

Transplantations

P. Evrard , C. Knoop

- ✓ La transplantation des poumons est une option thérapeutique valable lorsqu'un patient atteint de mucoviscidose présente, en dépit d'une prise en charge optimale, une insuffisance respiratoire menaçante avec altération sévère de la qualité de vie. La survie après la greffe est de l'ordre de 70% à 1 an, 56 % à 3 ans, 48 % à 5 ans. Elle s'améliore lentement. Elle est comparable à celle observée pour les autres indications. Après une transplantation réussie, le bénéfice en termes de fonction pulmonaire et de qualité de vie est habituellement spectaculaire. Mais les complications sont fréquentes, d'ordre surtout infectieux ou immunitaire. A moyen terme, la plupart des greffés présentent un rejet chronique qui compromet à nouveau la fonction respiratoire. Des progrès attendus devraient concerner le développement de nouveaux traitements immunosuppresseurs, plus efficaces et moins toxiques.
- ✓ Chez certains patients cirrhotiques dont l'atteinte est particulièrement sévère, une transplantation hépatique peut être salvatrice. Toutes indications confondues, les résultats de la greffe hépatique sont actuellement bien plus favorables que ceux de la greffe pulmonaire.

Dans la très grande majorité des cas (> 95 %), l'atteinte respiratoire est à l'origine du décès des patients atteints de mucoviscidose. Beaucoup plus rarement, les complications d'une atteinte hépatique sévère sont en cause (<2%).

Aux stades très avancés de la maladie, la transplantation des 2 poumons et/ou du foie peut constituer un ultime recours. La mucoviscidose représente aujourd'hui près du tiers des indications de transplantation bipulmonaire chez l'adulte et la moitié (51 %) chez l'enfant. L'expérience pédiatrique est cependant beaucoup plus modeste. Elle est tout à fait anecdotique chez le nourrisson.

Quelques pourcents des transplantations hépatiques chez l'enfant concernent des patients atteints de mucoviscidose.

'80, aux Etats-Unis, chez des patients atteints d'hypertension artérielle pulmonaire primitive. Depuis lors, plus de 10.000 transplantations pulmonaires ont été répertoriées. Les indications se sont progressivement élargies. Elles incluent actuellement toutes les maladies respiratoires avancées à l'exclusion des cancers pulmonaires. Trois techniques ont été développées : la transplantation du bloc cœur-poumons, la transplantation d'un seul poumon et la transplantation de deux poumons (sans le cœur). L'indication de la transplantation pulmonaire dicte le choix de la technique.

RESULTATS

Dans l'optique d'une transplantation, les patients atteints de mucoviscidose présentent a priori des caractéristiques encourageantes : ils sont jeunes, souvent particulièrement motivés et bien entourés, ils ont une longue habitude de traitements réguliers.

1. TRANSPLANTATIONS PULMONAIRES

Les premières transplantations cardio-pulmonaires chez l'homme ont été réalisées au début des années

Initialement, ils ont pourtant été considérés comme de "mauvais candidats" en raison de la surinfection bactérienne chronique des sinus et des poumons, de l'état nutritionnel souvent précaire, et de l'éventuelle présence d'un diabète ou d'une atteinte du foie.

La première transplantation cardio-pulmonaire chez une personne atteinte de mucoviscidose a eu lieu en 1983. Depuis lors, plus de 1.000 patients ont à ce jour bénéficié de ce type de chirurgie, en Amérique du Nord ou en Europe. C'est la transplantation bi-pulmonaire séquentielle qui est aujourd'hui le plus souvent proposée.

L'analyse en 1996 de données concernant plus de 700 patients mucoviscidotiques transplantés révélait que leur survie après la greffe :

- atteignait 70 % à 1 an, 56 % à 3 ans, 48 % à 5 ans.
- était comparable à celle des patients opérés pour d'autres indications.
- s'améliore progressivement : la survie à 3 ans des patients opérés après 1992 (56 %) est supérieure à celle qui était observée avant 1992 (46 %)

Cette survie est, par ailleurs, indépendante du sexe du receveur, de son groupe sanguin et de la présence ou non d'une incompatibilité CMV (infection par le cytomégalovirus) entre donneur et receveur. Les chiffres de survie au Canada et en Europe sont comparables à ceux obtenus aux Etats-Unis.

L'expérience pédiatrique est beaucoup plus restreinte. L'équipe du Great Ormond à Londres rapporte (pour 51 enfants : 45 transplantations cardio-pulmonaires, 6 transplantations pulmonaires) une survie de 74 % à 1 an et de 33 % à 5 ans. Après transplantation bipulmonaire, une équipe nord-américaine ne note pas de différence de survie entre 46 enfants et 48 adultes. La survie à 1 an et à 3 ans est respectivement de 74 et 61 %. Une incidence accrue de sténose aux sites d'anastomose bronchique a été rapportée, surtout chez les jeunes enfants. Chez les adolescents, la compliance au traitement paraît plus problématique, avec pour conséquence un taux nettement plus élevé de retransplantation (8 % vs 2-3 % chez l'adulte).

Plusieurs points restent à préciser comme l'impact sur la survie d'éléments comme la colonisation par des bactéries multi-résistantes ou d'interventions comme l'administration continue d'antibiotiques intraveineux dans la période précédant la greffe, la ventilation mécanique invasive (intubation et mise sous respirateur), la chirurgie des sinus avant transplantation ...

SELECTION DES CANDIDATS A LA GREFFE

Chez les sujets atteints de mucoviscidose, une évaluation en vue d'une transplantation pulmonaire est habituellement à considérer si le VEMS est inférieur à 30 % de la valeur prédite (risque de décès de près de 50 % endéans les 2 ans dans une étude) ou si le patient requiert un traitement par oxygène ($paO_2 < 55$ mmHg) et/ou n'élimine plus qu'imparfaitement le gaz carbonique de son sang ($paCO_2 > 50$ mmHg). Ce seuil de 30 % (20 % chez les hommes ? 40 % chez les enfants ?) n'a qu'une valeur indicative. Chaque situation est à examiner individuellement. Ainsi certains patients peuvent-ils vivre de longues années, en état assez stable, avec des paramètres spirométriques de cet ordre. Mais si l'état de santé se dégrade rapidement (déclin accéléré du VEMS, hospitalisations répétées ...) *en dépit d'une prise en charge optimale*, un bilan pré-greffe peut devoir être envisagé plus tôt.

Le tableau 19.1 reprend la plupart des contre-indications relatives et absolues à la transplantation pulmonaire.

Tableau 19.1 *Contre-indications à la transplantation pulmonaire*

1. Contre-indications relatives

Colonisation par *Pseudomonas aeruginosa* ou
Burkholderia cepacia pan-résistant
Mycobactérie atypique
Infection par le virus de l'hépatite C, sans affection hépatique évolutive
Ventilation mécanique invasive
Déformations thoraciques
Séquelles de chirurgie thoracique
Corticothérapie prolongée à haute dose
Ostéoporose sévère (avec fractures ..)
Dysfonctionnement irréversible d'autres organes vitaux (greffes combinées ?)

2. Contre-indications absolues

Infection extra-pulmonaire active
Présence de l'antigène de l'hépatite B
Tuberculose et infections actives à mycobactéries atypiques
Hépatite C active
Infection par le virus du SIDA
Tumeur maligne avec intervalle libre < 5 ans (sauf cancers cutanés basocellulaires)
Absence de compliance aux traitements
Tabagisme actif, alcoolisme
Toxicomanie
Maladie psychiatrique incontrôlée

La motivation du candidat est un point essentiel dont il faut s'être assuré. Si l'indication est confirmée par un bilan approprié, un programme de préparation à la greffe est proposé, qui inclut des aspects de réhabilitation (respiratoire et musculaire), mais aussi des aspects nutritionnels et psychologiques.

QUALITE DE VIE

Intuitivement, la qualité de vie ne peut guère être que meilleure après la transplantation mais c'est sans compter les contraintes qu'elle impose. La plupart des patients bénéficient d'une telle amélioration de leur qualité de vie dès les semaines qui suivent la transplantation que même s'ils ne survivent que peu de temps, ils décrivent cette expérience comme « valant la peine d'être vécue ». La disparition de la toux et la réduction de la dyspnée sont les améliorations les plus ressenties. Fréquemment, les patients et surtout leur famille expriment la sensation d'avoir fait tout ce qui était possible pour le prolongement de la vie.

Bien que peu d'études soient disponibles, certaines montrent une amélioration de la qualité de vie dans les premiers mois avec une activité physique et sociale accrue, un sentiment d'être en meilleure santé et de mieux vivre.

A plus long terme, les indices de qualité de vie restent stables pour ceux qui ne présentent pas de complications mais déclinent de manière évidente lorsque se développe une bronchiolite oblitérante. Or, 5 ans après leur transplantation, cette complication qui traduit un rejet chronique affecte plus de la moitié des survivants.

Curieusement, l'amélioration de la qualité de vie ne se traduit pas en termes économiques par une reprise du travail ou des études. Après leur greffe, les adolescents préfèrent faire des projets à long terme et veulent acquérir rapidement leur indépendance. La crainte du rejet, l'incertitude du futur et la perturbation de la routine quotidienne par la surveillance médicale du greffon sont vécus comme des éléments de frustration dans la concrétisation de leurs projets.

FONCTION PULMONAIRE

Les échanges gazeux s'améliorent très rapidement après la greffe, permettant une extubation rapide. Une hypercapnie transitoire est fréquemment observée à ce moment. Selon le degré d'œdème

pulmonaire de reperfusion, d'atélectasie postopératoire et de rejet précoce, l'oxygénation peut être altérée momentanément mais la majorité des patients n'ont plus besoin de supplément en oxygène à la sortie de l'hôpital. La fonction pulmonaire se normalise progressivement, dans les 6 mois suivant une transplantation bipulmonaire non compliquée. Une hyperinflation modérée (majoration de la capacité et du volume résiduel) persiste après l'opération, en relation avec la déformation antéro-postérieure persistante du thorax.

Une exagération de cette hyperinflation accompagnée d'une obstruction des voies aériennes doit faire évoquer une bronchiolite oblitérante débutante. A plus ou moins long terme, celle-ci touche, à divers degrés, plus de la moitié des greffés pulmonaires.

RECUPERATION PHYSIQUE

Parallèlement à la normalisation de la fonction pulmonaire, la condition physique progresse de telle sorte que les patients peuvent accéder dans les 3 à 6 mois à une vie active mais également goûter aux joies de sports depuis longtemps inaccessibles (tennis, squash, ping-pong, football, cyclotourisme et VTT ...).

Pourtant, une évaluation plus approfondie de la capacité physique met en évidence une limitation à 50 – 60% de la valeur prédite de la consommation en oxygène à l'épreuve d'effort maximal sur cycloergomètre. Alors que les réserves ventilatoires et cardiaques sont normales, le seuil d'anaérobiose et le pouls en oxygène sont modérément réduits, témoignant d'une dysfonction ou d'un déconditionnement musculaire. Outre l'influence néfaste de la cortisone sur les muscles (myopathie), il semble que la ciclosporine interfère, entre autres, avec le système respiratoire des mitochondries dans le muscle strié.

COMPLICATIONS

a. Problèmes techniques

En dépit de progrès techniques, certaines complications (défaillance primaire des greffons, hémorragie, paralysie et parésie phrénique, déhiscence ou sténose bronchique) surviennent encore dans la période postopératoire immédiate.

La plus sévère est la *défaillance primaire du greffon* (15 à 35%) sans doute attribuable à son état de

préservation et surtout aux conséquences de l'ischémie qu'il a subie puis de sa reperfusion. Une altération sévère des échanges gazeux et de la compliance pulmonaire, un degré variable d'hypertension artérielle pulmonaire et la présence d'infiltrat diffus à la radiographie (« poumon blanc ») correspondent à une atteinte alvéolaire diffuse et la mortalité peut alors atteindre 60%. C'est la deuxième cause de mortalité précoce mais la phase aiguë passée, la récupération fonctionnelle peut ne laisser aucune séquelle.

Des trois anastomoses nécessaires à la réalisation d'une transplantation d'un poumon, la suture bronchique est la plus fragile, en raison de la perte de la circulation de sa paroi. De cette ischémie résultent un risque de déhiscence (heureusement rare) mais aussi des phénomènes de sténose dont la prévalence actuelle (7%) semble également en amélioration par rapport aux 20% précédemment décrits. La mise en place d'un stent (tuteur), temporaire ou définitif, en permet la correction dans la plupart des cas.

b. Les infections

Elles représentent la première cause d'échec en transplantation pulmonaire. Bien que principalement bactériennes, il ne semble pas qu'elles soient directement liées à la contamination persistante des sinus et de l'arbre trachéo-bronchique laissé en place chez les receveurs atteints de mucoviscidose. Elles ne sont pas plus fréquentes chez eux que dans les autres indications de transplantation.

L'infection virale la plus fréquente est celle due au cytomégalovirus (CMV). Elle survient habituellement vers le 3^e mois de la transplantation comme une infection asymptomatique (réactivation du CMV) lorsque le patient présente préalablement des anticorps (séropositif = CMV+). Elle peut entraîner une pneumonie ou parfois une atteinte gastro-intestinale, rétinienne ou cérébrale (primo infection à CMV). Bien que l'infection à CMV soit actuellement rarement létale, le CMV semble être un facteur de risque de bronchiolite oblitérante. Afin de minimiser l'impact des complications liées au CMV, la plupart des centres ont développé diverses attitudes prophylactiques. La plus efficace - mais la plus difficile à réaliser vu le manque de greffons (20% seulement des donneurs sont CMV -) - est d'attribuer au patient séronégatif (CMV -) un greffon CMV- et des dérivés sanguins CMV -. Le receveur CMV + ou CMV - recevra une prophylaxie antivirale de durée variable selon les centres car l'efficacité n'en est pas absolue.

c. Le rejet

Le contrôle du système immunitaire du patient greffé reste imparfait et deux formes de rejet peuvent survenir.

- *Le rejet aigu* est fréquent (au moins 1 par patient), précoce (quelques jours voire semaines), parfois asymptomatique (39% des biopsies systémiques) ou accompagné de plaintes aspécifiques (malaise, toux, fièvre, dyspnée), avec infiltrats radiologiques, désaturation en oxygène et/ou altération de la fonction respiratoire. Comme une infection peut être responsable du même tableau, une biopsie transbronchique sera pratiquée au décours d'une fibroscopie pour confirmer un diagnostic de rejet aigu. L'administration de doses élevées de stéroïdes pendant 3 jours permet de traiter efficacement ce type de rejet. Une réponse clinique, radiologique et fonctionnelle est observée endéans les 48 h.

- *Le rejet chronique*, quant à lui, prend la forme d'une bronchiolite oblitérante, c'est-à-dire un processus fibroprolifératif résultant en une obstruction progressive de la lumière des petites voies aériennes.

Les biopsies transbronchiques ne la dépistent pas avec fiabilité : la sensibilité de cet examen n'est que de 15%. Le diagnostic repose habituellement sur des bases cliniques mais surtout une altération inexplicée du VEMS. Il est donc admis que celle-ci suffit à définir la présence d'un « syndrome de bronchiolite oblitérante » mais également à le stadifier proportionnellement à la perte du VEMS (degré 1 à 4). La bronchiolite oblitérante apparaît rarement avant 6 mois mais sa prévalence atteint 50% des transplantés de longue date.

Le nombre et la sévérité des rejets aigus constituent le principal facteur de risque. Bien que régulièrement évoqué, le rôle de la pneumonie à CMV reste discuté.

L'apparition du rejet chronique est insidieux et le déclin du VEMS est variable non seulement dans le temps mais d'un patient à l'autre. La majoration des traitements immunosuppresseurs peut souvent en ralentir l'évolution mais rarement le guérir. Et ces traitements favorisent la recolonisation des voies respiratoires par le *Pseudomonas aeruginosa*. Les surinfections sévères sont fréquentes, parfois mortelles. Dans certains cas, une retransplantation peut être proposée mais la survie à 1 an est moins bonne (45%).

TRAITEMENT ANTI-REJET

Le système immunitaire du patient greffé reconnaît le poumon greffé comme organe étranger et tente dès lors de le rejeter, de le détruire.

Afin d'éviter cette réaction, les patients greffés pulmonaires reçoivent à vie un traitement qui doit empêcher leur système immunitaire d'attaquer le greffon, c'est ce qu'on appelle le traitement immunosuppresseur ou traitement anti-rejet. Ce traitement a lui-même des effets indésirables. Il rend notamment le patient plus sensible aux infections.

Les médicaments le plus couramment utilisés restent la ciclosporine (CsA) (Neoral®), l'aza-thioprine (Imuran®) et la cortisone (Deltacortril® ou Médrol®) mais depuis quelques années, d'autres substances sont disponibles, qui pour les unes sont plus puissantes, pour les autres ont un spectre d'effets secondaires différent. Il est ainsi devenu possible d'adapter plus spécifiquement le traitement anti-rejet aux besoins et problèmes individuels.

La ciclosporine (CsA) est un produit fongique qui a un puissant effet immunosuppresseur. Elle est le plus souvent administrée en deux prises par jour. Chez les patients atteints de mucoviscidose qui présentent souvent des troubles de l'absorption intestinale, elle est parfois administrée en trois prises par jour. La CsA est efficace pour autant qu'on atteigne un taux sanguin défini. Sa durée d'action n'excède pas 12 heures de telle sorte qu'il est impératif de prendre les doses prescrites de manière régulière.

La CsA possède la capacité de prévenir le rejet aigu. Malheureusement, elle présente aussi des effets toxiques non négligeables, qui incluent notamment :

- une toxicité rénale. Elle favorise l'apparition d'une hypertension artérielle (qui nécessitera souvent un traitement médical) et un certain degré d'insuffisance rénale après quelques années
- un hirsutisme ou développement excessif du système pileux, disgracieux évidemment surtout chez les jeunes femmes
- une hyperplasie gingivale ou croissance excessive des gencives
- un tremblement qui peut gêner les gestes fins comme l'écriture.

La cortisone est, elle aussi, une puissante drogue anti-rejet. Elle est, comme la CsA, un médicament important qui doit être pris régulièrement afin d'éviter des rejets. Elle est responsable d'effets secondaires de type hypertension, prise de poids, fonte musculaire et fragilisation de la peau et des os.

Dans certains cas et surtout en association avec la CsA, elle peut précipiter l'apparition d'un diabète.

L'azathioprine (Imuran®) est la troisième drogue immunosuppressive classiquement administrée. Elle n'a que peu d'effets toxiques, tout au plus peut-elle engendrer une diminution du nombre de globules blancs.

Prometteuses, deux médicaments plus récents sont aujourd'hui disponibles :

- le FK506 (Prograf®) est un analogue de la CsA. Il est plus puissant et permet de réduire encore l'incidence de rejet aigu. Son spectre d'effets secondaires est un peu différent. Il provoque moins d'hypertension artérielle et n'induit pas du tout d'hirsutisme, ni d'hyperplasie des gencives. Par contre, il prédispose un peu plus au développement d'un diabète.
- le MMF (Cellcept®) est un analogue de l'azathioprine déjà bien étudié après greffe rénale et cardiaque. Il semble réduire l'incidence du rejet aigu dans ces deux indications. Les effets secondaires de cette drogue prometteuse sont similaires à l'azathioprine ; elle cause cependant un peu plus d'effets secondaires de type diarrhée et douleurs abdominales.

RETOUR A DOMICILE

Après la transplantation et la période initiale à l'hôpital, vient le temps du retour à domicile. Chaque greffé va devoir se prendre en charge, non seulement pour son traitement mais également pour la surveillance de son greffon. A cette fin, des tests de fonction respiratoire sont réalisés à domicile, 2 fois par jour, à l'aide d'un spiromètre portatif. Toute altération de plus de 10 ou 20% du VEMS nécessite un contact avec le centre afin d'envisager des examens complémentaires (test sanguin, radiographie du thorax, fibroscopie avec lavage bronchiolo-alvéolaire et/ou biopsie transbronchique) pour déterminer la présence ou non d'un rejet aigu ou d'une surinfection broncho-pulmonaire. Le suivi du VEMS à domicile permet de détecter précocement, avant tout symptôme clinique, l'apparition d'un rejet aigu ou une surinfection broncho-pulmonaire. Mais il ne permet pas de faire la distinction entre ceux-ci : des examens complémentaires doivent donc être réalisés rapidement afin de pouvoir instaurer le plus rapidement possible un traitement adéquat.

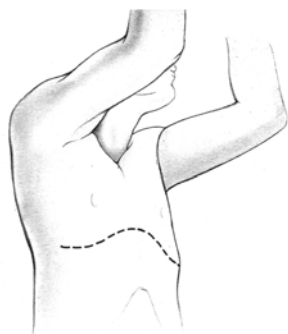
Ce retour à domicile après une transplantation pulmonaire est habituellement vécu avec beaucoup d'émotion mais également avec un certain degré

d'anxiété. Une tendance dépressive transitoire est souvent notée après quelques semaines.

La vie avec de nouveaux poumons nécessite un processus d'apprentissage qui va prendre plusieurs semaines voire quelques mois. Tant pour le greffé que pour sa famille, toute une réorganisation doit prendre place. Des problèmes psychosociaux peuvent survenir qu'un accompagnement attentif doit prévenir ou aider à solutionner.

La figure 19.1 illustre le type de cicatrice en rapport avec une transplantation bipulmonaire (bithoracotomie et sternotomie transverse)

Fig.19.1 *Transplantation bipulmonaire :
Incision « en ailes de papillons »*



LE MANQUE D'ORGANES

Les résultats de la transplantation pulmonaire s'améliorent et un nombre croissant d'institutions la pratiquent : le nombre de candidats à la greffe augmente. Mais la quantité de greffons disponibles stagne.

Le poumon est, de loin, l'organe le plus fragile chez le donneur en état de mort cérébrale. Il est exposé à de multiples agressions comme la réanimation initiale du patient, une inhalation du contenu gastrique ou une pneumonie liée à la ventilation mécanique, des contusions post-traumatiques, sans compter celles liées à un éventuel tabagisme préalable. Ainsi, les poumons ne sont finalement prélevés que chez environ 20 % des donneurs potentiels. Cette proportion est très inférieure à celle notée pour les autres organes (± 66 % pour le foie par exemple). Ce phénomène contribue à un allongement du délai en liste d'attente (et à un risque accru de décès dans l'attente d'un greffon).

TRANSPLANTATION BILOBAIRE A PARTIR DE DONNEURS VIVANTS

En transplantation rénale ou hépatique, l'expérience de donneurs vivants s'est révélée favorable, avec une augmentation de la survie du greffon.

Le manque de donneurs d'organes - surtout pour les transplantations bipulmonaires - et l'incidence élevée de rejet chronique après transplantation ont incité quelques rares équipes nord-américaines à proposer la transplantation de (2) lobes à partir de donneurs vivants. Deux donneurs sont nécessaires, chacun donnant un lobe inférieur, l'un le droit, l'autre le gauche. L'expérience et le recul actuels sont limités. Cette option soulève en outre un débat éthique, lié notamment aux risques encourus par les donneurs et à la pression morale imposée aux proches du patient.

PERSPECTIVES

Le manque d'organes et l'imperfection des traitements immunosuppresseurs actuels doivent stimuler la recherche.

Parmi les perspectives envisagées, figurent notamment :

- l'utilisation de greffons d'origine animale (*xéno-transplantation*). L'insuffisance de contrôle de transmission virale de l'animal à l'homme limite actuellement son développement.
- l'induction d'une *tolérance immunitaire* de l'hôte vis-à-vis du greffon est une autre voie prometteuse. La transplantation médullaire associée à la greffe d'un organe est actuellement testée. L'espoir est que le degré de chimérisme induit soit suffisant pour réduire l'incidence de rejet aigu et chronique voire même supprimer la nécessité de recourir aux immunosuppresseurs.

COÛT DE LA TRANSPLANTATION

L'utilisation optimale des ressources constitue l'enjeu d'un débat non seulement social mais également politique et les analyses sont difficiles à réaliser. La transplantation reste coûteuse malgré quelques différences d'un pays à l'autre. Aux Etats-Unis, le coût de l'intervention est estimé à environ 6 millions de francs, et le suivi des 2 premières années est presque aussi onéreux. Certains auteurs ont pu estimer que ce coût se justifie dès le moment où le patient survit 3 à 4 ans après l'opération.

Le système de protection sociale est heureusement beaucoup plus développé en Belgique. Néanmoins, le coût à charge du patient ou de sa famille n'est pas négligeable et a augmenté au cours des dernières années. Il est de l'ordre de 30.000 à 50.000 francs pour l'hospitalisation liée à la transplantation, comparable à ce que doit assumer par exemple un patient ayant subi un pontage cardiaque.

2. TRANSPLANTATIONS HEPATIQUES

Quelque 5 % des patients présenteront une cirrhose biliaire multilobulaire dont l'évolution est mal comprise et peu prévisible. Cette évolution est cependant habituellement fort lente, compatible le plus souvent avec une survie prolongée (> 10 ans). Cette cirrhose ne s'observe pratiquement que chez les patients avec insuffisance pancréatique exocrine. Elle est presque toujours découverte avant l'âge adulte et est plus fréquente chez les garçons.

Parmi ses complications, les hémorragies digestives liées à l'hypertension portale sont particulièrement menaçantes. L'aspirine est évitée. La coagulation est régulièrement vérifiée et des suppléments de vitamine K sont administrés. Au besoin, une ligature de varices oesophagiennes est pratiquée mais cette intervention n'est pas proposée préventivement. La mise en place par voie trans-jugulaire d'un shunt portocave intrahépatique (TIPPS) peut se révéler très contributive et permettre de postposer de plusieurs années une

greffe si la fonction hépatique reste suffisante.

Compte tenu de ces données, Orenstein propose que les indications d'une transplantation hépatique chez le patient atteint de mucoviscidose soient actuellement limitées à 3 situations :

- la présence d'hémorragies digestives incontrôlables par d'autres moyens
- une ascite réfractaire au traitement médical
- une insuffisance hépatique évolutive et sévère

Dans ce cadre assez restrictif, cette transplantation peut être salvatrice. Plus de 100 patients en ont bénéficié à ce jour.

L'organe transplanté peut provenir d'un cadavre ou d'un donneur vivant apparenté. L'expérience de cette greffe dans la mucoviscidose reste limitée mais les craintes initiales de voir s'aggraver l'atteinte respiratoire à la faveur en particulier du traitement immunosuppresseur ne semblent pas se vérifier.

Toutes indications confondues, les résultats de la transplantation hépatique sont par ailleurs clairement supérieurs à ceux de la greffe pulmonaire, en particulier chez l'enfant où la survie (souvent dans de fort bonnes conditions) approche aujourd'hui 90 % à 5 ans dans certains centres.

Des protocoles récents d'immunosuppression permettent de contourner l'utilisation des corticoïdes et de ciclosporine et donc le risque de précipitation d'un diabète qui lui est associé.

Chez certains patients dont l'atteinte respiratoire était également menaçante, une transplantation combinée des poumons et du foie a pu être pratiquée, avec succès.

REFERENCES

- Aurora P, Gassas A, Ehtisham S et al. The effect of prelung transplant clinical status on post-transplant survival of children with cystic fibrosis. *Eur Respir J.* 2000; 16:1061-4.
- Barr ML, Schenkel FA, Cohen RG et al. Recipient and donor outcome in living related and unrelated lobar transplantation. *Transplant Proceed.* 1998; 30: 2261-3
- Boucek MM, Faro A, Novick RJ et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation : Fourth Official Pediatric Report – 2000. *J Heart Lung Transplant.* 2001 ; 20 : 39-52.
- Briffa N, Morris RE. New immunosuppressive regimens in lung transplantation. *Eur J Respir Med* 1997 ; 10 : 2630-7.
- Couetil JP et al. Combined lung and liver transplantation in patients with cystic fibrosis. A 4 ½ -year experience. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1995; 110: 1415-22
- Egan TM, Detterbeck FC, Mill MR et al. Lung transplantation for cystic fibrosis: effective and durable therapy in a high-risk group. *Ann Thorac Surg* 1998; 66: 337-46

- Hosenpud JD, Bennett LE, Keck BM et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: eighteenth official report – 2001. *J Heart Lung Transplant* 2001 ; 20: 805-15.
- Kaditis AG, Gondor M, Nixon PA et al. Airway complications following pediatric lung and heart-lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000; 162:301-9.
- Kerem E, Reisman, Corey M et al. Prediction of mortality in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med.* 1992; 18:1187-91.
- Maurer JR, Frost AE, Estenne M et al. International guidelines for the selection of lung transplant candidates. *Transplantation* 1998; 66: 951-6
- Mendeloff EN, Huddleston CB, Mallory GB et al. Pediatric and adult lung transplantation for cystic fibrosis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998; 115: 404-14.
- Reding R, Chardot C, Paul K et al. Living-related liver transplantation in children at Saint-Luc University Clinics : a seven year experience in 77 recipients. *Acta Chir Belg.* 2001; 101:17-9.
- Stern M, Reynaud-Gaubert M, Haloun A et al. Transplantation pulmonaire dans la mucoviscidose de l'adulte. Recommandations pour la sélection des candidats. *Rev Mal Respir.* 2000 ; 17 :779-84.
- Yankaskas JR, Mallory GB, and the Consensus Committee. Lung transplantation in cystic fibrosis: consensus conference statement. *Chest* 1998; 113: 217-26..
- Zuckerman JB, Kotloff RM. Lung transplantation for cystic fibrosis. *Clin Chest Med.* 1998; 19: 535 -54.
-