

# **La transplantation cardiaque en pédiatrie**

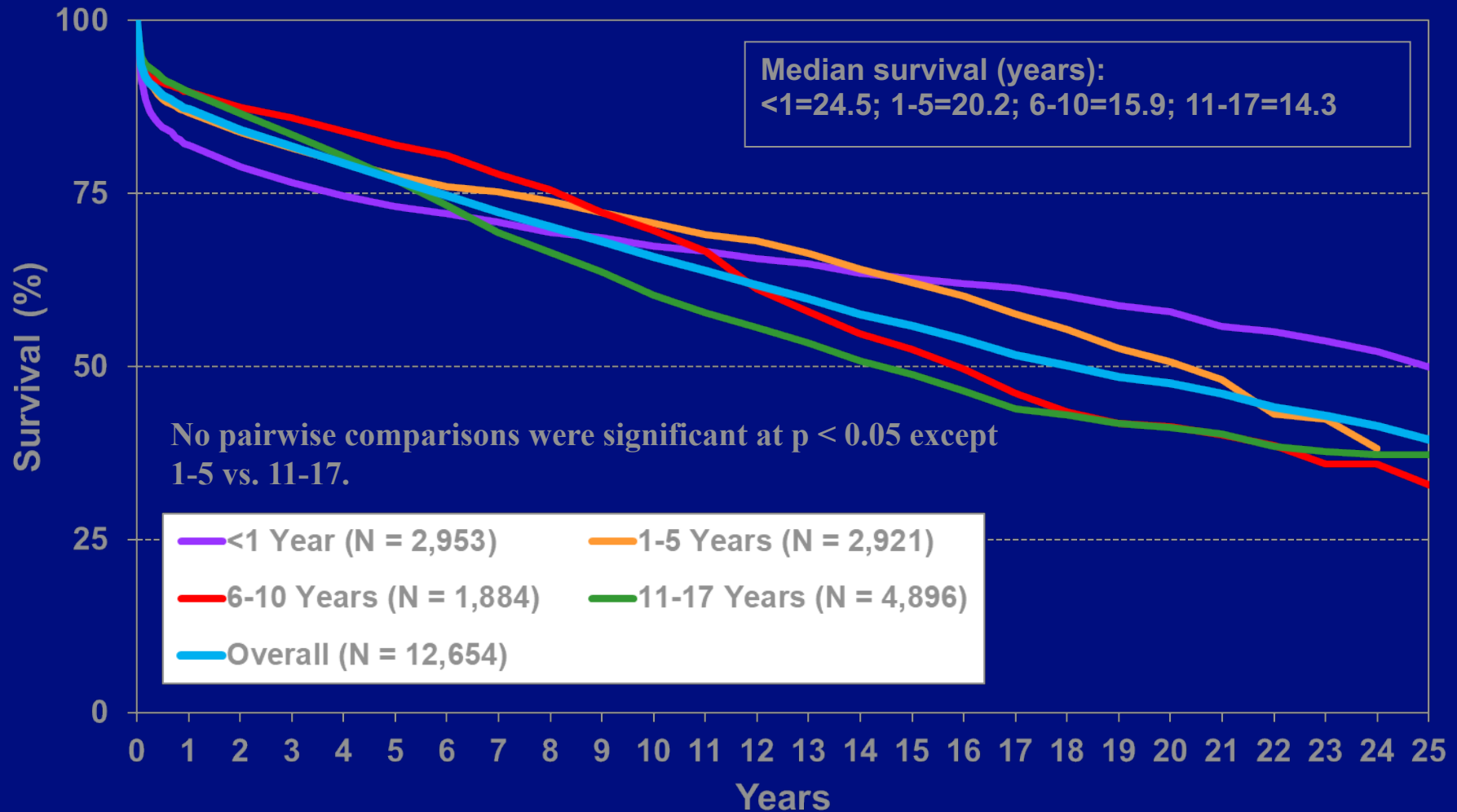
**Franck Iserin**

**Hôpital Necker, Paris**

# Pediatric Heart Transplants

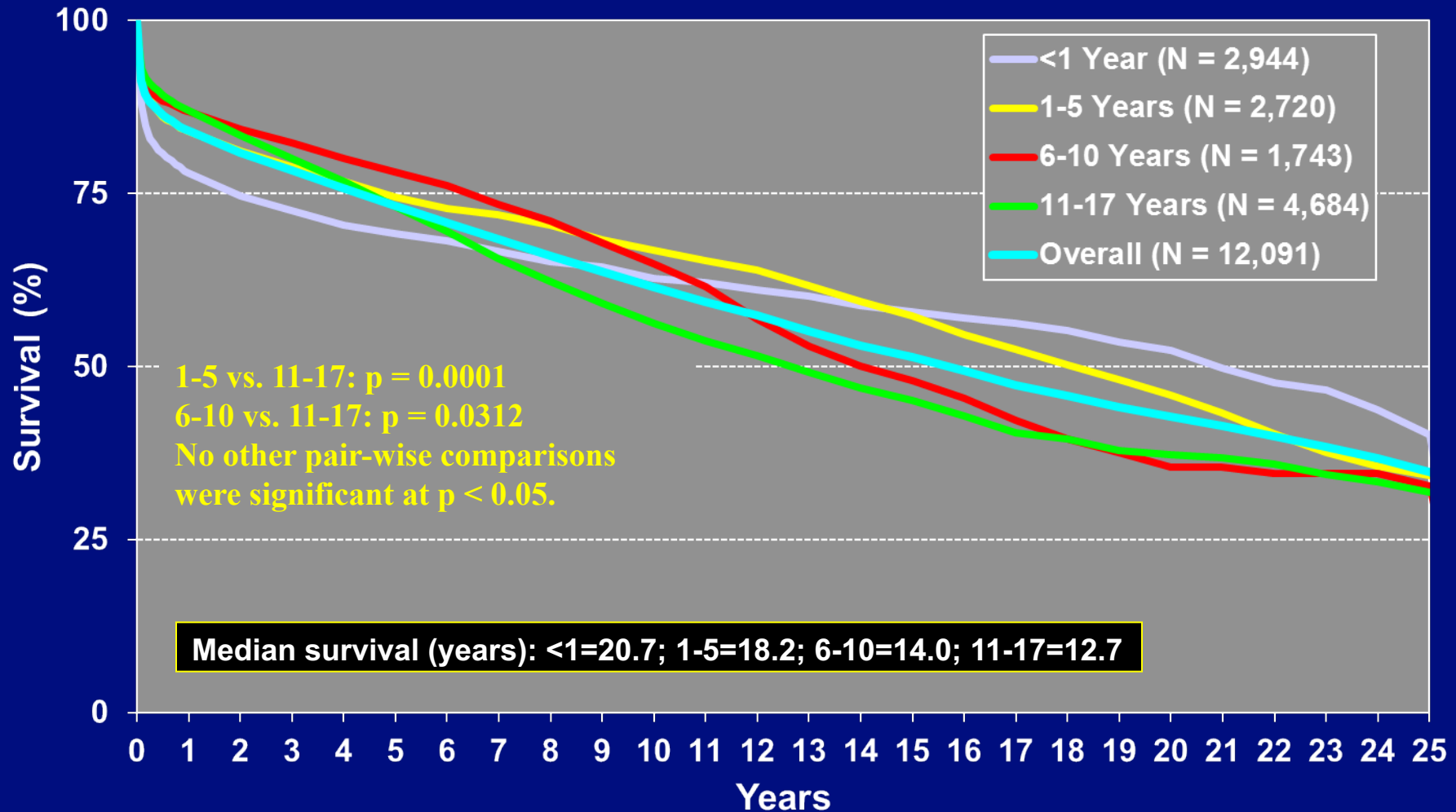
Kaplan-Meier Survival

(Transplants: January 1992 – June 2017)



# Pediatric Heart Transplants

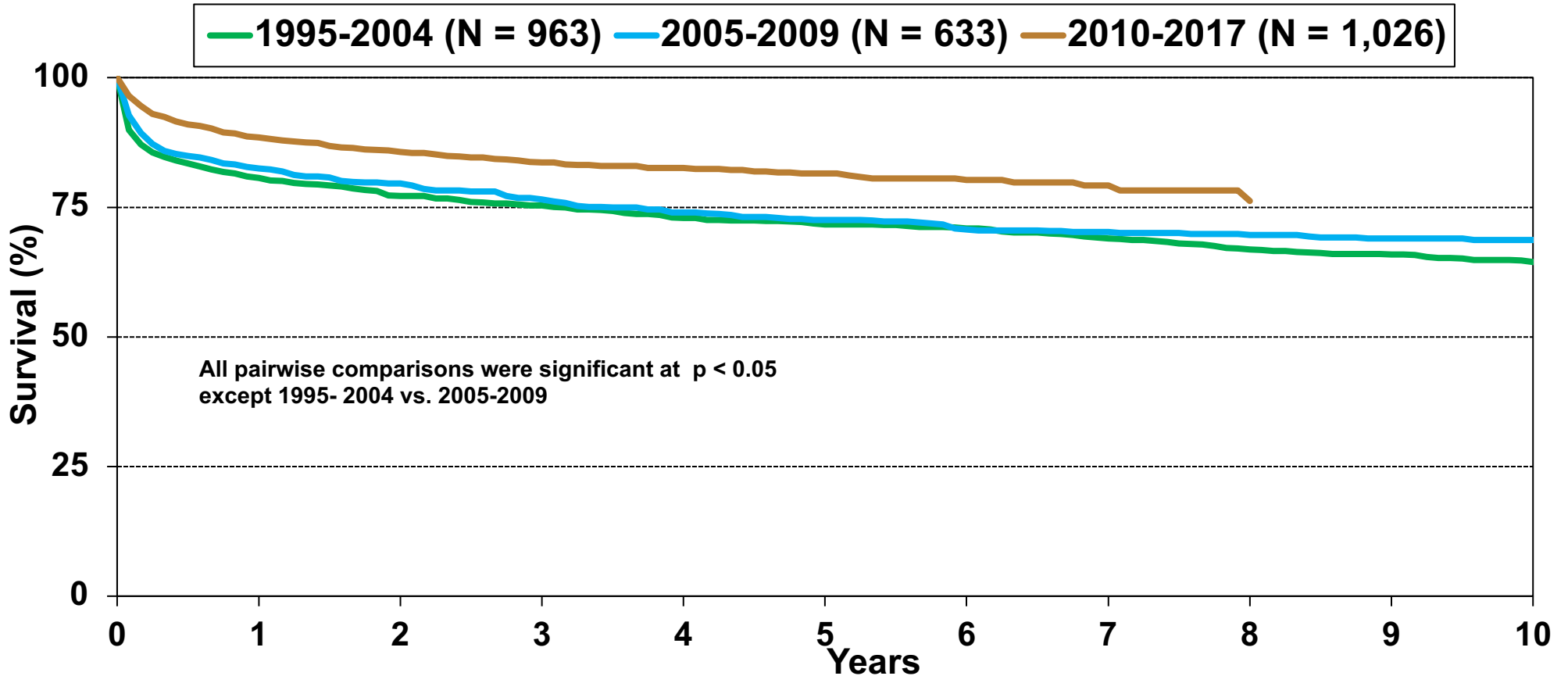
Kaplan-Meier Survival (Transplants: January 1982 – June 2014)



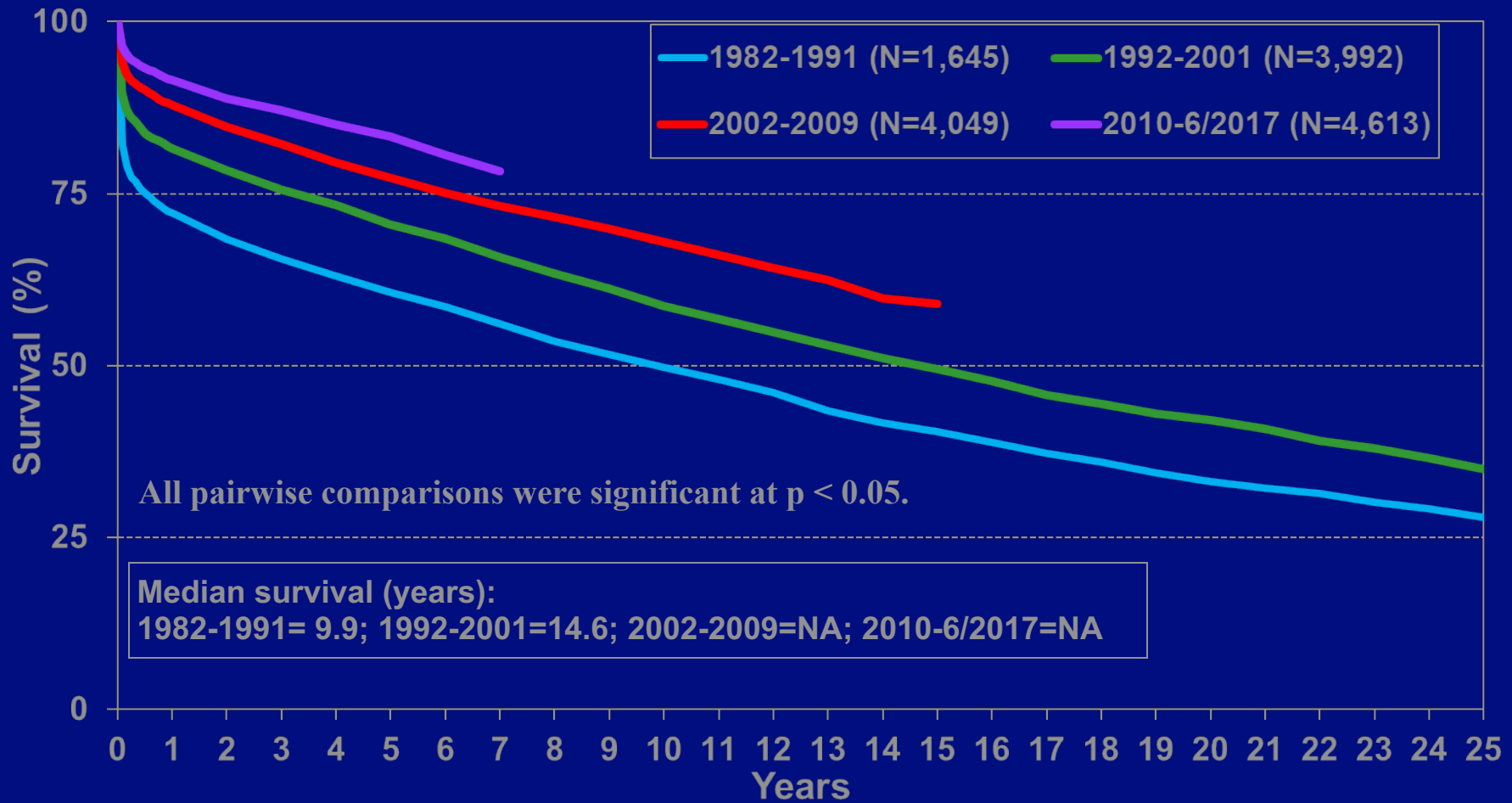
# Infant Heart Transplants (Age at Transplant <1 Year)

## Survival by Era

(Transplants: January 1995 – June 2017)



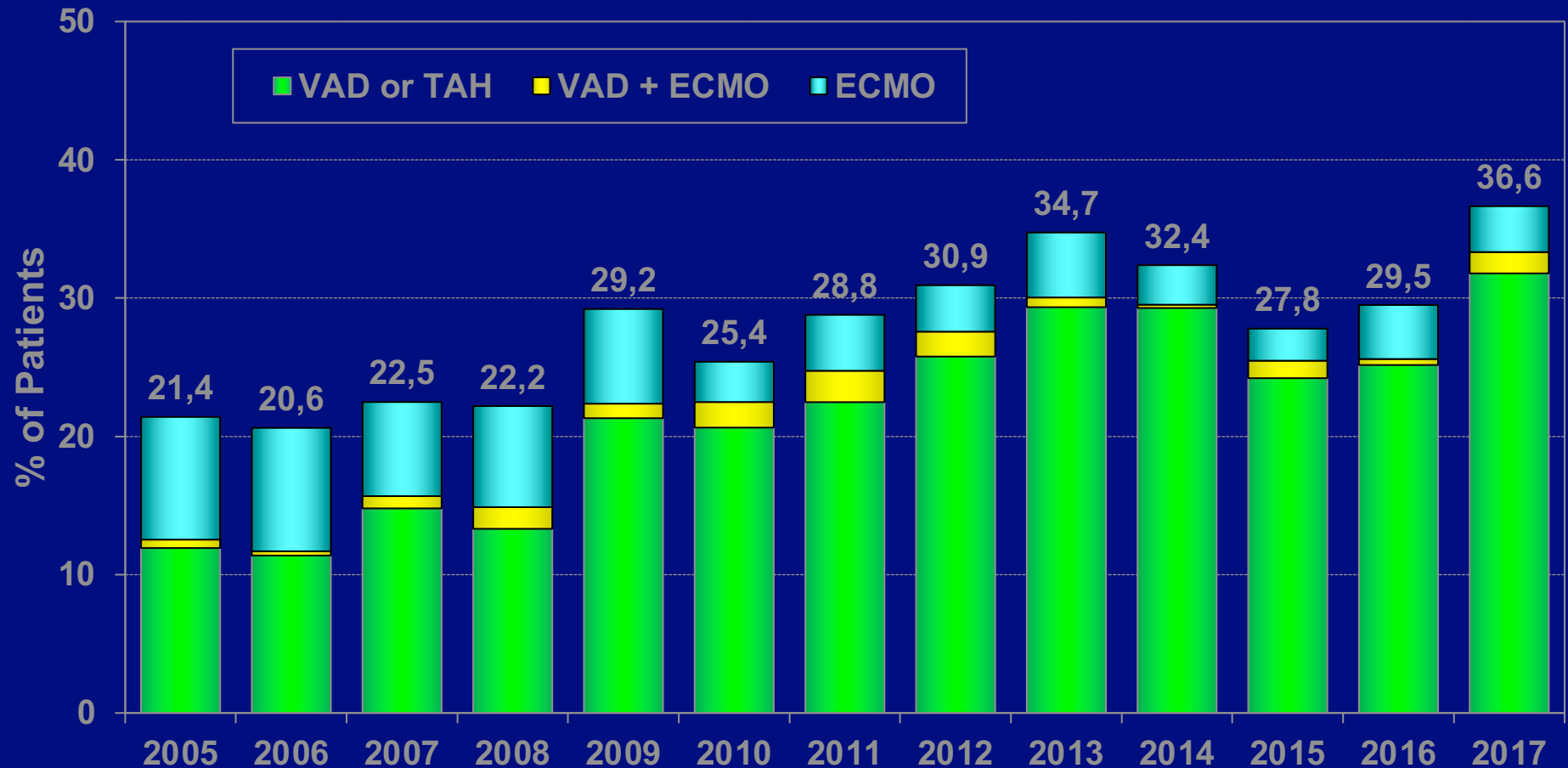
# Pediatric Heart Transplants Kaplan-Meier Survival by Era (Transplants: January 1982 – June 2017)



# Pediatric Heart Transplants

## % of Patients Bridged with Mechanical Circulatory Support\*

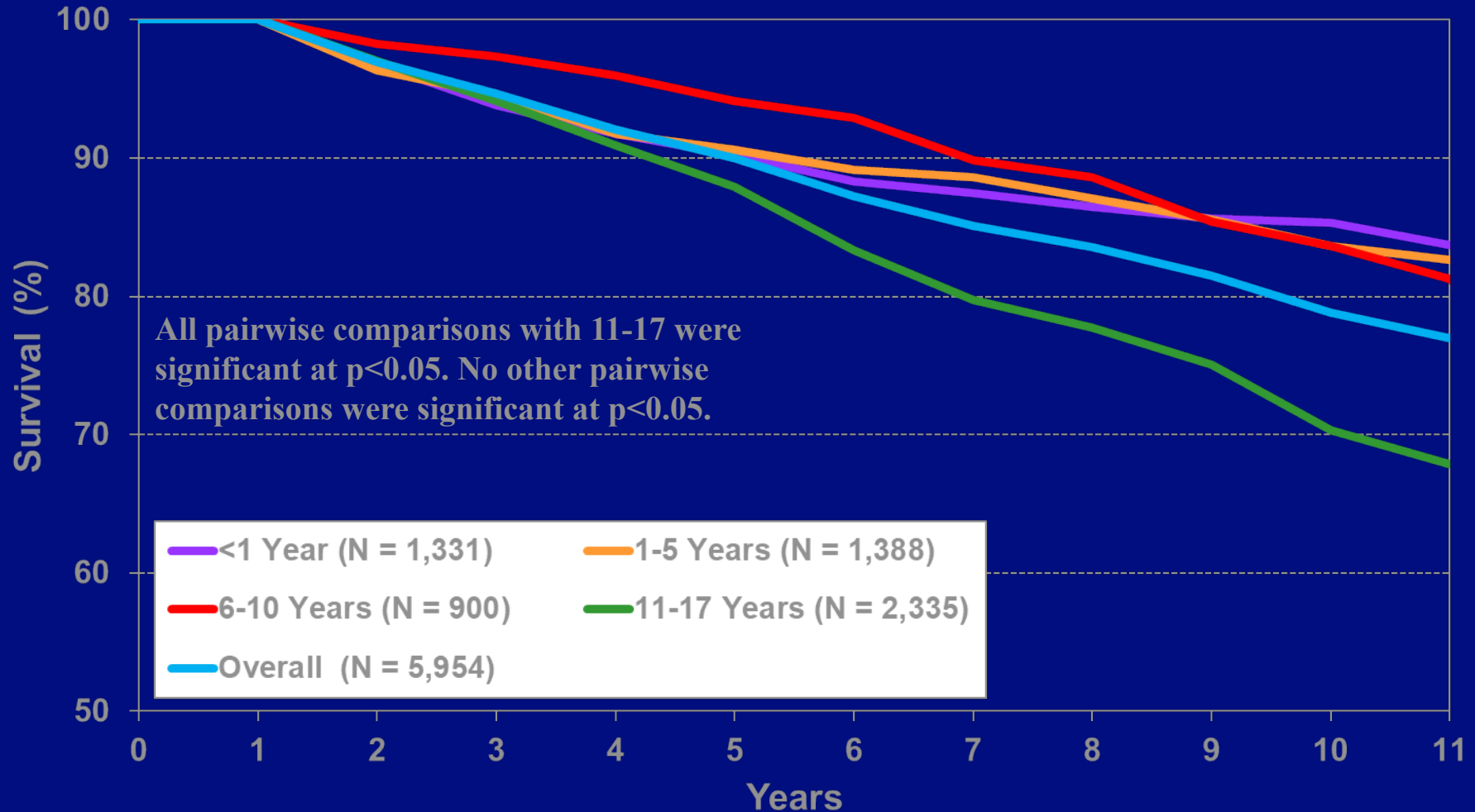
by Year (Transplants: January 2005 – December 2017)



# Pediatric Heart Transplants

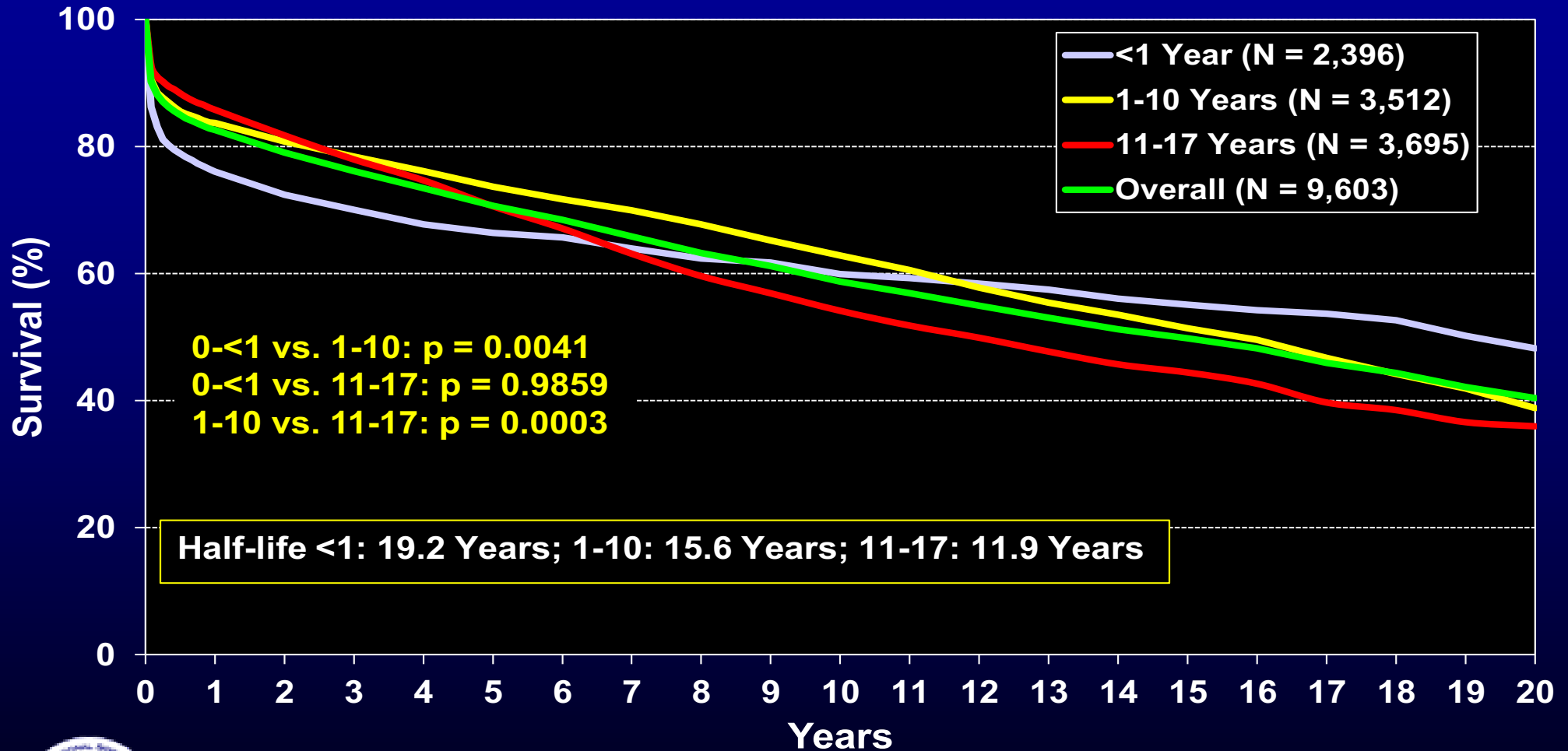
## Conditional Kaplan-Meier Survival for Recent Era

(Transplants: January 2005 – June 2017)



# PEDIATRIC HEART TRANSPLANTS

## Kaplan-Meier Survival (Transplants: 1/1982-6/2010)



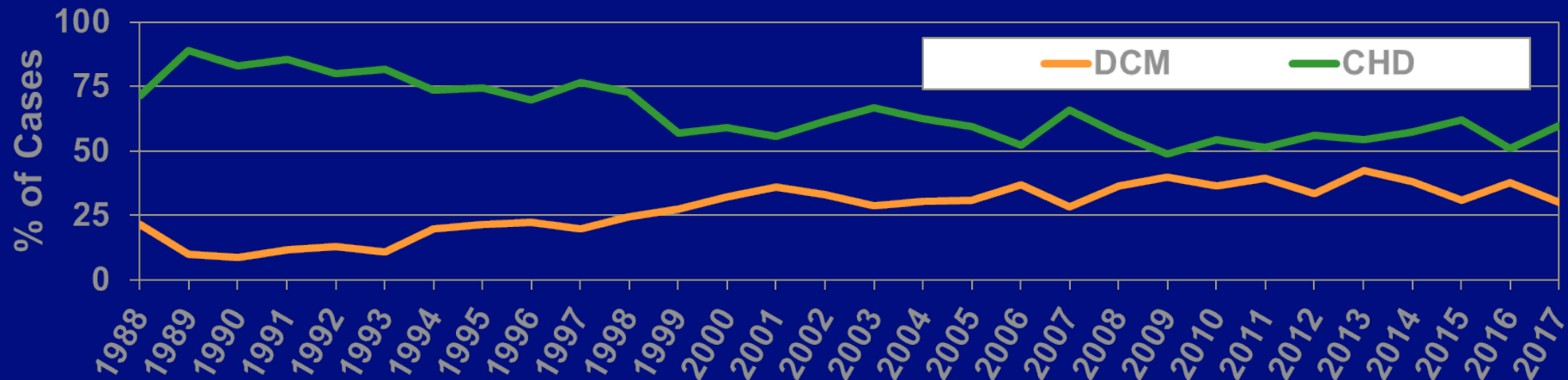
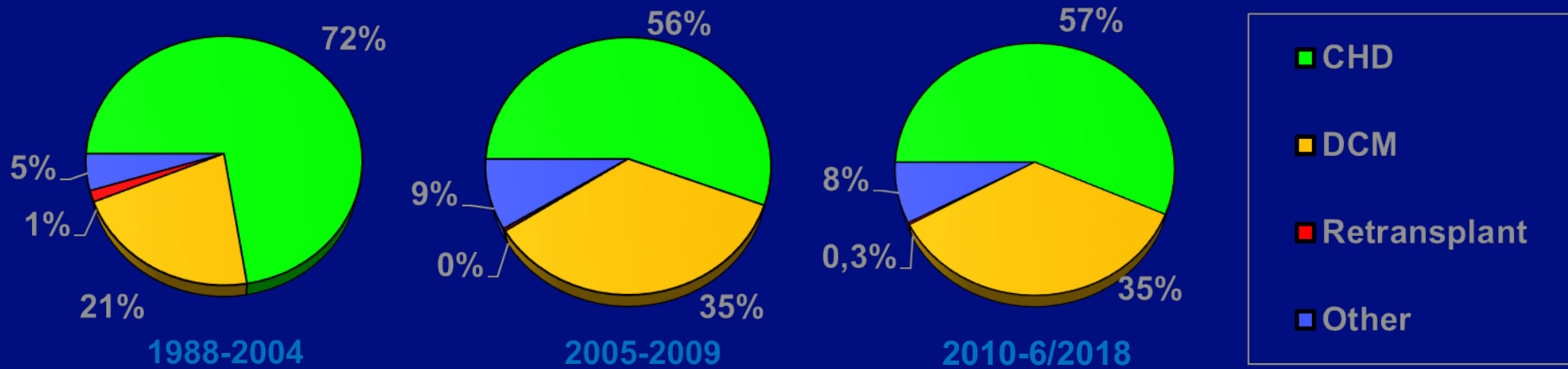
**ISHLT**

2012

J Heart Lung Transplant. 2012 Oct; 31(10): 1045-1095

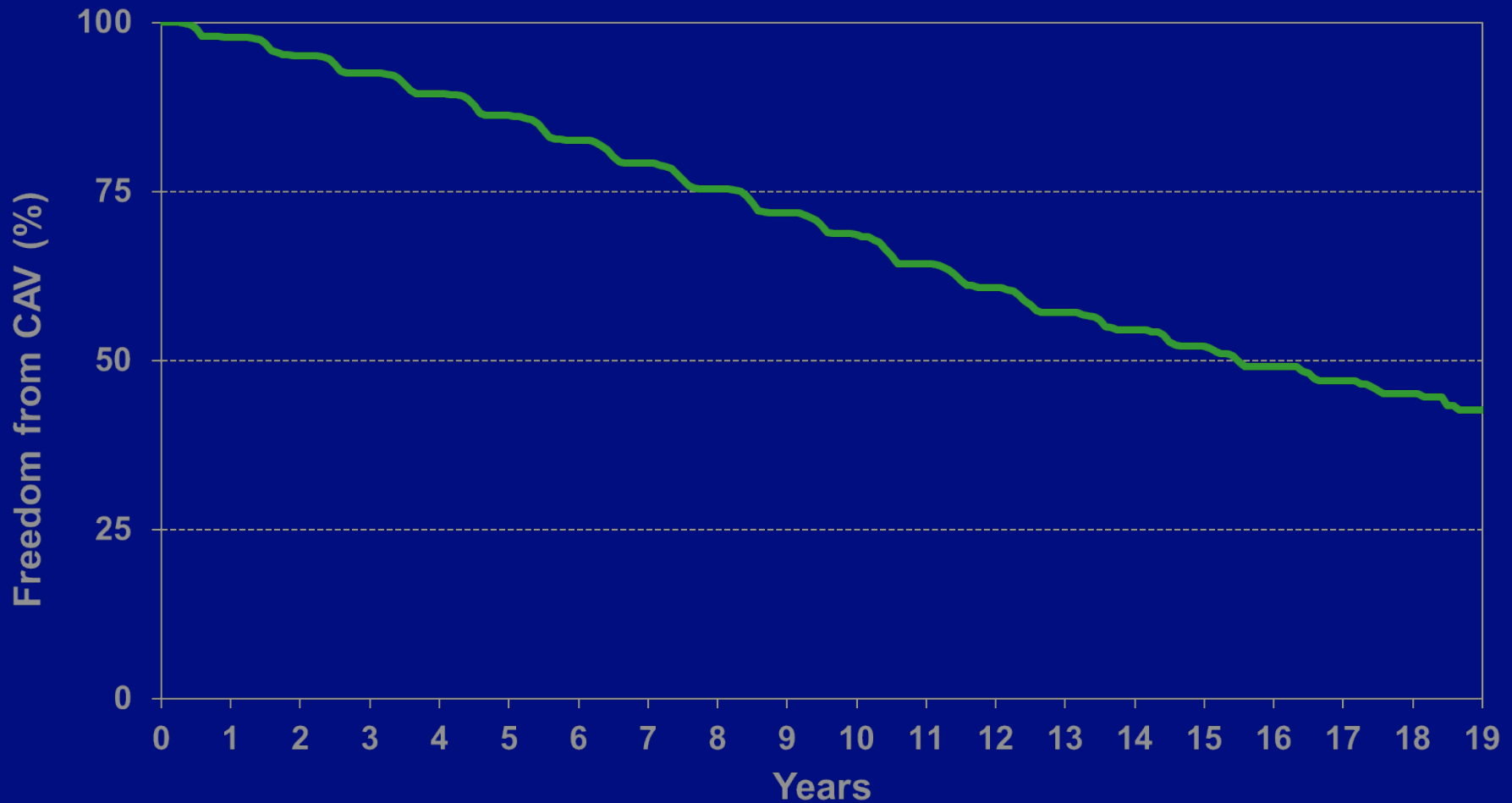


# Pediatric Heart Transplants Recipient Diagnosis (Age: < 1 Year)



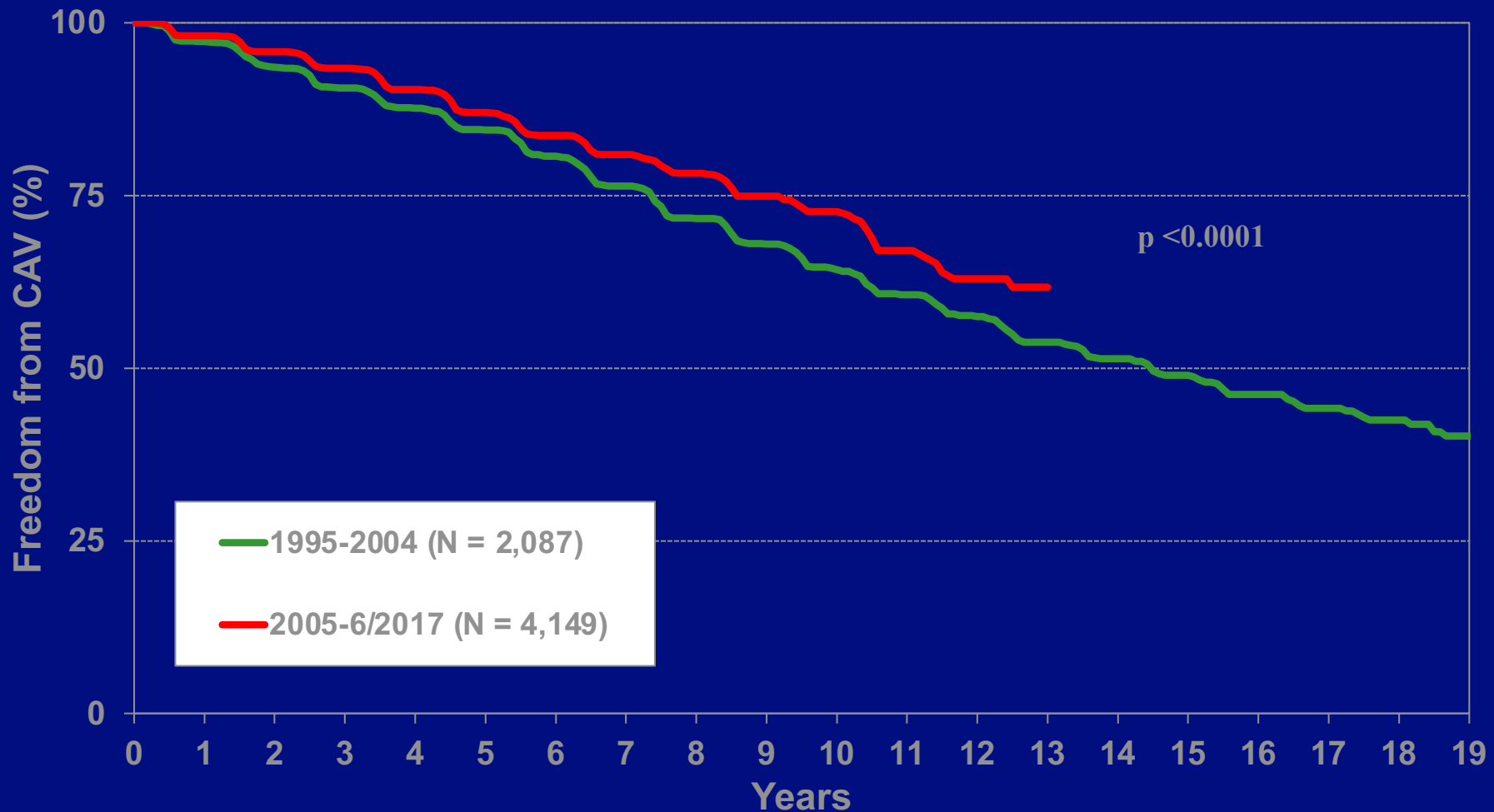
# Pediatric Heart Transplants Freedom from Cardiac Allograft Vasculopathy

(Transplants: January 1995 – June 2017)



# Pediatric Heart Transplants Freedom from Cardiac Allograft Vasculopathy by Era

(Transplants: January 1995 – June 2017)



# **Philémique Philosophique et polémique**

- **Faut il continuer de transplanter les enfants ?**
- **A quelle limite de poids et d'âge ?**
- **Limite des dons et de l'assistance petits poids**
- **Greffe techniquement possible**
- **Quel service rendu au patient ?**
- **Qualité de vie**
- **Conséquences psychologiques (L'épée et le sablier)**
- **Complications**

# Indication TC 1 (CMD) clinique

- Dans les CMD : FEVG < 25 –30 %
- NYHA III IV réfractaire ttt médical (évolutif)
- Symptômes cliniques
- Signes congestifs , DE St IV
- Décompensation cardiaque récidivantes
- Épisodes de bas débit récidivant
- Retentissement courbe staturopondérale
  - Sans histoire de myocardite
  - Éliminer une maladie métabolique / myopathie

## Indication TC pédiatrie (2)

- CMD aux anthracyclines : intervalle libre symptômes cliniques
- CM restrictive : systématique surtout si IVD (ascite) et HTAP débutante
- Cardiopathies congénitales : défaillance du ventricule systémique (risque chirurgicale ++)
- Retransplantation : dysfonction greffon ou MCG évoluée
- CMH hypertrophique : (atcd mort subite familiale précoce, TV malgré DAI)

# Contraindication TC

- HTAP fixée avec RVP  $> 8$  UW/m<sup>2</sup> ou gradient transpulmonaire  $> 20$  (PAP moy - Pcap)
- **Retard mental, anomalie chromosomique**  
Infection active (pas HIV)
- Dénutrition majeure
- Atteinte organique sévère : rénale, pulmonaire
- Hépatique, coagulopathie
- Myopathie périphérique ?
- *Sociale ? (non résident, compliance traitement)*
- Néoplasie, maladie grave, obésité

# Difficulté accès à la greffe pour les enfants

- **2018 SCORE CŒUR**
- **Amélioration**
- **1) Priorité pédiatrique**
- **2) composante expert (Super Urgence)**
- **3) Assistance**



# Score Cœur

- **Agence de la biomédecine**
- **Équivalent liste nationale (petits centres)**
- **Identifier les patient à haut risque de décès ou ayant des difficultés d'accès la greffe ou risque de DC sur liste important**
- **Super urgence Depuis Juillet 2004**
- **Composante expert obtenue après avis d'expert**
- **augmente durée attente patients «moins urgents  
»**

# **PRIORISATION (ex Super Urgence)**

- **Maladie apparition récente aggravation rapide:  
TC urgente avant VAD**
- **Defaillance multiviscérale**
- **USI, ventilation assistée , inotropes**
- **Assistance circulatoire ECMO ou VAD  
(morbidity chez les enfants)**

# **Bénéfices pour « le » patient**

- **Survie OK (si pas de défaillance multiviscérale) donc pas de décision tardive**
- **Améliore l'accès à la greffe des enfants**
- **Indication pour les patients sous assistance**

# Mais

- **Notion de SU relative pour les nourrissons**
- **Éviter les abus (critères validés par expert)**
- **Risque concurrence vis-à-vis des malades stables (ou groupe O +)**
- **Prolonger médicalement le délai d'attente des malades stables et les greffer avant la phase d'aggravation rapide.**

# Bilan prégreffe

- **Groupe ABO**
- **Fonction rénale**
- **État nutritionnel**
- **Évaluation neurologique psychomotrice  
psychologique**
- **Sérologie EBV; CMV; Toxoplasmose**
- **Typage HLA Ac anticytotoxiques (anti HLA)**
- **KT pour Résistances VP**
- **Consultation anesthésie / Chirurgie**

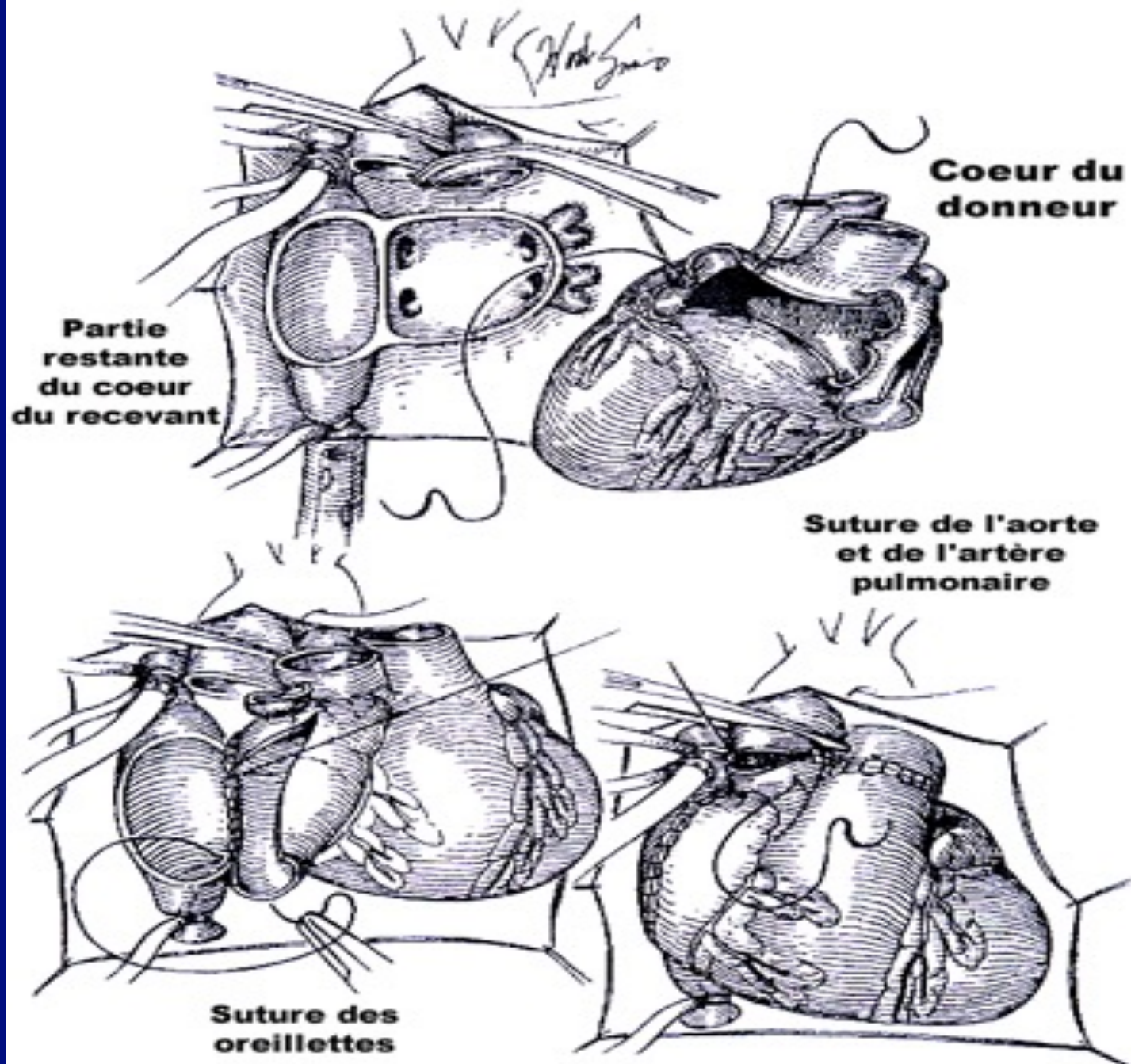
# Information famille

- Délai liste d'attente
- Donneur cadavre
- Mortalité peropératoire (8-10 %)
- **Ce n'est pas une guérison (traitement palliatif )**
- Rejets (1er année), Maladie coronaire du greffon
- Retransplantation, Cancers
- Condition d'acheminement en cas d'appel
- Bonne qualité de vie pour la plupart des patients
- Nouvelles thérapeutiques. Aspects positifs

# Critères donneur

## Variables

- < 40 ans
- 90 – 200 % du poids du receveur (→ 250 %)
- Circonstance décès / Antécédents donneur
- Isogroupe ou compatibilité ABO (si cœur non pris ou si malade en « priorité »)
- Notion d'arrêt cardiaque ; ATCD du donneur (tabac, HTA); fonction VG; troponine nle ; pas plus de 2 drogues (Dobu < 15 γ; Dopa <10 γ; !! Adre) (Noradre OK)
- disponibilité chirurgien réanimateur....
- Pays d'origine du greffon
- !!! Ischémie froide et VD (mieux si < 4h)





# Évolution post TC

- Dernière évaluation par chirurgien
- Toujours prévenir la famille de l'incertitude
- Mortalité peri-opératoire 10 %
- Rejet suraiguë ou dysfonction primaire du greffon
- Survie à 28 j 90 %
- survie à 5 ans : 80 %
- survie à 10 ans : 70 %

# Résultats

- **Survie**
- **Qualité de vie**
- **Complications**

# Surveillance, Suivi

- Hospitalisation  $\frac{3}{4}$  semaines dont 8 jours en USI
- BEM surtout la 1ere année (discutée en dépistage tous les ans
- Coronarographie 1 mois puis tous les ans
- Scanner, IRM cardiaque
- Consultation, écho tous les 3 mois
- NFS, iono, T0, cholestérol, TG, CPK, BNP
- Fonction rénale annuelle, Biopsie rénale (?)
- PCR EBV, CMV, sérologie toxo
- DSA (rejet humoral)

# Complications

- Leur fréquence varie avec le temps
- Rejet SurAigu
- Rejet Aigu
- Rejet chronique
- Rejet humoral
- Infections
- Insuffisance rénale
- HTA
- Néoplasies (1 - 2 % par an ) lymphome et cutané
- Retransplantation

**POST-HEART TRANSPLANT MORBIDITY FOR PEDIATRICS**  
 Cumulative Prevalence in Survivors within 1 Year Post-Transplant  
 (Follow-ups: April 1994 - June 2006)

<u>Outcome</u>	<u>Within 1 Year</u>	<u>Total number with known response</u>
<b>Hypertension</b>	<b>46.7%</b>	<b>(N = 2,704)</b>
<b>Renal Dysfunction</b>	<b>6.0%</b>	<b>(N = 2,710)</b>
<i>Abnormal Creatinine &lt; 2.5 mg/dl</i>	<i>4.0%</i>	
<i>Creatinine &gt; 2.5 mg/dl</i>	<i>1.2%</i>	
<i>Chronic Dialysis</i>	<i>0.8%</i>	
<i>Renal Transplant</i>	<i>0.0%</i>	
<b>Hyperlipidemia</b>	<b>11.1%</b>	<b>(N = 2,838)</b>
<b>Diabetes</b>	<b>3.5%</b>	<b>(N = 2,716)</b>
<b>Coronary Artery Vasculopathy</b>	<b>2.5%</b>	<b>(N = 2,495)</b>



**ISHLT**

2007

J Heart Lung Transplant 2007;26: 796-807

# Rejet suraigu

- **Rare (< 3%)**
- **Sur table ou dans les 48 1ères heures**
- **Incompatibilité HLA**
- **Retransplantation ou assistance**
- **Pronostic catastrophique**
- **Prévention : anticorps anti HLA Cross match**

# **Insuffisance Ventriculaire Droite**

- **Souvent transitoire**
- **Souffrance Ischémique (ischémie froide)**
- **Résistance Vasculaire élevées**
- **NO + corotrope + sildenafil**
- **Assistance Ventriculaire droite temporaire**
- **Attendre avant retransplantation**

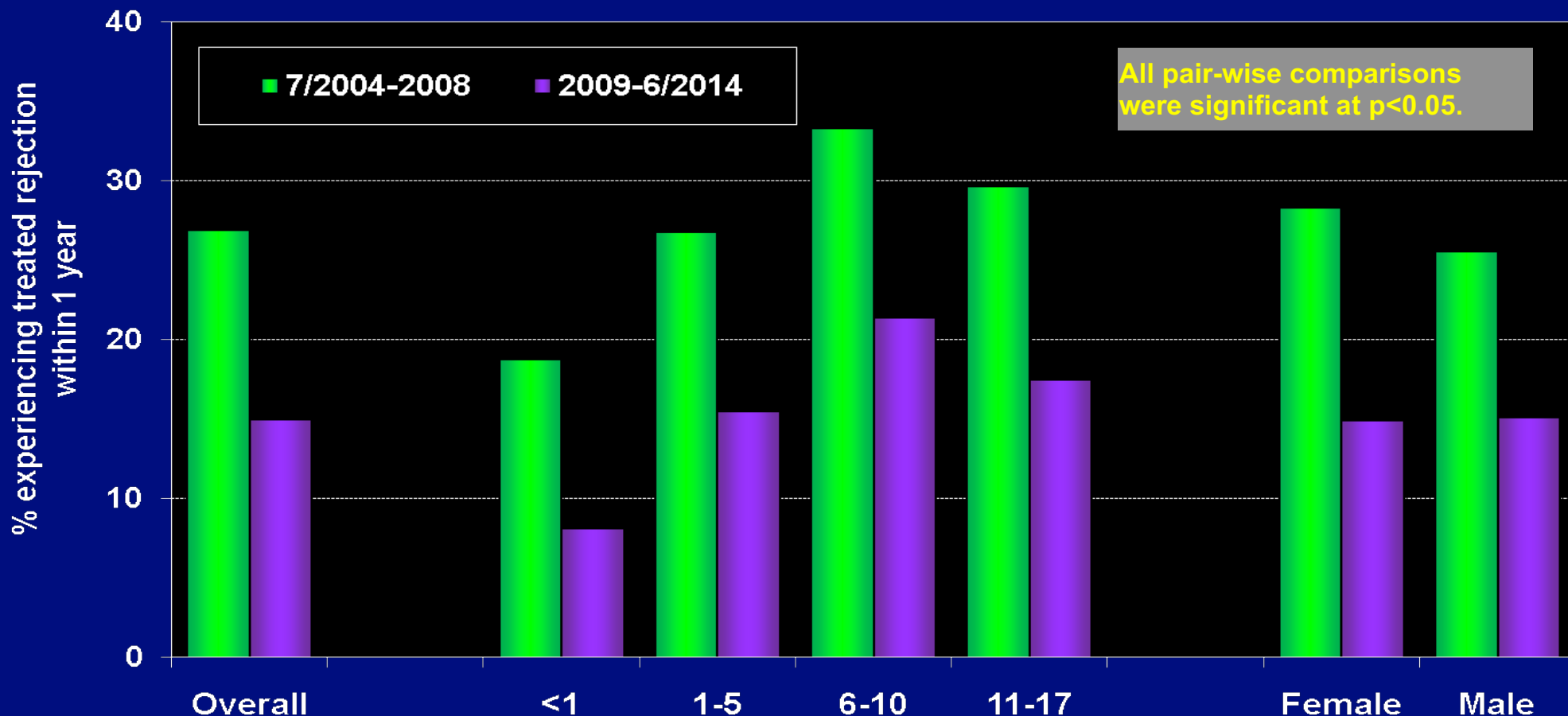
## Rejet

- Peu de signes spécifiques
- fièvre, AEG, prostration
- ECG : tachycardie / dim QRS voltage  
D1+D2+D3
- Rx : Cardiomégalie, épanchement  
(inconstant)
- BNP
- 20 à 30 % dans la 1ère année (en  
diminution )



# Pediatric Heart Transplants

## Percentage Experiencing Treated Rejection between Discharge and 1-Year Follow-Up by Era (Follow-ups: July 2004 – June 2014)



Analysis is limited to patients who were alive at the time of the follow-up.

Treated rejection = Recipient was reported to (1) have at least one acute rejection episode that was treated with an anti-rejection agent; or (2) have been hospitalized for rejection.

# Rejet Aigu

- **Echo :**
- **épanchement péricardique**
- **aug épaisseur septum/paroi**
- **altération fonction diastolique**
- **baisse tps 1/2 pression, baisse TRIV**
- **altération fonction systolique**
- **Doppler tissulaire ???**
- **Le patient est son témoin**

# **Biopsie Endomyocardique (EMB)**

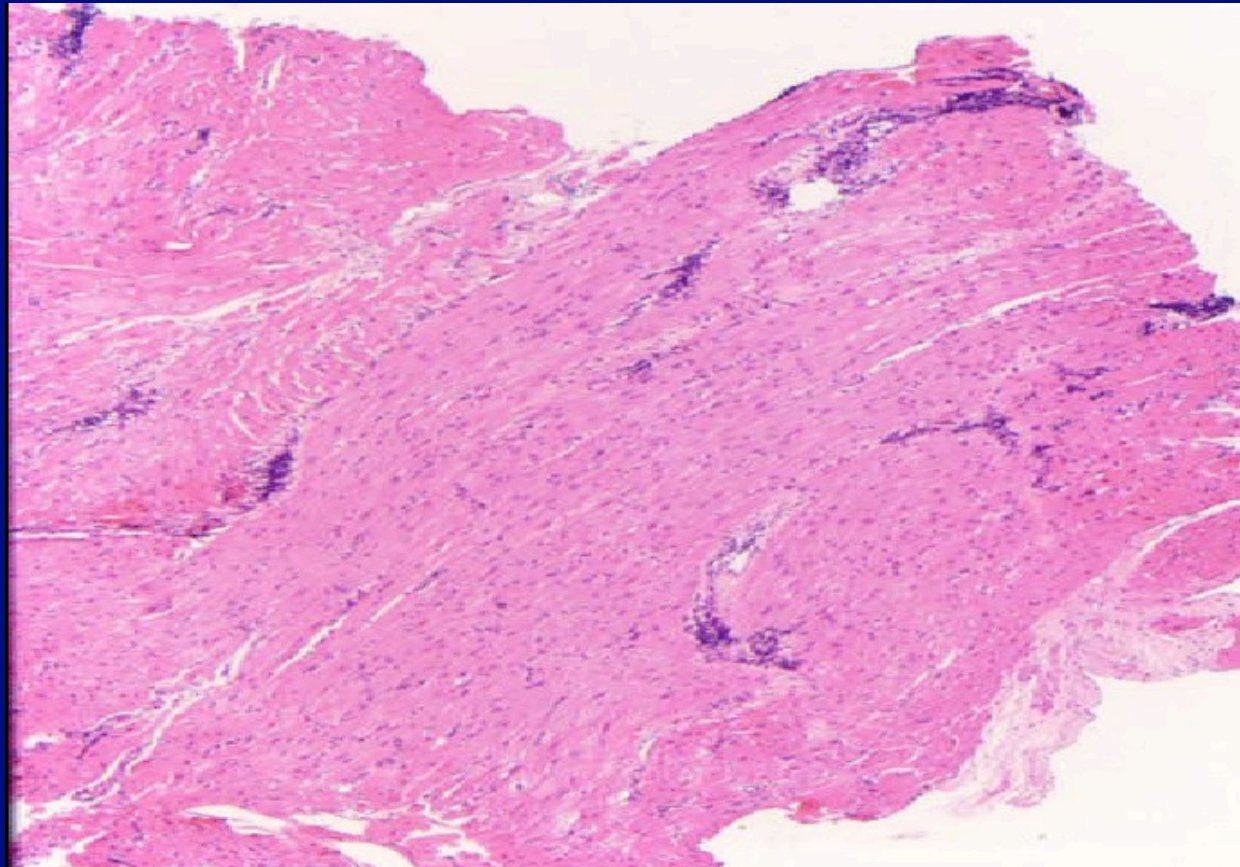
- **Examen de référence (silver standard)**
- **Permet une graduation du rejet (traitement adapté). Diagnostic de nécrose myocytaire**
- **Diagnostic du rejet Humoral**
- **MAIS :**
  - **-Biopsies localisées Ventricule Droit**
  - **-Faux négatif**
  - **- Invasif (stress, hospitalisation, abord veineux,)**
  - **Fibrose ventriculaire droite après quelques années**
- **INSUFFISANCE TRICUSPIDE**
- **Limiter les indications (enfant) Intérêt discuté**

# Rejet (BEM)

- **Grade 1a : infiltrat lymphocytes péri vasculaire focal sans myocytolyse**
- **Grade 1b : infiltrat lymphocytes péri vasculaire diffus sans myocytolyse (1 R)**
- **Grade 2 : 1 seul foyer d'infiltrat focal avec ou sans myocytolyse (nécrose) (1 R)**
- **Grade 3 A : Plusieurs foyers d'infiltrats avec myocytolyse (2 R)**
- **Grade 3 B : Infiltrats diffus avec myocytolyse et œdème (3 R)**
- **Grade 4 : œdème hémorragique polymorphe diffus agressif (myocytolyse) (3 R)**

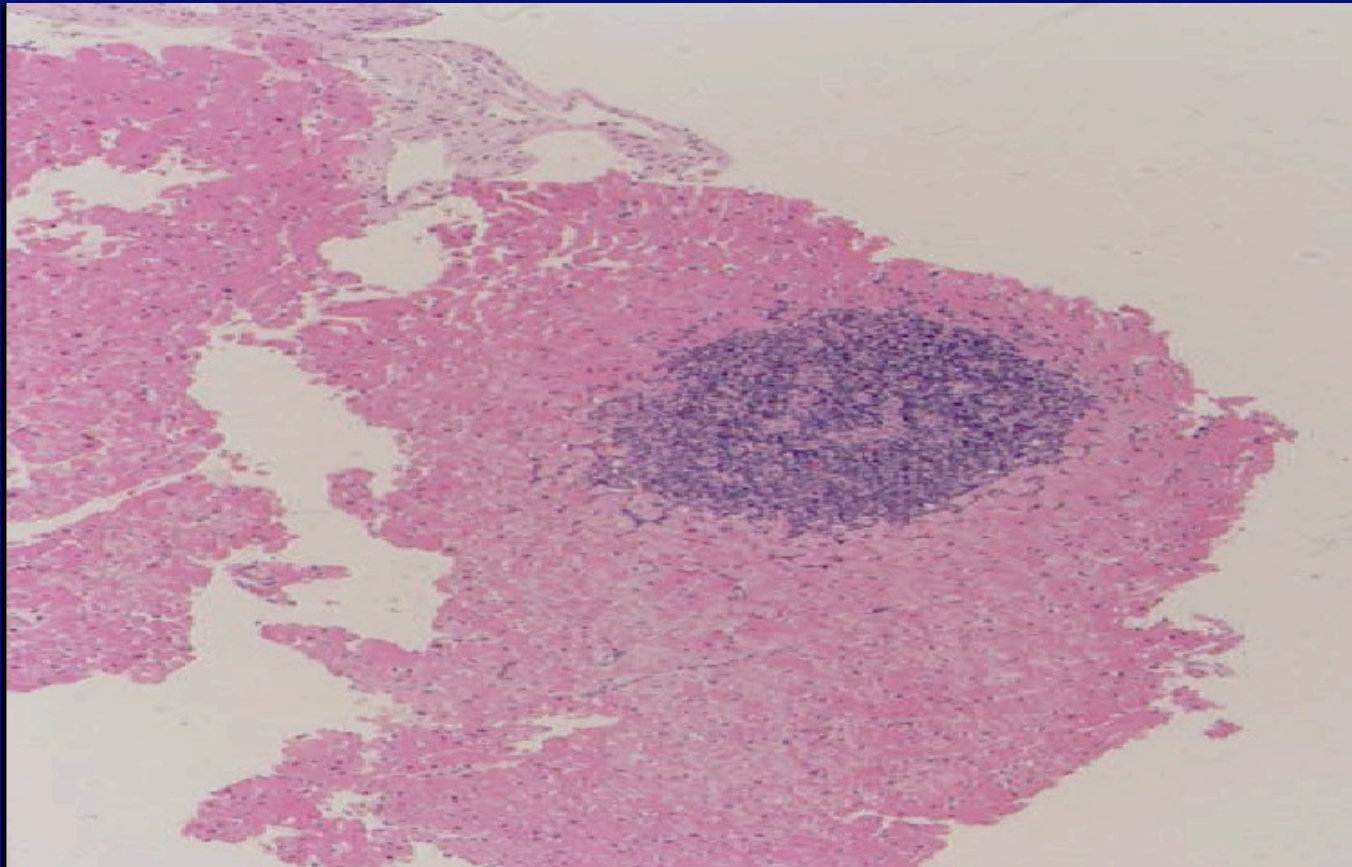
# Rejet 1 A – 1B

Infiltrat lymphocytes péri vasculaire focal sans  
myocytolyse



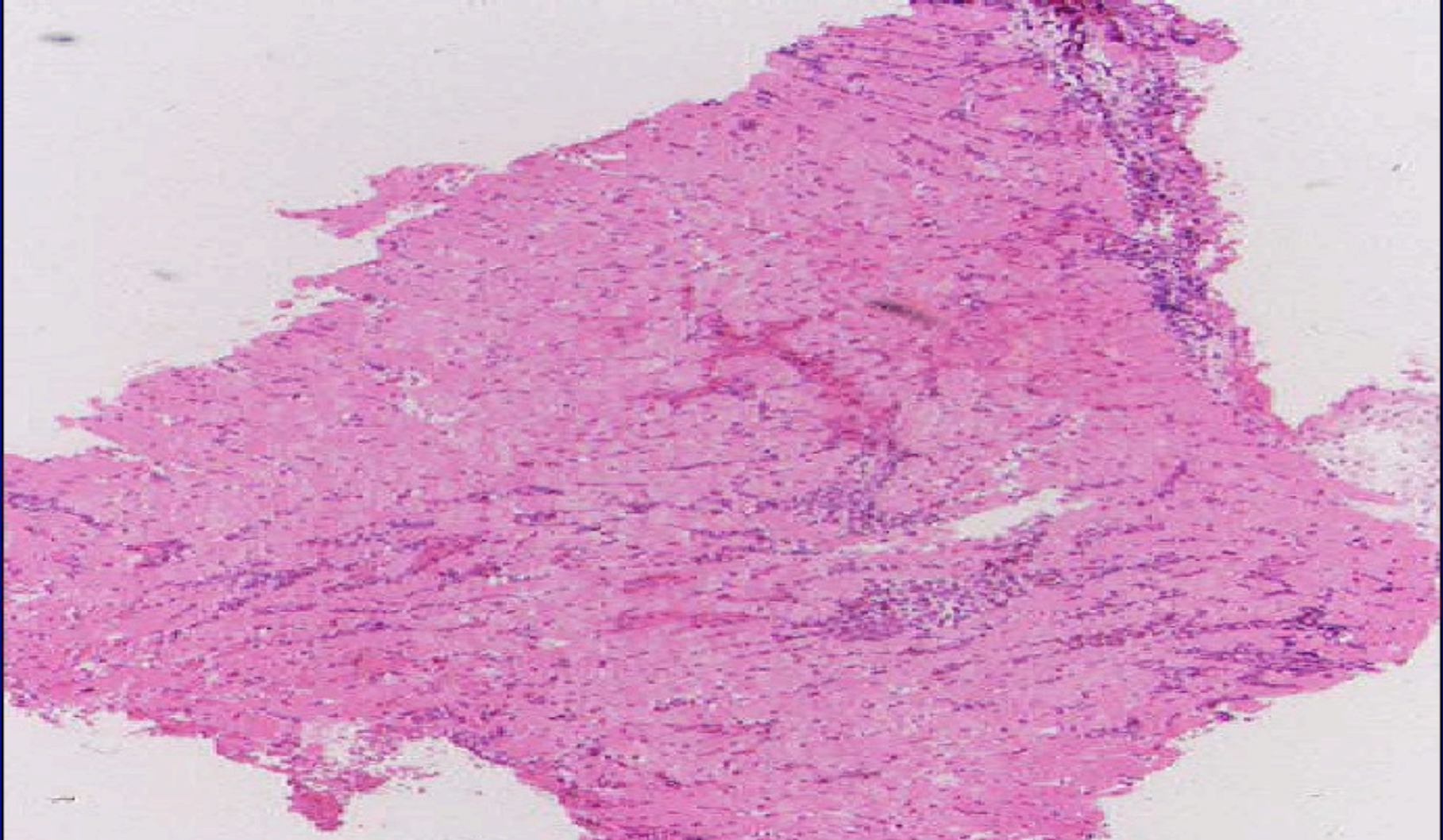
# Rejet grade II

1 seul foyer d'infiltrat focal avec ou sans myocytolyse  
(nécrose)



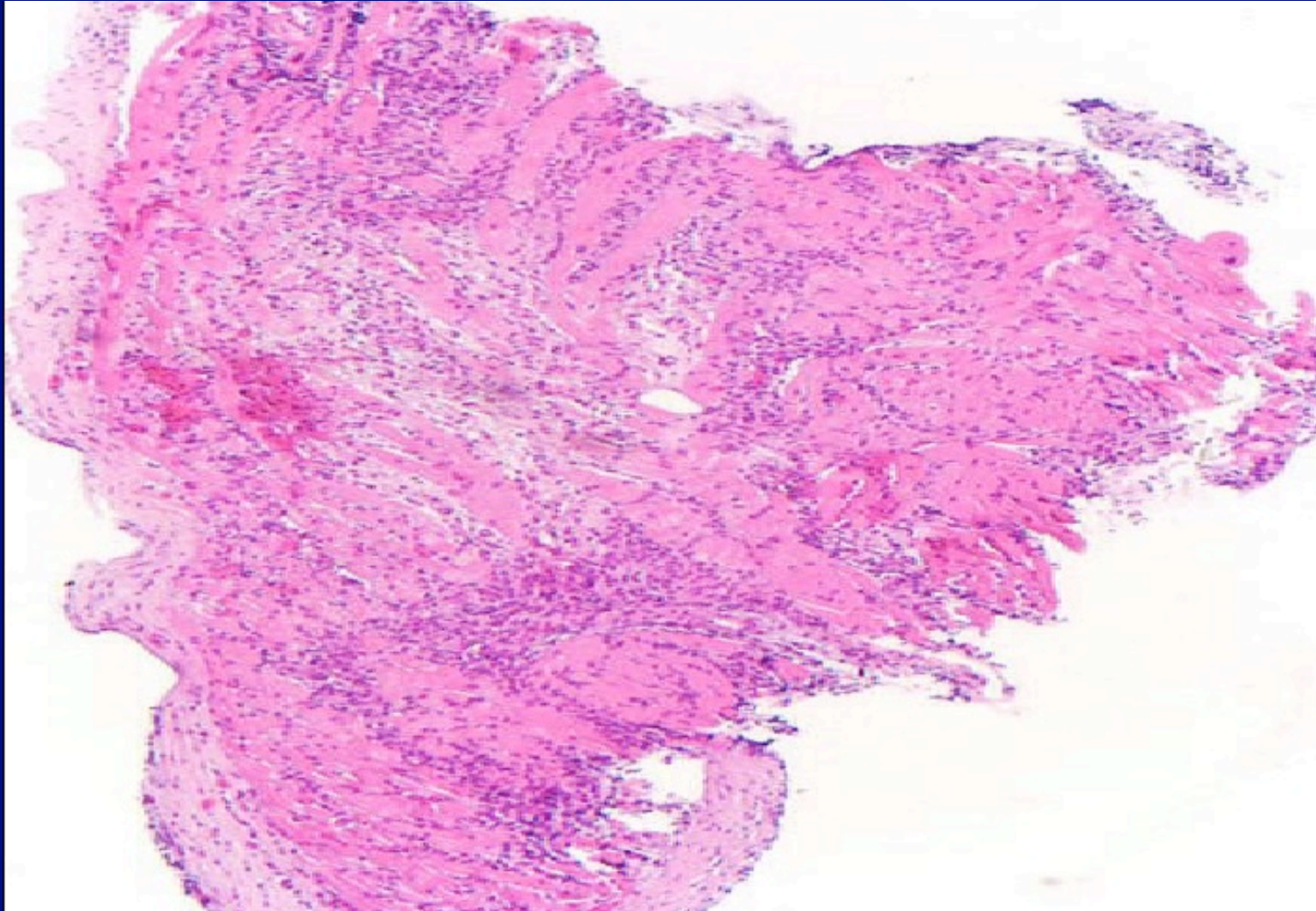
# Rejet grade III A

Plusieurs foyers d'infiltrats avec myocytolyse



# Rejet grade III B

Infiltrats diffus avec myocytolyse et œdème

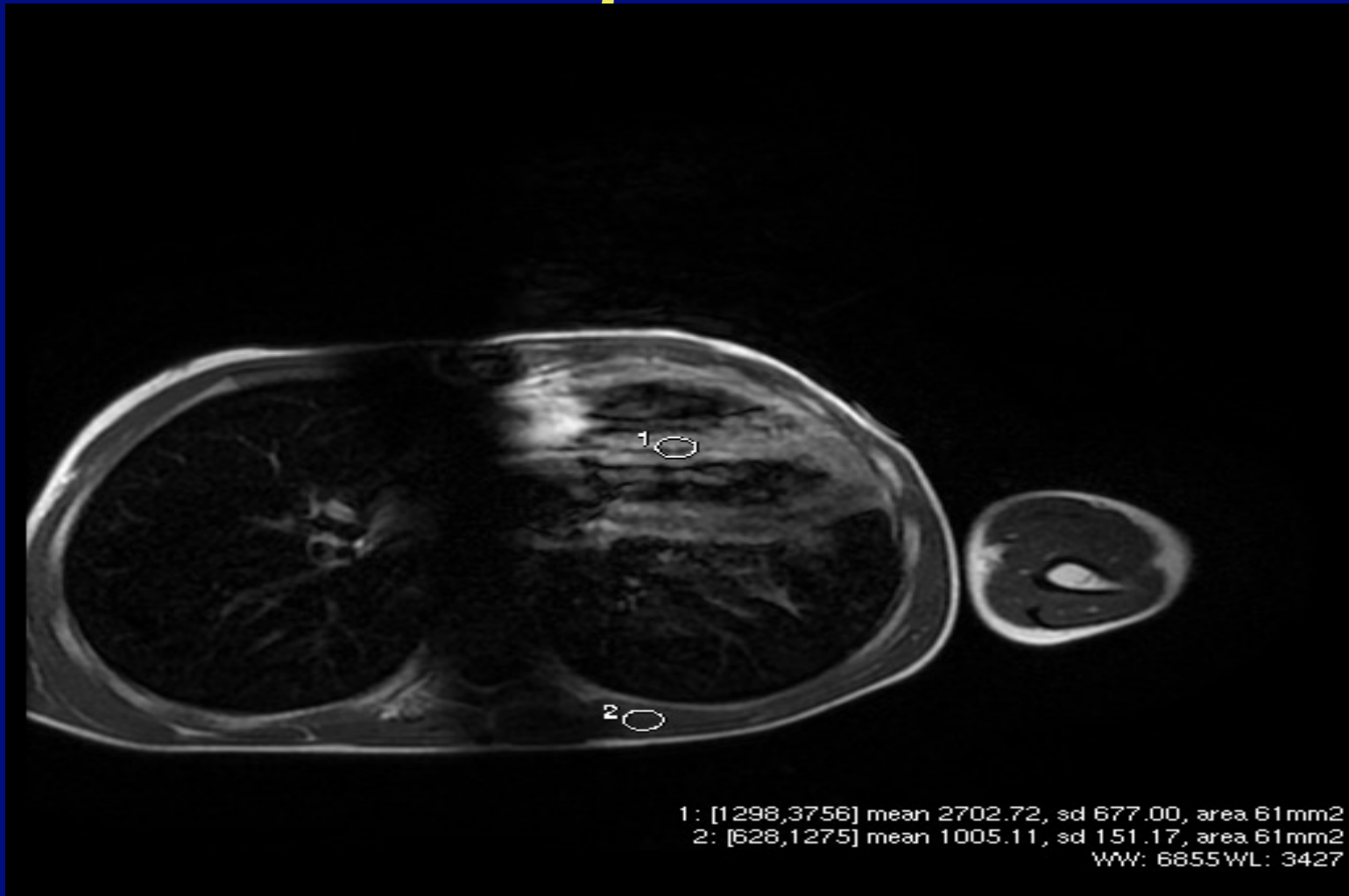




# IRM

- **IRM : rejet localisé (faux négatif biopsie)**
- **Explore toutes régions cardiaques**
- **Et toutes les couches du myocarde**
- **Détecte œdème et présence de macrophage**
- **Faux négatif**
- **Evaluation Fonction VG**
- **Non opérateur dépendant**
- **Facilement répétable (pas de risque obstruction axe veineux)**
- **Mais Pas de graduation du rejet (nécrose myocytaire ou œdème)**

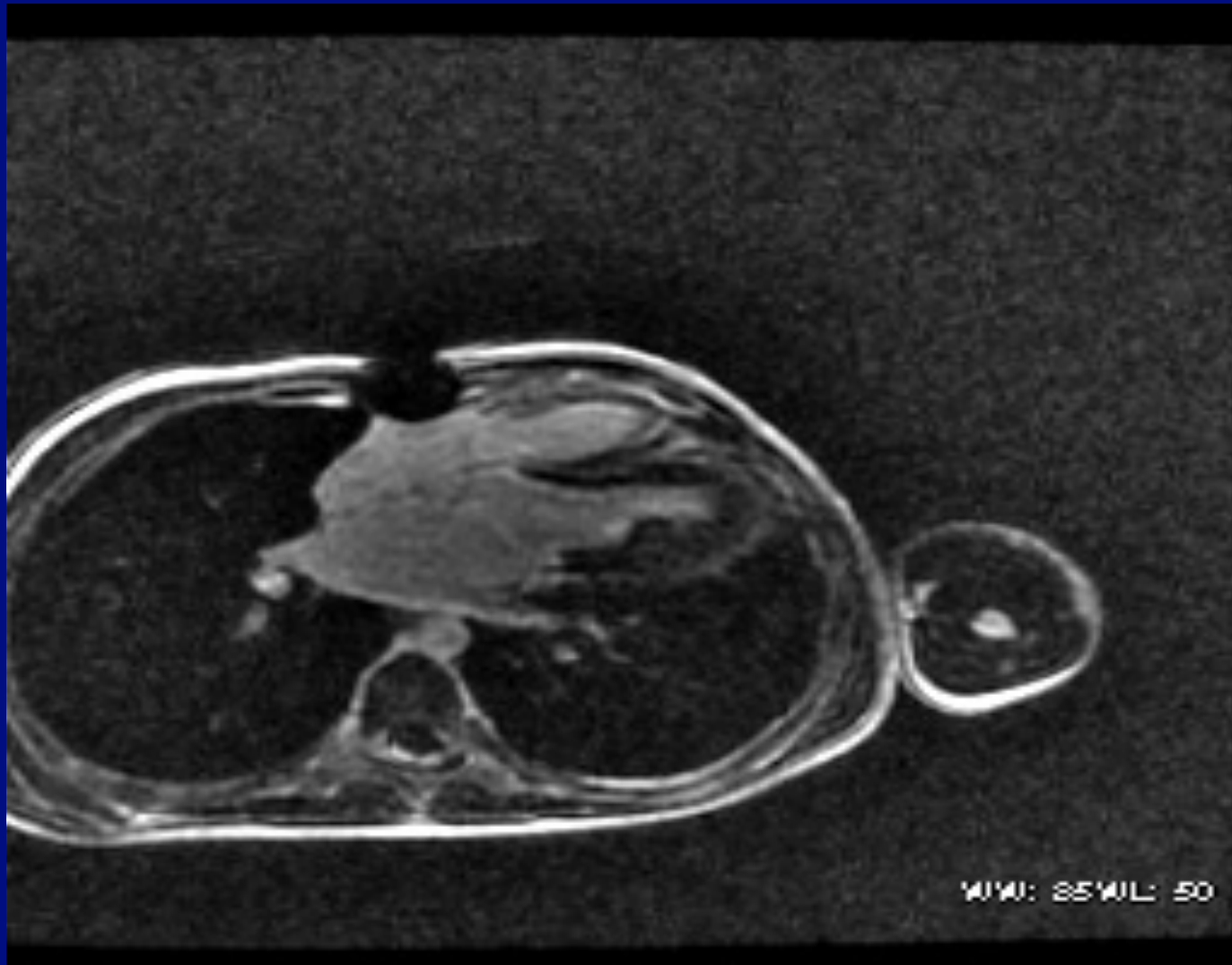
# Rejet IRM



# Rejet IRM



# Rejet IRM



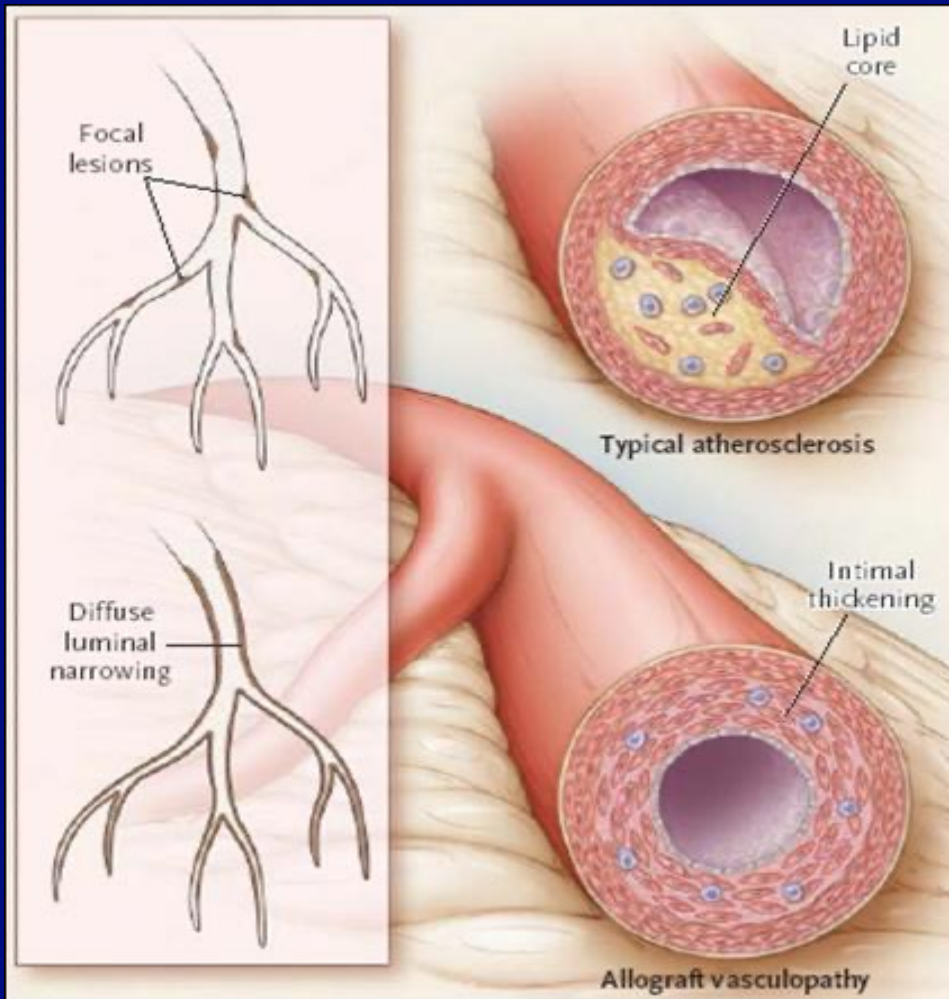
## **Rejet 2 (traitement )**

- **Grade 1a : rien**
- **Grade 1b : rien ou corticoïde**
- **Grade 2 : Cortancyl 1 mg/kg/j pendant 1 semaine 1 puis 0.5 mg/kg/j pendant 1 semaine puis 0.25 1 mg/kg/j pendant 1 semaine puis 5 mg pdt qq mois jusqu'à prochaine biopsie**
- **Grade 3 A : bolus corticoïdes + relais cortancyl + biopsie contrôle**
- **Grade 3 B :idem + SAL**
- **Grade 4 : idem + SAL**
- **instabilité hémodynamique : rajouter SAL**
- **SI échec changement protocoles immunosuppression**

# **Maladie coronaire du greffon (Rejet chronique) 1**

- **Obstruction progressive paroi artère coronaire**
- **Prolifération intimale + infiltrat lymphocytaire**
- **Lésions obstructives > 50%**
- **Dyslipidémie, infection CMV, FDR CDV**
- **Pas d'atteinte clinique (cœur dénervé)**
- **Coronarographie**
- **Scanner**
- **Échographie endocoronaire**
- **Nouvel IS ?**

# Maladie Coronaire du Greffon



- **Lésions histologiques**
- **différentes de**
- **l'athérosclérose classique.**
  
- **Atteinte diffuse**
- **de tout l'arbre coronaire**

# Maladie Coronaire du Greffon

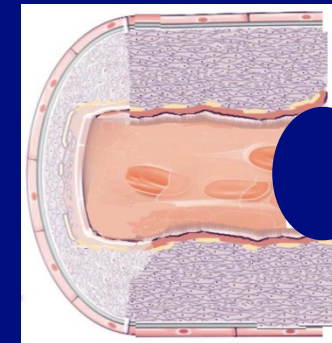
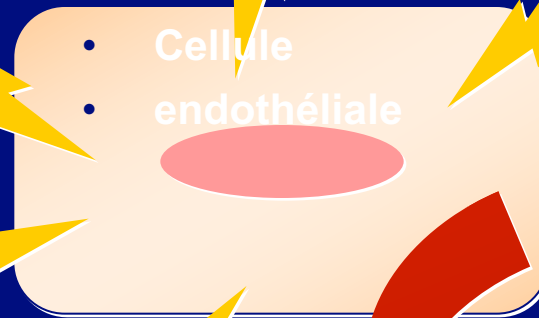
NOMBRE DE  
REJETS  
AIGUS

INFECTION  
A CMV

MISMATCH  
HLA

HYPERLIPIDEMIE

HTA



**Hyperplasie  
myointimale**

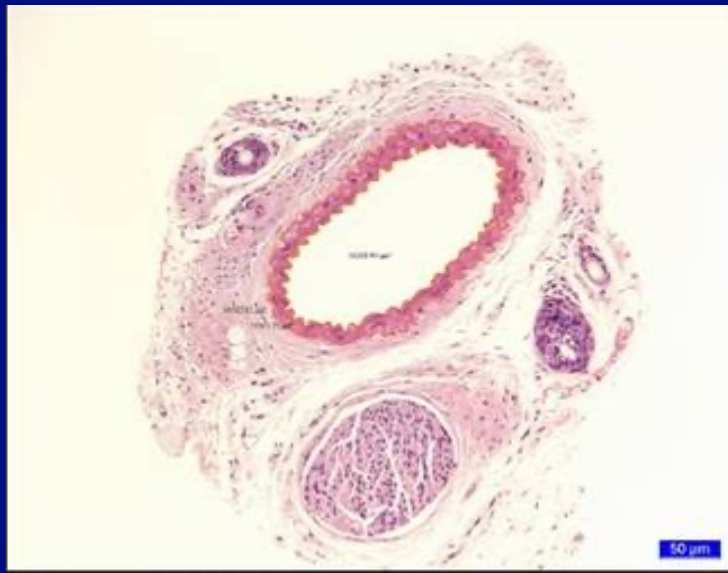


# Prévention de l'épaississement intimal

Etude pré-clinique d'allogreffe d'artères carotides chez la souris

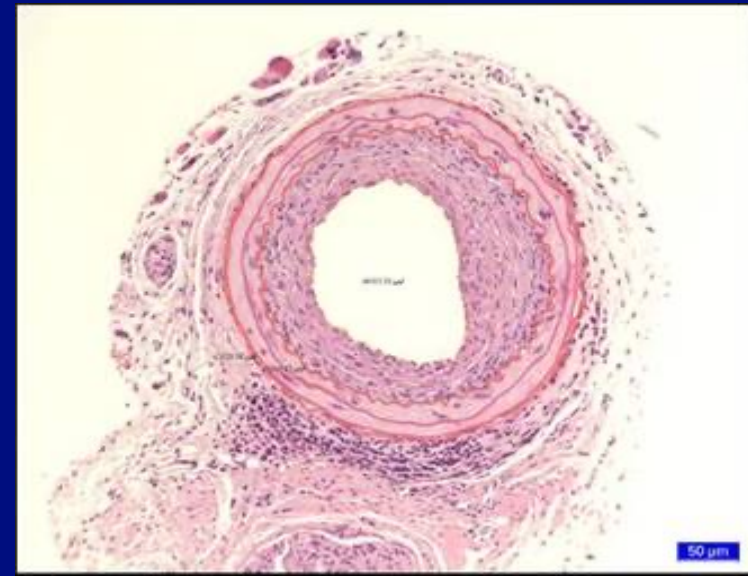
Schuler W et al. Transplantation 1997;64:36-42

Epaississement intimal - 5 semaines post op.



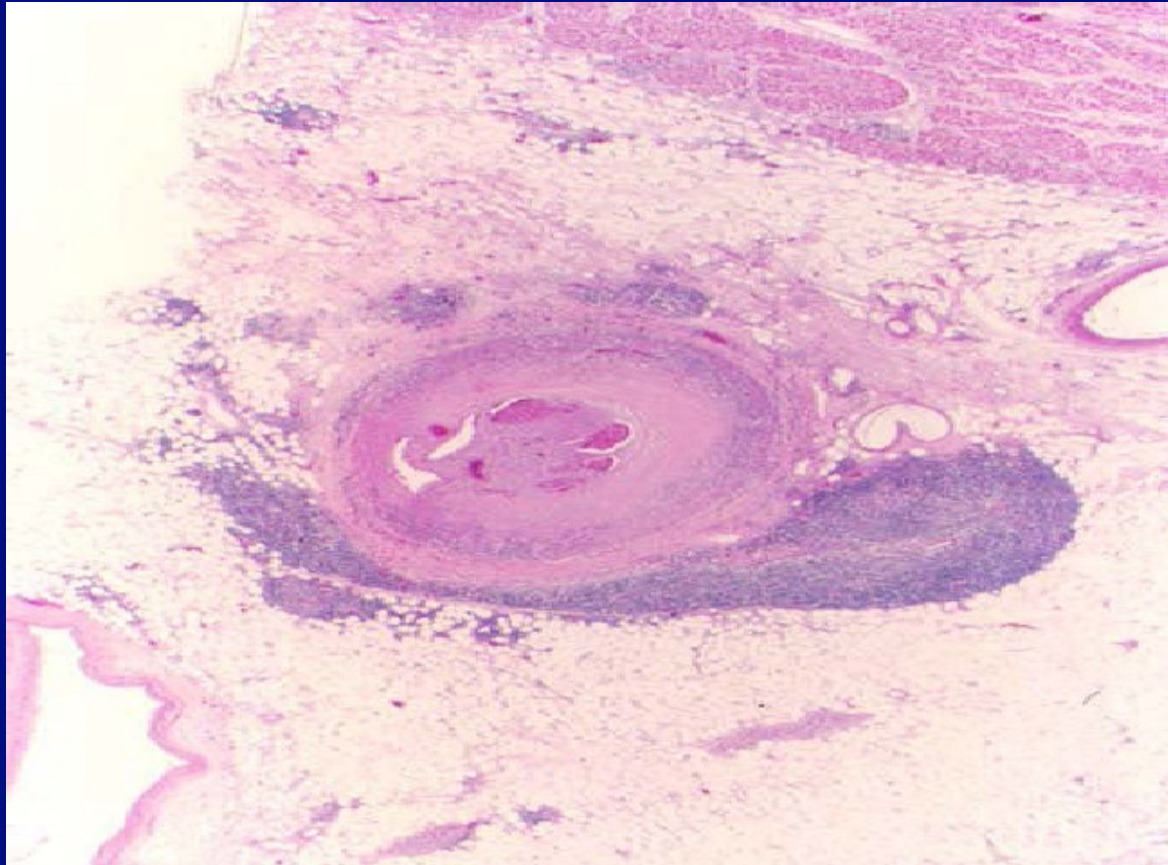
○ CERTICAN

3 mg/kg/j



Contrôle

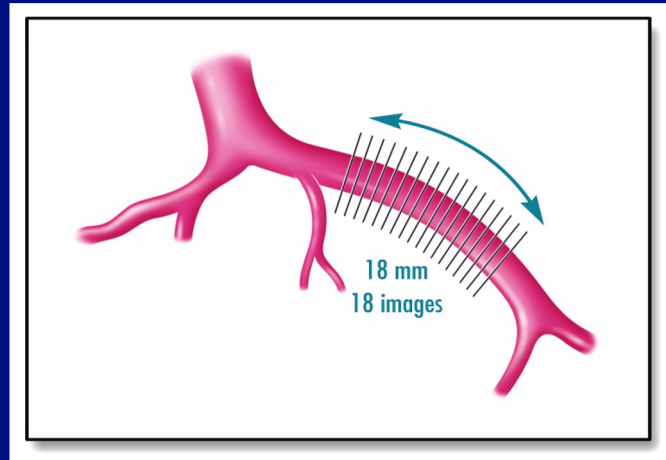
# Obstruction coronaire



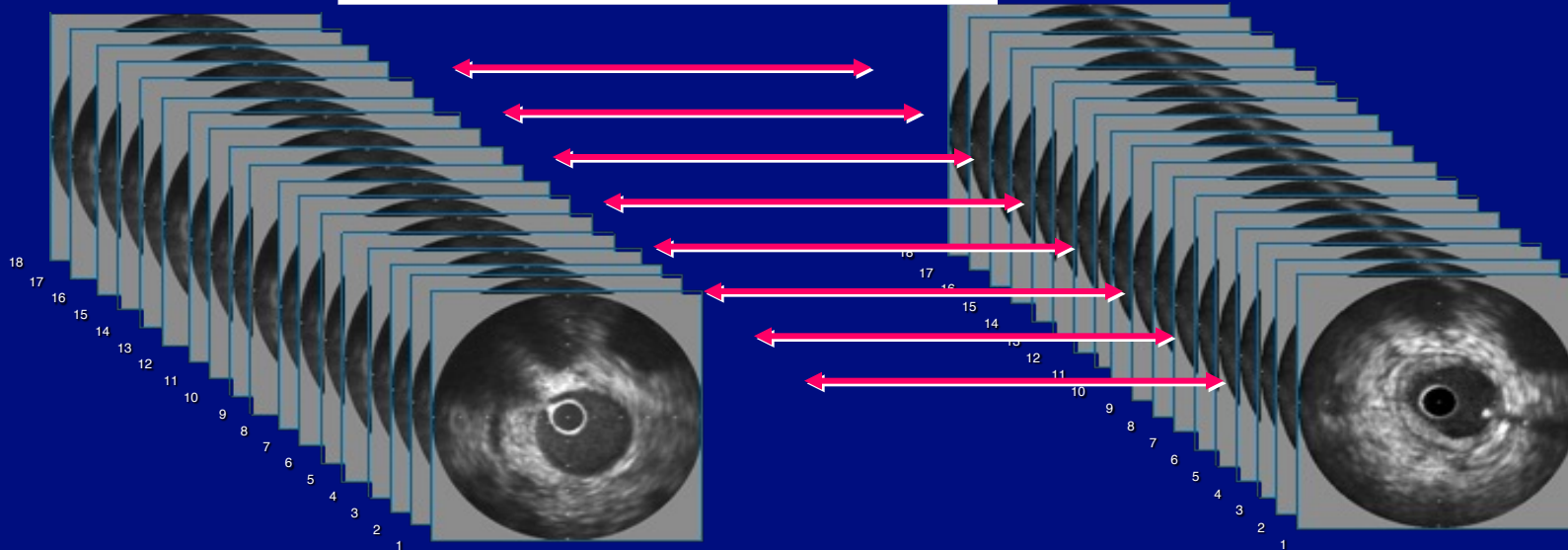
**B253**

# Analyse par echo endocoronaire

en Tx cardiaque



- *Utilisation d'une sonde avec recul automatique de 0,5mm/sec.*
- *Patient analysable si au moins 11 coupes sont appariables*



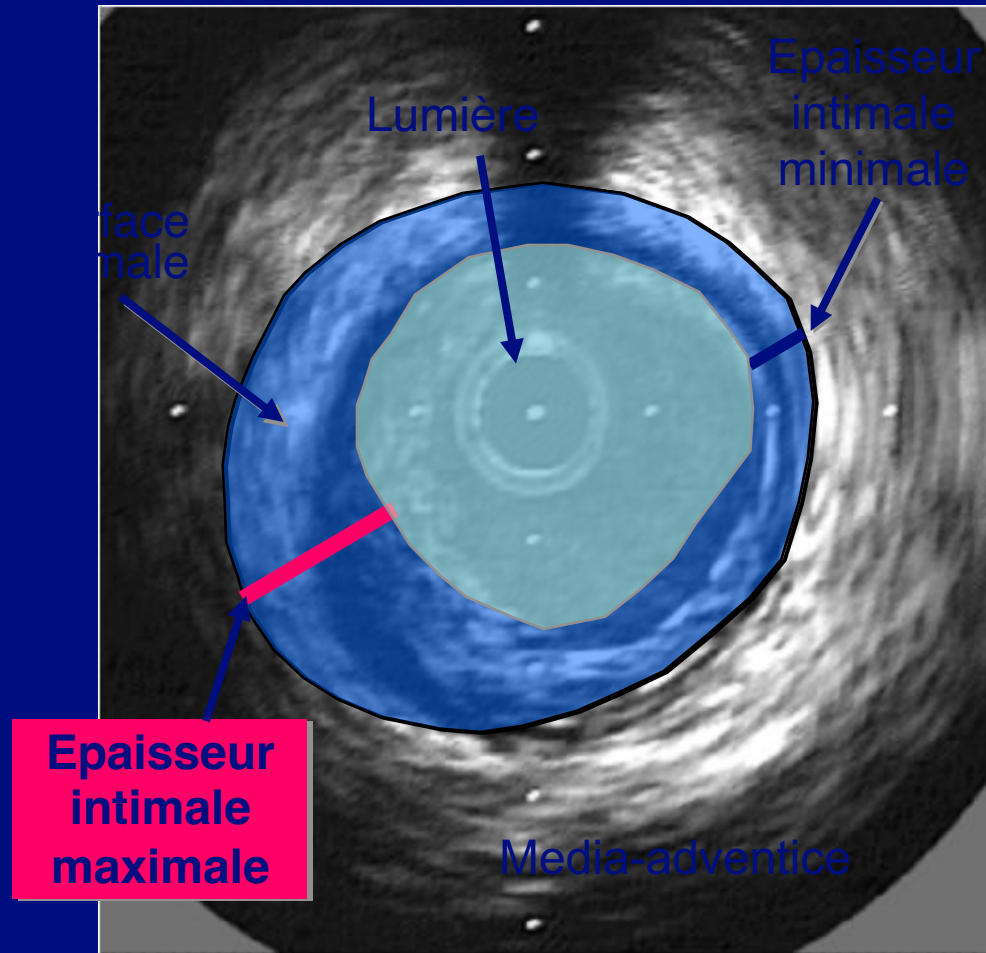
● **Baseline**

● **1 an**

B253

# Analyse par echo endocoronaire

en Tx cardiaque



## Lumière

Surface de section ( $\text{mm}^2$ )

Diamètre Maximum (mm)

Diamètre Minimum (mm)

## Intima

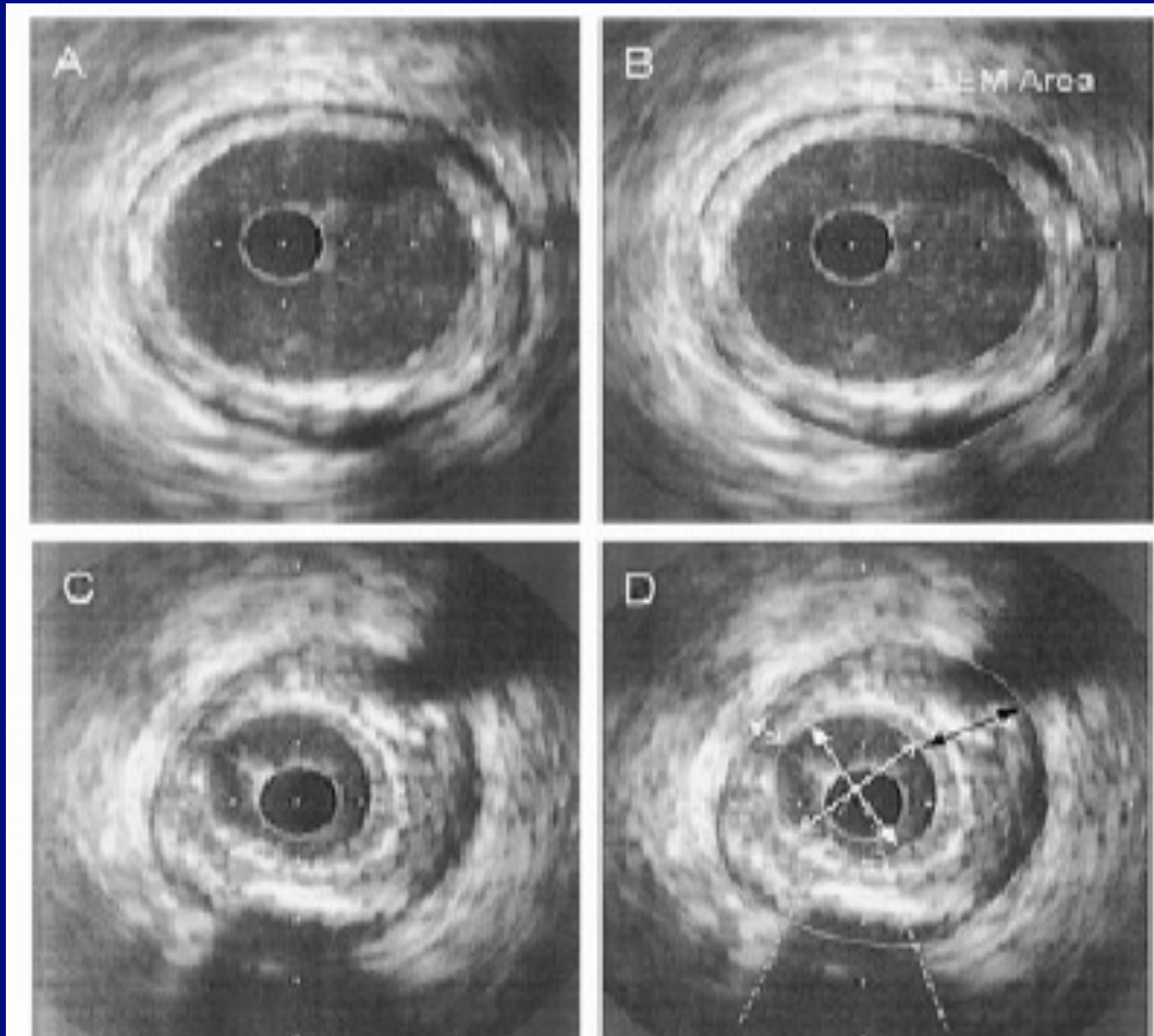
**Epaisseur intimale maximale (mm)**

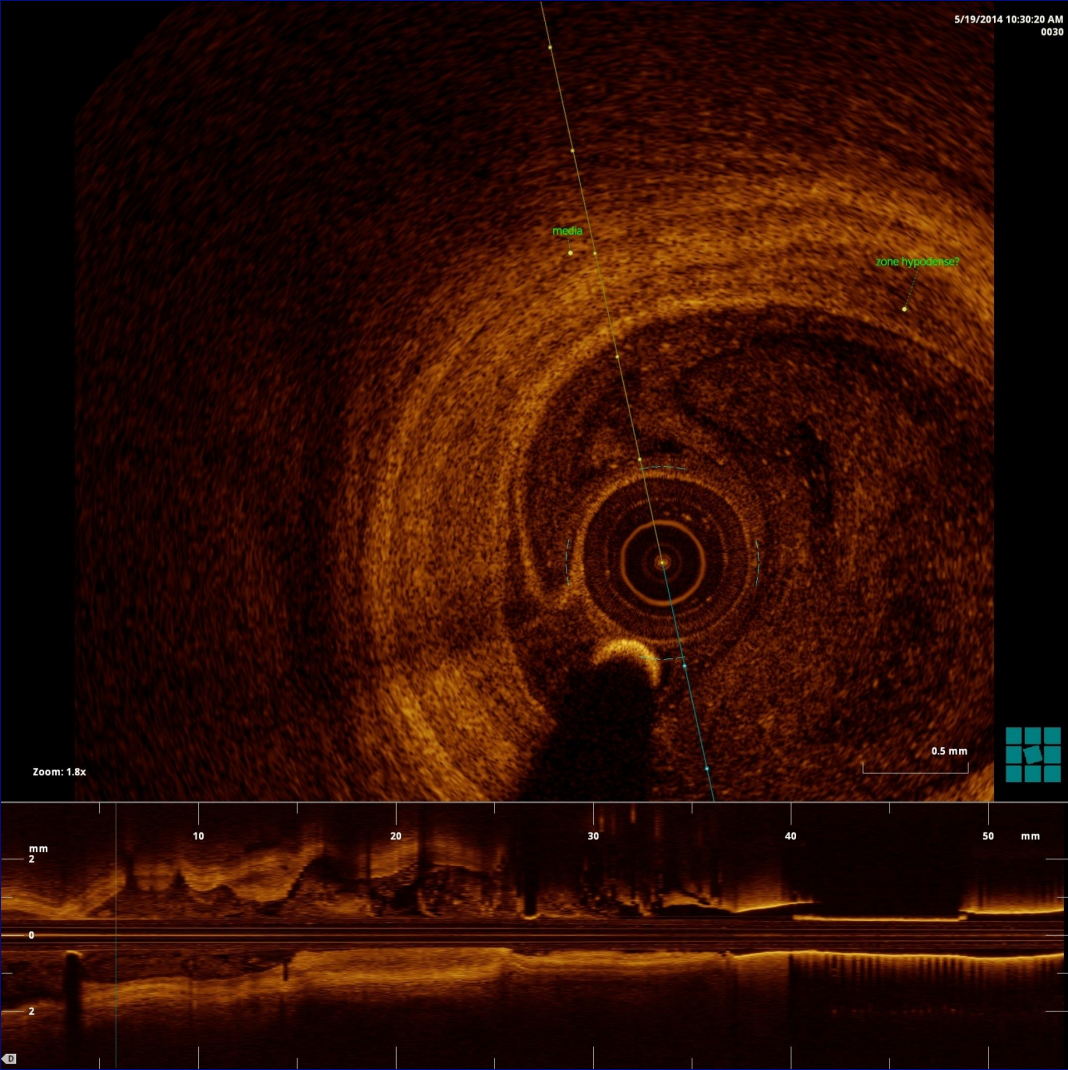
Epaisseur intimale minimale (mm) Surface  
intimale ( $\text{mm}^2$ )

## Media-adventice

Surface ( $\text{mm}^2$ )

# Échographie endocoronaire





# MCD : Coronarographie

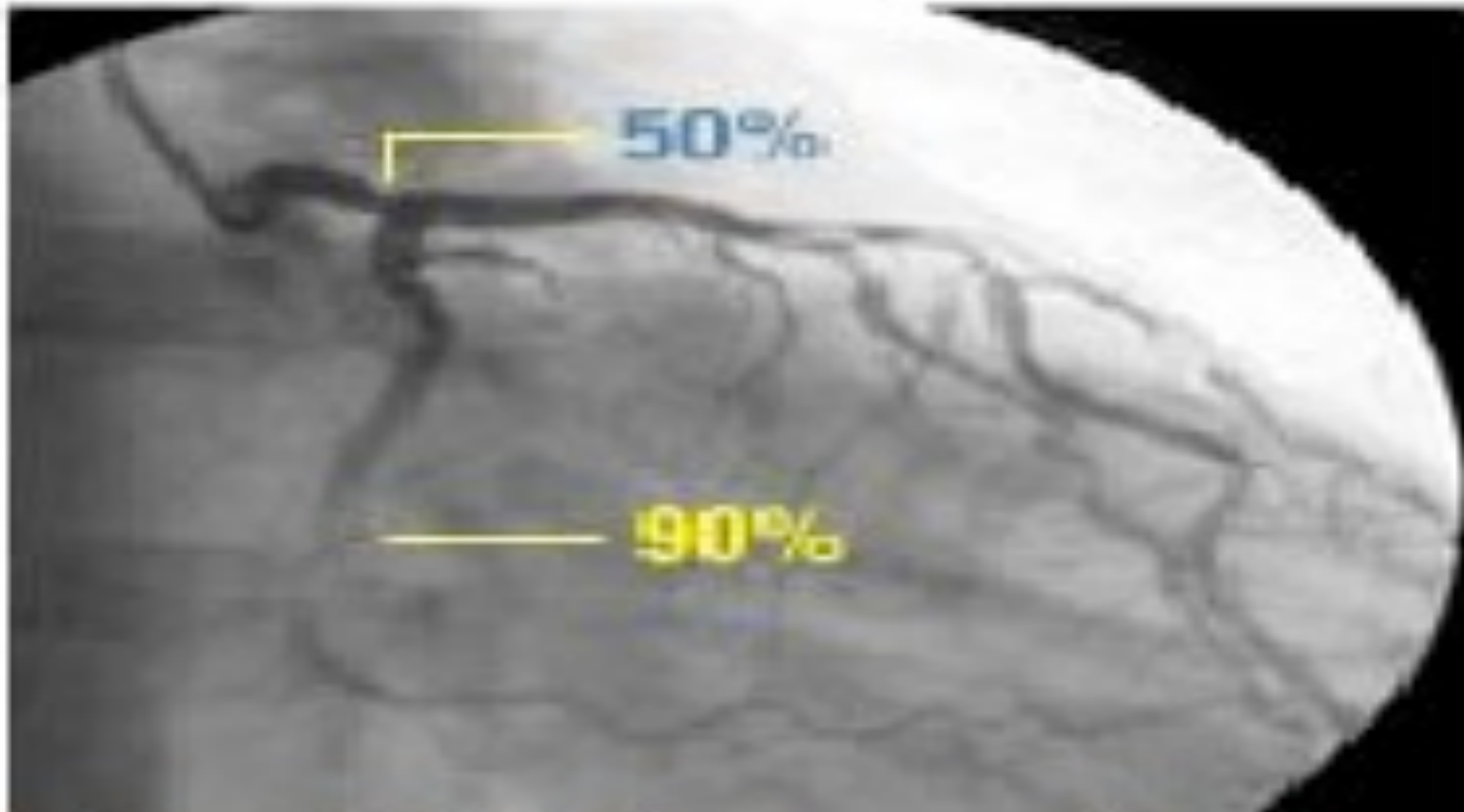


Figure 2: Left Coronary Artery.  
RAO projection

A 50% stenosis of the Left Main  
coronary artery and a 90%

# Coroscanner





# Coroscanner



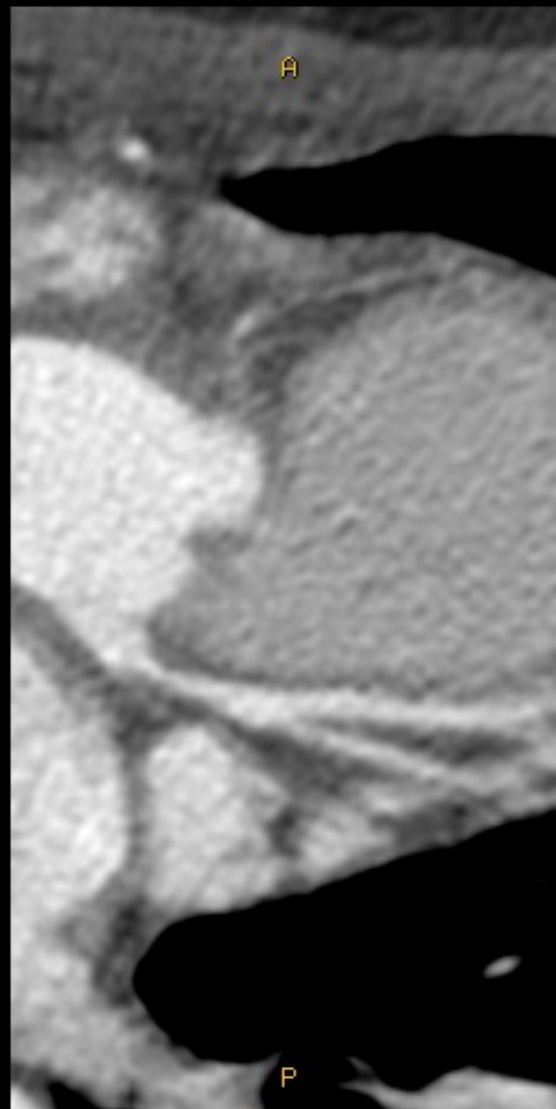
# Coroscanner

Curved  
Ex: 23243  
Se: 2  
Angle: -89.0

DFOV 11.4  
STND Ph:75%

R

kv 120  
mA 419  
Rot 0.35s/CH 8.0mm/rot  
0.6mm 0.2:1 /0.6sp  
Tilt: 0.0  
10:35:23 AM  
W = 698 L = 116



HOPITAL NECKER ENFANT  
GUL MEHMET  
M 20 0901083387  
DoB: Feb 14 1989  
Ex: Apr 29 2009

L

P

Curved  
Ex: 5759  
Se: 3  
Right Coronary Artery Angle: 209.0

HOPITAL NECKER ENFANT  
DESPRIEE CLAIRE  
F 17 0193011013  
May 30 2006

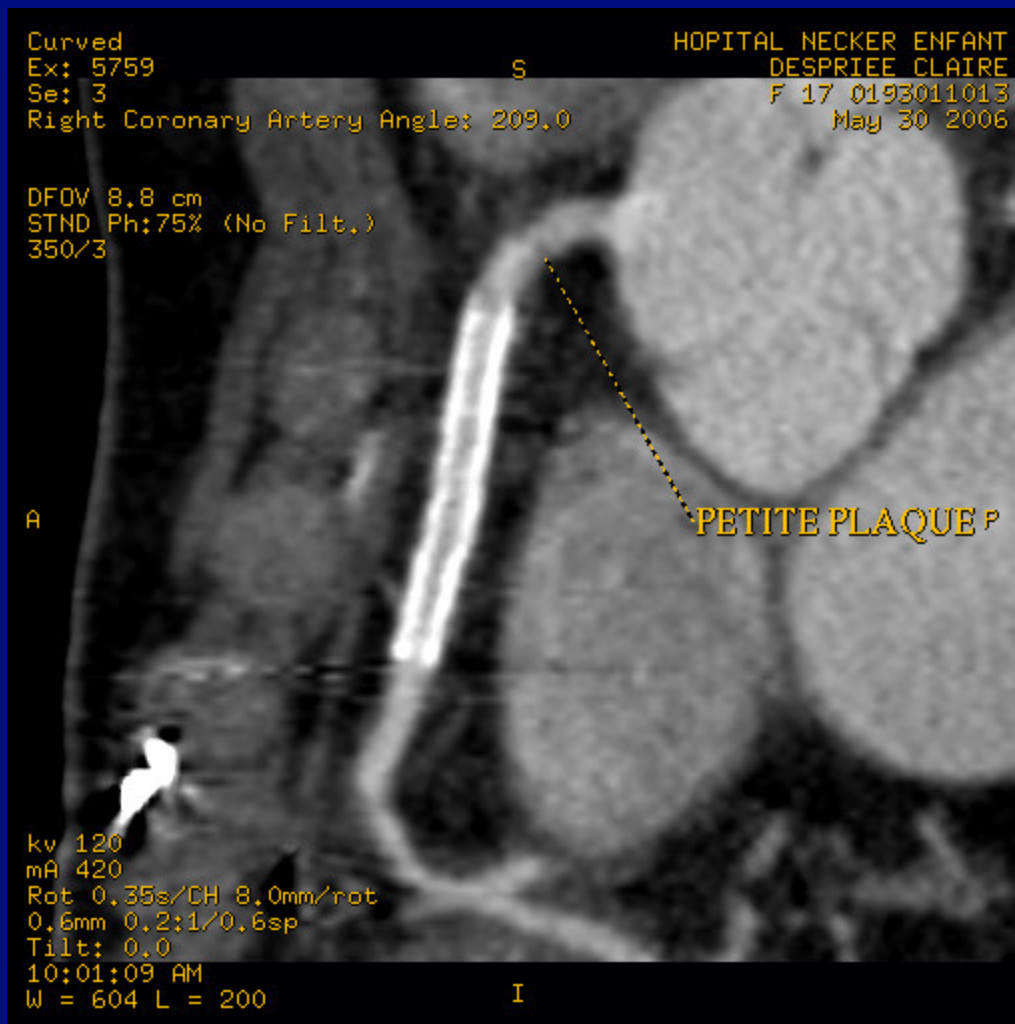
DFOV 8.8 cm  
STND Ph:75% (No Filt.)  
350/3

A

PETITE PLAQUE P

kv 120  
mA 420  
Rot 0.35s/CH 8.0mm/rot  
0.6mm 0.2:1/0.6sp  
Tilt: 0.0  
10:01:09 AM  
W = 604 L = 200

I

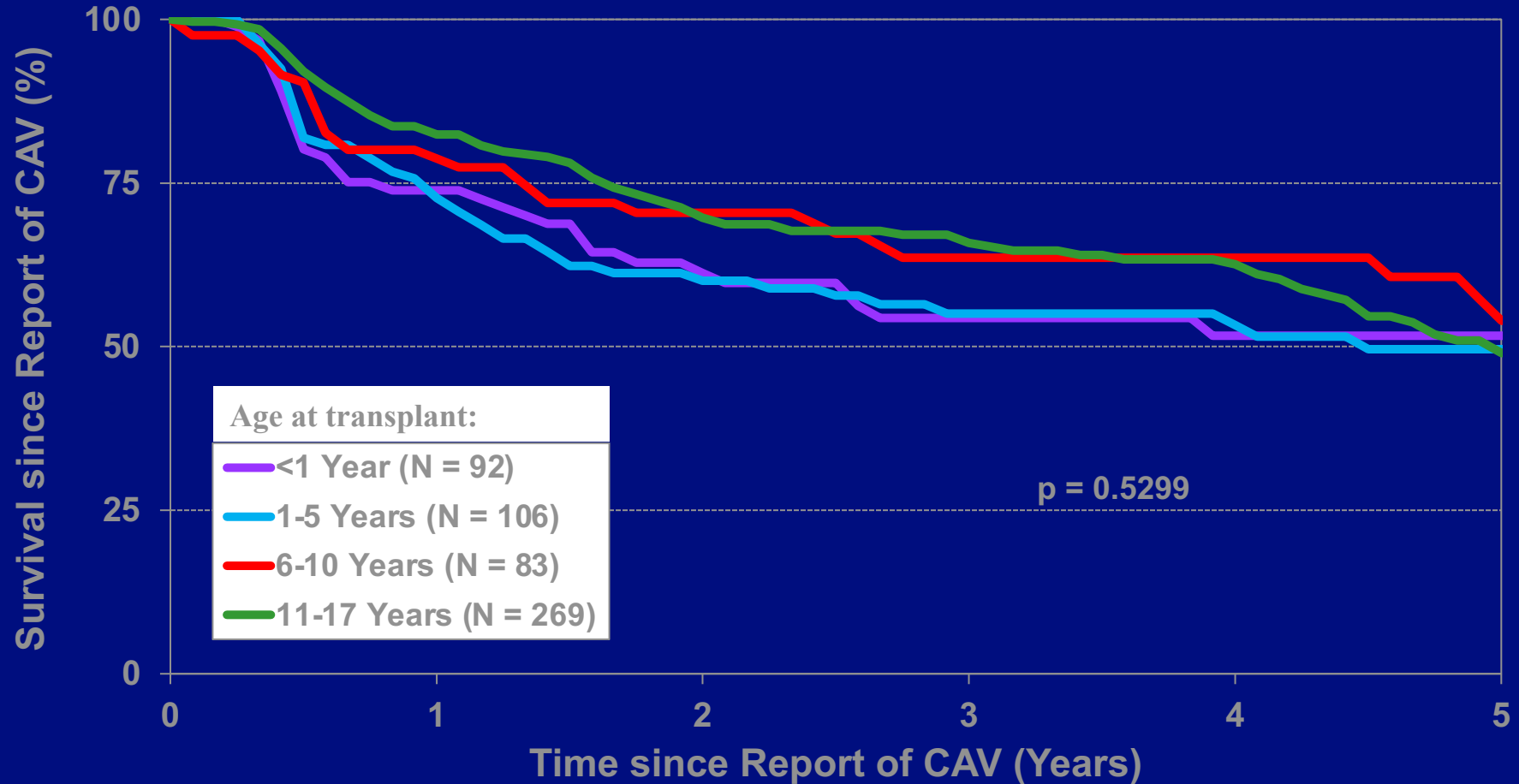


# Pediatric Heart Transplants

## Graft Survival Following Report of Cardiac Allograft Vasculopathy

Vasculopathy by Age Group

(Transplants: January 2005 – June 2017)



# **Maladie coronaire du greffon (Rejet chronique) 2**

- **Evolution foudroyante**
- **OU évolution chronique (jusqu'à quelques années)**
- **Traitement coronaropathie (Apségic Plavix, dyslipidémie Bétabloquant) : Efficace ?**
- **Everolimus**
- **Dilatation voir stent à libération de médicaments**
- **Pontage si lésion unique non stentable**
- **Retransplantation**

# Rejet Humoral

- Rare (moins de 1 %) mais sous estimé
- Rejet échographie et HVG
- Anticorps anti HLA dosé en qualitatif et quantitatif
- BEM : inflammation vasculaire
- Infiltrat lymphocytaire (CD4) (C5B9)
- Anticorps anti fraction du complément (C4d, C3d)  
C1Q

## Rejet Humoral traitement (2)

- Traitement : SAL bolus corticoïdes
- **Plasmaphérèses ou immuno-absorption**
- Ac anti CD 20
- Immunoglobulines (anti inflammatoire et down régulation production globale anticorps)
- Anticorps anti complément (Eculizumab) facteur C5 (s'oppose à l'activation de complément)
- Berinert

## POST-HEART TRANSPLANT MORBIDITY FOR PEDIATRICS

Cumulative Prevalence in Survivors within **10 Years** Post-Transplant  
(Follow-ups: April 1994 - June 2006)

<u>Outcome</u>	<u>Within 10 Years</u>	<u>Total number with known response</u>
<b>Hypertension</b>	<b>72.3%</b>	<b>(N = 177)</b>
<b>Renal Dysfunction</b>	<b>17.4%</b>	<b>(N = 190)</b>
<i>Abnormal Creatinine &lt; 2.5 mg/dl</i>	<b>13.2%</b>	
<i>Creatinine &gt; 2.5 mg/dl</i>	<b>1.6%</b>	
<i>Chronic Dialysis</i>	<b>1.6%</b>	
<i>Renal Transplant</i>	<b>1.1%</b>	
<b>Hyperlipidemia</b>	<b>38.2%</b>	<b>(N = 199)</b>
<b>Diabetes</b>	<b>4.5%</b>	<b>(N = 179)</b>
<b>Coronary Artery Vasculopathy</b>	<b>16.7%</b>	<b>(N = 96)</b>



**ISHLT**

2007

J Heart Lung Transplant 2007;26: 796-807



# Complications rénales

- **Insuffisance rénale**
- **Fréquente, inévitable, progressive, Dose dépendante**
- **glomérulosclérose hyaline : fibrose et glomérules en pain à cacheter / lésions tubulo-interstitielles chroniques**
- **Clearance de l'inuline, pouvoir de concentration des urines, Biopsie rénale**
- **Inhibiteurs de la calcineurine**
- **Traitement : Diminution de doses ou arrêt Inhibiteur calcineurine**

# HTA

- **60 % dans les 5 ans**
- **Majoré par corticothérapie**
  
- **Inhibiteur calciques (loxen, adalate ou tildiem)**
- **Inhibiteur de l 'enzyme de conversion**

# Hyperlipidémie

- **20 à 40 % Hyper triglycéridémies et Hypercholestérolémie**
- **Favorisé par traitement immunosupresseur**
- **Traitement par statines**
- **Limité par CPK, crampes, tolérance clinique**
- **Prévention de la maladie coronaire du greffon**

# Courbe staturopondéral

- Petite taille en pregreffe
- Corticoïdes

## **Complications infectieuses**

- **Infections bactériennes : dans les premiers mois**
- **VAS**
- **Infections virales : groupe Herpes**
- **CMV: Gancyclovir° Vagancyclovir (Rovalcyt°) ! MCD**
- **EBV risque de lymphomes EBV induits choix IS**
- **Surtout avec Prograft ou association i MTOR Cellcept**

# Infection à CMV

- Symptômes : Aucun, Fièvre
- Infection systémique: Diarrhée, Pneumopathie, Hépatite
- Diagnostic sur suivi PCR CMV (et virurie)
- **d- / r- ==> risque faible**
- **d- / r+ ==> risque moy**
- **d+ / r- et d+ / r+ haut risque**

# Infection à CMV

- **Préventif**
- D+R-, D+R+: Cymévan IV et relais précoce par
- Rovalcyte ( valgancyclovir) per os 3 mois (D+R-)
- **Curatif**
- Cymévan IV 3 semaines
- Souches résistantes: Foscarnet
- ROVALCYTE (7 x SC x Clearance Créatinine)
- Dose adulte : 2 cp 450 tous les jours

# Infection EBV

- Asthénie, Fièvre, Angine érythématopultacée
- Adénopathies
- Hépatosplénomégalie
- **Bilan**
- PCR charge virale
- Sérologie
- Biopsie ganglionnaire : Histologie + PCR
- Atteinte viscérale: hépatite, myocardite, médiastinale thoracique, cérébrale



# Cancers

- Rares chez l'enfant pas d'autres FDR
- Lymphomes
- Cutanés ! soleil

# Syndromes lymphoprolifératifs: PTLD

- Lymphoprolifération maligne type B ou T
- EBV-induit ++
- **Fréquence: 1 à 2%**
- **Facteurs favorisants**
- Primo-infection EBV ++
- Forte immunosuppression (induction, traitement de rejet aigu)
- Tacrolimus
- PCR EBV sang et ganglion
- IEP (clone Ig)
- Scanner corps entier

# Pronostic (PTLD)

- Formes favorables : Précoce
  - Lymphocyte B,  EBV induit
  - Mono-viscéral
  - Forme polyclonale
- Formes défavorables : Tardif
  - Lymphocyte T, EBV négatif
  - Pluri-viscéral
  - Monoclonal

# EVOLUTION

- **Lymphoprolifération**
- **Lymphome**
- **Tumeur musculaire lisse EBV induite**

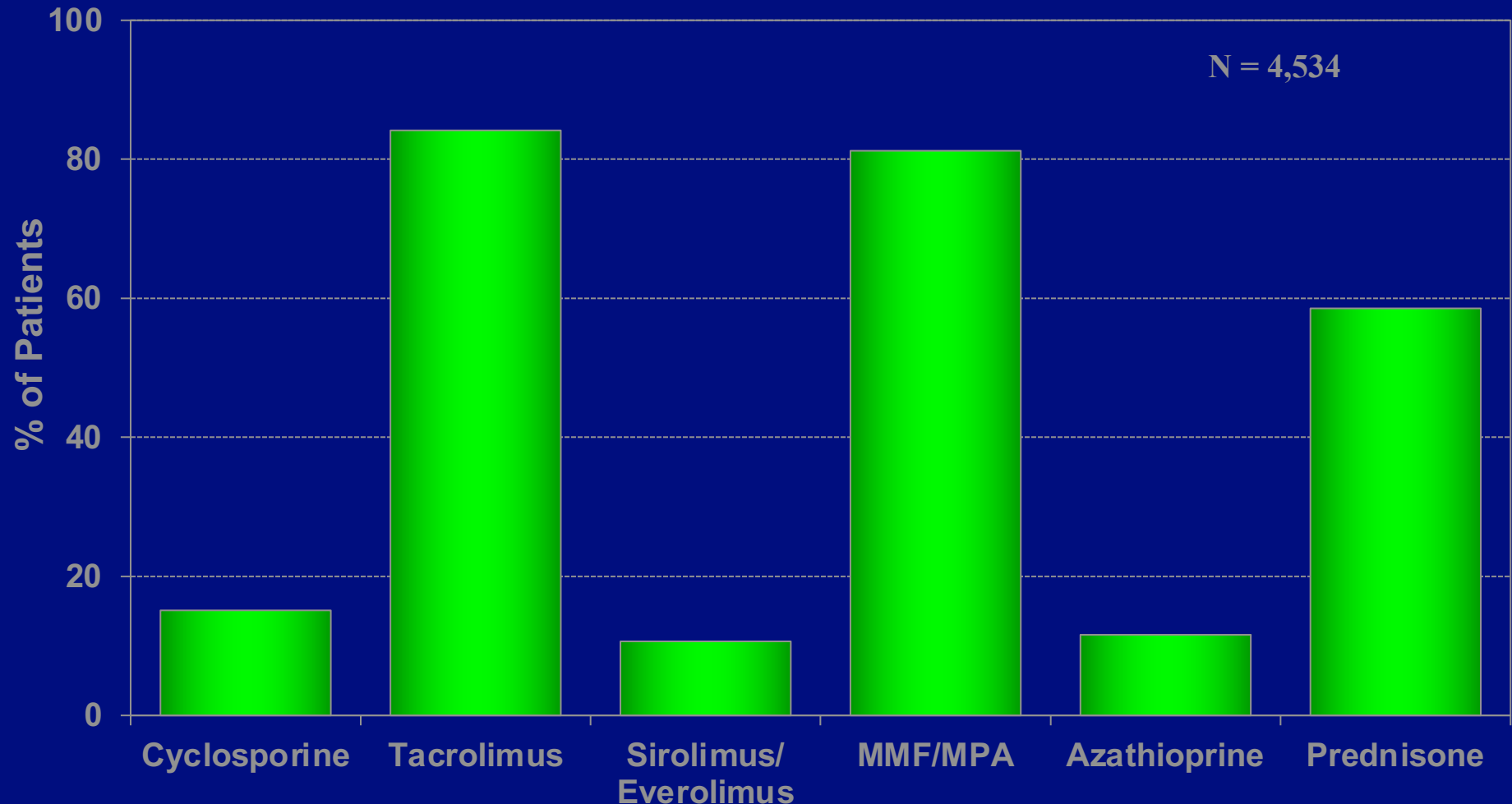
# Traitement PTLD

- **Diminuer immunosuppression (!)**
- **Anticorps Anti CD 20 (Rituximab, Mabthéra°)**
- **Sirolimus ou Everolimus**
- **Chimiothérapie si lymphome**

# Pediatric Heart Transplants

## Maintenance Immunosuppression at Time of 1 Year Follow-up

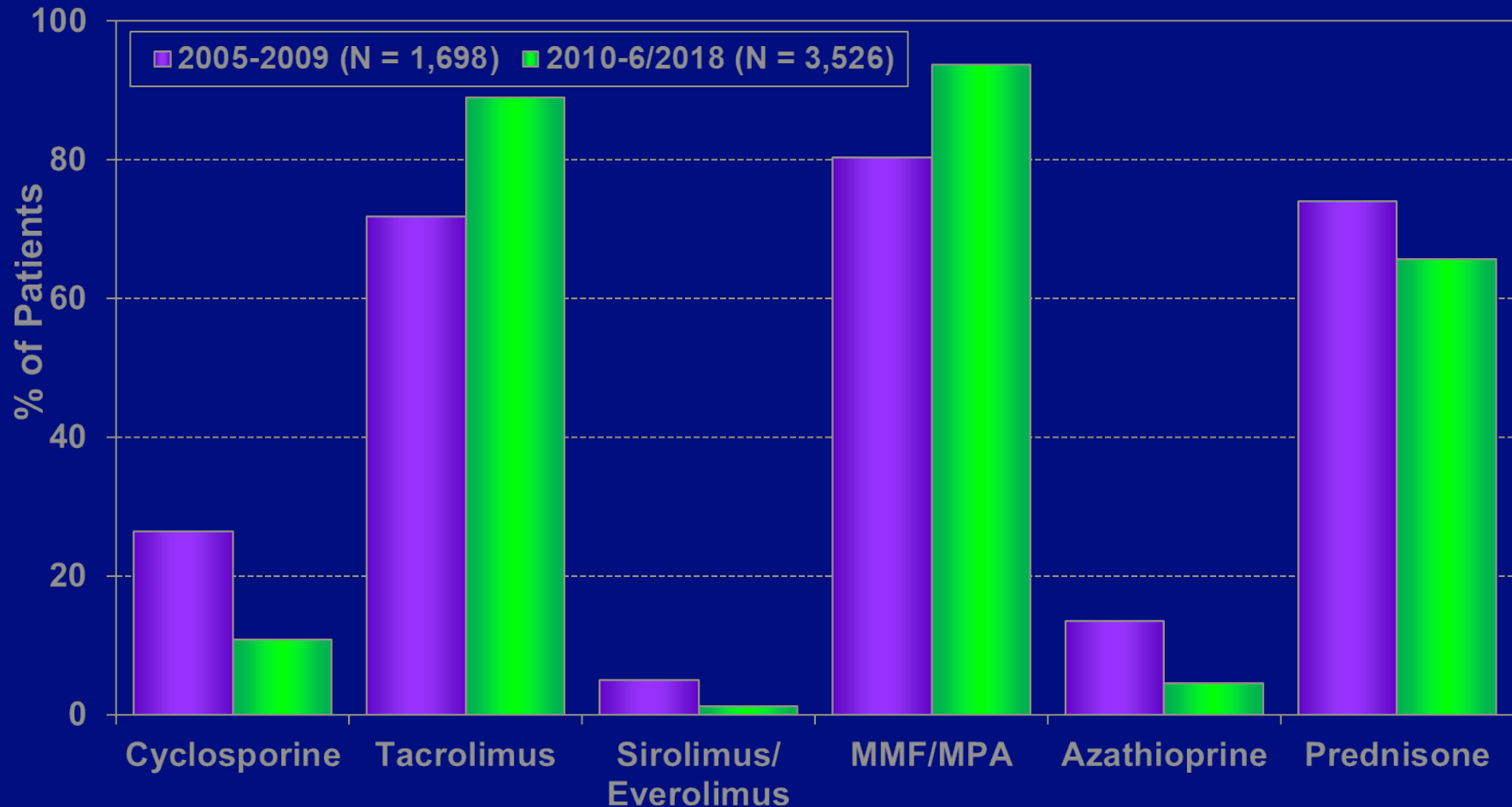
(Follow-ups: January 2005 – June 2018)



# Pediatric Heart Transplants

## Maintenance Immunosuppression at Time of Transplant

Discharge by Era (Transplants: January 2005 – June 2018)



Analysis is limited to patients who were alive at discharge.

# **TRAITEMENTS IMMUNOSSUPRESSEURS**

- **A vie**
- **Inhibe la réaction lymphocytaire contre les antigène HLA**
- **Cible prolifération Lymphocyte CD 4**
- **Eviter production IL2**



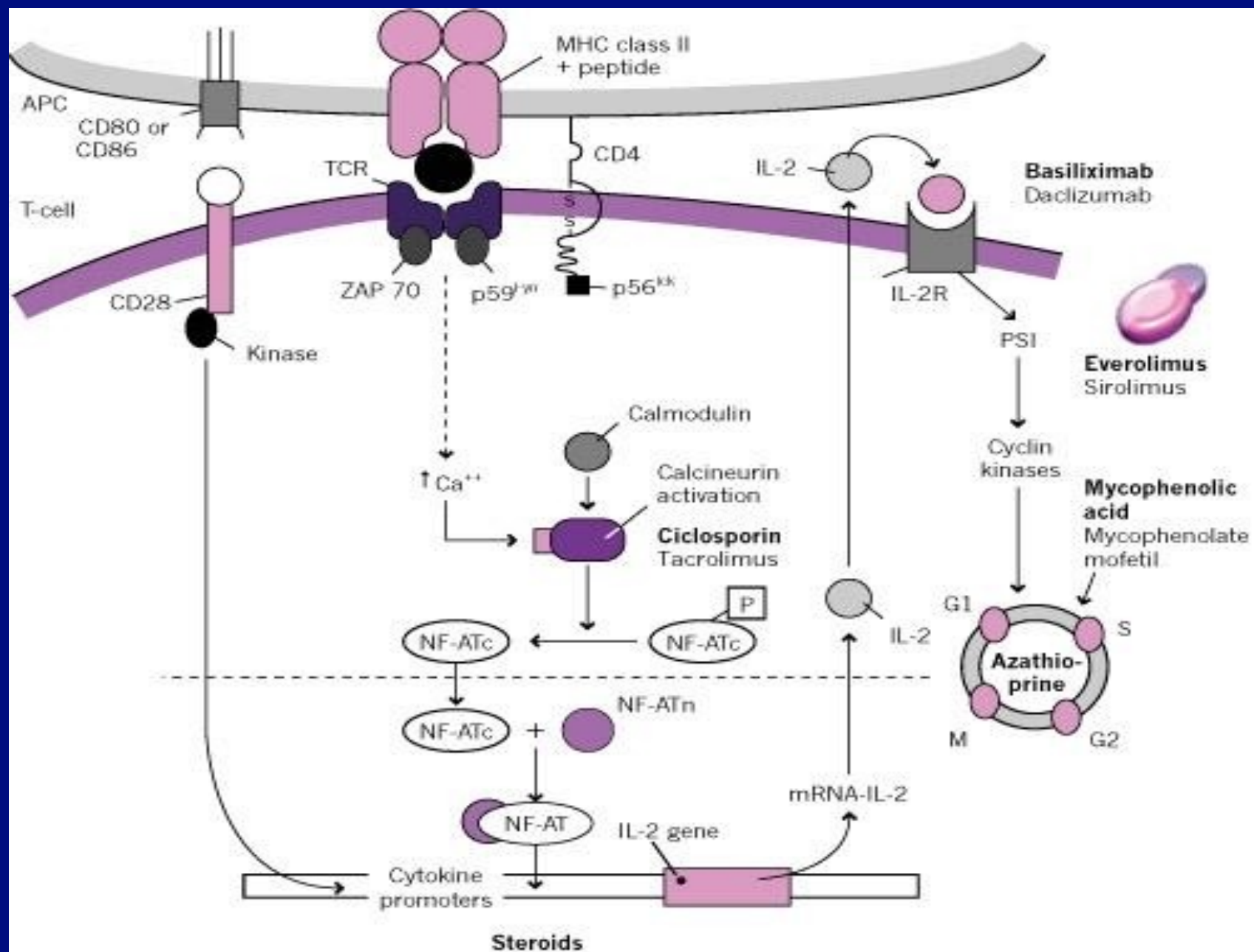
# Traitements

## Immunosuppresseurs

- **Immunoprophylaxie initiale**
- SAL: ATG (Thymoglobuline®)
- IL2RA: anti-CD25 (Zenapax®, Simulect®)
- Bolus corticoïdes ( X 3)
- Ciclosporine IV puis relais per Os dès que possible
- Associé à CELLCEPT (avant Imurel)

# Traitements Immunosuppresseurs

- Entretien: bi- ou tri-thérapie
- **Inhibiteurs de la calcineurine:**  
Cyclosporine: Néoral®
- ou tacrolimus: Prograf®
- **Inhibiteurs bases puriques** Mycophenolate mofetil (Cellcept®) (/ Azathioprine (Imurel®)
- **Corticoïdes** : Cortancyl®, Solupred®
- **Inhibiteurs mTOR** : rapamycine : sirolimus
- (Rapamune®) ou everolimus (Certican®)



# Traitement ciclosporine

- Inhibiteur calcineurine (NFkB)
- 4-8 mg/kg/j en 2 prises (ou 1-1.5 mg/kg/j en IV continu ) pour 1 taux de 200-250 ng/ml pendant 6 mois
- puis viser 150-200 ng/ml
- hypertrophie gingivale / **hypertrichose** / tremblements
- HTA
- Néphropathie chronique : glomérulosclérose hyaline; lésions tubulo-interstitielles chroniques
- neurotoxicité : hallucination, convulsion
- ( CI jus de pamplemousse )

# Traitement Prograf\* (tacrolimus)

- Inhibiteur calcineurine (voie NFkB) activation ly production CK (IL2) mais n'inhibe pas la proliférations des ly activés
- 0.05-0.075 mg/kg/j en 2 prises (ou 0.03 mg/kg/j en IV continu ) pour 1 taux de 10-15 ng/ml pendant 4-6 mois
- puis viser 7-11 ng/ml
- EII tremblements / picotements / trouble du sommeil
  - » HTA / diabète
  - » néphropathie (idem cyclo)
  - » neurotoxicité (lacunes troubles du comportement)
- Risque lymphoprolifération EBV si taux trop élevés
- A jeun 1 h avant.

# Imurel Cellcept

- **CELLCEPT (Mycophénolate) : Inhibiteur synthèse purines (antimitotique)**
- **E II TROUBLES DIGESTIFS diarrhée**
- **(forme gastroprotégé)**
- **Troubles hématologiques**
- **plus efficace protocole de diminution des posologies de ciclo (nephrotoxicité)**
- **adulte : 1g x 2/j viser entre 2 et 5 (au mieux AUC)**
- **Enfant : 600 mg/m<sup>2</sup> x 2/j (ajuster à 500mg ou 750mg ou 1 g /j)**
- **Si mal toléré : 3 prises ou Myfortic**
  
- **Imurel : 2 mg/kg ( 1/2 dose si PNN < 3000 ou pl<100.000)  
arrêt si PNN < 1500 ou pl < 50.000**

# Nouveaux immunosuppresseurs

- **Certican \* : Everolimus (AMM)**
- **Inhibiteur MTOR bloque l'expansion clonale du lymphocyte T activé (bloque le cycle cellulaire du Ly T activé par l'IL2)**
- **Inhibe prolifération cellules musculaires lisses (activées par lésions endothéliales)**
- **Efficace prévention de la maladie coronaire du greffon Eisen et al Nejm 2003 (600 pts) dose 1,5 mg/ j (control IVUS)**

# Certican \* Everolimus

- **Aphte, douleur articulaires et anémie, leucopénie**
- **Dyslipidémie**
- **Augmente toxicité rénale Ciclosporine**
- **Synergique Ciclosporine**
- **Réduction doses ciclosporine**
- **MAIS immunisation HLA**

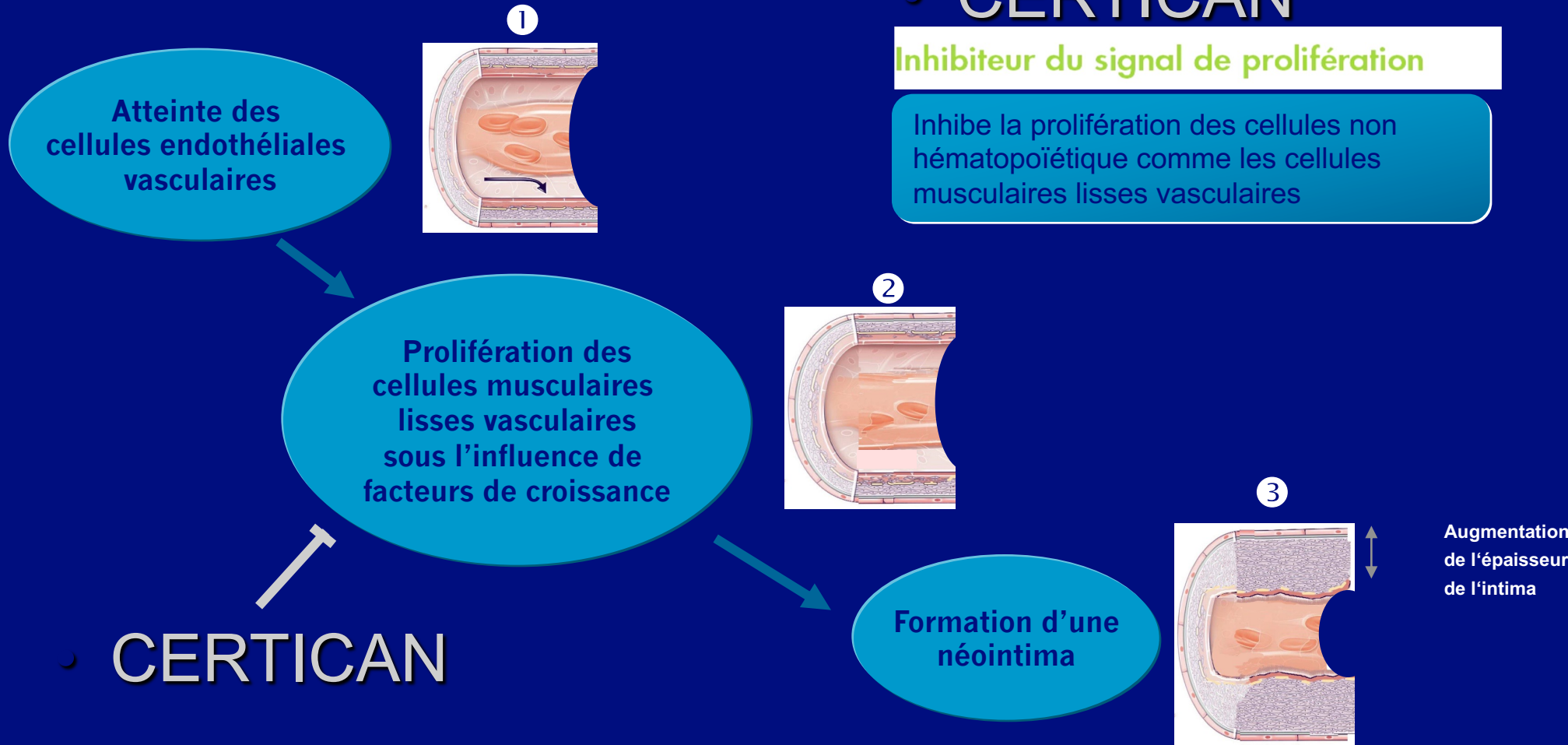


# Action anti-proliférative

## CERTICAN

Inhibiteur du signal de prolifération

Inhibe la prolifération des cellules non hématopoïétique comme les cellules musculaires lisses vasculaires



# Corticoïdes

- IS de référence
- 0,3 mg/kg dans les 6 premiers mois
- Puis arrêt si BEM OK ou si pas de rejet
- HTA et croissance

# Pravastatine

- Elisor<sup>o</sup> (pravastatine) : débiter à demi dose pendant 48 h puis pleine dose
- < 10 kg : 5 mg                      - 10→20 kg : 10 mg
- 20→30 kg : 20 mg                    - 40→60 kg : 30 mg
- > 60 kg : 40 mg
- !! Surveiller crampes et CPK et TGO/TGP
- Tildiem : hypertrophie gingivale

# Conséquences psychologiques

- Différent de l'adulte greffé
- Psychologie du greffé rénale ou hépatique

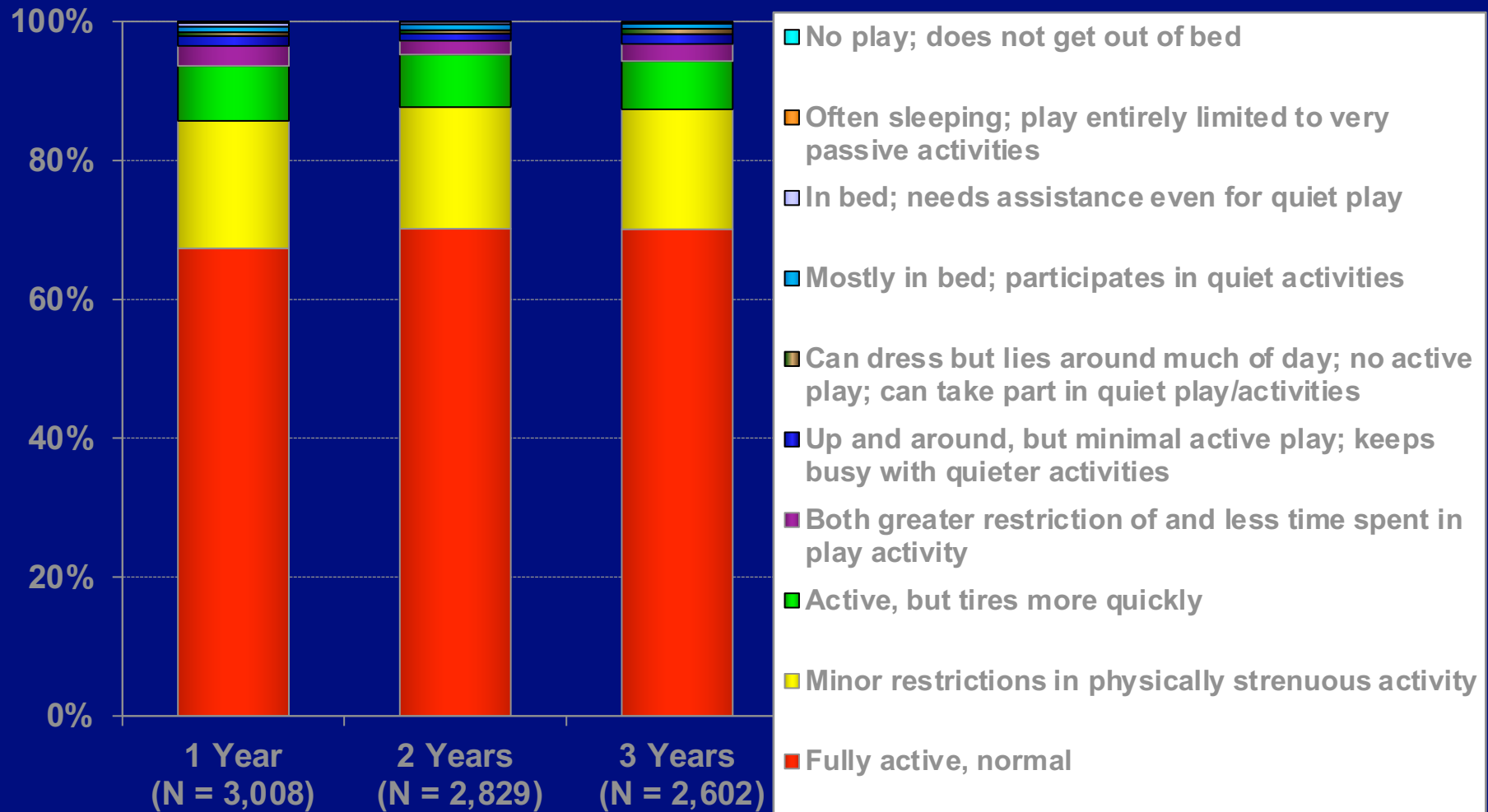
# Conséquences psychologiques

- Le cœur d'un autre ?
- Le sablier ou l'épée !
- Exacerbation des problèmes sociaux et familiaux
- Paradoxe : enfant menant une vie normale
- avec contrainte (traitement / prise de sang / hospitalisation bilan )
- Compliance thérapeutiques adolescent
- Rejet adolescence par arrêt de ttt
- Projet avenir / 2ème greffe
- Grossesses déconseillées

# Pediatric Heart Transplants

## Functional Status of Surviving Recipients

(Follow-ups: January 2010 – June 2018)



# **Survie traitement palliatif en rémission prolongée**

- **LAL : 85 % à 10 ans**
- **K solides : 70 % à 10 ans**
- **15-20 % de cancers secondaires**
- **Mucoviscidose**
- **Diabète > 98 % à 20 ans (qualité de vie)**

# **A-t-on amélioré nos Résultats ?**

- **Amélioration des pratiques**
- **Résultats**
- **Traitement du rejet survie de 0 à 10 ans**
- **Défi actuel Maladie coronaire du greffon de 10 à 30 ans**
- **Et après ?**
- **Insufisance rénale**
- **Cancers ?**



# **Amélioration des résultats**

## **Quels progrès attendre ?**

- **Amélioration accès à la greffe**
- **SU priorité pédiatrique**
- **Améliore l'accès de enfants mais peu efficace pour le tout petit**
- **Médiatisation don d'organe**

# Quels progrès attendre ?

- Inducteurs plus puissants mieux tolérés
- Traitement à la carte (antécédents, fonction rénale diabète ethnique),
- Gestion des effets secondaires
- Compliance thérapeutique (forme galénique monoprise )
- Immunosuppresseurs moins néphrotoxiques
- cellcept° (diminution dose CNI)
- Protocole Certican° sans Inhibiteur de la calcineurine

# Quels progrès attendre ?

- Prévention de la maladie coronaire du greffon
- Control FDR (diagnostic précoce infection à CMV)
- Statines
- Certican° (Everolimus)
- Traitement efficace de la maladie coronaire ???
- Prévention des complications à très long terme (rein poumon, cancers) ?

# Quels progrès attendre ?

## Amélioration qualité de vie

- Examens moins invasifs :
- coroscanner vs Coronarographie
- IRM vs BEM
- IRM étude métabolisme
- Pris en charge psy
- Information cadre de vie (école)
- Transition adolescent adulte

# La greffe en question ?

- **Oui pour Le petit enfant**
- **Techniquement possible**
- **si greffon disponible**
- **Elle a ses limites éthiques**
- **Attendre sous assistance avec morbidité**
  
- **(Hypovg limitation de soin)**

# *Continuer ?*

- **Traitement palliatif d'une maladie mortelle**
- **Sans alternative**
- **Rémission prolongée Bonne qualité de vie**
- **Progrès constant, indéniables**
  
- **On continue les protocoles de recherche**
- **Même si complication à moyen terme inexorable**
- **Complications à très long terme peu connues**
- **Reculer le moment de la prochaine greffe**
- **Une transplantation chez l'enfant = 2 ou 3 dans la vie**



# Conclusion

- **Traitement palliatif**
- **Traitement de référence**
- **Qualité de vie excellente pour la majorité des patients (Pb adolescence)**
- **Recul en pédiatrie 20 ans**
- **Complications à long terme inexorables ?**
- **Traitement de la maladie coronaire du greffon défi de l'avenir**
- **Une transplantation chez l'enfant = 2 ou 3 dans la vie**
- **Progrès ?**



# Quels progrès attendre

- Inducteurs plus puissants mieux tolérés
- Immunosuppresseurs moins néphrotoxiques
- Prévention de la maladie coronaire du greffon
- Traitement à la carte (antécédents)
- Traitement efficace de la maladie coronaire
- Examens moins invasifs : scanner IRM
- Amélioration qualité de vie
- Survenue de complications à très long terme 20-30-40 ans (rein poumon, cancers) ?

**FIN**