# Assistance circulatoire et transplantation d'organes thoraciques chez l'enfant

Sébastien Hascoet, Angèle Boet, Karine Nubret, Marc Lilot, Séverine Feuillet, Nadir Benbrik, Julien Guihaire, Emmanuel Le Bret, Elie Fadel, Virginie Fouilloux, et al.

▶ **To cite this version:**

Sébastien Hascoet, Angèle Boet, Karine Nubret, Marc Lilot, Séverine Feuillet, et al.. Assistance circulatoire et transplantation d'organes thoraciques chez l'enfant. La Presse Médicale, 2018, pp.611-619. 10.1016/j.lpm.2018.01.014 . hal-01790831

**HAL Id: hal-01790831**
**https://hal.umontpellier.fr/hal-01790831**

Submitted on 16 Jan 2020

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

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

# Assistance circulatoire et transplantation d'organes thoraciques chez l'enfant

Sébastien Hascoet [1,9], Angèle Boet [1,9], Karine Nubret [2], Marc Lilot [3,10], Séverine Feuillet [4,9], Nadir Benbrik [5], Julien Guihaire [6,9], Emmanuel Le Bret [1,9], Elie Fadel [4,9], Virginie Fouilloux [7,11], Pascal Amedro [8], Lucile Houyel [1,9], Bernard Kreitmann [2]

1. Hôpital Marie-Lannelongue, centre de référence des malformations cardiaques congénitales complexes M3C, pôle de cardiologie pédiatrique et congénitale adulte, 133, avenue de la Résistance, 92350 Le-Plessis-Robinson, France
2. CHU de Bordeaux, centre de référence des malformations cardiaques congénitales complexes M3C, cardiologie pédiatrique et congénitale, France
3. Hospices civils de Lyon, hôpital Femme-Mère–Enfant, département d'anesthésie, 59, boulevard Pinel, Bron
4. Hôpital Marie-Lannelongue, centre de référence,centre de référence de l'hypertension artérielle pulmonaire pôle de chirurgie thoracique, 133, avenue de la Résistance, 92350 Le-Plessis-Robinson, France
5. CHU de Nantes, centre de compétence des malformations cardiaques congénitales complexes M3C, fédération des unités de cardiopathies congénitales pédiatriques et adultes, France
6. Hôpital Marie-Lannelongue, pôle de chirurgie cardiaque, 133, avenue de la Résistance, 92350 Le-Plessis-Robinson, France
7. Assistance publique–Hôpitaux de Marseille, hôpital d'enfants de la Timone, centre de compétence des malformations cardiaques congénitales complexes M3Cservice médico-chirurgical de cardiologie pédiatrique et congénitale, 264, rue Saint-Pierre, 13005 Marseille, France
8. Université de Montpellier, CHU de Montpellier, cardiologie pédiatrique et congénitale, centre de compétence des malformations cardiaques congénitales complexesM3C, laboratoire de physiologie et médecine expérimentale du cœur et des muscles, PHYMEDEXP, UMR CNRS 9214, Inserm U 1046, Montpellier, France
9. Université Paris-Sud, université Paris-Saclay, faculté de médecine Paris-Sud, Paris, France
10. Université Claude-Bernard-Lyon 1, centre Lyonnais d'enseignement par simulation en santé, SAMSEI, Health Services and Performance Research Lab (EA 7425 HESPER), Lyon, France
11. Aix-Marseille Université, faculté de médecine

**Correspondance :**
**Sébastien Hascoet**, hôpital Marie-Lannelongue, centre de référence des malformations cardiaques congénitales complexes M3C, pôle de cardiologie pédiatrique et congénitale adulte, 133, avenue de la Résistance, 92350 Le-Plessis-Robinson, France.
s.hascoet@ccml.fr

ARTICLE IN PRESS

## Points essentiels

L'assistance circulatoire et la transplantation cardiaque et/ou pulmonaire pédiatrique sont les ultimes recours chez l'enfant ayant une défaillance cardiaque et/ou respiratoire terminale avec échec des traitements conventionnels et risque vital engagé à court terme. Actuellement, l'assistance circulatoire est utilisée en attente de récupération ou de transplantation mais pas en stratégie à long terme. Le Berlin Heart Excor est le système d'assistance ventriculaire pneumatique externe de longue durée actuellement disponible du nouveau-né jusqu'à l'âge adulte. Le pronostic à long terme après transplantation cardiaque et/ou pulmonaire pédiatrique est conditionné par la survenue d'une défaillance du greffon, par la maladie coronaire du greffon cardiaque, par les infections virales et la bronchiolite oblitérante du greffon pulmonaire, dont les incidences augmentent avec le temps. La pénurie de greffons et le risque de rejet aigu de greffon par défaut de compliance au traitement immunosuppresseur imposent un choix par les équipes spécialisées des candidats à la greffe en fonction de critères psychosociaux et biologiques. Les prochains développements attendus concernent surtout les assistances ventriculaires de longue durée avec des systèmes permettant d'envisager une plus grande autonomie et un retour à domicile de l'enfant.

## Key points

### Extracorporeal life support and heart-lung transplant in children

*Extracorporeal life support and heart and/or lung transplant are the last resort in children with end-stage cardiac and/or pulmonary failure and short-term life threaten. Currently, circulatory support is used as a bridge to recovery or as a bridge to transplant but not as a destination therapy. The Excor Berlin Heart is the long-lasting external pneumatic ventricular assist system that is currently available from infancy to adulthood. Long-term prognosis after pediatric cardiac and/or pulmonary transplant is conditioned by the occurrence of graft failure, coronary disease of the cardiac graft, viral infections and bronchiolitis obliterans of the pulmonary graft, the incidence of which increase with time. The scarcity of grafts and the risk of acute rejection due to lack of compliance with immunosuppressive treatment require the transplant specialized teams to choose the best candidates according to psychosocial and biological criteria. The next expected developments concern mainly long-term ventricular assistance with systems that allow for greater autonomy and a return to the child's home.*

## Introduction

L'assistance circulatoire et la transplantation cardiaque et/ou pulmonaire pédiatrique sont les ultimes recours chez l'enfant ayant une défaillance cardiaque et/ou respiratoire terminale avec échec de tout traitement conventionnel et risque vital engagé à court terme. [1,2] L'objectif de cette mise au point est de décrire les particularités de la prise en charge et les résultats actuels. Les aspects éthiques seront abordés ainsi que les perspectives de développement.

### Historique de l'assistance cardiorespiratoire extracorporelle et de la suppléance d'organes thoraciques

La première chirurgie cardiaque sous circulation extracorporelle (CEC) a été réalisée en 1953 grâce aux résultats des recherches menées par Gibbon et débutées en 1931. En 1972, un jeune garçon ayant une transposition des gros vaisseaux en choc cardiogénique après switch artériel a été le premier enfant survivant après assistance circulatoire avec oxygénation par membrane extracorporelle (ECMO, acronyme anglais de Extracorporeal Membrane Oxygenation) pendant 36 h. En 1974, Bartlett et son équipe rapportèrent le premier cas d'un nouveau-né ayant un syndrome de persistance de la circulation fœtale dû à une inhalation méconiale, d'évolution favorable après une semaine d'ECMO [3]. Le recours à l'ECMO veino-veineuse principalement s'est progressivement développé, d'abord chez les nouveau-nés et les enfants ayant une détresse respiratoire aiguë [4]. Les indications ont ensuite été élargies à la défaillance circulatoire et aux arrêts cardiaques réfractaires, par ECMO veino-artérielle. Afin d'améliorer les résultats, un

ARTICLE IN PRESS

consortium international a été créé dans les années 1990 (Extracorporeal Life Support Organization). Environ 60 000 enfants ont été inclus à ce jour dans le registre avec un taux de survie global en sortie d'hospitalisation de 61 % [5]. L'ECMO est un outil d'assistance de courte durée (2 à 3 semaines) permettant d'attendre la récupération ou d'envisager un traitement de suppléance de longue durée (transplantation ou assistance circulatoire mécanique de longue durée). Plusieurs dispositifs d'assistance circulatoire mécanique de plus longue durée ont été conçus. La première implantation d'un système d'assistance ventriculaire a été réalisée en 1966, 1 an avant la première transplantation cardiaque. En particulier, le système Berlin Heart est le premier à avoir été conçu et adapté pour l'enfant. En 1990, un jeune garçon de 8 ans a eu la première implantation en attente de transplantation cardiaque [6].

### Historique de la transplantation d'organes thoraciques

Les premières transplantations pulmonaire et cardiaque ont respectivement été réalisées chez l'adulte en 1963 par Hardy à l'université du Mississipi et en 1967 par Barnard en Afrique du Sud. Kantrowitz réalisa 3 jours après Barnard, la première transplantation cardiaque pédiatrique (TCP) chez un enfant de 18 mois ayant une atrésie tricuspide et Cooley, la première transplantation cardiopulmonaire pédiatrique (TCPP) en 1968 chez un nourrisson de 2 mois. Les 2 enfants ne survécurent que 6 et 14 heures. Les progrès considérables dans l'approche chirurgicale, dans la préservation du greffon et surtout dans le contrôle immunologique avec introduction de la ciclosporine en 1983, ont permis par la suite une nette amélioration des résultats de la transplantation d'organes thoraciques. En 1986 a été réalisé le premier succès de TCPP par Yacoub chez une patiente de 14 ans ayant une hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) idiopathique. La patiente était toujours en vie 21 ans plus tard. En 1987, Cooper et l'équipe de Toronto réalisèrent le premier succès de transplantation pulmonaire pédiatrique (TPP) chez un enfant de 16 ans ayant une fibrose pulmonaire. Plus de 10 000 TCP ont été rapportées dans le registre de l'International Society of Heart and Lung Transplantation. Chaque année, 400 à 500 TCP sont réalisées dans le monde. La TPP demeure une procédure plus rare avec plus de 2000 greffes pulmonaires et près de 700 greffes cœur–poumons recensées entre 1986 et 2013 [7].

### État des lieux de la transplantation d'organes thoraciques en France

Selon les données de l'Agence de biomédecine, environ 25 TCP sont recensées en France chaque année. Entre 10 et 15 TPP sont réalisées par an en France. La TCPP est exceptionnelle, en particulier en raison de la pénurie de greffons. De 2006 à 2015, 16 TCPP ont été réalisées, essentiellement chez des adolescents ayant une HTAP idiopathique. Du fait du faible volume d'actes réalisés et du haut niveau d'expertise et d'expérience requis pour la qualité des résultats, seulement 6 centres ont l'autorisation de TCP et de TPP en France et 4 ont l'autorisation de TCPP (*figure 1*).

## Assistance circulatoire chez l'enfant

### Assistance circulatoire de courte durée

#### *ECMO veino-artérielle*

##### Indications

L'ECMO veino-artérielle est la technique d'assistance circulatoire la plus utilisée en pédiatrie. Elle est envisagée pour pallier à une défaillance circulatoire réfractaire. Les étiologies sont multiples : choc cardiogénique réfractaire, évolution d'une myocardiopathie aiguë ou chronique, HTAP, rejet de greffe cardiaque mais aussi plus rarement intoxication médicamenteuse cardiotoxique, arrêt cardiaque réfractaire, choc septique. En périopératoire de chirurgie cardiaque pédiatrique, une ECMO est envisagée en cas d'échec de sevrage de la CEC.

L'ECMO ne peut se concevoir que dans un projet de soins global incluant l'adhésion des parents. Ainsi, une pathologie associée non curable (trisomie 18, pathologie maligne avancée, par exemple), la prématurité avant 34 semaines d'aménorrhée, un poids inférieur à 2 kg, un pronostic neurologique sombre et une défaillance multiviscérale demeurent des contre-indications [8].

Il est recommandé de proposer l'ECMO le plus tôt possible dans la prise en charge, dès l'échappement au traitement médical optimal et avant que ne s'installe une défaillance multiviscérale. La mise en place d'une ECMO pédiatrique délocalisée est possible grâce au développement d'unité mobile d'assistance circulatoire pour des enfants dont l'état hémodynamique ne permet pas un transfert sécuritaire en l'absence d'assistance.

##### Aspects techniques

L'ECMO a bénéficié d'évolutions techniques permettant une meilleure biocompatibilité et une miniaturisation du matériel. Les canules et le circuit sont adaptés à la taille, au poids et à la pathologie du patient. Le diamètre de la lumière interne du circuit va conditionner le débit obtenu lors de la mise en route de l'ECMO.

L'ECMO est implantée par voie chirurgicale sur accès vasculaires périphériques en général, ou en central (c'est-à-dire, par sternotomie) en postopératoire de chirurgie cardiaque.

Deux sites de canulation sont privilégiés chez l'enfant : jugulo-carotidien pour les moins de 30 kg, ou fémoral [9]. La canulation artérielle fémorale justifie l'ajout d'une canule de reperfusion antérograde dans l'artère fémorale superficielle afin d'éviter une ischémie aiguë du membre. Cette précaution n'est pas nécessaire en cas de canulation carotidienne puisque l'hémisphère cérébral est reperfusé par le polygone de Willis. Les canules d'ECMO veino-artérielle sont parfois implantées par voie percutanée. Pour éviter la thrombose de la membrane

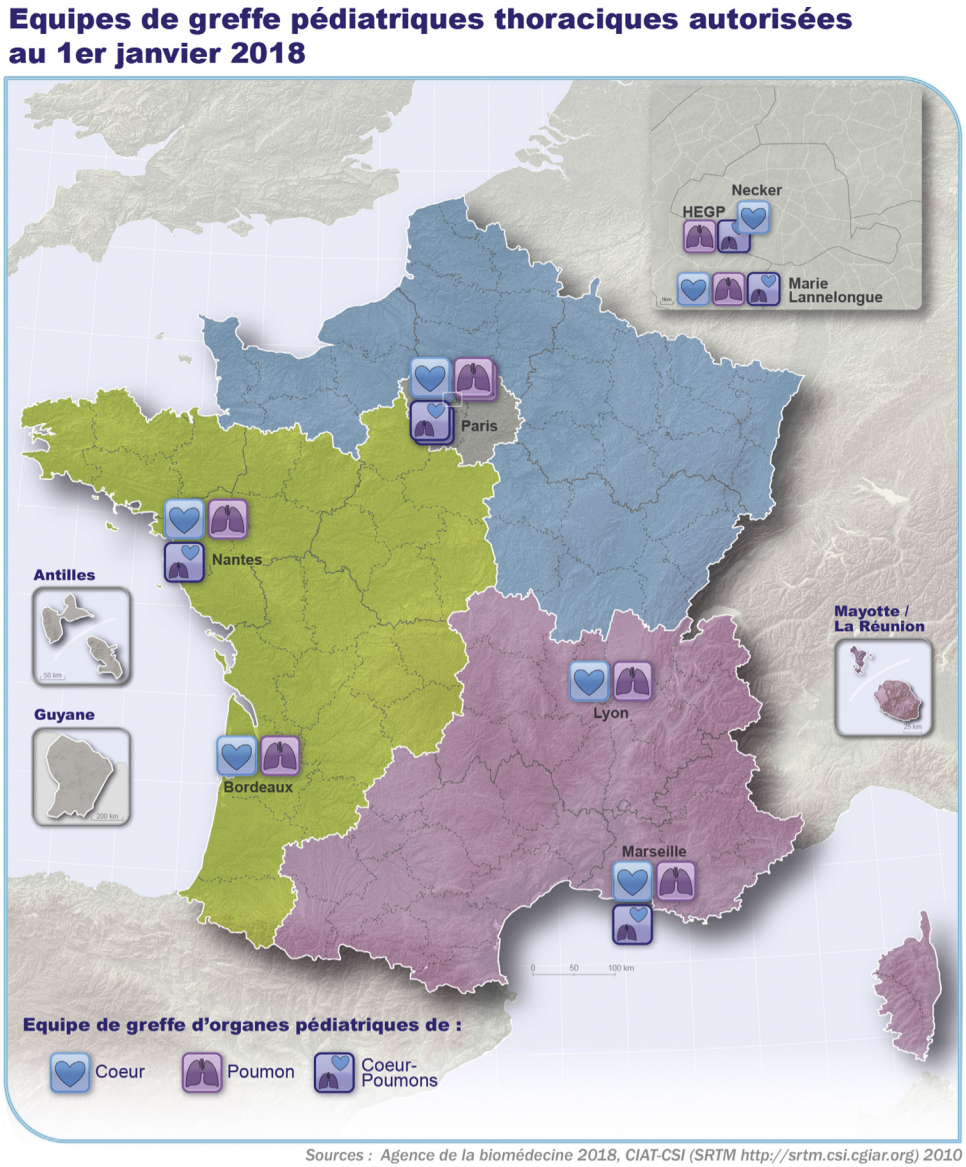


FIGURE 1
**Répartition territoriale des équipes pédiatriques de transplantation d'organes en France en 2017**

d'oxygénation, un traitement anticoagulant continu est nécessaire même si la plupart des circuits utilisés sont pré-héparinés.

**Résultats**

Les taux de survie varient de 30 % (Arrêt Cardio Respiratoire extra hospitalier) à 80 % (Myocardite aigue, intoxication médicamenteuse). Le taux de survie varie en fonction de l'âge, du poids mais surtout de l'indication, de la gravité clinique au moment de l'implantation et du délai d'implantation de l'ECMO après installation du choc cardiogénique [10].

La morbidité sous ECMO est importante. Les complications sont les thromboses de membrane d'oxygénateur, les ischémies aiguës de membre, les saignements au niveau du site de canulation, les œdèmes aigus pulmonaires nécessitant la mise en place d'une décharge gauche et les infections [11].

Le risque de complication neurologique aigu ou à distance est important. Il est rapporté environ 20 % d'accidents vasculaires cérébraux ischémique sous ECMO. Le risque de retard dans les acquisitions est préoccupant avec certains travaux suggérant qu'un enfant sur 2 a des anomalies du développement à distance [12].

***Autres dispositifs : Novalung®***

Un dispositif plus récent peut être utilisé en cas de défaillance mixte secondaire à de l'HTAP : le Novalung®. Il s'agit d'une

ARTICLE IN PRESS

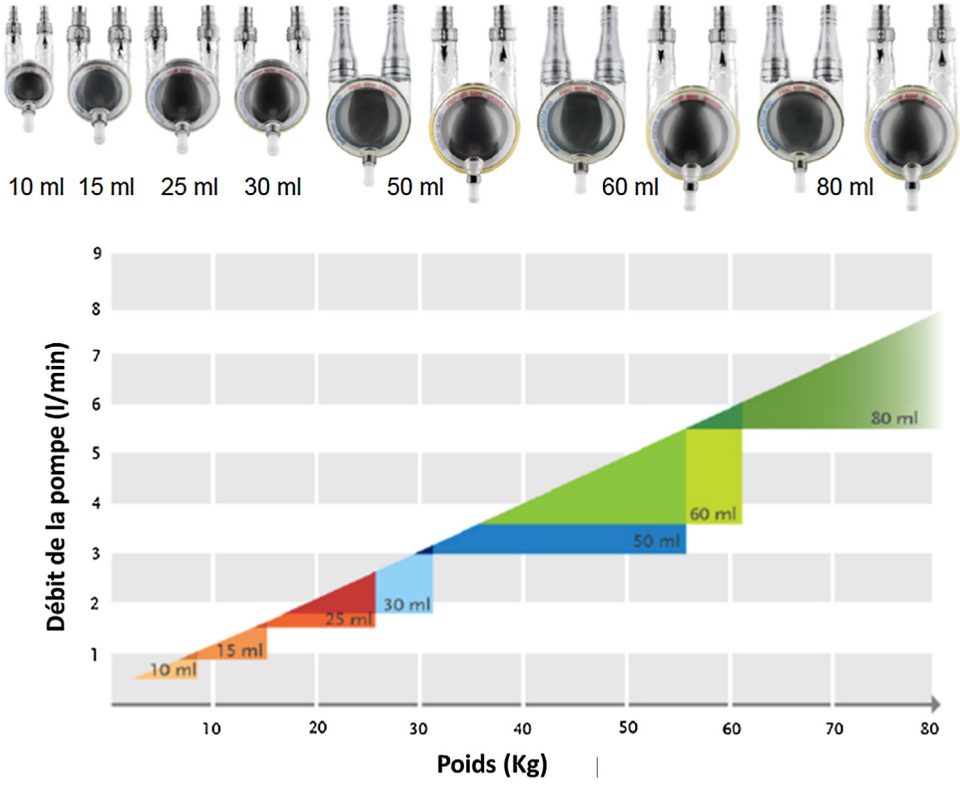


FIGURE 2
**Tailles et utilisations des ventricules pneumatiques Berlin Heart Excor**

membrane d'épuration et de decarboxylation par diffusion, mais utilisée sans pompe motrice en position artérioveineuse.
Ces différents dispositifs d'assistance transitoire réduisent considérablement l'autonomie locomotrice du patient. La mise en place d'une assistance de plus longue durée, comme le Berlin Heart Excor permet une réhabilitation plus précoce.

### Assistance circulatoire de longue durée

#### *Dispositif pulsatile Berlin Heart EXCOR©*

À ce jour, le Berlin Heart Excor est le seul système d'assistance ventriculaire pneumatique externe proposant plusieurs tailles de ventricules disponibles du nouveau-né jusqu'à l'âge adulte. Il s'agit d'un système uni- ou bi-ventriculaire d'assistance pulsatile pneumatique (*figure 2*). Le Berlin Heart peut être utilisé en assistance droite, gauche ou bi-ventriculaire (*figure 3*). Actuellement, chez l'enfant, l'assistance circulatoire n'est envisagée que transitoirement en attente de récupération ou de transplantation cardiaque.

## Transplantation d'organes thoraciques chez l'enfant

### Transplantation cardiaque pédiatrique

#### *Indications*

La TCP représente environ 14 % des transplantations cardiaques, selon les différents registres nord-américains et européens, et 5 % en France [13–16]. Les principales indications de TCP sont les myocardiopathies (60 %), les cardiopathies congénitales multi-opérées (35 %), les défaillances de greffons (5 %). Les indications de TCP ont évolué. Dans les années 90, environ 80 % des TCP étaient réalisées chez des patients ayant une cardiopathie congénitale contre 54 % en 2013. En France, les indications de TCP pour les nourrissons sont très limitées. Les TCP pour cardiopathies congénitales sont essentiellement liées à des cœurs univentriculaires et après défaillance d'une palliation chirurgicale. Les cardiomyopathies représentent la majorité des indications de TCP, en particulier chez les enfants de plus de 10 ans (myocardiopathies dilatées, 75 % ; myocardiopathies restrictives, 12 % ; myocardites, 8 % et myocardiopathies hypertrophiques [13]).

#### *Aspects techniques*

La TCP pédiatrique ne représente pas de difficulté technique particulière en l'absence d'anomalie anatomique (cardiomyopathies). En revanche, la grande variabilité anatomique liée aux différentes cardiopathies congénitales (ex. dextrocardie, anomalie des retours veineux, circulation de Fontan) et à leur prise en charge chirurgicale préalable imposent des techniques chirurgicales plus complexes. Ces cas particuliers nécessitent d'importantes précautions techniques et logistiques afin d'optimiser la longévité du greffon et du patient greffé.

Figure 3

**Configuration des ventricules artificiels gauche et droit Berlin Heart Excor**

### *Prise en charge anesthésique périopératoire de l'enfant pour chirurgie de transplantation d'organe intra-thoracique*

La stratégie globale de prise en charge anesthésique de l'enfant opéré de transplantation d'organe intra-thoracique est contrainte par de multiples objectifs. En particulier, il faut réduire au maximum sécuritaire le temps d'ischémie globale ce qui justifie anticipation et coordination de l'équipe médico-chirugicale. La gestion de la prophylaxie ou thérapie anti-infectieuse et des immunosuppresseurs en périopératoire doit être protocolisée. La coordination des assistances cardiaques et ventilatoires extracorporelles avant, pendant et après la CEC est nécessaire. La gestion de la coagulopathie préexistante et celle induite lors de la chirurgie, en particulier chez le multi-opéré doit être anticipée pour une stratégie transfusionnelle optimale.

#### *Résultats*

En France, la probabilité de survie du receveur pédiatrique après une greffe cardiaque réalisée entre 1993 et 2014 est de 77,8 % à un an, 65,5 % à 5 ans et 57,5 % à 10 ans [17,18]. Elle dépend de l'âge du receveur au moment de la transplantation mais aussi de l'étiologie. Le taux de mortalité est plus élevé chez les enfants plus jeunes et notamment ceux de moins d'un an dans la première année, mais avec une meilleure survie à long terme (*figure 2*). La première cause de décès en post-transplantation est la défaillance primaire du greffon et représente 21 % à 40 % des causes de décès. Les enfants âgés de moins d'un an ont la meilleure survie avec une médiane à 22,3 ans contre 13,1 ans chez les adolescents de 11 à 17 ans. Après la première année post-transplantation, la médiane de survie tous âges confondus est supérieure à 15 ans. La survie est moins bonne chez les enfants ayant une cardiopathie congénitale, une retransplantation ou ayant eu une assistance mécanique avant transplantation. Le pronostic à long terme est conditionné par la survenue d'une défaillance du greffon puis par l'apparition de la maladie coronaire du greffon dont l'incidence augmente avec le temps. Le rejet aigu est parfois observé durant l'évolution, lié en particulier à un défaut de compliance au traitement immunosuppresseur à l'adolescence [19].

## Transplantation pulmonaire et cardiopulmonaire pédiatrique

#### *Indications*

Les principales indications de TPP chez l'enfant sont la mucoviscidose (70 %), l'HTAP idiopathique (10 % ; première cause de TPP pour les enfants âgés de 1 à 5 ans), les pneumopathies infiltrantes diffuses de l'enfant et la retransplantation pour dysfonction chronique du greffon. La transplantation pulmonaire est nettement plus rare chez l'enfant que chez l'adulte. Elle a été réalisée pour des enfants de tous âges, néanmoins en majorité chez des enfants de plus de 11 ans. Le faible nombre de TPP réalisé est en rapport avec une amélioration des prises en charge des deux indications principales (mucoviscidose et HTAP). Du fait de la pénurie des greffons cœur-poumons, les TCPP sont de nos jours exceptionnelles. La transplantation pulmonaire est toujours privilégiée. En 2015 seules 2 TCPP ont été réalisées en France chez des patients receveurs de moins de 18 ans ayant une cardiopathie congénitale compliquée d'HTAP.

#### *Résultats*

La survie après TPP s'est améliorée depuis les années 2000 avec une médiane de survie de 5,8 ans. Les principales complications post-transplantation sont la dysfonction primaire du greffon, les infections du greffon, les infections virales notamment à CMV, la dysfonction chronique du greffon (bronchiolite oblitérante principalement) et les complications induites par les traitements immunosuppresseurs.

ARTICLE IN PRESS

***Particularités***

Les contraintes chirurgicales de la TPP sont liées à la petite taille du receveur avec difficulté de trouver des greffons de taille adaptée. Des réductions de volume du greffon sont parfois nécessaires avec réalisation de greffes lobaires chez l'adolescent. Les anastomoses bronchiques peuvent être complexes.

## Aspects éthiques

La transplantation d'organe thoracique chez un enfant a des conséquences physiques et psychiques plus prononcées que chez l'adulte. La famille a un rôle majeur et va devoir s'adapter aux contraintes : observance absolue dans la prise des médicaments immunosuppresseurs et respect des contrôles systématiques. Il est nécessaire de prendre en compte le contexte psychosocial, ce qui pose plusieurs questions éthiques.

### Existe-t-il un âge minimal pour la transplantation cardiaque ?

À la fin des années 1980, Bailey à Loma Linda s'est fait l'avocat de la transplantation cardiaque chez le nouveau-né atteint de malformations congénitales inopérables à l'époque, en particulier l'hypoplasie du cœur gauche. Cette indication reposait sur la conviction qu'il existait une fenêtre immunitaire chez le nouveau-né le protégeant du rejet à court et à long terme. Mais, il a depuis été démontré que le rejet aigu et chronique est observé à tout âge.

Actuellement, aux États-Unis, la transplantation est toujours largement pratiquée chez les nouveau-nés et les nourrissons, bien qu'elle ne soit plus recommandée en première intention pour les cardiopathies congénitales complexes [1,2]. En France en revanche, la greffe cardiaque est pratiquement abandonnée chez les enfants de moins d'un an pour plusieurs raisons :

- les donneurs potentiels à cet âge sont rares et le taux de décès sur la liste d'attente élevé ;
- de nouvelles techniques chirurgicales ont augmenté la survie permettant de repousser l'indication de greffe ;
- étant donné le retentissement psychologique et dans la vie quotidienne, la greffe est souvent vécue comme un fardeau par la famille ;
- la greffe est à considérer comme une thérapie palliative, étant donnée la relative faible durée de vie du greffon.

Pourtant, malgré une mortalité plus importante la première année comparée aux enfants plus grands et aux adultes, la survie à long terme après TCP des enfants de moins d'un an est meilleure [18].

### La greffe peut-elle être proposée à tous les enfants ?

Cette question est sous-tendue par l'importance pour la survie à long terme de l'observance du traitement immunosuppresseur. L'arrêt ou l'oubli répété des médicaments conduit inéluctablement au rejet avec le risque de perte du greffon. La prise des médicaments à horaires irréguliers diminue la longévité du greffon [15].

Comme chez l'adulte, en raison de la pénurie de greffons, la transplantation est réservée aux enfants qui en tireront un bénéfice maximum. Le degré prévisible de compliance au traitement est évalué avant l'inscription sur la liste. Cela peut conduire à contre-indiquer la greffe chez certains enfants. Actuellement, il y a environ 2 receveurs potentiels pour un greffon disponible. Le choix de l'éligibilité à un projet de TCP ou TPP est dicté par des éléments objectifs et non émotionnels.

***Déficience mentale et syndromes***

La transplantation est réservée à un patient en capacité de comprendre parfaitement le projet thérapeutique, et donc d'en être l'acteur principal, afin d'optimiser la compliance au traitement immunosuppresseur. Les patients ayant un retard mental important (QI < 50), et certains syndromes tels que la trisomie 21, ne sont généralement pas candidats à la transplantation. Néanmoins, les critères de retard mental ne sont pas consensuels. Le retard n'est pas toujours détectable avant la greffe, en particulier dans les cardiopathies congénitales. Certaines études n'ont pas observé de différence dans la survie à 3 ans et le taux de rejet chez ces patients [20].

***Déficiences physiques***

Les maladies neuro-dégénératives (Friedreich, Duchenne) ou certaines maladies mitochondriales, ainsi que des séquelles graves d'accident vasculaire cérébral, sont considérées comme des contre-indications à la greffe.

***Facteurs socio-économiques et entourage familial***

Les enfants dont le soutien familial est insuffisant ont un pronostic moins bon après la greffe [21]. L'évaluation familiale, psychologique et sociale lors du bilan pré-greffe est déterminante. La compliance dépend uniquement des parents chez le très jeune enfant. L'adolescence est un facteur de risque de mauvaise observance [19]. La précarité, l'absence de famille proche, les difficultés linguistiques rencontrées chez les enfants placés ou migrants, rendent souvent illusoire un projet de greffe.

### Quel est l'impact des techniques d'assistance circulatoire ?

Le fait d'être relié à une machine dont dépend la survie est aussi difficile à accepter que la transplantation et soulève les mêmes problèmes éthiques, en particulier si une assistance ventriculaire de longue durée est envisagée dans les cas de contre-indication à la greffe [22]. À l'heure actuelle, l'assistance mécanique chez l'enfant n'est envisagée que si un projet de transplantation cardiaque et/ou pulmonaire est possible.

### La retransplantation est-elle toujours possible ?

Même si certains enfants transplantés atteignent maintenant 30 ans de suivi après greffe, la nécessité d'une retransplantation cardiaque à plus ou moins longue échéance est inéluctable. Une

transplantation rénale sera associée en cas d'insuffisance rénale sévère due aux anticalcineurines. La survie après retransplantation est néanmoins inférieure, liée à une surmortalité précoce la première année (environ 30 % à un an). L'aspect éthique est d'autant plus délicat, lorsque la défaillance du greffon est liée à un défaut d'observance.

### Quelle est la qualité de vie après une transplantation ?

La dimension physique de la qualité de vie (QdV) étant corrélée à l'aptitude aérobie, la QdV des enfants ayant une cardiopathie est essentiellement altérée dans les formes les plus sévères [23,24]. La dimension physique de la QdV s'améliore considérablement après transplantation. Sur une cohorte de 1633 enfants, 64 % sont normalement actifs 1 an après la transplantation cardiaque [25]. Les enfants ayant une assistance circulatoire en attente de transplantation ont une QdV altérée mais comparable aux enfants greffés d'emblée. Après transplantation cardiaque et/ou pulmonaire chez l'enfant, la dimension psycho-émotionnelle de la QdV peut demeurer altérée avec troubles anxieux, dépressifs ou du comportement [26]. Les adultes ayant été transplantés dans l'enfance semblent rapporter des niveaux de QdV satisfaisants.

## Perspectives en assistance circulatoire de longue durée et en transplantations d'organes thoraciques chez l'enfant

Essayer de prédire l'avenir des thérapeutiques qui seront proposées aux enfants atteints d'une défaillance terminale de leur (s) organe(s) thoracique(s) inclut de tenter de déterminer qui, du *mécanique* ou du *biologique*, aura les meilleurs résultats. Plus l'organe ou le tissu est simple, plus l'aide mécanique, industriellement conçue, s'est développée rapidement et s'est positionnée au premier plan, comme pour les prothèses de hanche par exemple. Mais, il y a beaucoup plus de greffes cardiaques que d'implantation de cœur artificiel total. Dès que nous serons capables de fabriquer et d'implanter des cœurs et/ou des poumons industriellement construits, fiables et efficaces, le « mécanique » sera probablement la stratégie de choix.

Remplacer des poumons normaux par une interface d'échange gazeux, idéalement suffisamment compacte pour être implantée à l'intérieur du corps restera probablement un rêve pour encore bien longtemps. Les dispositifs les plus aboutis de nos jours (IVOX) [27]) ne peuvent assurer, et seulement pour une courte durée, qu'une partie des besoins en hématose. Le développement de poumons artificiels « complets » est en cours mais extrêmement complexe [28].

En ce qui concerne la transplantation d'organes, les espoirs que nous avions il y a encore 10 à 15 ans dans les xénogreffes ont été tempérés par d'innombrables difficultés en particulier pour la compatibilité tissulaire et la sécurité sanitaire [29]. Les rétrovirus porcins intégrés dans le génome ont une évolution peu prévisible dans une autre espèce. Les progrès en immunosuppression permettront d'augmenter la survie des greffons. Les évolutions sociétales et techniques permettront de transplanter plus d'organes pour un nombre de donneurs potentiels identique ou plus faible.

Les développements attendus prochainement concernent de ce fait principalement les assistances circulatoires de longue durée. Après les premiers succès des assistances lourdes, les programmes expérimentaux foisonnaient. Du fait des difficultés économiques actuelles, les seuls programmes toujours actifs sont le HeartMate, le Jarvik 2000 et le Heartware pour les assistances à flux continu et le Syncardia pour le cœur artificiel total pulsatile. La totalité des programmes ayant abouti de nos jours au stade clinique concerne des dispositifs avec une source d'énergie externe (et une transmission par fil transcutané) et des patients de gabarit adulte. Seul l'Excor Berlin Heart a été développé pour les enfants. Le programme Carmat de cœur artificiel total ne concerne pas les enfants en raison de son encombrement.

Pour les enfants, aux États-Unis a été mis en place en 2002 un financement public, le Pediatric Circulatory Support Program, par le National Heart Lung and Blood Institute. Les programmes supportés ont été multiples mais avec beaucoup de retard, seul le Jarvik pédiatrique de la taille 15 mm pour les enfants est arrivé au stade clinique. Il est annoncé un programme d'implantation multicentrique aux États Unis et en Europe dans un avenir très proche. En parallèle, des artifices techniques et des améliorations apportées aux systèmes adultes (et notamment Heartware et Heartmate) ont permis des implantations chez des enfants, en général d'au moins 5 à 6 ans avec des gabarits relativement faibles [30]. Cependant tous ces dispositifs restent limités par un taux non négligeables de complications, au premier rang desquelles les infections de câble d'alimentation et les thromboses de pompe. Enfin, la qualité de vie et le bénéfice psychosocial des assistances mécaniques au long cours sont actuellement inférieurs à ceux de la transplantation cardiaque. Les progrès sont beaucoup moins rapides que prévu mais d'ici quelques mois des programmes d'implantation d'assistance circulatoire à des enfants et des adolescents, avec une source d'énergie et un contrôleur externes sont possibles. Ces assistances permettront un retour à domicile et une reprise de la scolarité. L'environnement familial, médical et paramédical doit être préparé et adapté en conséquence. Ces espoirs ne concerneront pour l'instant que les enfants de plus de 5 à 7 ans et les adolescents. Le problème de l'accès aux greffons et du devenir après transplantation des nourrissons et des enfants de moins de 5 ans demeure donc entier.

ARTICLE IN PRESS

## Références


[1] Le Bret E. Pediatric cardiac transplantation – surgical aspects. Mem Acad Natl Chir 2015;14(4):038–44.

[2] Gust L, Mercier O, Fabre D, Mussot S, Le Pavec J, Feuillet S, et al. Pediatric lung transplantation: review of the literature. Mem Acad Natl Chir 2015;14(4):032–7.

[3] Bartlett RH. John H Gibbon Jr lecture. Extracorporeal life support: Gibbon fulfilled. J Am Coll Surg 2014;218(3):317–27. http://dx.doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2013.12.002.

[4] O'Rourke PP, Crone RK, Vacanti JP, Ware JH, Lillehei CW, Parad RB, et al. Extracorporeal membrane oxygenation and conventional medical therapy in neonates with persistent pulmonary hypertension of the newborn: a prospective randomized study. Pediatrics 1989;84(6):957–63.

[5] Barbaro RP, Paden ML, Guner YS, Raman L, Ryerson LM, Alexander P, et al. Pediatric extracorporeal life support organization registry international report 2016. ASAIO J 2017;63(4):456–63. http://dx.doi.org/10.1097/MAT.0000000000000603.

[6] Warnecke H, Berdjis F, Hennig E, Lange P, Schmitt D, Hummel M, et al. Mechanical left ventricular support as a bridge to cardiac transplantation in childhood. Eur J Cardiothorac Surg 1991;5(6):330–3.

[7] Goldfarb SB, Benden C, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Dipchand AI, Levvey BJ, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: eighteenth official pediatric lung and heart-lung transplantation report – 2015; focus theme: early graft failure. J Heart Lung Transplant 2015;34(10):1255–63. http://dx.doi.org/10.1016/j.healun.2015.08.005.

[8] Megarbane B, Deye N, Aout M, Malissin I, Resiere D, Haouache H, et al. Usefulness of routine laboratory parameters in the decision to treat refractory cardiac arrest with extracorporeal life support. Resuscitation 2011;82(9):1154–61. http://dx.doi.org/10.1016/j.resuscitation.2011.05.007.

[9] Hsu KH, Chi NH, Yu HY, Wang CH, Huang SC, Wang SS, et al. Extracorporeal membranous oxygenation support for acute fulminant myocarditis: analysis of a single center's experience. Eur J Cardiothorac Surg 2011;40(3):682–8. http://dx.doi.org/10.1016/j.ejcts.2010.12.050.

[10] Chen YS, Lin JW, Yu HY, Ko WJ, Jerng JS, Chang WT, et al. Cardiopulmonary resuscitation with assisted extracorporeal life-support versus conventional cardiopulmonary resuscitation in adults with in-hospital cardiac arrest: an observational study and propensity analysis. Lancet 2008;372(9638):554–61. http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60958-7.

[11] Goldstein DJ, Beauford RB. Left ventricular assist devices and bleeding: adding insult to injury. Ann Thorac Surg 2003;75(6 Suppl.):S42–7.

[12] Lequier L, Joffe AR, Robertson CM, Dinu IA, Wongswadiwat Y, Anton NR, et al. Two-year survival, mental, and motor outcomes after cardiac extracorporeal life support at less than five years of age. J Thorac Cardiovasc Surg 2008;136(4). http://dx.doi.org/10.1016/j.jtcvs.2008.02.009 [983e973–6].

[13] Voeller RK, Epstein DJ, Guthrie TJ, Gandhi SK, Canter CE, Huddleston CB. Trends in the indications and survival in pediatric heart transplants: a 24-year single-center experience in 307 patients. Ann Thorac Surg 2012;94(3):807–15. http://dx.doi.org/10.1016/j.athoracsur.2012.02.052 [discussion 815–806].

[14] Fricker FJ, Addonizio L, Bernstein D, Boucek M, Boucek R, Canter C, et al. Heart transplantation in children: indications. Report of the Ad Hoc Subcommittee of the Pediatric Committee of the American Society of Transplantation (AST). Pediatr Transplant 1999;3(4):333–42.

[15] Canter CE, Shaddy RE, Bernstein D, Hsu DT, Chrisant MR, Kirklin JK, et al. Indications for heart transplantation in pediatric heart disease: a scientific statement from the American Heart Association Council on Cardiovascular Disease in the Young; the Councils on Clinical Cardiology, Cardiovascular Nursing, and Cardiovascular Surgery and Anesthesia; and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. Circulation 2007;115(5):658–76. http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.180449.

[16] Dipchand AI, Rossano JW, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Benden C, Goldfarb S, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Eighteenth Official Pediatric Heart Transplantation Report – 2015; focus theme: early graft failure. J Heart Lung Transplant 2015;34(10):1233–43. http://dx.doi.org/10.1016/j.healun.2015.08.002.

[17] Rossano JW, Dipchand AI, Edwards LB, Goldfarb S, Kucheryavaya AY, Levvey Rn BJ, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: nineteenth pediatric heart transplantation report – 2016; focus theme: primary diagnostic indications for transplant. J Heart Lung Transplant 2016;35(10):1185–95. http://dx.doi.org/10.1016/j.healun.2016.08.018.

[18] Rossano JW, Cherikh WS, Chambers DC, Goldfarb S, Khush K, Kucheryavaya AY, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twentieth pediatric heart transplantation report – 2017; focus theme: allograft ischemic time. J Heart Lung Transplant 2017;36(10):1060–9. http://dx.doi.org/10.1016/j.healun.2017.07.018.

[19] Oliva M, Singh TP, Gauvreau K, Vanderpluym CJ, Bastardi HJ, Almond CS. Impact of medication non-adherence on survival after pediatric heart transplantation in the USA. J Heart Lung Transplant 2013;32(9):881–8. http://dx.doi.org/10.1016/j.healun.2013.03.008.

[20] Goel AN, Iyengar A, Schowengerdt K, Fiore AC, Huddleston CB. Heart transplantation in children with intellectual disability: an analysis of the UNOS database. Pediatr Transplant 2017;21(2). http://dx.doi.org/10.1111/petr.12858.

[21] Fredericks EM, Lopez MJ, Magee JC, Shieck V, Opipari-Arrigan L. Psychological functioning, nonadherence and health outcomes after pediatric liver transplantation. Am J Transplant 2007;7(8):1974–83. http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-6143.2007.01878.x.

[22] Char DS, Lee SS, Ikoku AA, Rosenthal D, Magnus D. Can destination therapy be implemented in children with heart failure? A study of provider perceptions. Pediatr Transplant 2016;20(6):819–24. http://dx.doi.org/10.1111/petr.12747.

[23] Amedro P, Dorka R, Moniotte S, Guillaumont S, Fraisse A, Kreitmann B, et al. Quality of life of children with congenital heart diseases: a multicenter controlled cross-sectional study. Pediatr Cardiol 2015;36(8):1588–601. http://dx.doi.org/10.1007/s00246-015-1201-x.

[24] Amedro P, Picot MC, Moniotte S, Dorka R, Bertet H, Guillaumont S, et al. Correlation between cardio-pulmonary exercise test variables and health-related quality of life among children with congenital heart diseases. Int J Cardiol 2016;203:1052–60. http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.11.028.

[25] Peng DM, Zhang Y, Rosenthal DN, Palmon M, Chen S, Kaufman BD, et al. Impact of heart transplantation on the functional status of us children with end-stage heart failure. Circulation 2017;135(10):939–50. http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.016520.

[26] Kim JJ, Marks SD. Long-term outcomes of children after solid organ transplantation. Clinics (Sao Paulo) 2014;69(Suppl. 1):28–38.

[27] Gasche Y, Romand JA, Pretre R, Suter PM. IVOX in ARDS: respiratory effects and serious complications. Eur Respir J 1994;7(4):821–3.

[28] Qamar A, Bull JL. Transport and flow characteristics of an oscillating cylindrical fiber for total artificial lung application. Comput Methods Biomech Biomed Eng 2017;20(11):1195–211. http://dx.doi.org/10.1080/10255842.2017.0467.134.

[29] Denner J. Recent progress in xenotransplantation, with emphasis on virological safety. Ann Transplant 2016;21:717–27.

[30] Nandi D, Miller KD, Bober CM, Rosenthal TM, Montenegro LM, Rossano JW, et al. Systemic atrioventricular valve excision and ventricular assist devices in pediatric patients. Ann Thorac Surg 2018;105(1):170–4. http://dx.doi.org/10.1016/j.athoracsur.2017.05.038.


ARTICLE IN PRESS