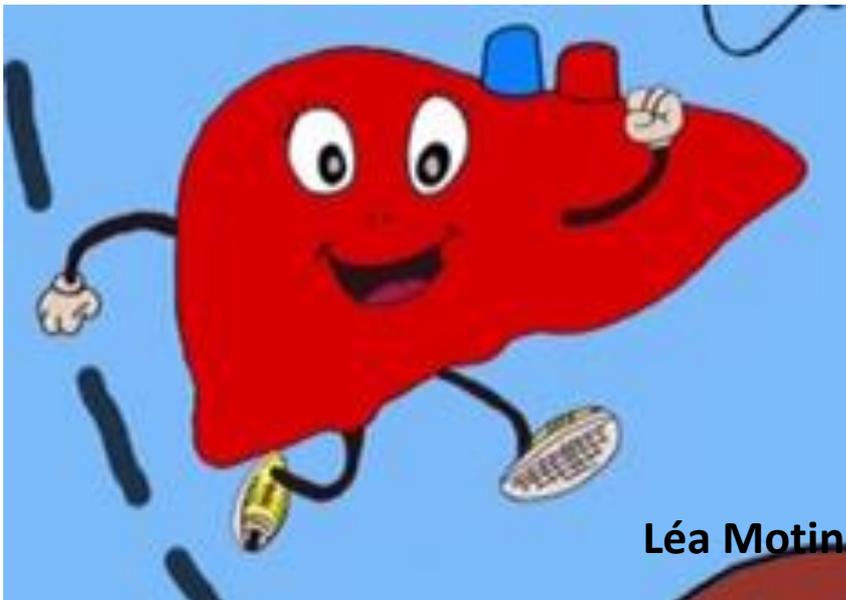
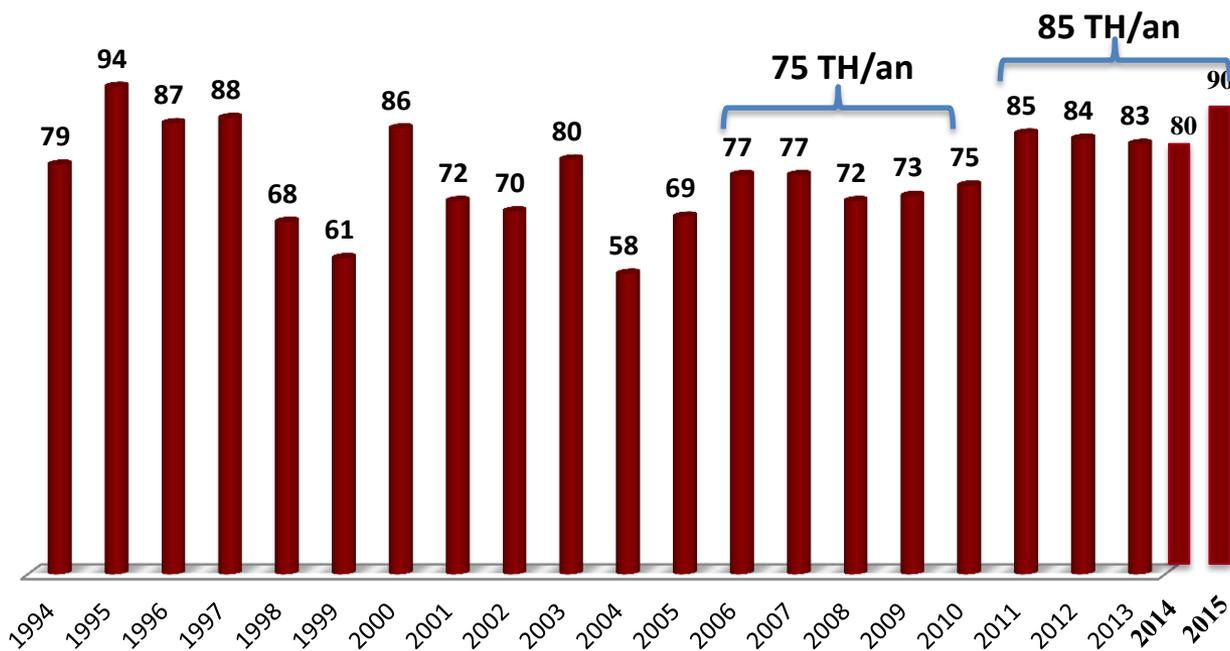
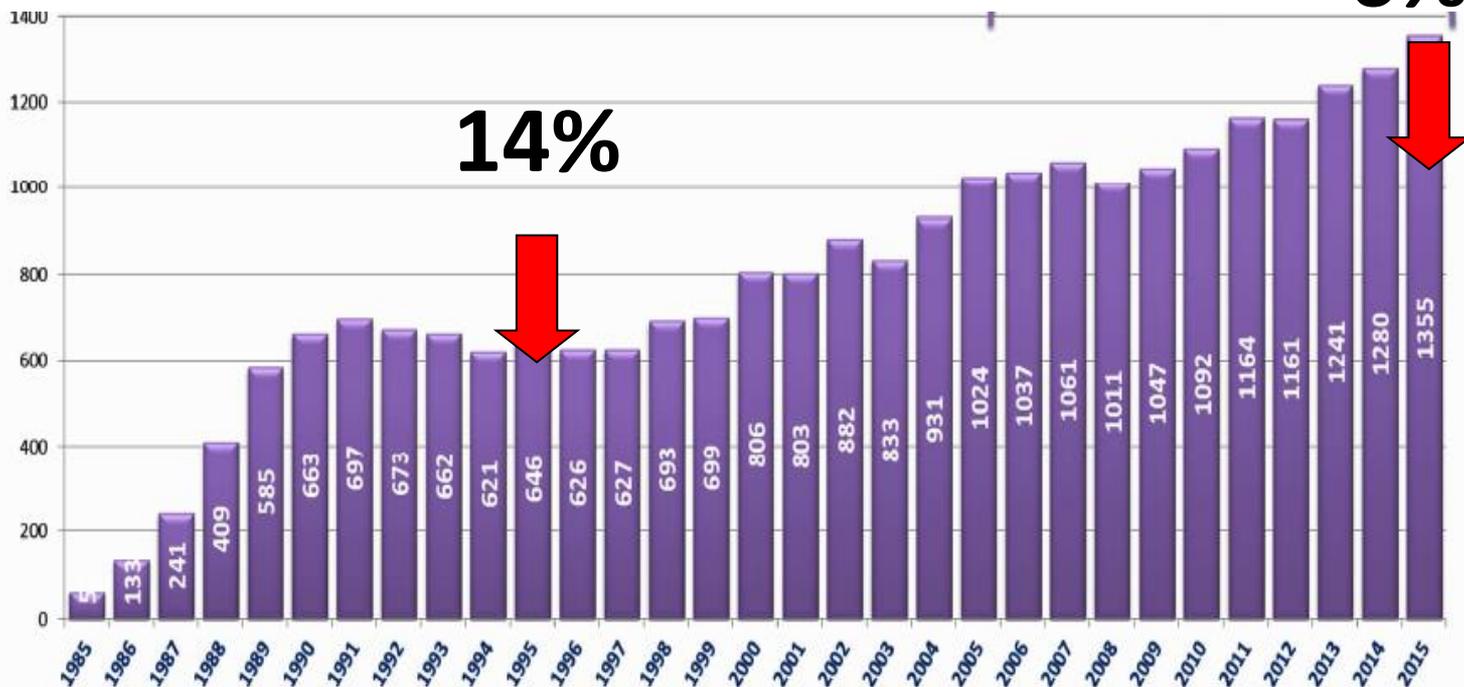


Indications de Transplantation hépatique chez l'enfant



Dominique Debray
Unité d'hépatologie pédiatrique
Hôpital Necker-APHP

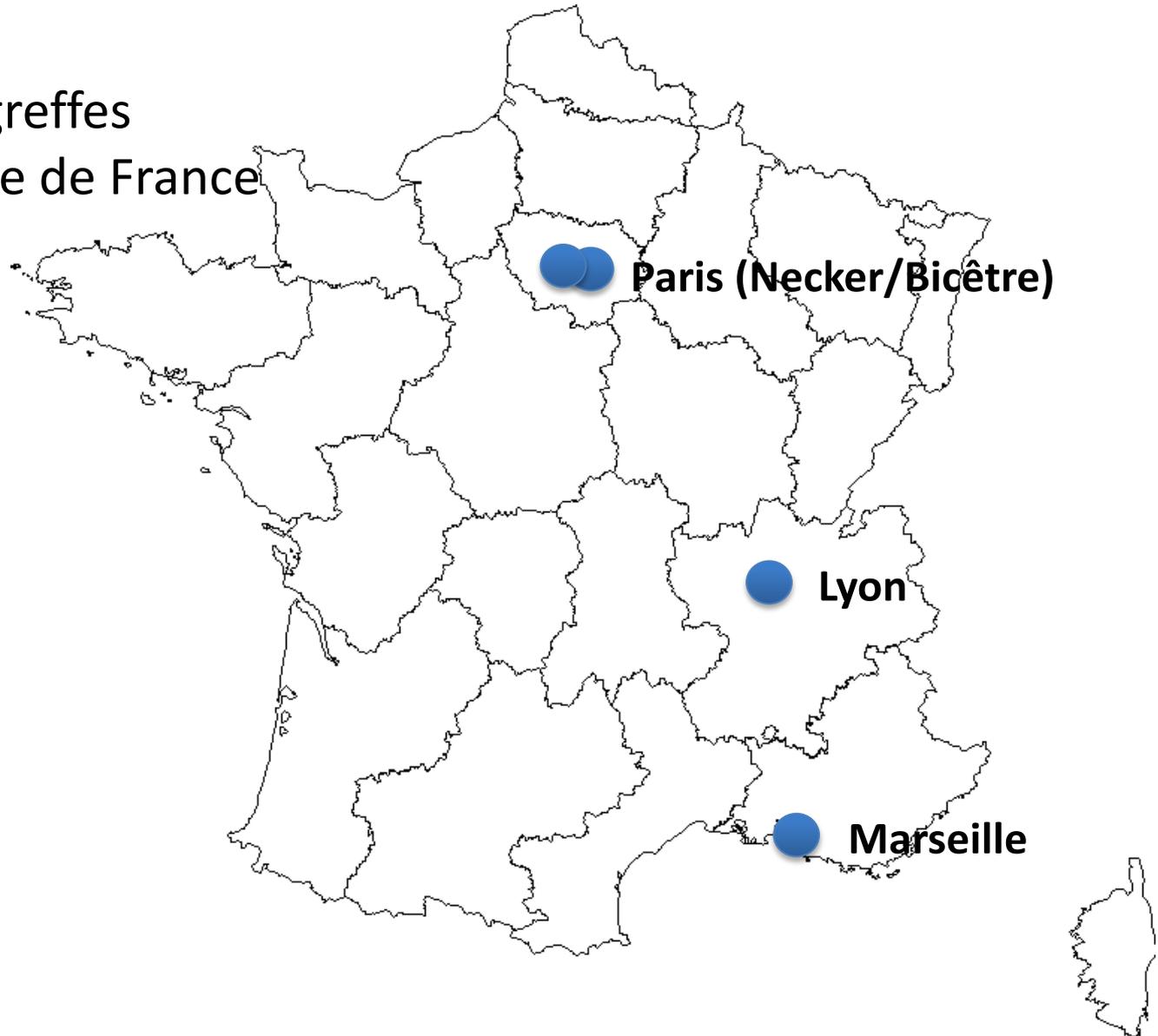
Activité de TH en France



Nombre de TH pédiatrique en France (< 18 ans)
Faible proportion d'enfants

Centres de greffe hépatique pédiatrique en France

- 70-75 % des greffes réalisées en Ile de France

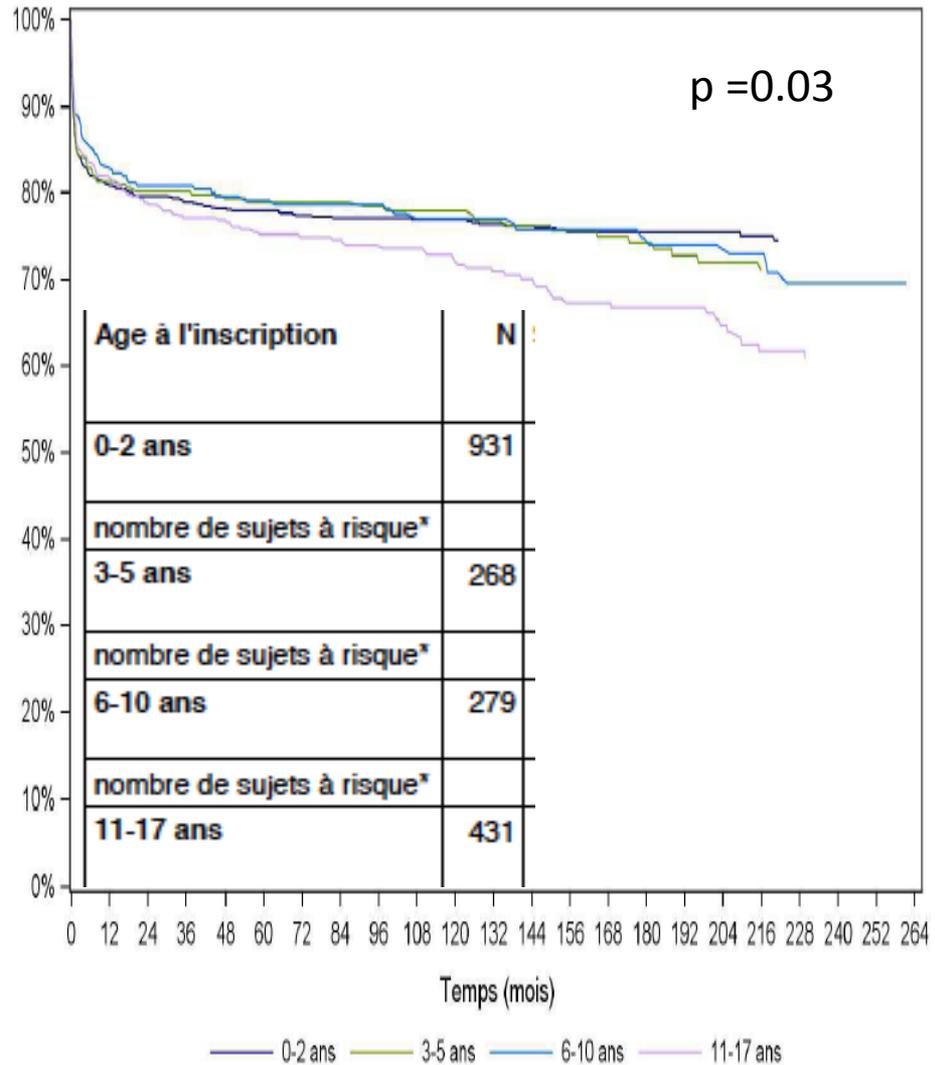
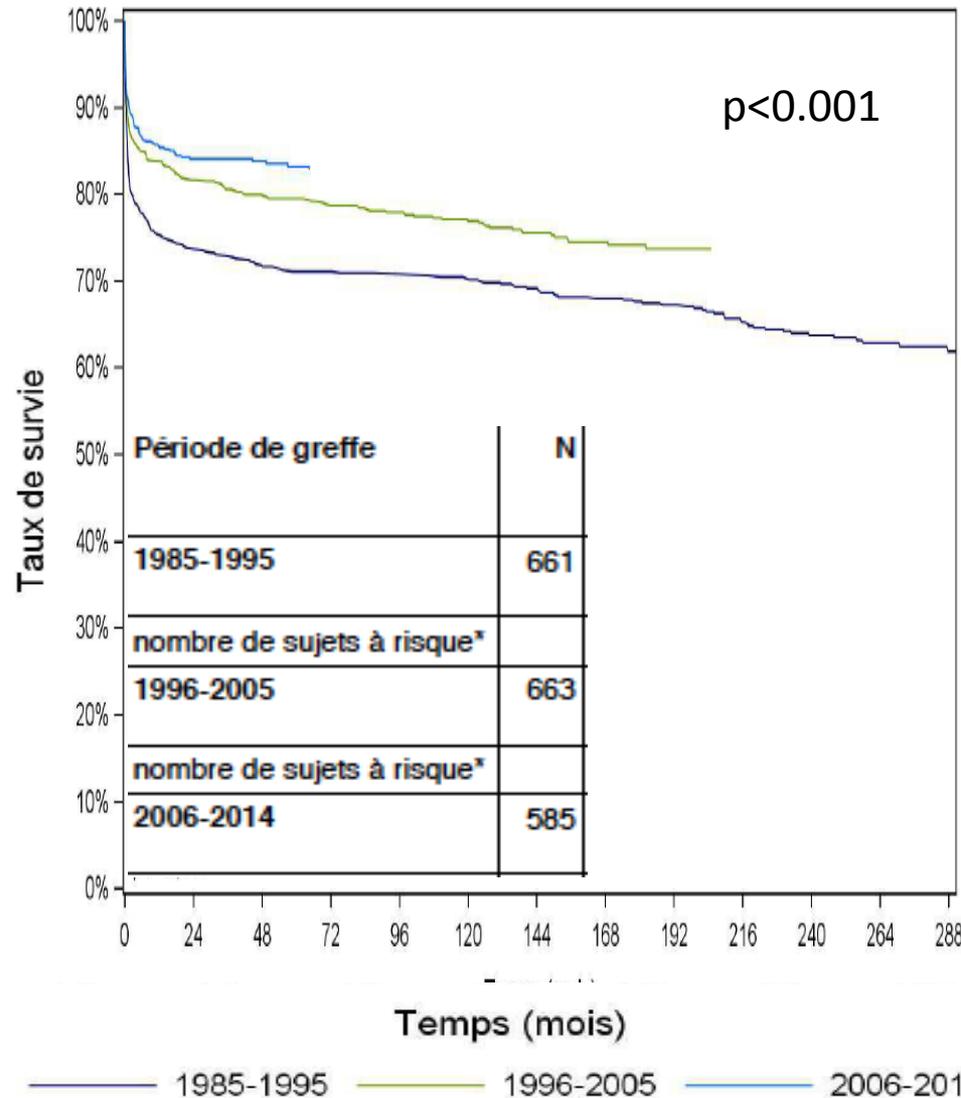


Transplantation hépatique pédiatrique

Etat des lieux

- La TH est le seul traitement efficace pour un grand nombre de maladies chroniques du foie de l'enfant.
- Elle peut se concevoir pour améliorer la qualité de vie ou comme thérapie de remplacement enzymatique.
- La plupart des équipes rapportent un taux de survie actuarielle de 80 à 90 % à 1 et 5 ans et de 70 à 80 % à 10, 15 et 20 ans

Survie après greffe hépatique chez l'enfant

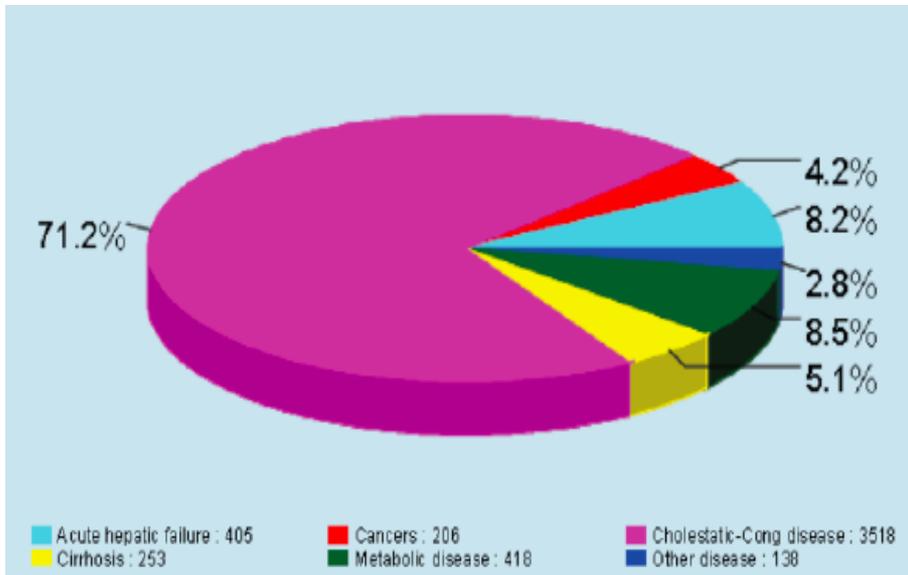




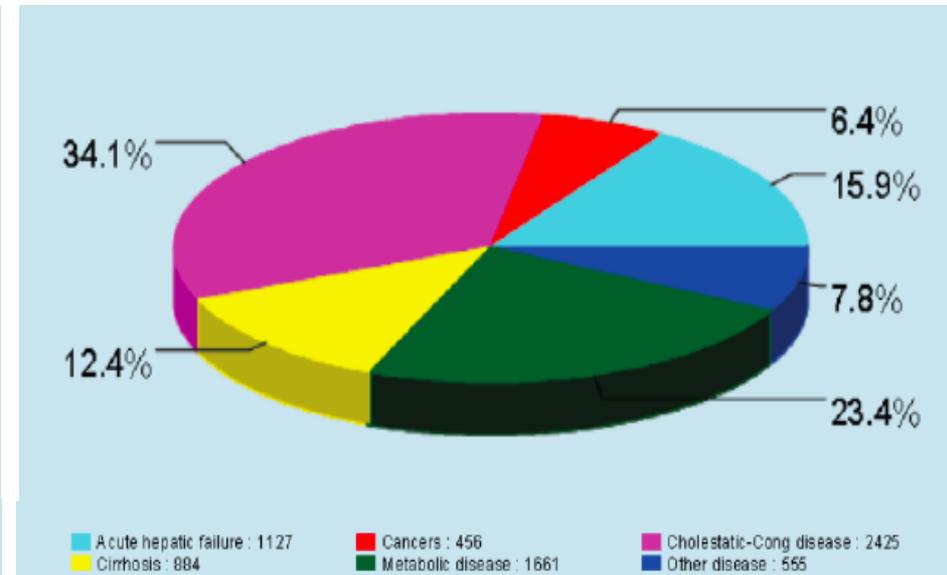
Indications de greffe hépatique chez l'enfant- ELTR



0-2 yrs (41%)
N=4938; 1988-2015

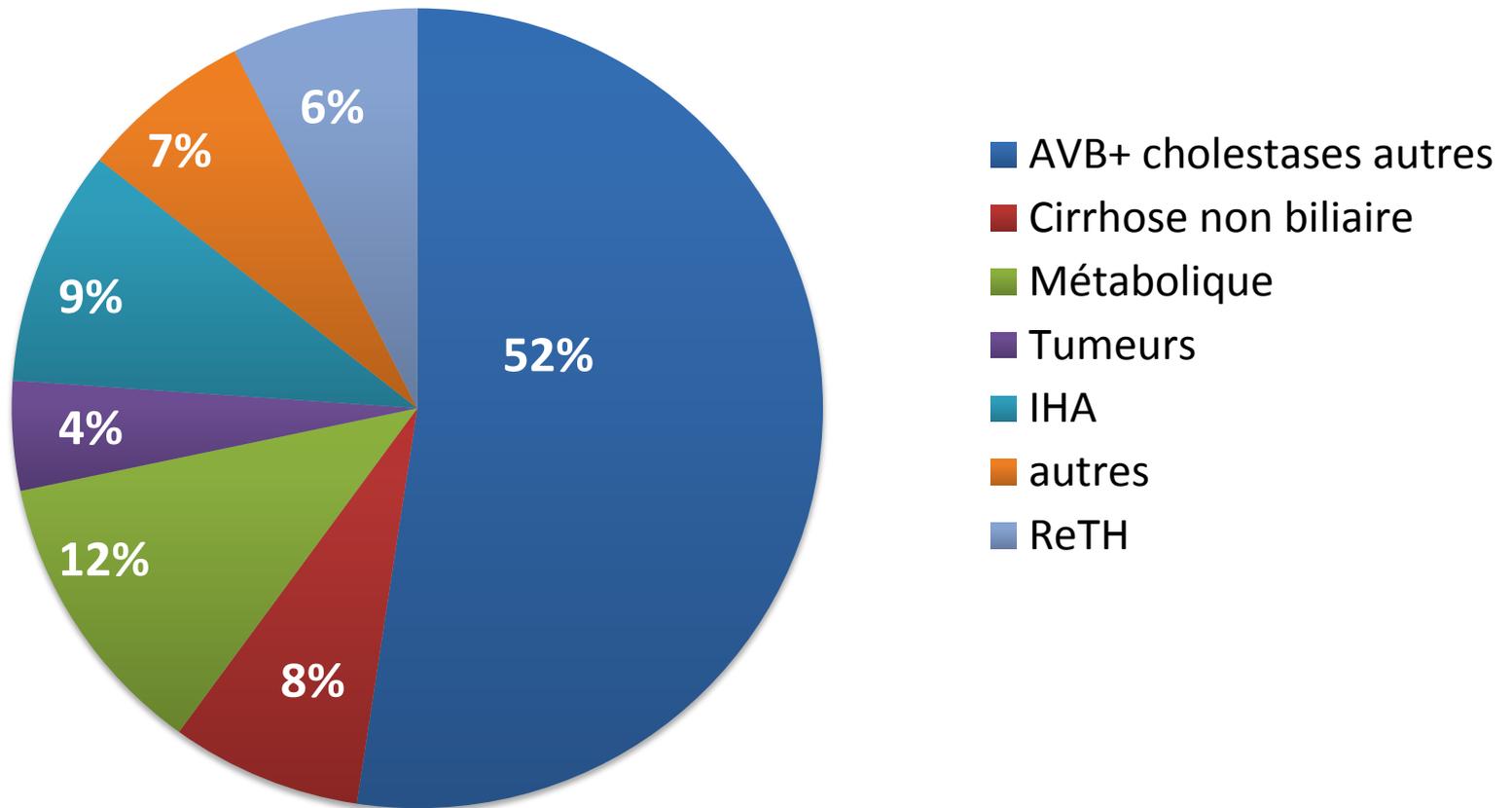


2-18 yrs (59%)
N=7108; 1988-2015



Indications de greffe hépatique chez l'enfant en France

N=565 enfants, 2010-2015



Principales indications de greffe hépatique

	Age de début
Cholestases chroniques	
AVB	Néonatal
PFIC (1-3) Autres	Néonatal
Syndrome d'Alagille	Néonatal souvent
Déficit en α1 AT	Néonatal souvent
Cholangite sclérosante	parfois néonatal
IHA	Tout âge
Malades métaboliques (foie malade)	Tyrosinémie : < 6 mois le plus souvent Wilson > 3 ans Glycogénoses hépatiques: NN-NRS
Erreurs innées du métabolisme (foie sain)	Le plus souvent néonatal
Tumeurs du foie	Hépatoblastome: NRS Hépatocarcinome: tout âge (sur hépatopathies chroniques)

Atrésie des voies biliaires



Survie avec foie natif

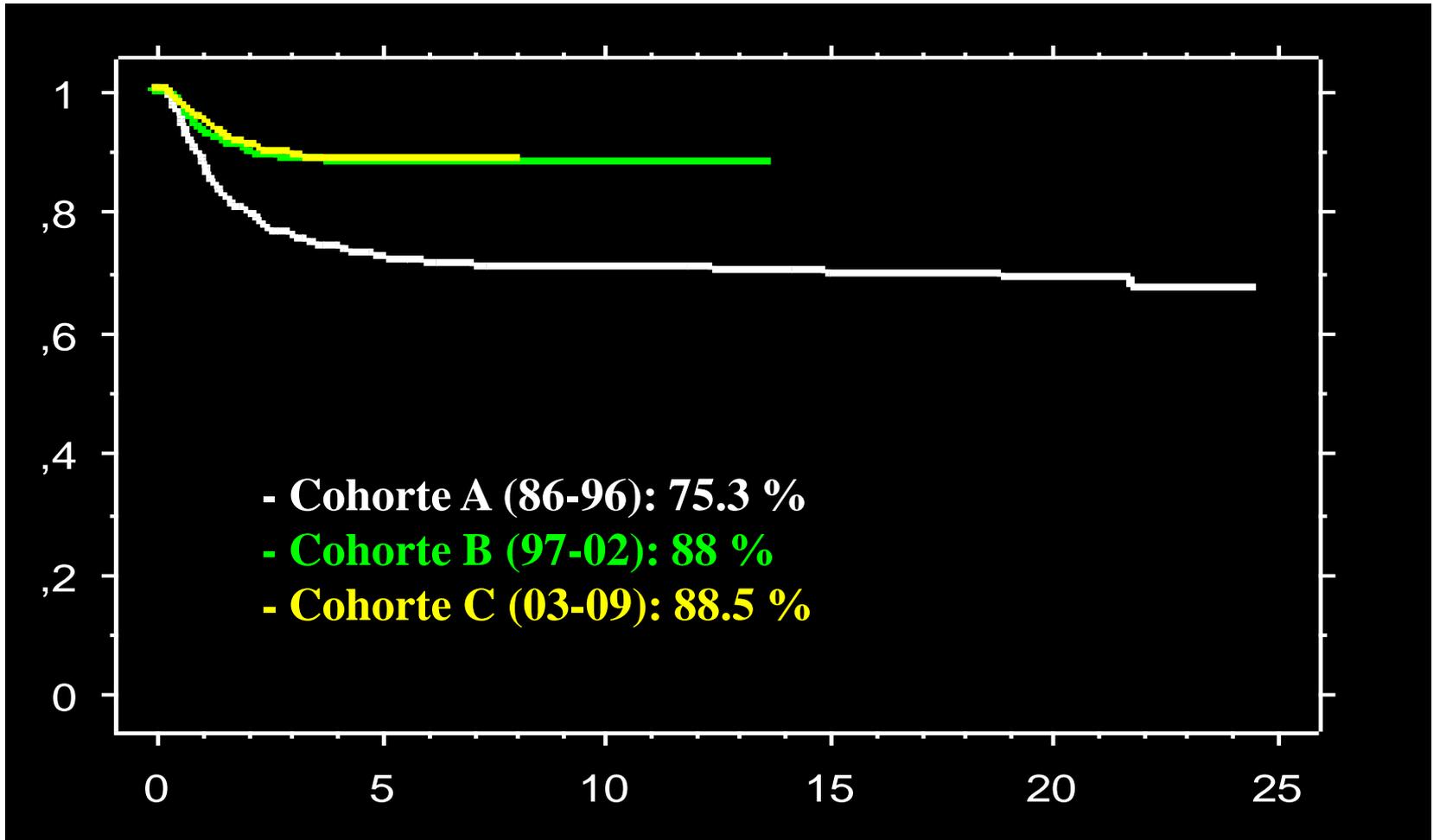
- < 31 jrs : 99 patients
- 31 to 60 jrs : 435 patients
- 61 to 90 jrs: 361 patients
- > 90 jrs : 132 patients

1027 patients; $p < 0.0001$

- ✧ Cause inconnue
- ✧ Incidence 1/18000 naissances
- ✧ Obliteration de la VBEH
- ✧ Cholestase néonatale
et cirrhose biliaire précoce
- ✧ **Traitement de 1ère intention:**
 - Kasai: Hépatportoentérostomie - Hépatoportocholécystostomie

Survie globale (Kasai +TH)

France 1986-2009: 1090 patients



Complications de l'AVB

- ❖ Absence de rétablissement du flux biliaire
 - TH < 2 ans le plus souvent
- ❖ Cholangite bactérienne
- ❖ Surinfection de lacs biliaires intrahépatique
- ❖ Récidive de l'ictère

- ❖ Complications de l'hypertension portale
 - complications cardiopulmonaires (SHP; HTAP) +++ (Hétérotaxie, Sd de polysplénie)
- ❖ Insuffisance hépatique aiguë
 - Nécrose hépatique aiguë
- ❖ Hépatocarcinome rare



AVB- recommandations

- Tout enfant présentant une cholestase néonatale doit être adressé dans un centre spécialisé (centre de référence ou de compétence de l'AVB) .
- La réalisation de l'intervention de Kasai doit être réalisée par une équipe chirurgicale expérimentée.
- En l'absence de rétablissement du flux biliaire, la préparation à la greffe doit être anticipée en assurant le maintien d'un état nutritionnel optimal (recours le plus souvent à une NEDC hypercalorique; NPE) et adresser l'enfant dans un centre de TH.
- Les cholangites bactériennes à répétition, et la survenue de complications de la cirrhose/HTP doivent faire considérer une TH.

Syndrome d'Alagille

Autosomique dominante (1/100 000)

- Cholestase sévère
 - Prurit réfractaire, invalidant
 - Xanthomes
 - Fractures osseuses
 - Retard de croissance
- Cirrhose/Insuffisance hépatocellulaire rare chez l'enfant
- Hépatocarcinome +++ (précoce)

Alternatives à la TH

- Dérivation biliaire externe
- Inhibiteurs d'ASBT à l'étude



Principales Cholestases fibrogènes familiales

Autosomique récessive (1/50 000-1/100 000)

PFIC-1, 2 (FIC1, BSEP)

- Insuffisance hépatocelulaire < 10 ans
- Hépatocarcinome +++
- Cholestase sévère
- Retard de croissance
- Prurit réfractaire, invalidant

Alternatives à la TH

- AUDC
- Dérivation biliaire externe
- Inhibiteurs d'ASBT à l'étude
- Pharmacothérapie ciblée
- Transplantation d'hépatocytes?

PFIC 3 (MDR3)

Cirrhose /insuffisance hépatoceluaire

Cholestase moins sévère

- Prurit modérée

PFIC et Alagille- recommandations

- Le traitement de référence reste la TH en cas de complications de la cirrhose, et d'insuffisance hépatocellulaire, ou d'hépatocarcinome.
- L'indication de TH pour traiter le prurit et les conséquences de la cholestase est à envisager actuellement avec réserve compte tenu des essais thérapeutiques encourageants portant sur les inhibiteurs d'ASBT chez les enfants porteurs d'un syndrome d'Alagille ou d'une PFIC et la possibilité d'une thérapie pharmacologique ciblée pour certaines PFIC.
- La transplantation d'hépatocytes ou de cellules souches dans le futur reste encore du domaine expérimental.

Insuffisance hépatique aiguë chez l'enfant

BICETRE (1986-2006) Monocenter study

	Infants < 1yr (n= 107)	Children ≥ 1yr (n = 128)	Total (n= 235)
Metabolic	54 (50%)	27 (21%)	81 (34%)
Infectious	19 (18%)	33 (26%)	52 (22%)
Toxic	7 (7%)	25 (19%)	32 (14%)
Autoimmune	8 (7%)	7 (5%)	15 (6%)
Hematologic disea	7 (7%)	3 (2%)	10 (4%)
Vascular diseases	2 (2%)	1 (1%)	3 (1%)
Undetermined	10 (9%)	32 (25%)	42 (18%)

- Mode de révélation d'un grand nombre de maladies métaboliques chez le nouveau-né et le nourrisson dont la prise en charge thérapeutique/diététique précoce permet d'éviter la TH.
- Certaines causes d'IHA sont une contre-indication formelle à la TH (lymphohystiocytose familiale, leucémie, cytopathies mitochondriales avec atteinte extrahépatique (neurologique).
- Dans 20 à 50% des cas selon les séries, la cause de l'IHA reste indéterminée.

IHA- recommandations

- Transfert avant le stade d'encéphalopathie hépatique dans un centre spécialisé à proximité d'un centre de TH pédiatrique
- Afin de préciser rapidement la cause de l'IHA, de conduire le traitement étiologique et symptomatique permettant d'éviter la TH et de dépister les contre-indications à la transplantation particulièrement fréquentes chez le nouveau-né et le nourrisson.

Maladies métaboliques

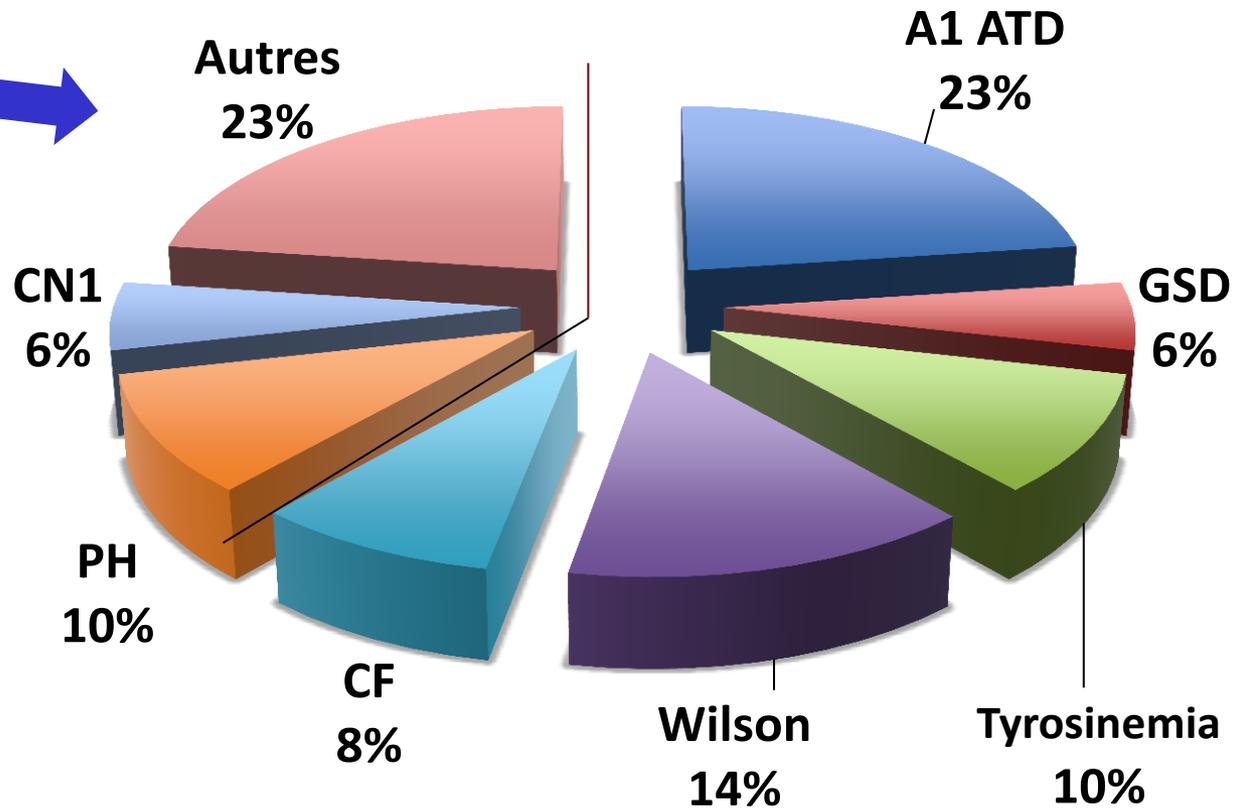
- 2 groupes
 - **Celles avec atteinte hépatique parenchymateuse**
 - Maladie de Wilson (IHA)
 - Tyrosinémie héréditaire de type 1 (IHA, HCC)
 - Glycogénoses hépatiques (déséquilibre métabolique, adénomes multiples, HCC, cirrhose possible)
 - **Celles sans atteinte hépatique parenchymateuse (foie sain)**

TH= thérapie de remplacement enzymatique

 - L'hypercholestérolémie familiale homozygote
 - La Maladie de Crigler Najjar de type 1
 - Les déficits du cycle de l'urée
 - Les aciduries organiques
 - L'hyperoxalurie primitive de type 1

Transplantation hépatique et maladies « métaboliques » - ELTR -

Cycle de l'urée :
< 5%



Maladies métaboliques sans atteinte hépatique-recommandations

- ✧ L'utilisation optimale de la TH nécessite une connaissance de l'évolution naturelle de ces maladies, des options thérapeutiques disponibles et de la lourdeur de celles-ci, mais aussi des risques et des contraintes liés à la transplantation, afin de peser les risques et bénéfices de chaque stratégie et d'adopter la plus appropriée.
- ✧ Prise en charge dans un centre spécialisé..CMR maladies métaboliques

Maladies métaboliques sans atteinte hépatique-recommandations

- Quand le déficit métabolique est purement hépatique:

La TH préemptive est une option pour prévenir les conséquences extrahépatiques du déficit enzymatique

- **formes de révélation néonatale des anomalies du cycle de l'urée.**
- maladie de Crigler Najjar (mais la transplantation d'hépatocytes ou de cellules souches en cours d'évaluation)
- l'hyperoxalurie primitive (prévention de l'atteinte rénale) mais la difficulté est de décider du moment opportun pour prendre le risque d'une TH, alors que l'évolution de la fonction rénale est très difficile à prédire.

Maladies métaboliques sans atteinte hépatique-recommandations

- Quand le déficit n'est pas uniquement hépatique, la réserve est de ne pas prévenir les complications extrahépatiques par une TH isolée, notamment dans le cas des **aciduries organiques**.
 - La rareté de ces indications rend nécessaire une collaboration internationale, afin de récolter suffisamment de données pour tenter de définir les stratégies les plus adéquates.

Tumeurs primitives du foie de l'enfant

Age group	Malignant	Benign
Infants, toddlers	<p>Hepatoblastoma (43%) 0.5-1.5/million/an</p> <p>Rhabdoid tumor (<1%)</p> <p>Malignant germ cell (<1%)</p>	<p>Hemangioma/vascular (14%)</p> <p>Mesenchymal hamartoma (6%)</p> <p>Teratoma (<1%)</p>
School age, adolescent	<p>Hepatocellular and transitional cell tumors (23%)</p> <p>Sarcomas (7%)</p>	<p>Hepatic adenoma (2%)</p> <p>Focal nodular hyperplasia (2%)</p>

Indications de TH pour Tumeurs du foie

Type	Traitement
Tumeurs malignes primitives sur foie sain	
Hépatoblastome	CHIM CHIRURGIE/ transplantation?
Carcinome Fibrolamellaire	CHIM
Sarcome embryonnaire	CHIM) CHIRURGIE CHIM
Rhabdomyosarcome	CHIM CHIM
Angiosarcome	Transplantation ?
Hemangioendetholiome épithélioide	Transplantation ?
Tumeurs malignes primitives sur foie pathologique	
Carcinome hépatocellulaire	Transplantation ?

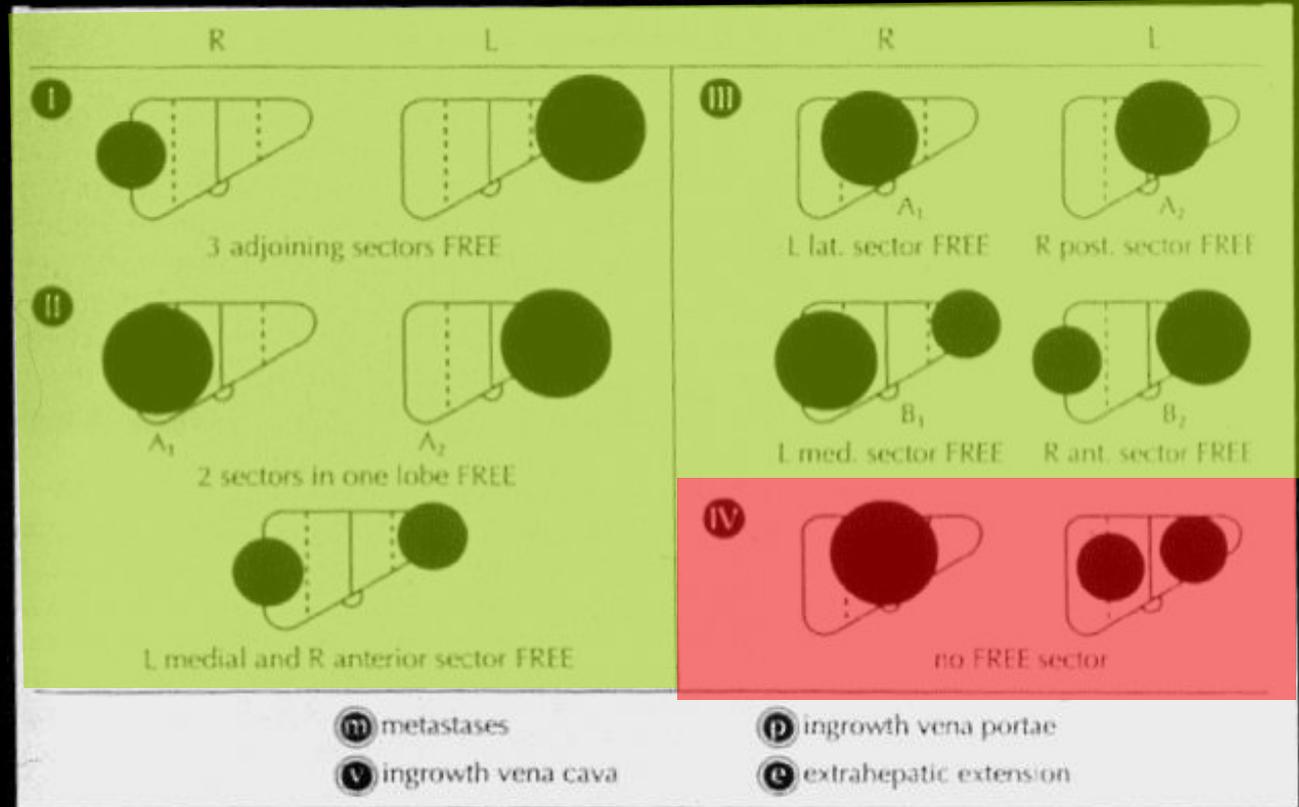
Type	Traitement
Métastases	
Néphroblastome (Wilm)	... (CHIRURGIE)
Neuroblastome stade IV	CHIM ... (CHIRURGIE)
Neuroblastome stade IVs	AUCUN ... CHIM
Tumeurs germinales	... (CHIRURGIE)
Lymphomes non hodgkiniens	CHIM
Tumeurs bénignes	
Hémangioendetholiome infant.	AUCUN / EMBOUSATION /...
Hamartome mésenchymateux	CHIRURGIE
Adénome primitif	CHIRURGIE
Adénome + shunt P / S	Fermer le shunt
Adénome + cirrhose	Transplantation ?
Hyperplasie nodulaire focale	???
	Surveillance
	CHIRURGIE ?

Hepatoblastome- Traitement

Liver Tumor Strategy Group (SIOPEL)

(International Society of Pediatric Oncology)

The SIOPEL PRETEXT grouping system



Conservative resection

Total hepatectomy

Résultats de la transplantation pour hépatoblastome

Survie globale : 76 % des 292 patients publiés

	SIOPEL 1 * 10-yr OAS (n)	Exp mondiale* 6-yr OAS (n)	Revue** tous cas publiés en 2016(n)
TH de 1ère intention	85 % (7)	82 % (106)	85 % (175)
TH « de sauvetage »	40 % (4)	30 % (41)	41 % (41)

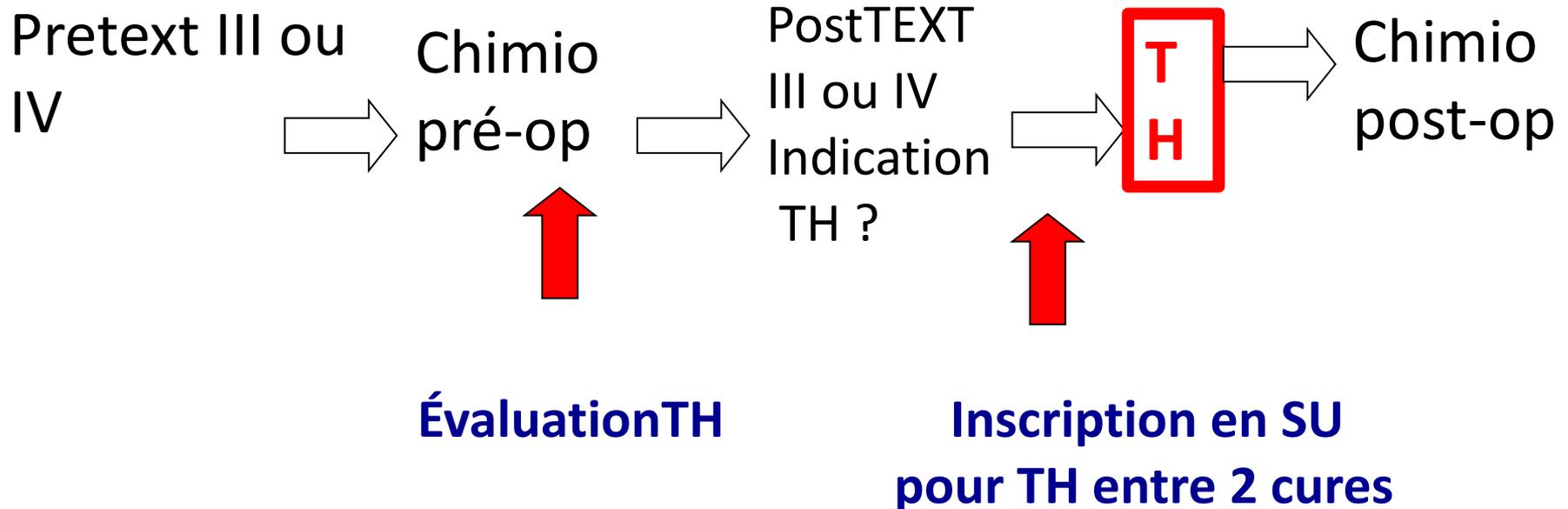
* Otte JB et al Pediatr Blood Cancer 2004;42:74-83

**Trobaugh-Lotario AD et al Transl Gastroenterol Hepatol
2016 20;1:44

Hépatoblastome PreTEXT IV et III : recommandations

- avis précoce d'un centre de transplantation
- Indication de TH si Pretext IV+++

L'extension vasculaire et les métastases pulmonaires au diagnostic ne sont pas une CI

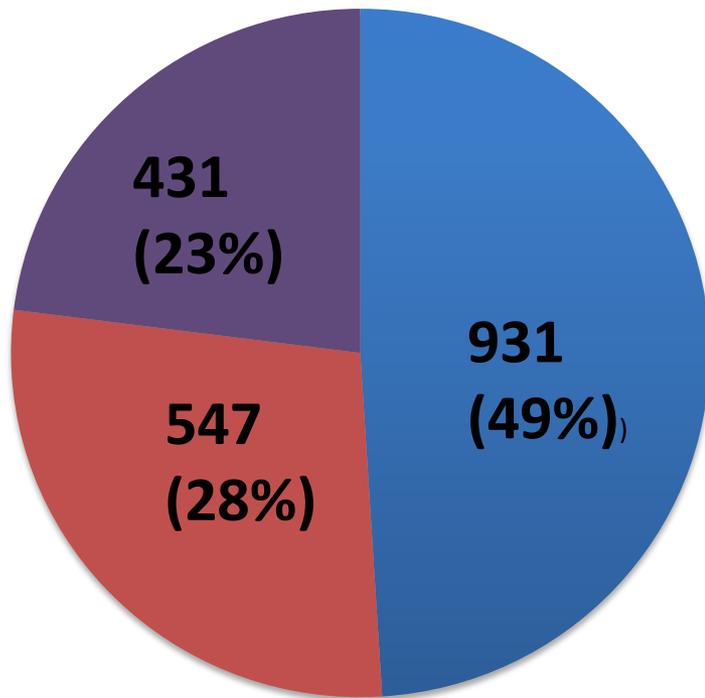


Evolution de la TH chez l'enfant

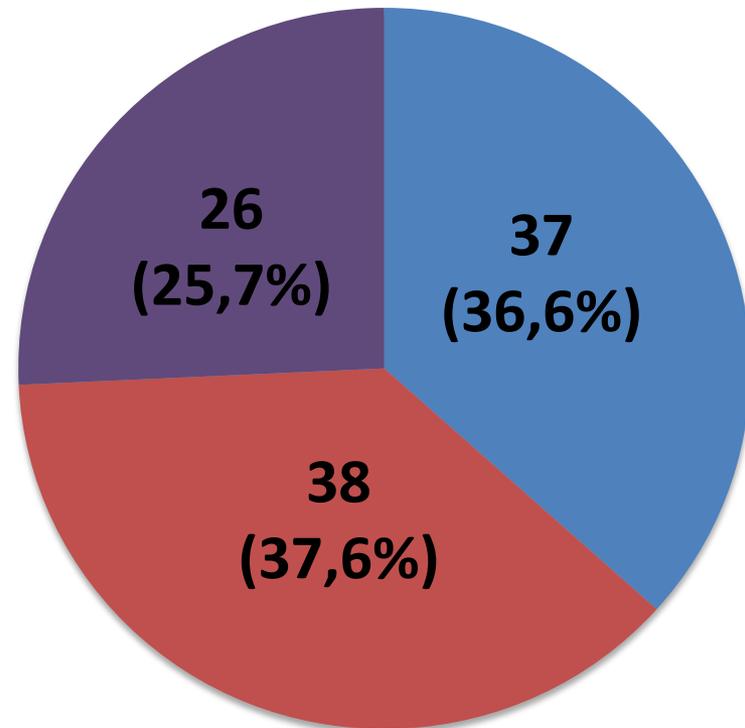
- Si le nombre de greffes hépatiques réalisées chez l'enfant n'a pas très augmenté depuis 20 ans, on peut toutefois noter des modifications des indications de TH, et de l'âge moyen des candidats à la greffe.
- En 2015 sur 101 nouveaux inscrits, il est noté :
 - une prédominance d'inscriptions pour AVB mais moindre (30,7%)
 - une augmentation des indications de TH pour les erreurs innées du métabolisme (18,8%) et les tumeurs du foie (4%)
 - une diminution des indications pour cholestase chronique et cirrhose biliaire (5%).
- On peut noter également :
 - une augmentation de l'âge moyen des inscrits de 3,6 ans en 2007 à 6,5 ans en 2015 (baisse significative des inscriptions des très jeunes enfants < 2 ans).
- Il n'en reste pas moins que la majorité candidats à une greffe hépatique seront greffés dans les premières années de la vie, ce qui pose des problèmes spécifiques.

Evolution de l'activité de Th chez l'enfant

Age à la transplantation
hépatique
1985-2015 (n=1909)



Age des inscrits en attente
de TH en 2015 (n=101)



ABM 2015

■ 0-2 ■ 3-10 ■ 11-17

Modalités de greffe des enfants ABM 2007-2015

