

Expérience du Centre de Transplantation Pédiatrique de Marseille

DR Nathalie Stremmer-Le Bel

CRCM pédiatrique de Marseille et Centre de Transplantation Pulmonaire Pédiatrique
de Marseille

CHU Timone-Enfants Marseille

13^{ème} Journées Scientifiques de la Société Française de Mucoviscidose
Paris 28 et 29 mars 2019



Assistance Publique
Hôpitaux de Marseille



Un peu d'histoire...



- **Henri Métras, 1948, transplantation mono-pulmonaire chez le chien**
- J Hardy, USA, 1963, 1^{ère} transplantation mono-pulmonaire
- Derom, Belg, 1969, 1^{ère} transplantation bi-pulmonaire adulte
- B.Reitz, 1981, première transplantation cardio-pulmonaire adulte, 1^{ère} utilisation de la Ciclosporine A
- M.Yacoub, GB, 1984, première TP cardio-pulmonaire adulte pour CF
- J.Cooper, Toronto,1987, première TP bi-pulmonaire en bloc, adulte, sous CEC, anastomose trachéale
- **Equipe marseillaise, Noirclerc-D Métras, 1988, 1^{ère} TP bi-pulmonaire pédiatrique pour CF, anastomoses bronchiques séparées**
- Equipe Foch, 1992, technique séquentielle, sans CEC



Marseille pédiatrie

- **TP pulmonaire depuis 1988**, 30 ans, 88 greffes
- CHU Timone-Enfants: greffe foie, rein, cœur, poumon
- Depuis 2012 collaboration étroite avec l'équipe chirurgicale adulte, sur le site pédiatrique
- Unité de transplantation, **suivi transversal pédiatrique**
- TP poumon et cœur-poumon: suivi pneumopédiatre + pédiatre néphro spécialisée dans la greffe d'organe
- Equipe du CRCM pédiatrique, suivi pré et post-TP
- Pas de suivi délocalisé
- **En moyenne, à un instant t, depuis 10 ans**
 - Enfants suivis: entre 4 et 10
 - Enfants listés: entre 3 et 5
- Transition adulte vers 18-19 ans, Centre de TP adulte CHU Marseille Nord

Et le foie? Et le rein? Et les îlots?

- **TP hépatique pour CF**
 - 2 à Marseille
 - Cirrhose en diminution / CRCM
- **TP rénale post TP pulmonaire pour CF**
 - Heureusement pas en pédiatrie....
- **TP îlots pancréatiques post-TP pulmonaires pour CF**
 - Pas à Marseille
 - Toujours protocole de recherche
 - Élargir aux difficultés d'observance des adolescents post TP

Figure G2. Répartition territoriale des équipes de greffe d'organes pédiatriques



Très peu de TP pulmonaire en pédiatrie

Tableau G10. Évolution des greffes effectuées chez des receveurs pédiatriques (âge à l'inscription < 18 ans) pour chaque type d'organe (nombre et pourcentage sur l'ensemble de l'activité)

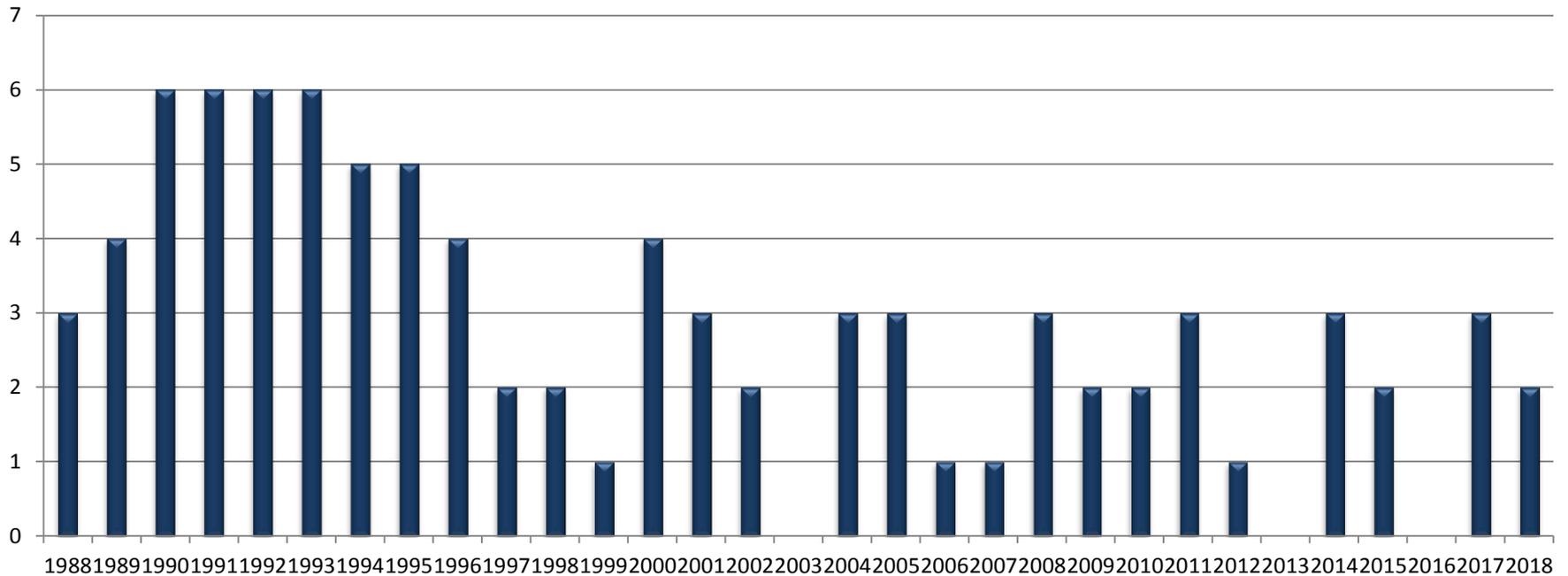
	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017
—										
Coeur	21 (6 %)	25 (7 %)	24 (7 %)	37 (9 %)	23 (6 %)	20 (5 %)	25 (6 %)	18 (4 %)	22 (5 %)	26 (6 %)
Coeur-poumons	2 (11 %)	0	2 (11 %)	2 (17 %)	4 (20 %)	1 (9 %)	3 (23 %)	2 (25 %)	0	1 (17 %)
Foie	74 (7 %)	73 (7 %)	75 (7 %)	85 (7 %)	86 (7 %)	83 (7 %)	80 (6 %)	93 (7 %)	85 (6 %)	88 (6 %)
Intestin	8 (62 %)	4 (57 %)	8 (89 %)	8 (80 %)	4 (57 %)	2 (67 %)	1 (33 %)	2 (67 %)	1 (33 %)	1 (50 %)
Pancréas	0	1 (1 %)	1 (1 %)	0	1 (1 %)	0	2 (3 %)	0	0	1 (1 %)
Poumon	15 (8 %)	12 (5 %)	15 (6 %)	10 (3 %)	12 (4 %)	12 (4 %)	16 (5 %)	13 (4 %)	10 (3 %)	12 (3 %)
Rein	105 (4 %)	122 (4 %)	109 (4 %)	100 (3 %)	89 (3 %)	112 (4 %)	102 (3 %)	114 (3 %)	135 (4 %)	122 (3 %)
Total	225 (5 %)	237 (5 %)	234 (5 %)	242 (5 %)	219 (4 %)	230 (4 %)	229 (4 %)	242 (4 %)	253 (4 %)	251 (4 %)

Données extraites de CRISTAL le 05/03/2018

Marseille, greffe pédiatrique

88 greffes entre 1988 et 2018

Nbre de Transplantations Pulmonaires ou Cardiopulmonaires pédiatriques/année



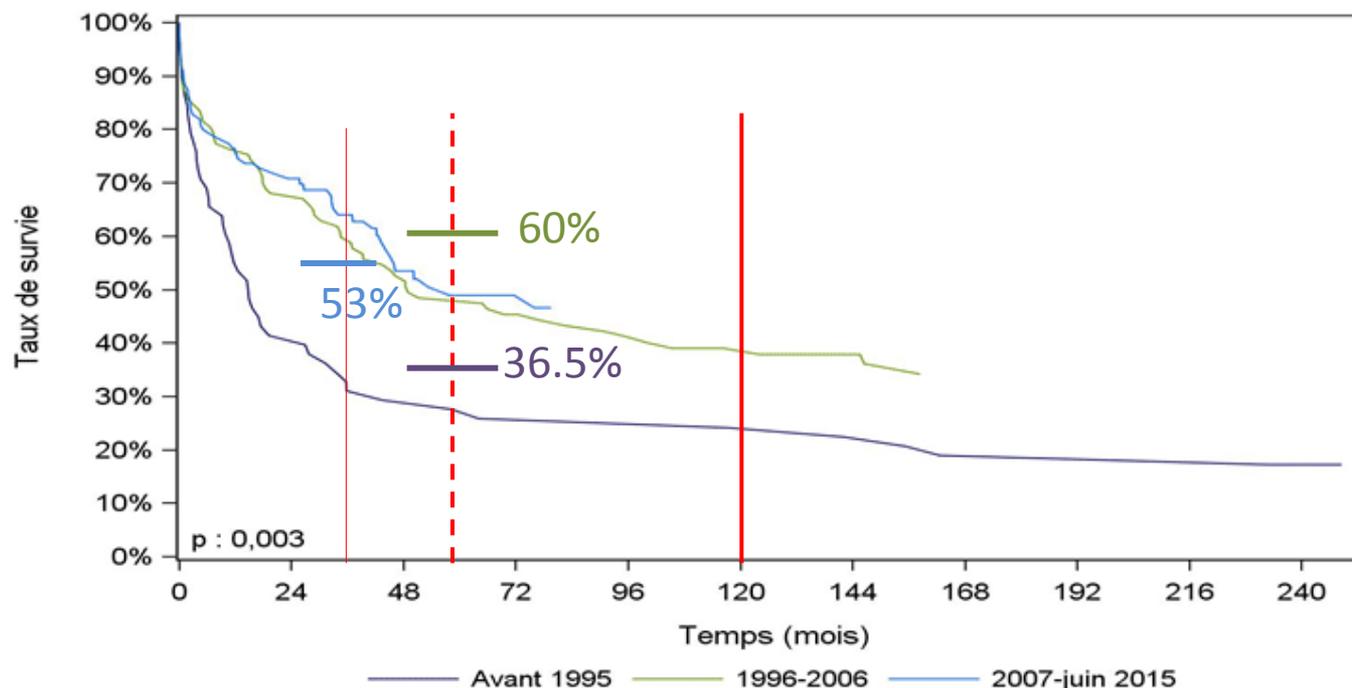
Résultats pédiatriques marseillais

- Les 2 premières enfants greffées, en 1988, sont toujours en vie, soit un recul de 31 ans !
- **De 1988 à 2018:**
- 88 greffes dont 10 cardiopulmonaires
- 8 re-transplantations
- 3 décès dans les 24h, 3 décès < 1 mois
- 2 greffes avec donneurs vivants
- 3 greffes bi-lobaires par partition
- 1988-2018
 - **2** survie > 30 ans
 - **10** 20 ans < survie < 30 ans
 - **12** 10 ans < survie < 20 ans

Survie Marseille/France

	France %	Marseille %	Survie
Avant 1995	27.6	36.5	> 5 ans
1996-2006	48.5	60	> 5 ans
2007-06/2015	65	53	> 3 ans

Figure Péd PCP5. Survie du receveur pédiatrique après greffe pulmonaire selon la période de greffe (1988-juin 2015)



Période de greffe	N	Survie à 1 mois	Survie à 1 an	Survie à 5 ans	Survie à 10 ans	Survie à 15 ans	Médiane de survie (mois)
Avant 1996	59	88,00%	55,20%	27,60%	24,10%	19,00%	14,9
		[76,4% - 94,1%]	[41,6% - 66,9%]	[16,9% - 39,4%]	[14,1% - 35,7%]	[10,1% - 29,9%]	[9,3 - 31,2]
nombre de sujets à risque*		51	32	16	14	11	
1996-2006	97	87,60%	76,30%	48,50%	39,00%	NO	48,9
		[79,2% - 92,8%]	[66,5% - 83,6%]	[38,2% - 57,9%]	[29,3% - 48,6%]		[34,6 - 99,9]
nombre de sujets à risque*		85	74	47	34	11	
2007-juin 2015	114	89,10%	75,50%	48,90%	NO	NO	57,8
		[81,7% - 93,7%]	[66,3% - 82,5%]	[38,0% - 59,0%]			[42,2 - .]
nombre de sujets à risque*		98	82	30	0	0	

[] : Intervalle de confiance

NO : non observable

* : Nombre de malades restant à observer pour chaque temps et pour lesquels aucun évènement n'est survenu

Données extraites de CRISTAL le 02/03/2017

La venue au centre de greffe = stressant

- Anticiper, au moins 1 ou 2 ans avant....
- Rencontrer l'équipe en amont, l'hôpital, la réa..
- **Eviter le premier contact dans l'urgence**
- Idéal:
 - Une ou plusieurs consultations d'information + **optimisation des soins**
 - Préciser si indication formelle ou à ré-évaluer
 - Une hospitalisation de 15 jours pour **le bilan pré-greffe** puis cs /3 mois, **même si pas d'inscription sur liste immédiate**
 - Lien avec CRCM d'origine: cures, bactério, EFR...
 - Une actualisation du bilan en hospitalisation de quelques jours chaque année (**listé ou non listé**): vaccins, virus, anticorps, anesthésiste, psycho...

Les pathologies 1988-2010

Cystic fibrosis	62
Pulmonary artery hypertension	5
Eisenmenger	1
Primitive bronchiolitis obliterans	1
Histiocytosis	1
Pulmonary fibrosis	1
Retransplantation	8
<hr/>	
Total	81

Évolution des indications

Tableau Péd PCP10. Evolution du nombre de malades pédiatriques greffés d'une greffe pulmonaire ou cardio-pulmonaire selon l'indication

	2010		2011		2012		2013		2014		2015													
	Coeur-poumons		Poumon		Coeur-poumons		Poumon		Coeur-poumons		Poumon													
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%												
Autre ou indéterminée	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	100,0	1	8,3	0	0,0	3	18,8	0	0,0	3	23,1				
Fibrose pulmonaire	0	0,0	1	6,7	0	0,0	0	0,0	1	8,3	0	0,0	1	8,3	0	0,0	2	12,5	0	0,0	3	23,1		
Hypertension pulmonaire primitive	2	100,0	0	0,0	1	50,0	1	10,0	4	100,0	2	16,7	0	0,0	3	100,0	2	12,5	0	0,0	2	15,4		
Maladie congénitale	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	2	100,0	1	7,7		
Mucoviscidose	0	0,0	14	93,3	1	50,0	9	90,0	0	0,0	9	75,0	0	0,0	9	75,0	0	0,0	9	56,3	0	0,0	4	30,8
Replantation-Echec de greffe	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	8,3	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Total	2	100,0	15	100,0	2	100,0	10	100,0	4	100,0	12	100,0	1	100,0	12	100,0	3	100,0	16	100,0	2	100,0	13	100,0

Données extraites de CRISTAL le 01/03/2016

Tableau Péd PCP10. Evolution du nombre de malades pédiatriques greffés d'une greffe pulmonaire ou cardio-pulmonaire selon l'indication

	2010		2011		2012		2013		2014		2015			
	Coeur-poumons		Coeur-poumons		Coeur-poumons		Coeur-poumons		Coeur-poumons		Coeur-poumons			
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%		
Autre ou indéterminée	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	8,3	0	0,0	3	23,1
Fibrose pulmonaire	0	0,0	1	6,7	0	0,0	0	0,0	1	8,3	0	0,0	2	12,5
Hypertension pulmonaire primitive	2	100,0	0	0,0	1	50,0	1	10,0	4	100,0	2	16,7	0	0,0
Maladie congénitale	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Mucoviscidose	0	0,0	14	93,3	1	50,0	9	90,0	0	0,0	9	75,0	0	0,0
Re-transplantation-Echec de greffe	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	8,3	0	0,0
Total	2	100,0	15	100,0	2	100,0	10	100,0	4	100,0	12	100,0	12	100,0

Données extraites de CRISTAL le 01/03/2016

Evolution des indications, Marseille pédiatrie

2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
3	2	2	3	1	0	3	2	0	3	2
Vascu Muco BO	Muco Muco	Muco Muco	Muco Muco Muco	Vascu		Muco Muco HTAP	Muco Fibrose		Muco Muco Fibrose	Sting Fibrose

Nouvelles indications...



- Mucoviscidose: forte diminution depuis les années 2000
- Fibroses en augmentation
 - PID génétique dysimmunitaire (COPA, Sting...)
 - PID fibrosante aigue, post-infectieuse?
 - Fibrose idiopathique...
 - Maladie génétique du surfactant
 - Histiocytose
- Bronchiolites oblitérantes
 - Post greffe de moelle
 - Post-virale
- TP cardio-pulmonaires: HTAP, retour veineux pulmonaire anormal...

Liste d'attente

03/2019



- Muco 14 ans (5 mois....)
- Bronchiolite oblitérante post-virale 10 ans (18 mois....)
- Fibrose / génétique surfactant 2 ans ½
- **Et en cœur-poumon / HTAP/ano Vx pulmonaires** 10 ans (5 ans...!)



Optimisation des soins, pourquoi?



- La greffe = traitement extrême, de dernier recours
- Le jeune âge = facteur de mauvais pronostic
- L'adolescence = difficultés majeures, échecs par
 - défaut d'observance: temporalité différente, manque d'adhésion, déni, raz le bol, perte de repères
 - Conduites à risque, dépression, équivalents suicidaires
 - Familles déboussolées
 - Absence de projet professionnel...

Donc, en lien avec le centre de greffe pédiatrique, gagner du temps!

Optimisation des soins, comment?



- Le centre de greffe, centre de recours, a la tâche facilitée!
- Permet de mettre en place ce qui n'a pas été proposé ou pas été accepté dans le CRCM adresseur:
 - VNI, réhabilitation à l'effort, modification de la kiné respi
 - Intensification ou modification des indications, schémas de cures IV antibio
 - nutrition par sonde ou gastrostomie, insulinothérapie, hormone de croissance
 - vaccins
 - aménagements du temps scolaire, des examens, soutien à domicile
 - Mise en place ou intensification d'un suivi psychologique
 - Point avec l'assistante sociale



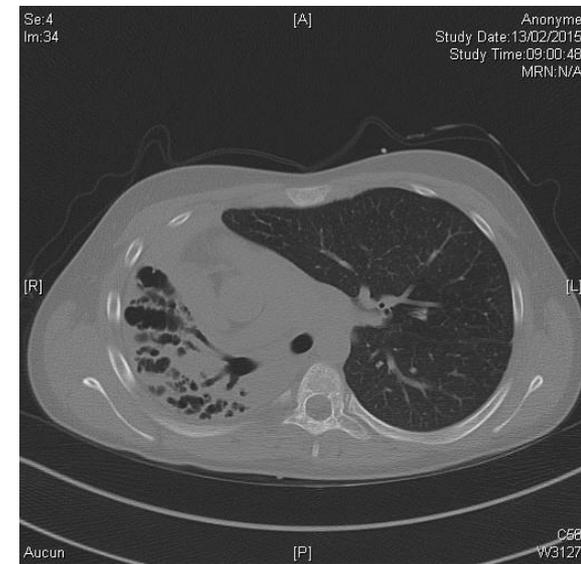
Greffe ou/et nouvelles thérapies

- « et »: patients CF transplantés hépatiques et éligibles, TRT bien supportés!
- **« ou »: gagner du temps sur la greffe pulmonaire, voire plus...?**
 - Inclure les nouvelles thérapies dans la préparation à la greffe pulmonaire
 - Quand c'est envisageable, y sursoir...



TP pulmonaire ou nouvelles thérapies?

- **Abdel 14 ans, CF, deltaF + gating**
 - atélectasie complète poumon droit
 - fonte purulente du poumon Dt, joli poumon G
 - Détérioration respiratoire et générale, antibiodépendance, sepsis
 - Hémoptysie massive, embolisation
 - Inscription sur liste de TP décembre 2013, grabataire, en parentérale...
 - Kalydeco février 2014 (ATU nominative): évolution rapidement +++++, mis en CIT
 - RCP nationale: pneumonectomie ou transplantation???
 - Réponses partagées
 - Pneumonectomie à HEGP en aout 2015
 - Suites simples
 - Très bonne évolution, EFR correctes, bonne qualité de vie



TP pulmonaire ou nouvelles thérapies ?

- **Sacha, 11 ans, CF, deltaF +/-**
 - Forme grave, DDB marquée, cures IV +++ depuis 5 ans
 - Entre 10 et 11 ans: gastrostomie, insuline, VNI, réhab, aménagements scolaires....
 - Obtention de l'Orkambi à 11 ans 4 mois
 - introduit en H, sous cure IV, avec kiné +++++
 - Pneumopathie à J15, arrêt puis reprise
 - Amélioration franche clinique et EFR, croissance, puberté...
 - Changement total de qualité de vie, sport, collège...
 - Mais, reste grave, charge de soins lourde, cures IV
- Un peu déboussolée...
- VEMS 75% quand kiné efficace...
 - Où va-t-on?



TP pulmonaire ou nouvelles thérapies ?

- **Mathis, 14 ans, CF, deltaF + mutation rare**
- Référé, VEMS 30%, dégradation rapide
- **Suffisant pancréatique...**
 - Mutation extrêmement rare, peu d'info, non concernée/nouveaux TRT
 - Présomption importante de sécrétion résiduelle...
 - Adressé à Necker pour tests fonctionnels sur organoïdes
 - Test thérapeutique au Kalydeco (hors AMM) prévu
 - À suivre...



Après la greffe = lourd et astreignant! Et génial! Et stressant....



- En moyenne:
 - 8 -10 jours de réa, lever précoce
 - 1 mois d'hospitalisation, début réhabilitation à l'effort
 - 3 mois sans école
- Suivi extrêmement fréquent et non délocalisé
 - Au début 2/semaine + BS + EFR
 - Après 1 à 2 mois: 1/sem
 - Après 3 mois: 1/mois = cs greffés, délocalisation BS et EFR



Anticiper les problèmes sociaux de la famille! Le logement, le travail, la présence.....

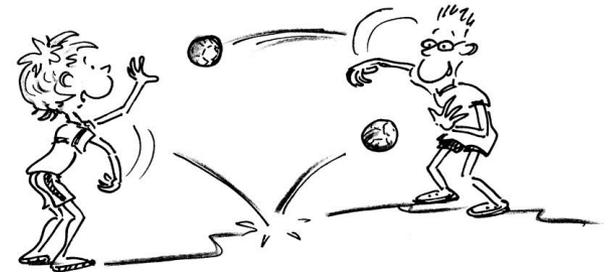
Accompagnement psychologique +++++



Astreignant et stressant pour l'équipe aussi...



- Précision, fiabilité, minutie, transmissions, communication, organisation = EQUIPE
- Beaucoup de résultats à checker, sans retard...
- Charge émotionnelle importante
- Attachement, affection, chagrin...



À résoudre...



- Les délais d'attente bien trop longs....
- Revoir la règle de priorité pédiatrique:
- **2.2 Les enfants de moins de 18 ans sont prioritaires à l'échelon national selon des modalités définies par l'Agence de la biomédecine et tenant compte du poids et de l'âge du donneur.**

CETTE PRIORITE NATIONALE S'APPLIQUE POUR LES ORGANES THORACIQUES LORSQUE LE DONNEUR EST D'UN POIDS INFERIEUR A 50 KG ET D'UN AGE INFERIEUR A 55 ANS.

- Même en SU, c'est la date d'inscription qui compte...
- **Exemple:**
 - JF muco, 15 ans, 159 cm, 55 kgs, en SU depuis 1 semaine
 - Donneur 19 ans, 162 cm, 55 kgs...
 - Attribué à une dame de 63 ans.... En SU depuis 2 semaines.....
- Les décès d'enfants CF petits et grands, non référés à la TP...
- Réfléchir à l'indication des nouvelles pathologies, quelque soit l'âge?
- La qualification/greffon des poumons d'enfants jeunes pour proposer la TP aux plus jeunes



A optimiser...

- Dépister l'insuffisance respiratoire chronique pour référer les patients
- La transition enfant-adulte
 - Période délicate d'avant mise sur liste
 - Sur liste
 - Post-greffe: à risque ++++
- Les difficultés psychologiques avant TP, sources d'échec ++++
- Pour la muco: diabète → échec
- Place de l'OCS ?? Maastricht 3 en pédiatrie??
- RMM, revenir sur les échecs et comprendre



L'équipe pédiatrique à Marseille



