

Hypotonie du nourrisson

P-Y Jeannet, Lausanne

L'hypotonie est un signe non spécifique fréquemment rencontré chez le nourrisson et le petit enfant. Elle peut être congénitale, acquise ou transitoire et se manifester dans des affections ne touchant pas obligatoirement le système nerveux ou musculaire. En effet tout nourrisson «malade» pourra être hypotone, quelle que soit la cause de sa maladie. Les causes neurologiques de l'hypotonie seront principalement abordées ici.

Malgré les progrès de l'imagerie et des techniques de diagnostic moléculaire, la démarche diagnostique initiale face à un nourrisson hypotone reste essentiellement basée sur une anamnèse et un examen détaillés. Comme souvent en neurologie, la répétition de l'examen clinique à deux moments différents peut être très informative.

Classiquement on distingue l'hypotonie d'origine centrale de l'hypotonie d'origine périphérique (figure 1). On entend par centrales, les pathologies touchant le cerveau, le cervelet ou la moelle épinière; elles représentent 66 à 88% des cas d'hypotonie du petit enfant¹⁾. Les causes d'hypotonie centrale sont extrêmement nombreuses, il peut s'agir d'une malformation ou d'une lésion cérébrale, d'un syndrome dysmorphogénétique ou d'une maladie métabolique²⁾. Il faut garder à l'esprit que des affections centrales aboutissant à un tableau d'infirmité motrice cérébrale de type spastique, ataxique ou dyskinétique chez l'enfant plus grand peuvent se manifester transitoirement par une hypotonie dans les premiers mois de vie. L'hypotonie d'origine périphérique se voit dans des pathologies impliquant le motoneurone inférieur (atrophie musculaire spinale), les nerfs périphériques (neuropathies), la jonction neuro-musculaire (syndromes myasthéniques) et le muscle (les myopathies)³⁾. Il faut savoir que l'atteinte est parfois aussi bien centrale que périphérique comme dans certaines leucodystrophies.

Éléments importants de l'anamnèse

Au cours de l'anamnèse on sera donc attentif aux éléments permettant de distinguer une hypotonie centrale d'une hypotonie périphérique. On recherchera des évé-

nements survenus pendant la grossesse ayant pu engendrer des lésions cérébrales chez le fœtus (traumatisme, infection maternelle...). Une diminution des mouvements foetaux, un polyhydramnios, une expulsion prolongée peuvent être des signes d'une atteinte neuromusculaire. Une extraction difficile associée à une faiblesse des muscles respiratoires peut entraîner une asphyxie néonatale et il n'est pas rare que l'hypotonie soit attribuée initialement à la mauvaise adaptation, retardant le diagnostic de l'atteinte neuromusculaire.

Chez le nourrisson un retard de développement cognitif, une épilepsie, une micro- ou macrocéphalie sont autant de signes qui orientent vers une atteinte centrale. Un retard moteur isolé ou des troubles de la déglutition par contre sont en faveur d'une atteinte périphérique. On n'oubliera pas que certaines affections non neurologiques (maladies héréditaires du collagène, hypothyroïdie...) peuvent s'accompagner d'une hypotonie et une revue des systèmes ainsi qu'un examen clinique complet s'imposent.

L'histoire familiale est bien évidemment d'une importance capitale puisque nombres de pathologies associée à une hypo-

tonie ont une origine génétique. D'autre part, la présence d'une hypotonie transitoire, d'évolution favorable, dans la fratrie sera un élément anamnestique important puisqu'il peut s'agir d'une variation de la norme⁴⁾. Ceci reste toutefois un diagnostic d'exclusion.

L'examen clinique

Par définition, le tonus est l'état de tension du muscle en dehors de toute contraction volontaire. On distingue généralement:

- 1) *le tonus au repos* qui s'évalue surtout par une observation des postures de l'enfant: un nourrisson très hypotone gardera souvent ses membres en extension sur le plan du lit. L'extension des hanches donnant aux membres inférieurs une posture dite «en jambe de grenouille».
- 2) *le tonus passif* est la résistance à la mobilisation passive d'un membre autour d'une articulation (ex. flexion/extension du coude, du genou). Il peut être évalué en testant le «ballant»: on secoue doucement l'avant-bras ou la jambe en observant l'amplitude des mouvements de la main ou du pied.
- 3) *le tonus actif* est le tonus présent lors de mouvements contre gravité. Il s'évalue par le tiré assis, la suspension sous les aisselles et la suspension ventrale.

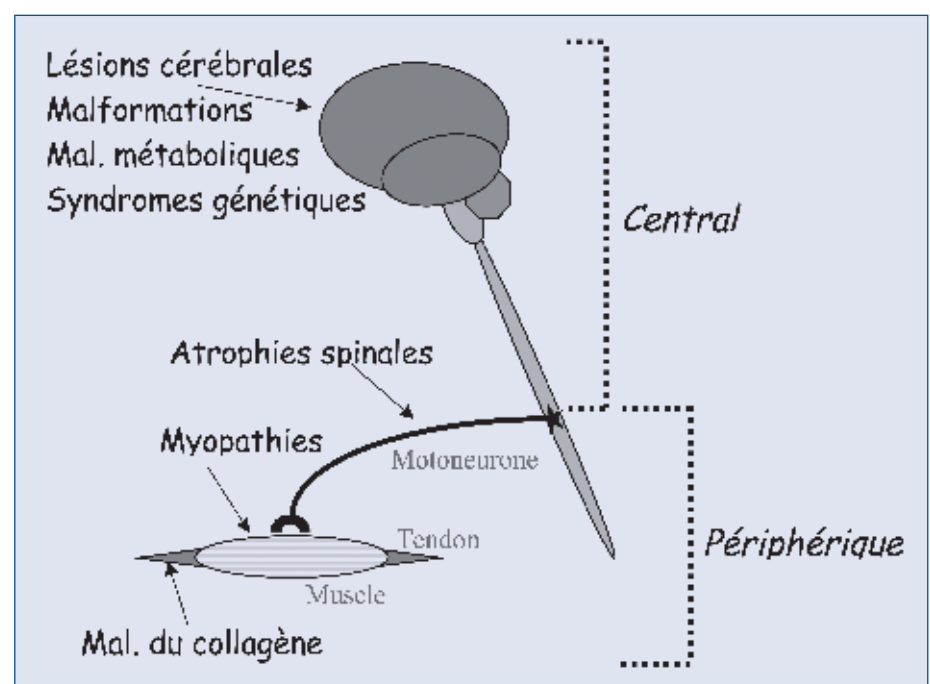


Figure 1: Exemples d'atteintes centrales et périphériques

Atteinte centrale	Atteinte périphérique
Hypotonie axiale > périphérique	Hypotonie axiale et périphérique
Force préservée	Faiblesse ou fatigabilité musculaire
ROT augmentés (ou normaux)	ROT diminués (ou normaux)
Signes dysmorphiques	Hypotrophie musculaire
Macro-microcéphalie	Problèmes alimentaires ou respiratoires néonataux
Troubles oculomoteurs	Développement cognitif normal
Epilepsie	
Retard global du développement	

Tableau 1: Quelques signes et symptômes accompagnant l'hypotonie faisant suspecter une atteinte centrale ou périphérique.

Ces distinctions sont utiles comme ligne conductrice pour la pratique de l'examen, mais ne permettent que rarement d'orienter le diagnostic différentiel.

Hypotonie, faiblesse et hyperlaxité (élasticité tendineuse) ne sont pas toujours facile à distinguer et peuvent coexister chez un même patient (figure 2). L'hyperlaxité se manifeste par une augmentation de l'amplitude d'un mouvement autour d'une articulation (diminution du tonus passif). Elle est présente chez 4 à 13 % de la population saine et est plus fréquente dans certaines ethnies mais peut être un signe d'appel de certaines maladies non neurologiques⁵. Elle est par contre typiquement associée à la faiblesse dans certaines myopathies (maladie d'Ullrich).

La faiblesse se manifeste chez le nourrisson le plus souvent par une diminution des mouvements contre gravité ou un retrait peu vigoureux d'un membre après stimulation douloureuse. Des difficultés de déglutition ou respiratoires sont parfois associées. Chez l'enfant plus grand, on évaluera la force lors de la manipulation d'objets un peu lourds, du passage du décubitus dorsal à la position assise sans l'aide des bras.

Un examen orthopédique est important, la présence de contractures des articulations chez un nouveau-né parle en faveur d'une diminution de l'amplitude des mouvements foetaux secondaires à une possible faiblesse musculaire.

L'hyperréflexie osteo-tendineuse oriente vers une atteinte centrale, tandis que l'hypo- ou l'aréflexie évoquent plutôt une atteinte neuro-musculaire, ceci n'est toutefois pas absolu.

Le tableau 1 énumère quelques signes et symptômes permettant de distinguer les atteintes centrales et périphériques.

Investigations

Au vu du large diagnostic différentiel du nourrisson hypotone, il est difficile de résumer une conduite à tenir et les propositions d'algorithme ne font pas l'unanimité¹. Le contexte clinique dictera toujours les premiers examens à effectuer, que l'on suspecte une origine centrale ou périphérique.

En cas de suspicion d'atteinte centrale, l'imagerie cérébrale ne sera demandée qu'après avoir formulé une hypothèse bien précise sur le type de lésion ou de malformation recherchée. En effet, une origine centrale ne signifie pas obligatoirement que l'anomalie sera visible à l'imagerie. Face à certains tableaux cliniques évocateurs, on recourra directement aux analyses de génétique moléculaire (ex: syndrome de Prader-Willi) ou à des analyses métaboliques. L'EEG, même en absence de convulsions, peut être contributif, certaines anomalies pouvant orienter vers une étiologie génétique ou métabolique.

Le choix des examens à effectuer en cas de suspicion d'atteinte périphérique n'est pas plus aisé. Si une myopathie est suspectée, on dosera les CK, mais ces derniers ne sont que rarement pathologiques dans les maladies musculaires se manifestant chez le nourrisson. En d'autres termes une valeur normale des CK n'exclut pas une pathologie musculaire. Face à une hypotonie d'apparition récente, chez un nourrisson avec une faiblesse musculaire et une aréflexie, on recherchera une maladie de Wernig-Hoffman (atrophie spinale de type 1) directement par analyse moléculaire du gène SMN. L'examen des vitesses de conduction nerveuse et l'EMG sont techniquement difficile chez l'enfant en bas âge et ne sont déterminants que dans de rares situations (neuropathies congénitales

par exemple). La biopsie musculaire est l'examen de choix si on suspecte une myopathie, les progrès diagnostiques dans ce domaine sont considérables et l'histologie permet souvent d'orienter l'analyse de génétique moléculaire.

Il n'est pas rare qu'aucune cause ne soit trouvée malgré un bilan extensif, toutefois l'évolution permet occasionnellement d'orienter le diagnostic.

Face à une hypotonie légère, associée à un retard moteur isolé peu important, une attitude expectative pendant quelques mois peut-être justifiée. Un avis neuropédiatrique est indiqué en cas de persistance des symptômes ou face à d'autres signes neurologiques.

Qu'en est-il de l'hypotonie bénigne du nourrisson?

Cette entité initialement décrite dans les années 1950 est de plus en plus remise en question, certains auteurs nient même son existence dans l'idée que ce diagnostic était trop souvent retenu chez des patients atteints de myopathies congénitales peu sévères non reconnues⁶. Dans la pratique cependant, on trouve des patients ayant présentés une hypotonie parfois sévère, souvent associée à un retard moteur isolé évoluant favorablement sans qu'un diagnostic étiologique précis n'ait pu être posé malgré des investigations approfondies. On serait alors tenté d'évoquer rétrospectivement et par exclusion, le diagnostic d'hypotonie bénigne du nourrisson. La problématique de cette entité controversée est parfois contournée, sans être résolue, en créant de nouvelles appellations telle que «hypotonie congénitale avec issue favorable»⁷.

Il y a peu d'études sur le suivi de ces enfants. Certaines mettent en évidence une association avec une hyperlaxité ligamen-

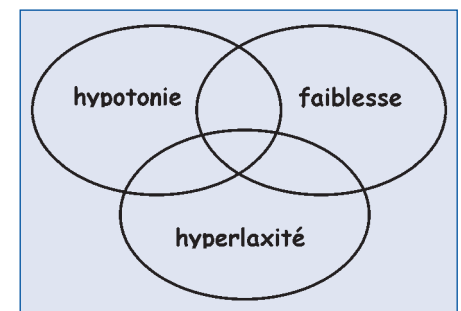


Figure 2: Hypotonie, faiblesse et hyperlaxité ligamentaire ne sont pas toujours facile à distinguer et peuvent coexister

taire familiale ou une anamnèse familiale d'hypotonie congénitale⁷⁾.

Conclusion

L'hypotonie du petit enfant est un signe fréquent et associé à des pathologies très diverses d'origine centrale ou neuromusculaire. Le contexte clinique dictera si un bilan doit être effectué et lequel. Une attitude expectative peut-être justifiée dans des situations où l'hypotonie est modérée et associée à un retard moteur isolé peu important.

Références

- 1) Paro-Panjan D, Neubauer D. Congenital hypotonia: is there an algorithm? J Child Neurol 2004 Jun; 19(6): 439-42.
- 2) Prasad AN, Prasad C. The floppy infant: contribution of genetic and metabolic disorders. Brain Dev. 2003 Oct; 25(7): 457-76.
- 3) Johnston HM. The floppy weak infant revisited. Brain Dev. 2003 Apr; 25(3): 155-8.
- 4) Deonna T. Variations dans les premiers stades du développement moteur. Méd et Hyg 1986; 44, 2861-7.
- 5) Everman DB, Robin NH. Hypermobility syndrome. Pediatr Rev. 1998 Apr; 19(4): 111-7.
- 6) Thompson CE. Benign congenital hypotonia is not a diagnosis. Dev Med Child Neurol. 2002 Apr; 44(4): 283-4.

Correspondance:

Dr P.-Y. Jeannet
 Médecin associé, MER
 Unité de Neuropédiatrie
 CHUV
 1011 Lausanne
pierre-yves.jeannet@chuv.ch

Der hypotone Säugling

P.-Y. Jeannet, Lausanne

Übersetzung: R. Schlaepfer, La Chaux-de-Fonds

Die Hypotonie ist ein beim Säugling und Kleinkind häufig angetroffenes, unspezifisches Symptom. Sie kann angeboren, erworben oder transitorisch sein und kann bei Krankheiten auftreten, die nicht unbedingt das Nervensystem oder die Muskulatur betreffen. Jeder «kranke» Säugling kann hypoton sein, um welche Krankheit es sich auch immer handle. Es werden hier die hauptsächlichsten neurologischen Ursachen einer Hypotonie abgehandelt.

Trotz den Fortschritten der Bildgebung und der molekularen Diagnostik, beruht das initiale diagnostische Vorgehen beim hypotonen Säugling grundsätzlich auf einer detaillierten Anamnese und der klinischen Untersuchung. Wie dies in der Neurologie oft der Fall ist, kann die Wiederholung der klinischen Untersuchung zu verschiedenen Zeitpunkten sehr informativ sein.

Klassischerweise unterscheiden wir die Hypotonie zentralen Ursprungs von der peripheren Hypotonie (Abb. 1). Als zentral werden Störungen betrachtet, welche das Gehirn, das Kleinhirn und das Rückenmark betreffen; sie stellen 66 bis 88% der Hypotoniefälle des Kleinkindes dar¹⁾. Die Ursachen

einer zentralen Hypotonie sind äusserst vielfältig und reichen von einer Hirnmissbildung oder -läsion bis hin zu dysmorphogenetischen und metabolischen Krankheiten²⁾. Es muss in Erinnerung behalten werden, dass zentralnervöse Krankheiten, welche sich beim älteren Kind zum klinischen Bild einer Cerebralparese vom spastischen, ataktischen oder dyskinetischen Typ entwickeln, sich während der ersten Lebensmonate vorübergehend als Hypotonie äussern können.

Die Hypotonie peripheren Ursprungs wird bei Pathologien des unteren Motoneurons (spinale Muskelatrophie), der peripheren Nerven (Neuropathien), der neuromuskulären Verbindung (myasthenische Syndrome) und des Muskels (Myopathien) angetroffen³⁾. Es können manchmal zentrale und periphere Strukturen gleichzeitig befallen sein, bei gewissen Leukodystrophien.

Wichtige anamnestische Elemente

Beim Aufnehmen der Anamnese wird man also besonders auf Angaben achten, wel-

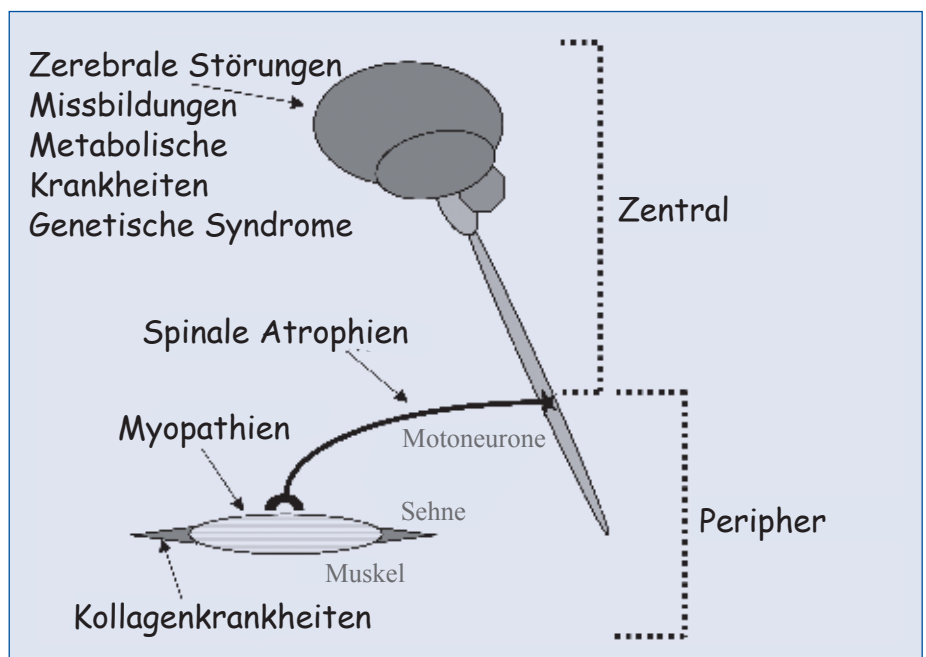


Abbildung 1: Beispiele zentraler und peripherer Störungen

che eine zentrale von einer peripheren Hypotonie zu unterscheiden erlauben. Man sucht nach Ereignissen, welche während der Schwangerschaft Hirnläsionen beim Foetus verursachen konnten (Trauma, mütterlicher Infekt etc.). Verminderte foetale Bewegungen, Polyhydramnios, verlängerte Austreibungsperiode können Zeichen einer neuromuskulären Krankheit sein. Eine erschwerte Austreibungsperiode gekoppelt mit einer Schwäche der Atemmuskulatur können eine neonatale Asphyxie bewirken und es kommt nicht selten vor, dass die neonatale Hypotonie der schlechten Adaptation zugeschrieben und so die Diagnose einer neuromuskulären Krankheit verzögert wird.

Beim Säugling weisen verzögerte kognitive Entwicklung, Epilepsie, Mikro- oder Makrozephalie auf eine zentrale Schädigung hin. Isolierte motorische Entwicklungsstörungen oder Schluckstörungen sprechen für eine periphere Schädigung. Nicht zu vergessen ist, dass gewisse, nicht neurologische Krankheiten (angeborene Kollagenkrankheiten, Hypothyreose etc.) mit einer Hypotonie einhergehen können und eine genaue, systemorientierte klinische Untersuchung deshalb unabdingbar ist.

Die Familienanamnese ist selbstverständlich von grundlegender Bedeutung, da eine grosse Zahl von Krankheiten, welche mit einer Hypotonie einhergehen, genetischen Ursprungs sind. Andererseits ist die Kenntnis einer transitorischen, gutartig verlaufenden Hypotonie bei Geschwistern ein wichtiges anamnestisches Element, das für eine Normvariante spricht⁴. Letztere bleibt jedoch eine Ausschlussdiagnose.

Klinische Untersuchung

Definitionsgemäss ist der Tonus der Spannungszustand des Muskels ohne jegliche bewusste Kontraktion. Man unterscheidet im Allgemeinen:

- 1) Den *Ruhetonus*, welchen man durch Beobachtung der spontanen Haltung des Kindes beurteilt: Ein hypotoner Säugling wird seine Extremitäten flach ausgetreckt auf der Bettoberfläche halten. Die Extension der Hüften gibt den Beinen eine «Froschstellung».
- 2) Der *passive Tonus* ist der Widerstand gegen die passive Mobilisierung einer Extremität um ein Gelenk (z. B. Flexion/Extension des Ellbogens, des Knies). Er

Zentrale Störung	Periphere Störung
Axiale > periphere Hypotonie	Axiale und periphere Hypotonie
Kraft erhalten	Schwäche oder Ermüdbarkeit der Muskulatur
Verstärkte (oder normale) Sehnenreflexe	Abgeschwächte (oder normale) Sehnenreflexe
Dysmorphie Zeichen	Muskelhypotrophie
Makro-Mikrozephalie	Neonatale Ernährungs- und Atem-Schwierigkeiten
Störungen der Augenmuskulatur	Normale kognitive Entwicklung
Epilepsie	
Allgemeine Entwicklungsverzögerung	

Table 1: Einige Zeichen und Symptome, welche bei Hypotonie eine zentrale oder periphere Störung vermuten lassen

- kann ebenfalls durch «Schütteln» geprüft werden: Man schüttelt vorsichtig Vorderarm oder Bein und beobachtet das Ausmass der Hand- oder Fussbewegungen.
- 3) Der *aktive Tonus* ist der Tonus bei Bewegungen gegen die Schwere. Er wird durch hochziehen in sitzende Stellung, halten unter den Achseln und durch die Ventralsuspension geprüft.

Diese Unterscheidung ist als Wegleitung bei der Untersuchung, aber nur selten für die Differentialdiagnose von Nutzen. Hypotonie, Schwäche und Hyperlaxität (Elastizität der Sehnen) sind nicht immer leicht zu unterscheiden und können gleichzeitig vorhanden sein (Abbildung 2). Die Hyperlaxität ist gekennzeichnet durch eine erhöhte Bewegungsamplitude um ein Gelenk (Verminderung des passiven Tonus). Sie kann bei 4–13% der gesunden Bevölkerung festgestellt werden und ist bei gewissen ethnischen Gruppen häufiger, kann aber Hinweis auf gewisse nicht neurologische Krankheiten sein⁵. Typischerweise mit Muskelschwäche kombiniert ist sie bei gewissen Myopathien (Ullrich'sche Krankheit).

Die Schwäche manifestiert sich beim Säugling meistens durch eine Verminderung der Bewegungen gegen die Schwere oder das verminderte Zurückziehen einer Extremität infolge eines schmerzhaften Stimulus. Manchmal treten gleichzeitig Schluck- oder Atemstörungen auf. Beim älteren Kind kann die Muskelkraft bei der Handhabung etwas schwerer Gegenstände, beim Übergang aus der Rückenlage in die sitzende Stellung ohne Zuhilfenahme der Arme beurteilt werden. Die orthopädische Untersuchung ist wichtig, denn Gelenkkontrakturen beim Neugeborenen sprechen für ein Verminderung der foe-

talen Bewegungsamplitude, bedingt durch eine Schwäche der Muskulatur. Verstärkte Sehnenreflexe weisen auf eine zentrale Schädigung hin, Hypo- oder Areflexie eher, aber nicht absolut, auf eine neuromuskuläre Schädigung. Die *Table 1* zählt einige Zeichen und Symptome auf, welche zentrale von peripheren Läsionen zu unterscheiden erlauben.

Zusätzliche Abklärungen

Angesichts der ausgedehnten Differentialdiagnose des hypotonen Säuglings fällt es schwer, eine Richtlinie zusammenzufassen; Vorschläge für Entscheidungsalgorithmen finden keine einhellige Zustimmung¹. Die in erster Linie durchzuführenden Abklärungen werden immer durch die Klinik diktiert, vermute man nun eine zentrale oder eine periphere Störung. Im Falle einer zentralen Störung werden bildgebende Untersuchungen des Gehirns erst auf Grund einer genauen Hypothese der zu suchenden Läsion oder Missbildung verlangt. Das Vorhandensein einer zentralen Störung bedeutet nicht unbedingt, dass die Anomalie sichtbar gemacht werden kann.

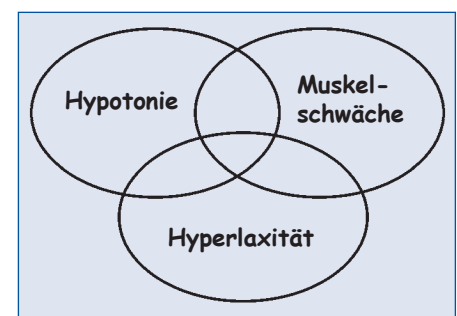


Abbildung 2: Hypotonie, Muskelschwäche und Sehnenhyperlaxität sind nicht immer leicht zu unterscheiden und können gleichzeitig vorkommen

Bei gewissen, augenfälligen klinischen Bildern ist es sinnvoll, direkt zu molekulargenetischen (z. B. Prader-Willi Syndrom) oder metabolischen Untersuchungen zu schreiten. Das EEG kann, auch in Abwesenheit von Krämpfen, hilfreich sein, da gewisse Befunde auf eine genetische oder metabolische Ursache hinweisen können.

Die Wahl der bei Verdacht auf eine periphere Störung durchzuführenden Abklärungen ist nicht einfacher. Bei Verdacht auf eine Myopathie wird die Kreatinkinase bestimmt, welche jedoch bei den schon im Säuglingsalter sichtbaren Muskelkrankheiten nur selten pathologisch ist. Anders gesagt, normale Werte schliessen eine Muskelkrankheit nicht aus. Bei einer kürzlich aufgetretenen Hypotonie bei einem Säugling mit Muskelschwäche und Areflexie suchen wir durch direkte Molekularanalyse des Gens SMN nach einer Werdnig-Hoffmann'schen Krankheit (Spinale Atrophie vom Typ 1). Die Untersuchung der Nervenleitgeschwindigkeit ist beim Kleinkind technisch schwierig und auch nur selten entscheidend (z. B. bei angeborenen Neuropathien). Die Muskelbiopsie ist die Untersuchung der Wahl bei Verdacht auf eine Myopathie; die diagnostischen Fortschritte in diesem Bereich sind beachtlich und die Histologie erlaubt es häufig, die molekulargenetischen Analysen zu lenken.

Nicht selten wird trotz ausführlicher Abklärungen keine Ursache gefunden; manchmal erlaubt es der Verlauf, eine Diagnose zu stellen.

Bei einer leichten Hypotonie, in Verbindung mit einem leichten, ausschliesslich motorischen Entwicklungsrückstand, kann eine abwartende Haltung während einiger Monate gerechtfertigt sein. Eine neuropädiatrische Untersuchung ist bei anhaltenden oder beim Auftreten zusätzlicher neurologischer Symptome angezeigt.

Und die gutartige Hypotonie des Säuglings?

Diese während der 50er Jahre beschriebene Entität wird je länger je mehr in Frage gestellt. Gewisse Autoren verneinen deren Existenz, in der Meinung, dass diese Diagnose allzu häufig bei Patienten gestellt wurde, welche an leichten, nicht erkannten angeborenen Muskelerkrankungen litten⁶⁾. In der Praxis trifft man jedoch Patienten an, welche eine manchmal schwere Hypotonie, oft in

Verbindung mit einer isolierten motorischen Entwicklungsverzögerung aufweisen und eine günstige Entwicklung zeigen, ohne dass, trotz breit angelegten Abklärungen, eine ätiologische Diagnose gestellt werden konnte. Man kann versucht sein, retrospektiv und per exclusionem die Diagnose benigne Hypotonie des Säuglings anzunehmen. Die Problematik dieser umstrittenen Entität wird manchmal umgangen, ohne sie zu lösen, indem neue Bezeichnungen wie «Kongenitale Hypotonie mit günstiger Entwicklung» geschaffen werden⁷⁾.

Es gibt wenig Studien zum Werdegang dieser Kinder. Gewisse Studien stellen einen Zusammenhang zur ligamentären familiären Hyperlaxität oder zu einer positiven Familienanamnese für die angeborene Hypotonie her⁷⁾.

Schlussfolgerung

Die Hypotonie des Säuglings ist ein häufiges Symptom und tritt bei sehr unterschiedlichen zentralen oder neuromuskulären Krankheitsbildern auf. Die Klinik bestimmt, ob und welche Zusatzuntersuchungen durchgeführt werden sollen. Eine abwartende Haltung kann gerechtfertigt sein bei leichter Hypotonie in Verbindung mit einem leichten, ausschliesslich motorischen Entwicklungsrückstand.

Referenzen

- 1) Paro-Panjan D, Neubauer D. Congenital hypotonia: is there an algorithm? *J Child Neurol* 2004 Jun; 19(6): 439-42.
- 2) Prasad AN, Prasad C. The floppy infant: contribution of genetic and metabolic disorders. *Brain Dev.* 2003 Oct; 25(7): 457-76.
- 3) Johnston HM. The floppy weak infant revisited. *Brain Dev.* 2003 Apr; 25(3): 155-8.
- 4) Deonna T. Variations dans les premiers stades du développement moteur. *Méd et Hyg* 1986; 44: 2861-7.
- 5) Everman DB, Robin NH. Hypermobility syndrome. *Pediatr Rev.* 1998 Apr; 19(4): 111-7.
- 6) Thompson CE. Benign congenital hypotonia is not a diagnosis. *Dev Med Child Neurol.* 2002 Apr; 44(4): 283-4.

Korrespondenzadresse:

Dr. P.-Y. Jeannet
Médecin associé, MER
Unité de Neuropédiatrie
CHUV
1011 Lausanne
pierre-yves.jeannet@chuv.ch

Transplantations hépatiques chez l'enfant: série genevoise

Dominique C. Belli¹⁾, Michela Schaeppi¹⁾, Gilles Mentha²⁾, Christophe Chardot³⁾

1) Service de Gastroentérologie et Transplantations Pédiatriques, Département de Pédiatrie, HUG, Genève

2) Service de Transplantations, Département de Chirurgie, HUG, Genève

3) Service de Chirurgie Pédiatrique, Département de Pédiatrie, HUG, Genève

Introduction

La transplantation hépatique est devenue le traitement de choix pour les enfants et nourrissons porteurs d'une hépatopathie en fin d'évolution. Au cours des dernières décades, les améliorations de technique chirurgicale, d'immunosuppression, de préservation des organes ont largement fait progresser les résultats de survie. Grâce à cela, son usage s'est étendu à des enfants qui auraient été considérés comme ayant des contre-indications auparavant.

Bien que la survie après transplantation ait augmenté significativement, les rejets aigus et chroniques, les infections opportunistes, et les maladies dégénératives grèvent la survie à long terme. Les enfants avec atresie des voies biliaires et les enfants de petits poids et taille ont été considérés à haut risque et comme un challenge difficile pour les chirurgiens transplantateurs. Malgré cela, la survie chez les enfants est significativement plus élevée que chez l'adulte¹⁾. Les problèmes de survie ont été attribués aux difficultés techniques, à une tendance élevée aux thromboses de l'artère hépatique et à la rareté des donneurs, spécialement en Suisse où le taux de don d'organes est un des plus faibles d'Europe. La mortalité de la greffe hépatique est très largement due à ses aspects chirurgicaux: intervention en soi, perforations intestinales, fuites biliaires et aspects vasculaires (thromboses artérielle ou veineuse).

De plus, pour traiter de manière optimale ces patients après la greffe, pour éviter les rejets et les infections, il est nécessaire d'utiliser un nombre important de médicaments, dont certains peuvent avoir des effets secondaires sérieux sur d'autres organes, tels que rein, moelle osseuse, poumons et cœur. Il faut relever que le traitement immunosuppresseur entraîne une balance subtile entre les risques de

rejet d'un côté et ceux d'infections ou de syndrome lymphoprolifératif de l'autre.

Dans notre expérience, nous sommes très attentifs à tous ces risques car le but de la transplantation hépatique chez l'enfant est de restaurer la quantité de vie, mais également la qualité, d'où notre intérêt pour les enjeux extra hépatiques de la transplantation au cours du suivi à moyen et long terme. En effet, si l'enfant est souvent moribond au moment de la transplantation il doit devenir le plus normal sur le plan organique, dans son développement staturo-pondéral, mais également dans ses performances psychomotrices.

La situation des greffes est consignées en Europe dans un registre qui nous apprend qu'au 31 décembre 2003, 930 greffes de foie avaient été pratiquées en Suisse chez l'adulte et l'enfant, soit 10x moins qu'en France ou en Espagne et un nombre identique au Portugal. Deux périodes distinctes sont à noter: de 1968 à 1988 et depuis 1988. Cette distinction est due à l'introduction des inhibiteurs de la calcineurine, en particulier la ciclosporine. Avant 1988, les taux de sur-

vie respectifs des patients et des organes étaient de 36 et 31% à 10 ans, alors qu'ils ont notablement progressé après 1988 (61% et 53%). Les résultats pour l'enfant sont meilleurs, puisque les résultats cumulés des centres entre 1988 et 2003 sont de 78% de survie patients pour les maladies cholestatiques et métaboliques et de 51% pour les insuffisances hépatiques aiguës.

Série genevoise

C'est le 17 juillet 1989 que débute le programme de transplantation pédiatrique à Genève. En effet, un programme de transplantation adulte performant existait déjà et la décision de le transformer en un programme combiné adulte-enfant fut prise, puisque les compétences nécessaires à ce genre de programme étaient toutes présentes. Il faut relever que celles-ci doivent être chirurgicales, mais également médicales, puisque les patients concernés ont souvent des atteintes multiorganiques. Depuis cette date et jusqu'au 31 juillet 2005, 75 transplantations pour 69 enfants ont été pratiquées. Six enfants ont nécessité une retransplantation (dont 1 patient deux fois). Le suivi médian de cette série est de 6.33 ans.

L'âge médian des patients est de 1.7 ans, allant de 5 mois à 16.8 ans. Au vu de leur jeune âge et de l'importance de leur maladie, le poids médian des enfants est de 10 kg, allant de 5.3 à 59.0 kg. Il faut par conséquent relever que 38 enfants, soit 50% de cette série pesaient moins de 10 kg au moment de la transplantation.

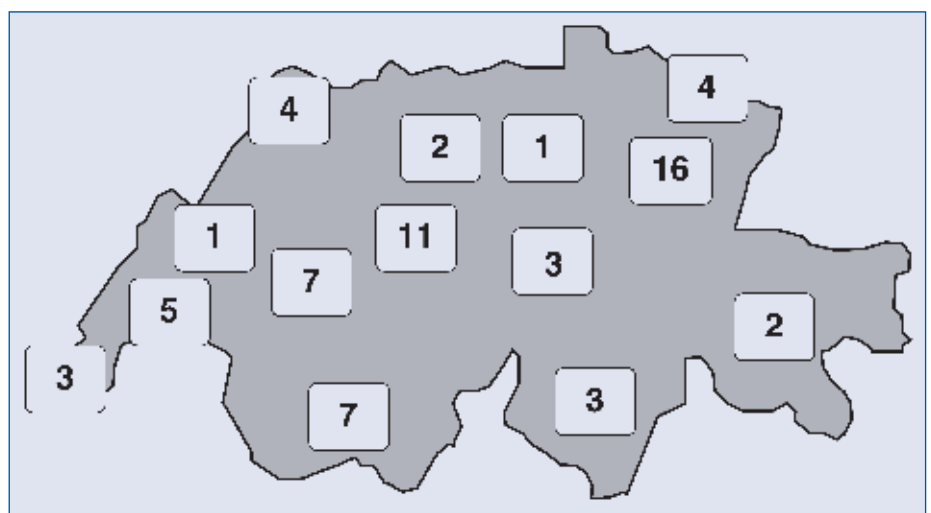


Figure 1: Origine des patients

Comme il s'agit d'un programme national, les patients venaient de toute la Suisse dans des proportions similaires à la démographie de notre pays. L'origine des enfants transplantés est montrée dans la *fig. 1*.

Concernant les indications à la greffe, l'indication la plus fréquente est l'atrésie des voies biliaires, dont l'opération de Kasai n'a pas empêché le développement d'une cirrhose biliaire secondaire. Elle est retrouvée dans 46% de nos cas et est comparable aux grandes séries de la littérature². Les autres étiologies de cholestase forment 19% des indications: 11% par les cholestases familiales rapidement progressives (PFIC = Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis - anciennement maladie de Byler) et 8% de cholopathie fibrosante. Les PFIC sont des hépatopathies familiales, puisqu'elles ont une base génétique³, qui affectent le transport des acides biliaires et des phospholipides de l'hépatocyte à la bile. Les maladies métaboliques, allant de la maladie de Wilson à la tyrosinémie, en passant par les troubles du cycle de l'urée, sont une indication particulière pédiatrique à la greffe de foie et sont retrouvées dans 16% de nos indications. Le cas des insuffisances hépatiques aiguës (anciennes «hépatites fulminantes») est important dans la lecture de résultats de survie dans les séries. En effet, la survie est moins favorable dans cette indication. Il faut noter que notre pourcentage de greffe pour insuffisance hépatique aiguë est de 8% et est semblable à celui des autres centres qui va de 5% à Pittsburgh² à 15% à Birmingham⁴. Enfin, il y a 3% d'indications diverses et 8% de retransplantations, ce qui est inférieur aux chiffres des grands centres mondiaux.

Le type de greffons utilisés a varié au cours du temps. En début de programme, la transplantation de foie entiers ou réduits

de taille, pour s'adapter au poids et à la taille des enfants concernés, a été la règle. Ainsi, 27 transplantations de foies entiers et 30 de foies réduits ont été pratiquées. Il faut noter que, depuis 1997, plus aucune greffe de foie réduit n'a été réalisée, puisque 15 greffes de foies partagés ont été effectuées, qui permettent de transplanter deux patients (en général un adulte avec le foie droit et un enfant avec le foie gauche) avec 1 seul donneur. Grâce à ce savoir-faire chirurgical relativement délicat, la technique du donneur vivant a pu être introduite dans notre centre. L'incidence helvétique très faible de dons d'organe a nécessité cette introduction sans laquelle trois enfants de notre série seraient morts en liste d'attente de foies cadavériques. Dans notre centre, le don vivant est réservé aux pères et mères de l'enfant concerné, selon la compatibilité ABO.

Dans les principaux centres de greffes hépatiques pédiatriques nord-américains et européens, la survie à 10 ans de suivi va de 69 à 90% pour les patients et de 57 à 86% des greffons (2, 5-7). La survie de la série genevoise est de 90% pour les patients et de 82% des greffons (*fig. 2*), ce qui se compare très favorablement avec les plus grands centres mondiaux. La mortalité correspond à sept décès: deux par non fonction primaire du foie greffé, quatre lors d'hépatites fulminantes et un en raison de la maladie de base (Budd-Chiari sur polycythémie de Vaquez)

La période peropératoire est bien évidemment l'élément clé de cette aventure complexe qu'est une greffe hépatique chez l'enfant. Pour donner une idée de l'ampleur de cette période, nous citerons quelques chiffres: l'attente médiane en liste est de 70 jours (de un à 689 jours); la durée opératoire de 12.3 heures (5.2-23.8); le temps

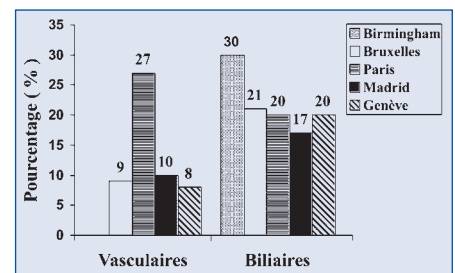


Figure 3: Pourcentage comparatif des complications vasculaires et biliaires après transplantation de foie chez l'enfant en Europe et à Genève

d'ischémie de 7.2 heures (2.2-15.4); la durée d'hospitalisation de 47 jours (22-162) et le taux de réopération de 40% avec, comme indications, des réfections de l'anastomose biliaire, des thrombectomies, des réparations de perforation intestinale ou des plicatures diaphragmatiques.

Sur le plan des complications vasculaires et biliaires (*fig. 3*), nos chiffres sont semblables à ceux des autres centres européens: les complications vasculaires sont de l'ordre de 8% et les biliaires de 20% pour des résultats européens allant de 9 à 27% pour le vasculaire et de 17 à 30% pour le biliaire (4-7).

Problématique extra-hépatique des greffes de foie chez l'enfant

La greffe de foie, lorsqu'elle est pratiquée, a pour but de redonner une chance de vie au patient qui la reçoit. A notre sens, cette démarche quantitative doit s'accompagner d'un souci qualitatif particulièrement chez l'enfant, qui vivra une vie entière avec un foie transplanté. Pour s'attacher à ce principe, nous avons étudié chez nos patients une série de critères extra-hépatiques tels que croissance staturo-pondérale, développement osseux, néphrotoxicité et hypertension artérielle, développement psychomoteur et immunisation.

Concernant la croissance staturo-pondérale, elle doit être un souci constant dans les périodes pré-, per- et post transplantation. En effet, l'état nutritionnel doit être assuré. Pour ce faire, il ne faut pas hésiter à avoir recours à des moyens tels que suppléments nutritionnels, sonde naso-gastrique, voire même gastrostomie. Si l'on arrive à la greffe avec un retard staturo-pondéral malgré ces moyens, il faudra assurer un rattrapage post-greffe. L'effet bénéfique de

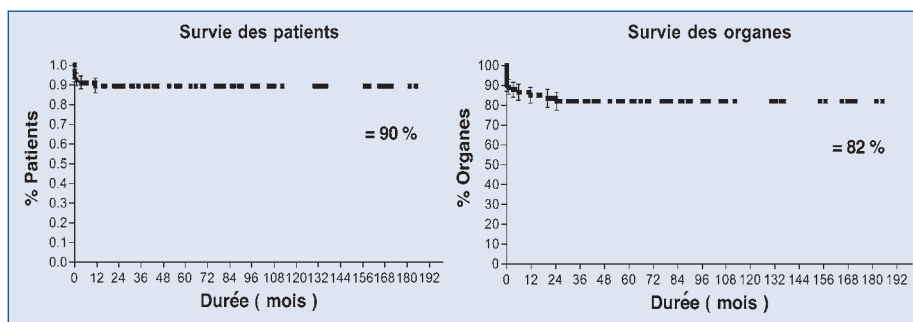


Figure 2: Survie actuarielle des patients et des organes après transplantation de foie chez l'enfant à Genève

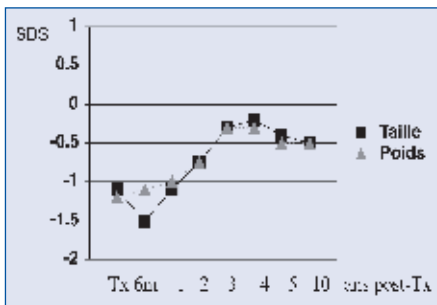


Figure 4: Evolution des données anthropométriques moyennes après transplantation de foie chez l'enfant à Genève

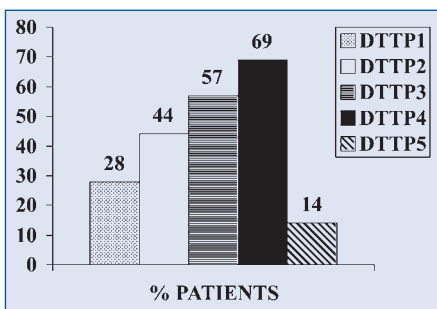


Figure 5: Pourcentage des patients à jour de vaccinations Di-Te-Per dans le programme de transplantation de foie chez l'enfant à Genève.

DTTP1 = 1^{ère} dose
 DTTP2 = 2^{ème} dose
 DTTP3 = 3^{ème} dose
 DTTP4 = 4^{ème} dose
 DTTP5 = 5^{ème} dose

la transplantation hépatique sur les données anthropométriques de l'enfant est connu depuis les années 90. Environ deux tiers des patients corrigent leur taille dans un délai de deux ans, alors qu'environ un tiers gardent leur retard. Seule une minorité de patients péjorent leur déficit statural, vraisemblablement en raison de leur pathologie de base. De plus selon une étude parisienne, le phénomène de rattrapage statural serait maximal de un à trois ans post-greffe. Durant la première année, la prise médicamenteuse est un élément limitant et après trois ans le rattrapage permis dans les limites constitutionnelles serait terminé. Notre série confirme cette hypothèse (fig. 4). En effet, nous avons constaté que la taille moyenne de notre population avant greffe se situait à -1 SDS et que le rattrapage se faisait de 1 à 4 ans post-greffe pour atteindre une taille finale moyenne qui reste en dessous (-0.5 SDS) de celle de la population générale⁹.

Nous nous sommes également intéressés au capital osseux et à son rattrapage. Ce

dernier s'effectue parallèlement au rattrapage statural, quoique sa dynamique soit plus lente. En effet, à quatre ans post-greffe, le résultat moyen est de -1 SDS⁹, ce qui implique d'effectuer une supplémentation calcique et de vitamine D de longue durée et de contrôler les effets de la supplémentation par des minéralométries itératives.

Sur le plan des atteintes rénales, elles peuvent être de deux types, glomérulaires ou tubulaires et sont en général secondaires à la prise médicamenteuse en particulier aux inhibiteurs de la calcineurine, qui sont des immunosuppresseurs puissants. Nous avons étudié la fonction rénale post-transplantation dans notre série¹⁰. La filtration glomérulaire moyenne diminuait aux environs de 40 ml/min/1.73 m² à un mois post-greffe pour se rétablir à partir de douze mois post-greffe. Cette situation se voyait principalement avec d'anciens protocoles d'immunosuppression qui étaient plus néphrotoxiques que les protocoles actuels. Concernant les tubulopathies, elles se rencontrent surtout en période post-greffe immédiate et ne persistent que lorsqu'elles sont liées aux maladies de base, métaboliques en particulier.

En ce qui concerne le développement psychomoteur, nous avons un suivi prospectif détaillé, actuellement en cours, dont nous n'avons pas encore de résultats précis établis. Toutefois, une analyse grossière de notre population montre une nette amélioration des performances chez 79%, une situation identique chez 18% et une péjoration chez 3% des patients. Cette péjoration peut être due à la maladie de base ou à des complications pré- (hépatites fulminantes par exemple) ou peropératoire.

Enfin, nous portons une attention très particulière aux vaccinations dans cette population. Dans une étude récente¹¹, nous avons constaté que le pourcentage de patients à jour pour leur immunisation diphtérie-tétanos-coqueluche allait en progressant (fig. 5) entre la première et la quatrième dose. Ceci s'explique par le fait que la vaccination initiale n'est pas toujours effectuée à cause de la maladie cholestatique importante et que l'on rattrape le programme quand l'enfant est en liste. Par contre, la cinquième dose est souvent oubliée, comme si l'importance du programme de greffe faisait oublier les nécessités du suivi pédiatrique

traditionnel. D'autre part, les traitements immunosuppresseurs entraînent fréquemment un effondrement de l'immunité vaccinale en post-greffe, ce qui nécessite de nombreux contrôles et rappels. Ceci est particulièrement vrai pour la vaccination contre l'hépatite B, dans laquelle 68% des patients sont dépourvus d'immunité une année post-greffe, alors que pratiquement tous les patients ont reçu une vaccination complète pré-greffe. C'est également vrai pour la vaccination contre la varicelle, où 100% des patients voient leur immunité disparaître. Ceci est particulièrement gênant puisque les vaccins vivants atténués ne peuvent pas être redonnés sous immunosuppression.

Conclusions

La réussite d'un programme de greffe chez l'enfant est conditionnée par le savoir-faire chirurgical, autant que médical. Notre série présente des résultats de survie des patients de 90% et des organes de 82% avec un suivi médian de 6.3 ans. Malgré le fait qu'il s'agisse d'un «petit centre», ces résultats sont identiques à ceux des grands centres européens et nord-américains, à cause de 3 facteurs: un programme combiné adulte-enfant qui potentialise les compétences, une grande complicité médico-chirurgicale au sein du département de pédiatrie, qui permet de réunir toutes les compétences nécessaires à la réussite d'un tel programme et enfin, une surveillance médicale post-greffe étroite que permet l'exiguïté du territoire helvétique. Cette réussite milite en faveur d'une promotion accrue du don d'organes, puisque celui-ci est particulièrement faible en Suisse en comparaison avec les autres pays européens.

Références

- 1) European Liver Transplant Registry. www.eltr.org.
- 2) Jain A, Mazariegos G, Kashyap R, et coll. Pediatric liver transplantation – a single center experience spanning 20 years. *Transplantation* 2002; 73: 941–947.
- 3) Keitel V, Burdelski M, Warskulat U, et coll. Expression and localization of hepatobiliary transport proteins in progressive familial intrahepatic cholestasis. *Hepatology* 2005; 41: 1160–1172.
- 4) Chardot C, Candinas D, Mirza D, et coll. Biliary complications after paediatric liver transplantation: Birmingham's experience. *Transpl Int* 1995; 8: 133–140.
- 5) Wallot M.A, Mathot M, Janssen M, et coll. Long-term survival and late graft loss in pediatric liver transplant recipients – a 15-year single-center experience. *Liver Transpl* 2002; 8: 615–622.
- 6) Fouquet V, Alves A, Branchereau S, et coll. Long-term outcome of pediatric liver transplantation for biliary

atresia: a 10-year follow-up in a single center. Liver Transpl 2005; 11: 152-160.

- 7) Migliazza L, Lopez Santamaria M, Murcia J, et coll. Long-term survival expectancy after liver transplantation in children. J Pediatr Surg 2000; 35: 5-8.
- 8) Roux Y. Etude de la croissance post-greffe hépatique chez l'enfant. Faculté de médecine Genève 2004, thèse 10385.
- 9) Brinon Lanz C. Evaluation de la minéralométrie osseuse après greffe de foie chez l'enfant. Faculté de médecine Tours 2001-2002, DIU d'hépatogastroentérologie et nutrition pédiatrique.
- 10) McLin V, Girardin E, Le Coultre C, et coll. Glomerular and tubular function following orthotopic liver transplantation in children. Pediatr Transplant 2005; 9: 512-519.
- 11) Diana A. Etude de l'immunité vaccinale chez les enfants ayant bénéficié d'une transplantation hépatique à Genève entre 1990 et 2002. Faculté de médecine Genève 2004, thèse 10387.

Remerciements

Ce programme combiné adulte-enfant n'est possible que par la collaboration étroite de nombreuses personnes. Nos remerciements vont à tous les collaborateurs médico-soignants et para-médicaux du Département médico-chirurgical de Pédiatrie, à ceux de la radiologie et de l'anesthésiologie pédiatriques, à ceux du Service de transplantations du Département de Chirurgie, aux coordinatrices de transplantations et aux membres des associations d'aide à l'enfant greffé et d'enfant porteur de maladies hépatiques.

Nos remerciements vont également à tous nos partenaires extérieurs à l'Hôpital des Enfants de Genève, soit les pédiatres hospitaliers et praticiens qui s'occupent au jour le jour de ces patients.

Les pédiatres qui voient en urgence pour un syndrome infectieux ou une autre complication un enfant transplanté du foie peuvent appeler le service de gastro-entérologie et transplantation pédiatriques de l'Hôpital des Enfants de Genève.

Pendant les heures d'ouverture:
soit 022 372 46 60

(Mme Jennifer Bovet)

soit 022 372 33 11, bip 6859716
(médecin-interne)

De nuit ou durant les jours fériés:

022 372 33 11, bip 6859638

(chef de clinique, qui transmettra au responsable de piquet)

Lebertransplantationen im Kindesalter: Genfer Patienten

Dominique C. Belli¹⁾, Michela Schaeppi¹⁾, Gilles Mentha²⁾, Christophe Chardot³⁾

1) Service de Gastroentérologie et Transplantations Pédiatriques, Département de Pédiatrie, HUG, Genève

2) Service de Transplantations, Département de Chirurgie, HUG, Genève

3) Service de Chirurgie Pédiatrique, Département de Pédiatrie, HUG, Genève

Übersetzung: Alexandre Corboz, La Chaux-de-Fonds

Einleitung

Die Lebertransplantation ist bei Säuglingen und Kindern mit terminaler Lebererkrankung zur Therapie der Wahl geworden. Im Verlaufe der letzten Jahrzehnte haben die Verbesserungen der chirurgischen Technik, der Immunsuppression und der Organkonservation die Lebenserwartung bedeutend angehoben. Dank dieser Tatsache wird nun die Indikation auch bei Kindern gestellt, deren Krankheit früher als Kontraindikation betrachtet wurde.

Obwohl die Überlebenszeit nach Transplantation signifikant verlängert wurde, wird die Überlebensperiode durch akute und chronische Abstoßungsreaktionen, opportunistische Infektionen und degenerative Erkrankungen eingeschränkt. Kinder mit Gallengangsatresie sowie Kinder geringen Gewichtes und geringer Grösse wurden als Hochrisiko-Patienten und schwierige Herausforderung für die Transplantations-Chirurgen eingestuft. Trotz dieser Tatsache ist die Überlebensdauer beim Kind signifikant länger als beim Erwachsenen¹⁾.

Die Probleme der Überlebenszeit wurden technischen Schwierigkeiten zugeschrieben, ebenso einer erhöhten Tendenz zu Thrombosen der Leberarterie und dem Mangel an Spendern, vor allem in der Schweiz, wo die Spenderfrequenz eine der tiefsten in ganz Europa ist. Die Mortalität der Lebertransplantation ist weitgehend durch ihre chirurgischen Aspekte bedingt: Die Intervention per se, intestinale Perforationen, biliäre Lecks und endovaskuläre Aspekte (arterielle und venöse Thrombosen).

Darüber hinaus ist es zur optimalen Betreuung der Transplantations-Patienten und zur Vermeidung von Abstoßungsreaktionen und Infektionen notwendig, eine Reihe von Medikamenten einzusetzen, von denen einige erhebliche Nebenwirkungen auf andere Organe haben, namentlich auf die Nieren, das Knochenmark, die Lungen und das Herz. Hervorzuheben ist das subtile Gleichgewicht, welches die Immunsuppression zwischen Abstoßungsrisiko einerseits und Infektrisiko andererseits darstellt, auch im Hinblick auf lymphoproliferative Syndrome.

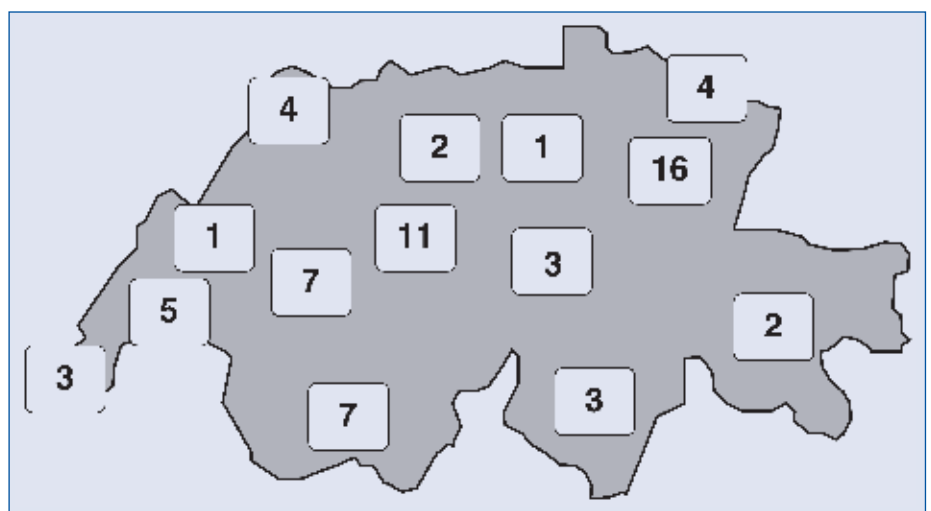


Abbildung 1: Herkunft der Patienten

In unserem Erfahrungsbereich beachten wir diese Risiken besonders akkurat, da ja das Ziel der Lebertransplantation beim Kind nebst dem Überleben auch die Verbesserung der Lebensqualität ist, weshalb den extrahepatischen Zielsetzungen im Hinblick auf den Langzeitverlauf eine besondere Aufmerksamkeit gewidmet wird. In der Tat sind die Kinder zum Zeitpunkt der Lebertransplantation im allgemeinen todkrank und sollen nicht nur körperlich genesen, sondern auch eine normale physische und psychomotorische Entwicklung erreichen.

Die Situation der Lebertransplantation in Europa wird in einem Transplantations-Register aufgezeichnet:

Bis zum 31. Dezember 2003 waren in der Schweiz 930 Lebertransplantationen beim Kind und beim Erwachsenen durchgeführt worden, das heisst 10-mal weniger als in Frankreich oder Spanien und gleichviel wie in Portugal. Man muss zwei Perioden unterscheiden, die eine zwischen 1968 und 1988 und die andere seit 1988. Diese Unterscheidung ist auf die Einführung der Calcineurin-Inhibitoren zurückzuführen, insbesondere auf das Cyclosporin. Vor 1988 überlebten nach 10 Jahren 36% der Patienten und 31% der Organe, nach 1988 hat sich dieser Prozentsatz bedeutend verbessert, mit 61% überlebender Patienten und 53% überlebender Organe nach 10 Jahren. Bei Kindern sind die Resultate besser: Die kumulierten Resultate zwischen 1988 und 2003 ergeben eine 10-Jahres-Überlebensrate von 78% der Patienten für die cholestatischen und metabolischen Erkrankungen und von 51% für die akuten Leberinsuffizienzen.

Genfer Krankengut

Das Genfer Lebertransplantations-Programm für Kinder begann am 17. Juli 1989. Ein erfolgreiches Lebertransplantations-Pro-

gramm für Erwachsene bestand bereits, und es wurde beschlossen, es in ein kombiniertes Programm für Erwachsene und Kinder zu verwandeln, da sämtliche für ein entsprechendes Programm notwendigen Fähigkeiten vorhanden waren. Hervorzuheben ist, dass die Kompetenzen im chirurgischen Bereich genauso wie im intern-medizinischen Bereich vorhanden sein müssen, da bei den betroffenen Patienten oftmals mehrere Organsysteme erkrankt sind.

Seither sind bis zum 31. Juli 2005 75 Lebertransplantationen bei 69 Kindern durchgeführt worden. Bei 6 Kindern war eine Re-Transplantation erforderlich, wobei ein Kind 2-mal re-transplantiert wurde. Der mittlere Beobachtungszeitraum dieser Serie beträgt 6,33 Jahre.

Der Medianwert des Alters beträgt 1,7 Jahre und erstreckt sich von 5 Monaten bis 16,8 Jahren. In Anbetracht des geringen Alters und des Schweregrades der Erkrankung beträgt der Medianwert des Gewichtes nur 10 kg, und erstreckt sich von 5,3 bis 59 kg. Hervorzuheben ist, dass bei 38 Kindern, also 50% unseres Krankengutes, das Gewicht bei der Transplantation weniger als 10 kg betrug.

Da es sich um ein nationales Programm handelt, stammen die Patienten aus der ganzen Schweiz und entsprechen der Demographie unseres Landes. Die Herkunft der Kinder ist in der *Abbildung 1* dargestellt.

Bei den Indikationen zur Lebertransplantation steht die Gallengangsatresie an erster Stelle, wenn die Kasai-Operation die Entwicklung einer biliären Zirrhose nicht verhindert. Eine Gallengangsatresie liegt bei 46% unserer Fälle vor, und ist damit vergleichbar mit den grossen Serien der Literatur². Die anderen cholestatischen Erkrankungen

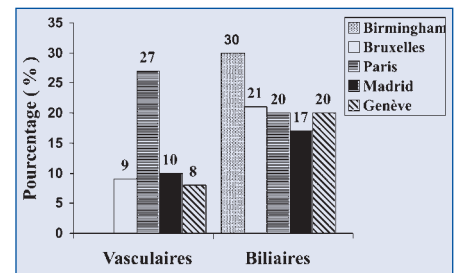


Abbildung 3: Vergleich der vaskulären und biliären Komplikationen nach Lebertransplantation beim Kind in Europa und in Genf

stellen 19% der Indikationen dar, nämlich 11% progressive familiäre Cholestasen (PFIC = Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis, früher Byler-Erkrankung genannt) und 8% fibrosierende Cholopathien. Bei den PFIC (auf Grund ihrer genetischen Basis familiäre Lebererkrankungen) ist der Transport der Gallensäuren und Phospholipide aus den Hepatocytin in die Gallenwege beeinträchtigt. Die Stoffwechselerkrankungen, ausgehend von der Wilsonschen Leberzirrhose bis hin zur Tyrosinämie, mit Einbezug der Erkrankungen des Harnstoff-Zyklus, stellen eine spezifisch pädiatrische Indikation zur Lebertransplantation dar und sind in unserem Krankengut mit 16% vertreten. Die Situationen akuter Leberinsuffizienzen, früher fulminante Hepatitiden genannt, sind im Hinblick auf die Interpretation der Überlebensdauer in grösseren Serien wichtig. In dieser Situation ist nämlich die Überlebens-Wahrscheinlichkeit geringer. In unserem Krankengut finden sich 8% Transplantationen für akute Leberinsuffizienzen und damit ein ähnlicher Prozentsatz wie in Pittsburgh² (5%) oder Birmingham⁴ (8%). Schliesslich finden sich 3% diverser Indikationen und 8% Re-Transplantationen: Diese Zahlen sind geringer als in den grossen internationalen Serien.

Der Typus des Lebertransplantates hat sich im Verlaufe der Jahre verändert. Zu Beginn unseres Programms wurden in der Regel ganze Lebern oder reduzierte Lebern transplantiert, letztere im Hinblick auf das Gewicht und die Grösse des Transplantat-Empfängers. Ingesamt wurden 27 Ganzlebern und 30 reduzierte Lebern transplantiert. Seit 1997 wurden keine reduzierten Lebern mehr transplantiert, da 15 Lebern geteilt transplantiert wurden, was mit nur einer Spenderleber die Transplantation auf zwei Empfänger ermöglichte (in der Regel

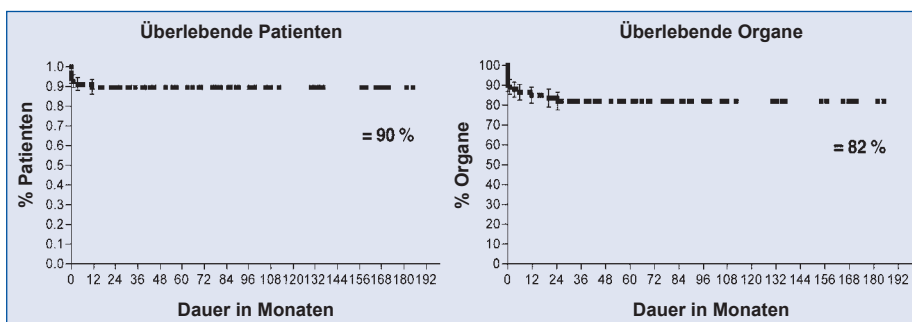


Abbildung 2: Überlebenszeit der Patienten und der Organe nach Transplantation der Leber beim Kind in Genf

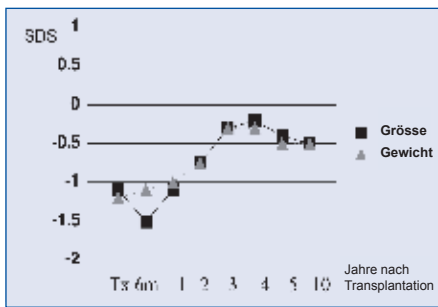


Abbildung 4: Mittlerer Wachstumsverlauf nach Transplantation beim Kind in Genf

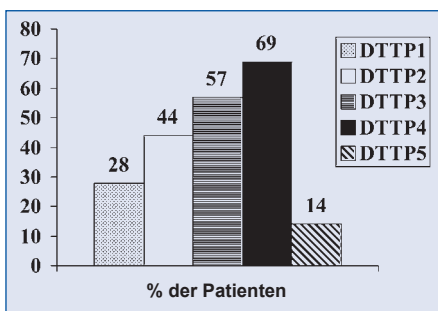


Abbildung 5: Prozentsatz der termingerech geimpften Kinder (Diphtherie, Tetanus, Keuchhusten) im Transplantationsprogramm der Kinder in Genf

DTP1 = 1. Dosis
 DTP2 = 2. Dosis
 DTP3 = 3. Dosis
 DTP4 = 4. Dosis
 DTP5 = 5. Dosis

der rechte Leberlappen zu Gunsten des erwachsenen Empfängers und der linke Leberlappen zu Gunsten des kindlichen Empfängers). Dank dieses subtilen chirurgisch-technischen Könnens konnte auch die Lebendspende in unserem Zentrum eingeführt werden. Die sehr tiefe Spenderate in unserem Land hat die Einführung dieser Technik notwendig gemacht, welche dreien unserer Patienten das Überleben ermöglichte, da sie sonst auf der Warteliste verstorben wären. In unserem Zentrum wird die Lebendspende auf die Väter und Mütter der betroffenen Kinder beschränkt, unter Berücksichtigung der ABO-Kompatibilität.

In den wichtigsten europäischen und nord-amerikanischen Zentren beträgt die 10-Jahres-Überlebensrate 69–90% für die Patienten, und 57–86% für die Transplantate^{(2), (5)–(7)}. Im Genfer Krankengut beträgt die 10-Jahres-Überlebensrate der Patienten 90% und der Transplantate 82% (Abbildung 2), ein im internationalen Vergleich sehr gutes Ergebnis. Die Mortalität entspricht 7 Todesfällen:

Zwei primäre Transplantat-Dysfunktionen, 4 Fälle fulminanter Hepatitiden und 1 tödliche Grunderkrankung (Budd-Chiari-Syndrom auf Grund einer Vaquez-Polycythämie).

Die perioperative Periode ist das Schlüsselement in dieser grossen Unternehmung, welche eine Lebertransplantation beim Kind darstellt. Zur Illustration verweisen wir auf folgende Zahlen: Die Kinder verweilten im Schnitt 70 Tage auf der Warteliste, aber eines 689 Tage; die Operationsdauer betrug 12,3 Stunden, mit Extremen von 5,2 bis 23,3 Stunden; die intraoperative Ischaemiezeit betrug im Schnitt 7,2 Stunden mit Extremen von 2,2 bis 15,4 Stunden; der Spitalaufenthalt dauerte im Schnitt 47 Tage (22–162 Tage) und die Reoperationsfrequenz betrug 40%: Die hauptsächlichen Reoperationsindikationen waren die Revision der Gallenganganastomose, Thrombektomien, Übernähen von intestinalen Perforationen oder Zwerchfellduplikaturen.

Bei den vaskulären und biliären Komplikationen (siehe Abbildung 3) sind unsere Zahlen vergleichbar mit anderen europäischen Zentren: Die vaskulären Komplikationen betragen 8% und die biliären 20%, die europäischen Zahlen liegen bei 9 bis 27% vaskulärer Komplikationen und 17–30% biliärer Komplikationen^{(4)–(7)}.

Extrahepatische Probleme der Lebertransplantationen beim Kind

Das Ziel der individuellen Lebertransplantation ist das Überleben des Empfängers. Unserer Ansicht nach muss diese quantitative Betrachtungsweise – insbesondere beim Kind – mit qualitativen Aspekten erweitert werden, da dieses sein ganzes Leben lang mit einem transplantierten Organ leben muss. Wir haben im Hinblick auf diesen Problemkreis bei unseren Patienten eine Reihe extrahepatischer Kriterien untersucht, unter anderem Zunahme von Grösse und Gewicht, Knochenalter, Nierentoxizität und Bluthochdruck, psychomotorische Entwicklung und Impfstatus.

Wachstum und Gewichtszunahme müssen vor, während und nach der Transplantation ständig verfolgt werden. Ein adäquater Ernährungszustand muss gesichert sein. Zu diesem Zweck sind technische Mittel wie Nahrungszusätze, Magensonden und sogar Gastrostomien manchmal unerlässlich.

Sollte das Kind dennoch mit einem Wachstums- und Gewichtsrückstand zur Transplantation kommen, muss das volle Wachstum nach der Transplantation gesichert werden. Seit den 90er Jahren ist der begünstigende Effekt der Lebertransplantation auf die Kennzahlen des kindlichen Wachstums bekannt. Bei zirka ²/₃ der Patienten normalisiert sich die Körpergrösse innert 2 Jahren, während bei ¹/₃ ein Rückstand weiter besteht. Nur bei einer kleinen Minderheit verschlechtert sich der Wachstumsrückstand, wahrscheinlich in Folge des Grundleidens.

Im Übrigen soll laut einer Pariser Studie das maximale Wachstum zwischen 1 und 3 Jahren nach der Transplantation erfolgen. Während des ersten Jahres nach der Transplantation stellt die Menge der Medikamente einen limitierenden Faktor dar, während später als 3 Jahre nach der Transplantation die konstitutionellen Grenzen des Kindes erreicht sind. Unser Krankengut bestätigt diese Hypothese (Abbildung 4). Wir haben konkret festgestellt, dass die mittlere Körpergrösse unsere Patienten vor der Transplantation bei – 1 Standarddeviation liegt, dass das maximale Wachstum zwischen 1 und 4 Jahren nach der Transplantation stattfindet, und das schliesslich das Endresultat bei – 0.5 Standarddeviationen liegt⁽⁹⁾.

Wir haben ebenfalls die Knochenmasse und deren Aufholwachstum untersucht. Jenes folgt dem maximalen Wachstum der Körpergrösse mit jedoch geringerer Dynamik. 4 Jahre nach Transplantation liegt das mittlere Resultat bei – 1 Standarddeviation⁽⁹⁾: In-folgedessen sind Kalzium- und Vitamin-D-Zusätze langfristig empfehlenswert, ebenso regelmässige mineralometrische Kontrollen des Therapieeffektes.

Die Nierenschädigungen können in 2 Formen auftreten, nämlich glomerulär oder tubulär, in der Regel als Nebenwirkungen der Calcineurin-Inhibitoren, welche ausgezeichnete Immunsuppressoren sind. Wir haben auf unserer Abteilung die Nierenfunktion nach Transplantation untersucht⁽¹⁰⁾. Die glomeruläre Filtrationsrate sank einen Monat nach Transplantation auf etwa 40 ml/min/1.73 m², um sich nach etwa 12 Monaten zu erholen. Diese Situation wurde hauptsächlich mit älteren Immunsuppressionsschemata beobachtet, welche deutlich nephrotischer waren als die aktuellen Therapien. Die Tubulopathien werden hauptsächlich

unmittelbar nach Transplantation beobachtet und bestehen nur dann weiter, wenn sie mit dem Grundleiden vergesellschaftet sind, insbesondere mit einer Stoffwechselerkrankung.

Für die psychomotorische Entwicklung wurde ein detailliertes Nachsorgeprogramm entwickelt, welches noch im Gang ist, so dass wir noch nicht über präzise Daten verfügen. Indessen zeichnet sich bei einer provisorischen Analyse unserer Population eine deutliche Verbesserung der psychomotorischen Leistungen bei 79% der Kinder ab, eine identische Situation bei 18% und eine Verschlechterung bei 3% der Patienten. Diese Verschlechterung könnte auf das Grundleiden zurückzuführen sein oder auch auf Komplikationen bei Retransplantation oder in der postoperativen Phase (fulminante Hepatitis zum Beispiel).

Schliesslich wurde der Impfstatus unserer Transplantationspopulation gezielt untersucht. In einer neueren Studie haben wir festgestellt, dass der Prozentsatz termingerecht geimpfter Kinder für Diphtherie, Tetanus und Keuchhusten zwischen der 1. und der 4. Impfung zunimmt (*Abbildung 5*). Diese Zunahme erklärt sich durch die Tatsache, dass die erste Grundimmunisierung wegen der schwerwiegenden cholostatischen Grunderkrankung nicht immer durchgeführt wird – und nachgeholt wird, sobald das Kind auf der Warteliste ist. Hingegen wird die 5. Dosis häufig vergessen, wie wenn die Wichtigkeit des Transplantationsprogramms die Notwendigkeit einer konventionellen Betreuung verdrängen würde. Andererseits beeinträchtigt die Immunsuppression nach der Transplantation häufig die Impfmunität, sodass häufige Kontrollen und Nachimpfungen notwendig sind. Dies betrifft besonders die Impfung gegen die Hepatitis B, gegen welche 68% der Patienten ein Jahr nach der Transplantation schutzlos sind, obwohl sie doch zu 100% eine vollständige Prae-Transplantationsimpfung erhalten haben. Dies gilt im übrigen auch für die Windpocken, gegen welche 100% der Patienten ihre Immunität verlieren: Dies ist besonders nachteilig, da Lebend-Impfstoffe immunsupprimierten Patienten nicht verabreicht werden können.

Schlussfolgerung

Der Erfolg eines Transplantationsprogramms beim Kind hängt gleichermassen vom chirurgischen wie vom intern-medizinischen Können und Wissen ab. In unserer Serie überleben nach einer medianen Beobachtungszeit von 6,3 Jahren 90% der Patienten und 82% der Organe. Obwohl unser Zentrum als relativ klein bezeichnet werden kann, sind diese Resultate identisch mit denjenigen der grossen europäischen und nordamerikanischen Zentren. Wir sehen dafür drei Ursachen:

- 1) die Kombination Erwachsene/Kinder potentialisiert die Fähigkeiten,
- 2) der Teamgeist der chirurgischen und intern-medizinischen Disziplinen im Pädiatrie-Departement vereinigt alle spezifischen Kompetenzen, welche für den Erfolg des Programms notwendig sind, und
- 3) die kurzen Distanzen in unserem kleinen Land ermöglichen engmaschige Kontrollen nach der Transplantation.

Die Erfolgsrate spricht für eine Förderung des Organspendewesens, da die Spenderate in der Schweiz, im Vergleich zu anderen europäischen Ländern, ausserordentlich niedrig ist.

Referenzen:

- 1) European Liver Transplant Registry. www.eltr.org.
- 2) Jain A, Mazariegos G, Kashyap R, et coll. Pediatric liver transplantation – a single center experience spanning 20 years. *Transplantation* 2002; 73: 941–947.
- 3) Keitel V, Burdelski M, Warskulat U, et coll. Expression and localization of hepatobiliary transport proteins in progressive familial intrahepatic cholestasis. *Hepatology* 2005; 41: 1160–1172.
- 4) Chardot C, Candinas D, Mirza D, et coll. Biliary complications after paediatric liver transplantation: Birmingham's experience. *Transpl Int* 1995; 8: 133–140.
- 5) Wallot M. A, Mathot M, Janssen M, et coll. Long-term survival and late graft loss in pediatric liver transplant recipients – a 15-year single-center experience. *Liver Transpl* 2002; 8: 615–622.
- 6) Fouquet V, Alves A, Branchereau S, et coll. Long-term outcome of pediatric liver transplantation for biliary atresia: a 10-year follow-up in a single center. *Liver Transpl* 2005; 11: 152–160.
- 7) Migliazza L, Lopez Santamaria M, Murcia J, et coll. Long-term survival expectancy after liver transplantation in children. *J Pediatr Surg* 2000; 35: 5–8.
- 8) Roux Y. Etude de la croissance post-greffe hépatique chez l'enfant. *Faculté de médecine Genève* 2004, thèse 10385.
- 9) Brinon Lanz C. Evaluation de la minéralométrie osseuse après greffe de foie chez l'enfant. *Faculté de médecine Tours* 2001–2002, DIU d'hépatogastroentérologie et nutrition pédiatrique.
- 10) McLin V, Girardin E, Le Coultré C, et coll. Glomerular and tubular function following orthotopic liver transplantation in children. *Pediatr Transplant* 2005; 9: 512–519.

- 11) Diana A. Etude de l'immunité vaccinale chez les enfants ayant bénéficié d'une transplantation hépatique à Genève entre 1990 et 2002. *Faculté de médecine Genève* 2004, thèse 10387.

Wir danken

Dieses kombinierte Transplantationsprogramm Erwachsene/Kind ist nur durch ein enges Netzwerk zahlreicher Personen denkbar. Wir danken allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des Departements für Pädiatrie, der Kinderradiologie, der Kinderanaesthesiologie, der Transplantationsabteilung des Departements für Chirurgie sowie den Transplantationskoordinatoren und den Mitgliedern der Patientenvereinigungen.

Wir danken ebenfalls unseren Partnern ausserhalb unseres Kinderspitals, d. h. den Kinderärzten in Praxis und peripheren Spitälern, welche unsere Patienten ambulant betreuen.

Den Kinderärzten, die bei einem lebertransplantierten Kind notfallmässig eine interkurrente Infektion oder eine andere Komplikation zu betreuen haben, steht die Abteilung für Gastroenterologie und Transplantation des «Hôpital des enfants à Genève» zur Verfügung.

Während der üblichen Bürozeiten kann man sich entweder an Frau Jennifer Bovet wenden, Tel. 022 372 46 60, oder an den Assistenzarzt, Telefonzentrale 022 372 33 11, Sucher 685 97 16. Nachts und an Sonn- und Feiertagen wende man sich an den diensthabenden Oberarzt, Sucher 685 96 38, ebenfalls über die Zentrale 022 372 33 11.

(Dieser wird den zuständigen Pikett-Arzt benachrichtigen).

Erratum

Die XXL-Generation, eine neue Herausforderung im 21. Jahrhundert: Adipositas, Typ 2 Diabetes mellitus und kardiovaskuläre Risikofaktoren bei Kindern und Jugendlichen (M. Janner), Paediatrica 2005; 16(4), 40–43.

La génération XXL, le nouveau défi du 21^{ème} siècle – Obésité, Diabète du type 2 et facteurs de risque cardiovasculaire chez l'enfant et l'adolescent (M. Janner), Paediatrica 2005; 16(4). 44–46.

1. Tabelle 6/Tableau 6:

Insulin in mU/l

nicht / au lieu de mU/ml.

2. Tabelle 7/Tableau 7:

> 2 Kriterien erfüllt /
présent si > 2 critères

Die Schweizer Mutter & Kind HIV-Kohortenstudie (MoCHiV)

Ch. Rudin, Basel

Vor genau zwanzig Jahren hat Christian Kind, heute Chefarzt des Ostschweizer Kinderspitals in St. Gallen, von der Neonatologiegruppe Schweiz den Auftrag erhalten, Daten der Kinder, die in unserem Land von HIV-infizierten Müttern geboren werden, systematisch zu sammeln. 1986 hat er die Neonatale HIV-Studie Schweiz gegründet. Drei Jahre später, 1989, wurde diese Studie durch das in Basel durch Christoph Rudin koordinierte nationale Register HIV & Schwangerschaft ergänzt und 1998 wurden die beiden Datenbanken zur Schweizerischen Mutter & Kind HIV-Kohortenstudie (MoCHiV) zusammengelegt. Im Jahre 2003 erfolgte dann ein letzter und der wohl wichtigste Schritt seit Bestehen dieser Mutter-Kind-Kohorte, nämlich die vollständige Integration in die Schweizerische HIV-Kohortenstudie (SHCS). Dieser Prozess ist 2005 endgültig abgeschlossen worden. Die Funktionalität und das Netzwerk von MoCHiV entsprechen heute weitestgehend denjenigen der in den vergangenen Jahren so überaus erfolgreichen Erwachsenenkohorte. MoCHiV ist durch diesen Zusammenschluss auch die einzige Mutter-Kind-Kohorte weltweit geworden, die nicht nur über mütterliche Daten zur Schwangerschaft, sondern auch über solche vor und nach der Schwangerschaft verfügt. Etwa 500 Mütter, die in MoCHiV eingeschlossen wurden, sind bereits vor und/oder auch nach der Schwangerschaft in der Erwachsenenkohorte beobachtet worden.

Seit den 80er Jahren des vergangenen Jahrhunderts sind im Rahmen der erwähnten Datenerfassung Informationen von 1282 Kindern und von 1193 Mutter-Kind-Paaren gesammelt worden. Von den 230 in der Schweiz registrierten HIV-infizierten Kindern werden heute noch deren 119 im Rahmen von MoCHiV weiterverfolgt (rund 70 sind verstorben und einige inzwischen in die Erwachsenenkohorte übergetreten).

Im Rahmen der Überführung von MoCHiV in die Erwachsenenkohorte (SHCS) wurde die Erfassung und Datenerhebung den heutigen

Gegebenheiten angepasst. Aktuell werden nur noch Mutter-Kind-Paare eingeschlossen, bei welchen die Mutter auch in der SHCS eingeschlossen ist. Weiterhin werden alle HIV-infizierten Kinder eingeschlossen, wenn eine entsprechende Einwilligung vorliegt.

Mit der Überführung von MoCHiV in die SHCS konnte die Qualität der Datenerfassung deutlich verbessert werden. Fehlende oder unvollständige Daten der letzten drei Jahre wurden im vergangenen Jahr sukzessive vervollständigt. Mehrere Forschungsprojekte sind in den letzten zwei Jahren in Angriff genommen worden. Diese befassen sich unter anderem mit der Frühgeburtlichkeit bei antiretroviraler Therapie der Mutter während der Schwangerschaft, den Faktoren, die die Therapie-Treue bei Adoleszenten beeinflussen, den Blutspiegeln der antiretroviralen Substanzen während der Schwangerschaft, den Schwangerschaftskomplikationen bei HIV-Infektion, mit Impfungen bei HIV-infizierten Kindern und mit Veränderungen im Lipidstoffwechsel bei behandelten Kindern und Jugendlichen.

Im Namen aller an MoCHiV beteiligter Kolleginnen und Kollegen möchte ich Ihnen allen, die Sie uns in all den Jahren unterstützt und uns Daten Ihrer HIV-infizierten schwangeren Frauen und deren Kinder zur Verfügung gestellt haben, herzlich danken. Wir hoffen, auf diese wertvolle Zusammenarbeit auch weiterhin zählen zu dürfen, damit MoCHiV auch in den kommenden Jahren Daten für interessante wissenschaftliche Arbeiten zur Verfügung stellen, und so ganz direkt die Qualität der Betreuung der Betroffenen hochhalten kann.

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. med. Christoph Rudin
Sternenweg 9
4153 Reinach

MoCHiV: l'étude VIH suisse de cohorte mère-enfant

Ch. Rudin, Bâle

Traduction: J.-J. Cheseaux, Lausanne et Sion

Il y a environ 20 ans, Christian Kind (l'actuel médecin-chef de la clinique pédiatrique de l'hôpital de la Suisse orientale à St Gall) a reçu le mandat du groupe suisse de néonatalogie de récolter les données des enfants nés d'une mère infectée par le VIH dans notre pays. L'étude VIH néonatale suisse a ainsi été fondée en 1986. Trois ans plus tard, en 1989, elle s'est vue complétée par le registre national «VIH et grossesse» dont le coordinateur était le bâlois Christoph Rudin. En 1998, ces 2 banques de données ont été réunies au sein de l'étude de cohorte VIH suisse mère-enfant (MoCHiV). Enfin, en 2003 est survenue la dernière et certainement la plus importante des étapes, à savoir l'intégration complète de la cohorte mère-enfant dans l'étude de cohorte VIH suisse (SHCS).

Ce processus d'intégration s'est définitivement achevé en 2005 et l'étude MoCHiV peut prétendre aujourd'hui avoir rejoint, en termes de fonctionnalité et de la qualité du travail de réseau, les caractéristiques qui ont fait le succès de la cohorte des adultes dans les années précédentes. L'étude MoCHiV est, grâce à cette réunification, devenue également l'unique étude de cohorte mère-enfant au monde ne se penchant pas uniquement sur les données maternelles durant la grossesse, mais également sur celles auxquelles nous pouvons avoir accès avant et/ou après la grossesse. En effet, les quelque cinq cents mères enrôlées dans la cohorte MoCHiV sont également suivies avant leur grossesse et pourront continuer à l'être après la naissance de leur enfant dans la cohorte des adultes.

Les travaux mentionnés ci-dessus ont permis, depuis les années 80, de réunir des informations concernant 1282 enfants et 1193 paires «mère-enfant». Des 230 enfants identifiés comme étant infectés par le VIH en Suisse, 119 continuent d'être suivis dans le cadre de la cohorte MoCHiV. Une septantaine d'entre eux sont décédés et quelques-

uns ont pas ailleurs rejoint dans l'intervalle les rangs de la cohorte des adultes.

Le passage de l'étude MoCHiV dans la cohorte des adultes (SHCS) a permis de revoir et d'adapter le recensement des patients et la récolte d'informations les concernant. A l'heure actuelle, seules les paires «mère-enfant» dont la mère est incluse dans la SHCS sont enrôlées dans l'étude. Les enfants infectés par le VIH en font également partie à la condition qu'ils (ou leurs parents) aient donné leur consentement.

La situation actuelle a conduit à une nette amélioration de la qualité des informations récoltées. Les éléments manquants ou lacunaires de ces 3 dernières années ont même été complétés dans le courant de l'année 2005. Plusieurs projets de recherche ont été entrepris durant ces deux dernières années. Ils traitent, entre autres choses, de la prématurité lorsque les foetus sont exposés aux thérapies anti-rétrovirales maternelles durant la grossesse, des facteurs qui influencent l'adhésion thérapeutique chez les adolescents, des taux sériques des médicaments anti-rétroviraux durant la grossesse, des complications obstétricales lors d'infection par le VIH, des vaccinations chez les enfants infectés par le VIH ou encore des modifications du profil lipidique des enfants et adolescents traités pour leur infection.

Au nom de mes collègues impliqués dans l'étude MoCHiV, j'aimerais tous vous remercier très sincèrement, vous qui nous avez soutenus au fil des ans en mettant à notre disposition les données de vos patients, les femmes enceintes et leurs bébés. Nous espérons pouvoir encore compter à l'avenir sur votre précieuse collaboration afin que l'étude MoCHiV puisse continuer d'offrir des informations permettant l'éclosion de travaux scientifiques d'intérêt, avec des retombées qui influenceront encore directement la qualité de la prise en charge des personnes concernées.

Correspondance:

Prof. Dr. med. Christoph Rudin
Sternenweg 9
4153 Reinach