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec l'article.

Références

Les références importantes apparaissent en gras.

- 1 • Fontan F, Baudet E. Surgical repair of tricuspid atresia. *Thorax* 1971 ; 26 : 240-8.
- 2 • Pundi KN, Johnson JN, Dearani JA, *et al.* 40-Year Follow-Up After the Fontan Operation: Long-Term Outcomes of 1,052 Patients. *J Am Coll Cardiol* 2015 ; 66 : 1700-10.
- 3 • Daniels CJ, Bradley EA, Landzberg MJ, *et al.* Fontan-Associated Liver Disease : Proceedings from the American College of Cardiology Stakeholders Meeting, October 1 to 2, 2015, Washington DC. *J Am Coll Cardiol* 2017 ; 70 : 3173-94.
- 4 • Wu FM, Ukomadu C, Odze RD, *et al.* Liver disease in the patient with Fontan circulation. *Congenit Heart Dis* 2011 ; 6 : 190-201.
- 5 • van Nieuwenhuizen RC, Peters M, Lubbers L, *et al.* Abnormalities in liver function and coagulation profile following the Fontan procedure. *Heart* 1999 ; 82 : 40-6.
- 6 • Lemmer A, Van-Wagner LB, Ganger D. Assessment of Advanced Liver Fibrosis and the Risk for Hepatic Decompensation in Patients with Congestive Hepatopathy. *Hepatology* 2018. doi : 10.1002/hep.30048.
- 7 • Goldberg DJ, Surrey LF, Glatz AC, *et al.* Hepatic Fibrosis Is Universal Following Fontan Operation, and Severity is Associated With Time From Surgery : A Liver Biopsy and Hemodynamic Study. *J Am Heart Assoc* 2017 ; 6. doi : 10.1161/JAHA.116.004809.
- 8 • Wu FM, Kogon B, Earing MG, *et al.* Liver health in adults with Fontan circulation : A multicenter cross-sectional study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2017 ; 153 : 656-64.
- 9 • Ghaferi AA, Hutchins GM. Progression of liver pathology in patients undergoing the Fontan procedure : Chronic passive congestion, cardiac cirrhosis, hepatic adenoma, and hepatocellular carcinoma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005 ; 129 : 1348-52.
- 10 • Bryant T, Ahmad Z, Millward-Sadler H, *et al.* Arterialised hepatic nodules in the Fontan circulation : hepatico-cardiac interactions. *Int J Cardiol* 2011 ; 151 : 268-72.
- 11 • Asrani SK, Warnes CA, Kamath PS. Hepatocellular carcinoma after the Fontan procedure. *N Engl J Med* 2013 ; 368 : 1756-7.
- 12 • Srinivasan A, Guzman AK, Rand EB, *et al.* Percutaneous liver biopsy in Fontan patients. *Pediatric Radiology* 2018. doi : 10.1007/s00247-018-r4311-9.
- 13 • Dai D-F, Swanson PE, Krieger EV, *et al.* Congestive hepatic fibrosis score : a novel histologic assessment of clinical severity. *Mod Pathol* 2014 ; 27 : 1552-8.
- 14 • Nandwana SB, Olaiya B, Cox K, *et al.* Abdominal Imaging Surveillance in Adult Patients After Fontan Procedure : Risk of Chronic Liver Disease and Hepatocellular Carcinoma. *Curr Probl Diagn Radiol* 2018 ; 47 : 19-22.
- 15 • Rychik J. The Relentless Effects of the Fontan Paradox. *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu* 2016 ; 19 : 37-43.
- 16 • Schwartz MC, Sullivan LM, Glatz AC, *et al.* Portal and sinusoidal fibrosis are common on liver biopsy after Fontan surgery. *Pediatr Cardiol* 2013 ; 34 : 135-42.
- 17 • Johnson JA, Cetta F, Graham RP, *et al.* Identifying predictors of hepatic disease in patients after the Fontan operation : a postmortem analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2013 ; 146 : 140-5.
- 18 • Kiesewetter CH, Sheron N, Vettukattill JJ, *et al.* Hepatic changes in the failing Fontan circulation. *Heart* 2007 ; 93 : 579-84.
- 19 • Evans WN, Winn BJ, Yumiaco NS, *et al.* Transvenous hepatic biopsy in stable Fontan patients undergoing cardiac catheterization. *Pediatr Cardiol* 2014 ; 35 : 1273-8.
- 20 • Wu FM, Jonas MM, Opotowsky AR, *et al.* Portal and centrilobular hepatic fibrosis in Fontan circulation and clinical outcomes. *J Heart Lung Transplant* 2015 ; 34 : 883-91.
- 21 • Rychik J, Veldtman G, Rand E, *et al.* The precarious state of the liver after a Fontan operation : summary of a multidisciplinary symposium. *Pediatr Cardiol* 2012 ; 33 : 1001-12.
- 22 • Bhama JK, Shulman J, Bermudez CA, *et al.* Heart transplantation for adults with congenital heart disease : results in the modern era. *J Heart Lung Transplant* 2013 ; 32 : 499-504.
- 23 • Hsu R-B, Chang C-I, Lin F-Y, *et al.* Heart transplantation in patients with liver cirrhosis. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008 ; 34 : 307-12.
- 24 • Cannon RM, Hughes MG, Jones CM, *et al.* A review of the United States experience with combined heart-liver transplantation. *Transpl Int* 2012 ; 25 : 1223-8.
- 25 • Bouchardy J, Meyer P, Yerly P, *et al.* Regression of Advanced Liver Fibrosis After Heart Transplantation in a Patient With Prior Fontan Surgery for Complex Congenital Heart Disease. *Circ Heart Fail* 2018 ; 11 : e003754.