

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.

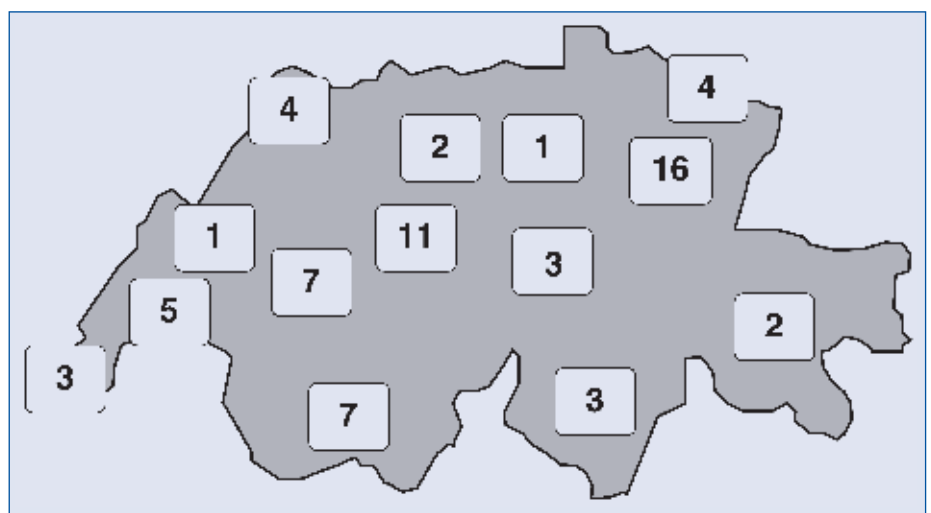


Figure 1: Origine des patients

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

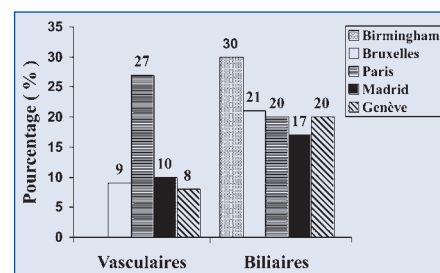


Figure 3: Pourcentage comparatif des complications vasculaires et biliaires après transplantation de foie chez l'enfant en Europe et à Genève

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

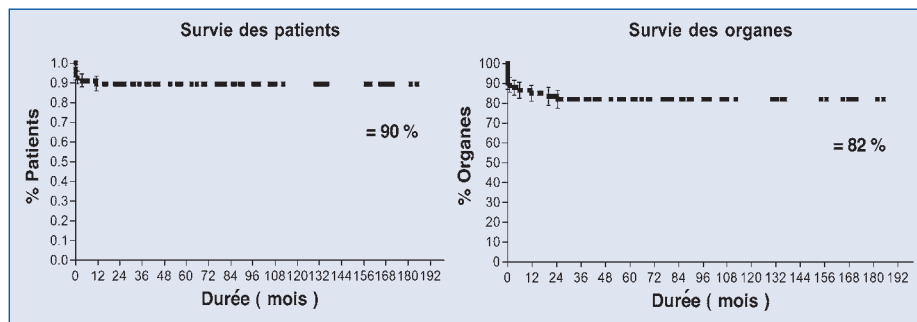


Figure 2: Survie actuarielle des patients et des organes après transplantation de foie chez l'enfant à Genève

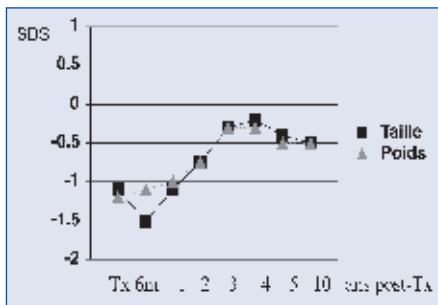


Figure 4: Evolution des données anthropométriques moyennes après transplantation de foie chez l'enfant à Genève

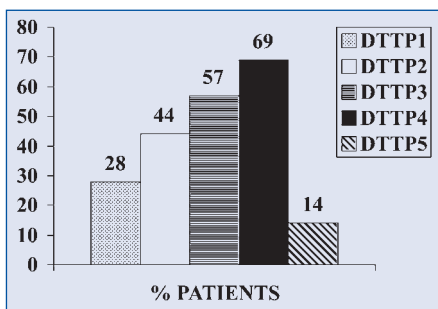


Figure 5: Pourcentage des patients à jour de vaccinations Di-Te-Per dans le programme de transplantation de foie chez l'enfant à Genève.

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)