

COMMUNICATION

Qualité de vie après transplantation cardiaque chez l'enfant

MOTS-CLÉS : TRANSPLANTATION CARDIAQUE. ENFANT. QUALITÉ DE VIE.

Quality of life after pediatric heart transplantation

KEY-WORDS (Index medicus): HEART TRANSPLANTATION. PEDIATRIC TRANSPLANTATION. QUALITY OF LIFE.

L'auteur déclare ne pas avoir de liens d'intérêt en relation avec le contenu de l'article.

Pascal VOUHÉ *

RÉSUMÉ

Après vingt-cinq ans d'existence, les résultats actuels de la transplantation cardiaque pédiatrique sont, en termes de mortalité et de morbidité, globalement satisfaisants et, surtout, en amélioration constante. Le temps est venu d'analyser la qualité de vie des survivants et de proposer des solutions pour l'optimiser. La capacité fonctionnelle est, en général, jugée excellente par les receveurs (90 % sont très peu ou pas symptomatiques). En fait, la capacité d'effort est en règle générale diminuée, essentiellement par inadaptation du rythme cardiaque à l'effort. Un entraînement physique précoce et adapté est indispensable. En moyenne, le développement neuro-psychologique est à la limite inférieure de la normale, 10 à 15 points au-dessous de la norme. Les troubles intéressent les fonctions cognitives globales et l'apprentissage scolaire (en particulier en mathématiques). 20 % à 30 % des patients présentent en outre des troubles psychologiques ou du comportement. Ces difficultés sont stables dans le temps. Les troubles du développement sont plus sévères chez les receveurs porteurs de cardiopathie congénitale (les troubles sont identiques à ceux observés chez les patients porteurs des mêmes malformations qui subissent des interventions chirurgicales réparatrices). Cette constatation suggère que les anomalies sont liées plus à la pathologie initiale qu'à la transplantation elle-même. Au contraire, les troubles sont moins fréquents lorsque le milieu familial est favorable d'un point de vue intellectuel ou socio-économique. Après transplantation cardiaque pédiatrique, la survie et la qualité de vie sont

* Membre correspondant de l'Académie nationale de médecine. Chirurgie Cardiaque Pédiatrique, Hôpital Universitaire Necker — Enfants Malades, 149 rue de Sèvres — 75015 Paris ; e-mail : pascal.vouhe@nck.aphp.fr

Tirés à part : Professeur Pascal VOUHÉ, même adresse

Article reçu le 25 octobre 2013, accepté le 18 novembre 2013

satisfaisantes. Cependant, la fréquence des troubles fonctionnels ou neuro-psychologiques impose une prise en charge globale, multi-disciplinaire, précoce et prolongée (en particulier durant la transition vers l'âge adulte).

SUMMARY

The first pediatric heart transplant was performed more than 25 years ago. The results, in terms of mortality and morbidity, have gradually improved over the years, and quality of life and development are thus becoming increasingly important issues. Functional capacity is considered excellent by most recipients: 90 % have few if any symptoms. Objective exercise capacity is usually subnormal, however, mainly owing to the inability of the heart rate to increase with exercise. Early cardiac rehabilitation should be encouraged in order to optimize the capacity for physical activity. Recipients can be expected to have neurodevelopmental outcomes in the low-to-normal range, with a 10- to 15-point deficit compared with normal children. Global cognitive abilities and school performance can be affected, particularly in mathematics. Moreover, 20 % to 30 % of these patients have behavioral and psychological disorders, which are relatively stable over time. Neurodevelopmental outcome is poorer in patients grafted because of a congenital heart defect and is consistent with that of other children with complex congenital heart diseases requiring surgical intervention. This suggests that these problems may be related more to the underlying heart disease than to transplantation itself. Neurodevelopmental outcome is better in families with good intellectual and socioeconomic status.

A global, multidisciplinary approach is needed to manage these problems, both early after transplantation and later during follow-up, particularly during the transition from childhood and adulthood.

INTRODUCTION

La première transplantation pédiatrique a été réalisée en 1967. Depuis cette date, plus de 10 000 transplantations pédiatriques ont été rapportées au Registre International [1]. Chaque année, 400 à 500 transplantations sont faites. Notre propre programme de transplantation cardiaque chez l'enfant a commencé en 1987 et comporte, à ce jour, 109 patients. La transplantation cardiaque est considérée comme la seule solution thérapeutique pour les enfants de tout âge présentant une cardiopathie congénitale ou acquise, en phase terminale.

Pendant longtemps, l'attention a été portée essentiellement sur la mortalité et la morbidité post-transplantation. Actuellement, alors que de nombreux survivants ont atteint l'adolescence, voire l'âge adulte, l'intérêt se porte de plus en plus sur la qualité de vie de ces patients. Cependant, les travaux et les publications sur ce sujet restent peu nombreux. Il est d'ailleurs étonnant de noter que les transplantés cardiaques ont été moins étudiés que les autres receveurs pédiatriques (hépatiques ou rénaux).

Le but du présent article est de faire, à la lumière des publications les plus récentes et de notre expérience, le point sur l'évaluation de la qualité de vie après

transplantation cardiaque chez l'enfant et des divers facteurs qui peuvent influencer sur cette qualité de vie.

MORTALITÉ ET MORBIDITÉ

La probabilité de survie à 20 ans après transplantation cardiaque pédiatrique est autour de 40 % [1]. Ces résultats donnés par le Registre International confirment nos propres résultats (probabilité de survie à 20 ans de 48 %). Chez les patients qui ont survécu 10 ans, la probabilité d'être vivant 20 ans plus tard, atteint 50 % [2]. La mortalité est peu influencée par l'âge au moment de la transplantation ou la pathologie cardiaque initiale (cardiopathie congénitale ou myocardiopathie). En terme strict de survie, ces résultats sont relativement satisfaisants et, surtout, ils sont en amélioration constante. La survie à 10 ans chez les enfants transplantés entre 2000 et 2010 est supérieure à 60 % (contre 45 % dans le groupe transplanté entre 1982 et 1989) [1].

La morbidité reste élevée et multiple : syndrome lymphoprolifératif (25 % des patients), maladie coronarienne du greffon (25 à 30 %) nécessitant souvent une re-transplantation (10 %), insuffisance rénale (10 à 15 %) nécessitant parfois une transplantation rénale et épisodes multiples de rejet aigu (70 %) [2-4]. Une part significative de la mortalité-morbidité tardive est liée à une non-compliance vis-à-vis du traitement immuno-dépresseur, en particulier au moment de l'adolescence [4].

CAPACITÉ FONCTIONNELLE ET FONCTION CARDIAQUE

Les patients se disent, dans leur grande majorité, asymptomatiques et capables de mener une vie pleinement active, conforme à leurs désirs, y compris en ce qui concerne les activités sportives [2, 3, 5, 6]. Cette constatation est facile à comprendre lorsque l'on sait que beaucoup de ces enfants (en particulier, ceux porteurs de cardiopathie congénitale) n'ont jamais eu une capacité d'effort satisfaisante avant la transplantation. Cependant, lorsque l'on interroge l'entourage des patients (parents ou éducateurs), la plupart des transplantés présentent une capacité d'effort limitée [6]. Il reste difficile de déterminer si cette limitation est due à une réelle insuffisance de la fonction cardio-respiratoire ou à une auto-limitation, en partie liée à un milieu hyper-protecteur.

Quelques études physiologiques permettent d'apporter un début de réponse. Au repos, la fonction cardiaque est, en général, normale [4]. L'adaptation cardio-respiratoire à l'effort est, par contre, anormale. Le débit cardiaque n'augmente pas normalement [7] et la VO_2 max n'atteint pas un niveau normal [6]. Cette inadaptation à l'effort est, en grande partie, liée à une incapacité à augmenter normalement le rythme cardiaque [6]. Cette anomalie est due à la dénervation complète du greffon cardiaque et ses conséquences peuvent diminuer à long terme par ré-innervation

progressive du greffon. Cette possibilité évolutive souligne l'intérêt d'un entraînement physique cardio-respiratoire précoce et prolongé [7].

DÉVELOPPEMENT NEURO-PSYCHOLOGIQUE

Développement des fonctions cognitives

Les études publiées concernant le développement des fonctions cognitives portent généralement sur des petits nombres de patients mais sont très concordantes. Les enfants transplantés cardiaques ont des fonctions cognitives à la limite inférieure de la normale, 10 à 15 points au-dessous d'une population d'enfants normaux [8-10]. Ce déficit est particulièrement évident chez les enfants transplantés durant la 1^{re} année de vie [11]. Le déficit des fonctions cognitives semble stable dans le temps [9].

Performance scolaire

La majorité des enfants transplantés (70 à 80 %) fréquentent les établissements d'enseignement généraux de façon régulière et ont une scolarisation jugée normale ; les autres bénéficient de programmes d'éducation spécialisée ou adaptée (temps partiel) ; très peu ne fréquentent pas l'école [12]. Comme pour les tests généraux de développement des fonctions intellectuelles, la performance scolaire est 10 à 15 points au-dessous des résultats escomptés. Les difficultés touchent essentiellement l'apprentissage des mathématiques [12]. De façon un peu contradictoire, il semble que les résultats scolaires sont supérieurs à ce que laisse craindre le déficit global des fonctions cognitives ; cette contradiction apparente peut être expliquée par une prise en charge précoce des troubles de l'apprentissage scolaire, dans cette population hyper-médicalisée [13].

Troubles psychologiques

Si la plupart des patients ne présentent pas de difficulté particulière, les troubles du comportement ou de l'humeur ne sont pas rares. Ils atteignent 25 à 35 % des enfants transplantés [14, 15]. Les troubles les plus fréquents sont dépression, anxiété et perte de l'estime de soi. L'incidence de ces troubles semble diminuer lorsque les enfants grandissent [15].

Au moins 50 % des enfants, et en particulier les garçons, présentent des difficultés d'adaptation sociale (fonctionnement à l'école, participation aux activités sportives ou culturelles, relation aux autres enfants du même âge). Ces difficultés sont souvent aggravées par les conséquences esthétiques du traitement immuno-dépresseur (aspect cushingnoïde dû aux stéroïdes ou hyperplasie gingivale et hirsutisme liés à la cyclosporine). Ces troubles favorisent clairement le risque de non-compliance au traitement immuno-dépresseur et imposent une adaptation du traitement.

D'autres facteurs aggravants possibles sont un absentéisme scolaire très important avant la transplantation (en particulier chez les patients porteurs de cardiopathie congénitale) ou un comportement anxieux et hyper-protecteur du milieu familial [15].

L'appréciation de la fréquence des troubles psychologiques dépend beaucoup de la personne qui réalise l'évaluation ; dans un même groupe de patients, l'incidence peut passer de 10 % lorsque l'évaluation est faite par les éducateurs à 35 % lorsqu'elle est faite par les parents [16].

Facteurs de risque

Parmi les divers facteurs qui peuvent influencer le développement des enfants transplantés (par exemple, durée d'attente sur la liste de transplantation ou fréquence des hospitalisations après transplantation), deux facteurs semblent jouer un rôle essentiel.

1. Les antécédents de cardiopathie congénitale

Lorsque l'on compare les deux groupes de receveurs potentiels (cardiopathie congénitale et myocardiopathie), les receveurs porteurs de cardiopathie congénitale présentent des résultats inférieurs dans tous les domaines (fonctions cognitives, apprentissage scolaire ou troubles psychologiques) [8, 12, 15]. Cette constatation explique la fréquence et la gravité des problèmes chez les patients transplantés dans la première année de vie (presque tous porteurs de cardiopathie congénitale, en particulier d'hypoplasie du cœur gauche) [11, 13]. Dans ce groupe, seuls 5 % des patients ont un score de fonctionnement intellectuel global égal ou supérieur à la normale. En fait, les résultats sont identiques à ceux de patients porteurs des mêmes cardiopathies congénitales et qui subissent des interventions chirurgicales reconstructives. De nombreux facteurs peuvent entraîner des troubles du développement neuro-psychologique chez les enfants porteurs de cardiopathie congénitale, en dehors du contexte de la transplantation cardiaque ; il peut s'agir d'anomalies génétiques, des conséquences des anomalies de la circulation et de l'oxygénation dues à la malformation cardiaque ou des complications péri-opératoires de la chirurgie cardiaque. On peut donc faire l'hypothèse que les troubles observés sont liés, plus aux conséquences de la cardiopathie initiale, qu'à celles de la transplantation elle-même.

2. Le contexte familial

Plusieurs études sont concordantes pour montrer que les problèmes psychologiques potentiels sont moins fréquents et moins graves lorsque le contexte familial est plus favorable sur le plan intellectuel (niveau d'éducation des parents) ou socio-économique (niveau de revenu de la famille) [14, 17].

CONCLUSIONS

Alors que la qualité de vie après transplantation cardiaque pédiatrique est jugée satisfaisante par la majorité des receveurs, un examen plus attentif montre qu'une proportion significative d'entre eux présentent des troubles fonctionnels (capacité d'effort) ou neuro-psychologiques (fonctions cognitives, difficultés scolaires, troubles de l'humeur ou du comportement). Ces troubles sont stables dans le temps. Ils ne sont pas clairement liés à la qualité objective du résultat de la transplantation cardiaque ; en particulier, il n'y a pas de relation évidente avec la fréquence des complications graves post-transplantation. Par contre, ils sont, à l'évidence, plus fréquents et plus sévères chez les patients porteurs de cardiopathie congénitale. Au contraire, ils sont atténués par un contexte familial favorable et une prise en charge précoce et adaptée.

Ces résultats, pour la plupart préliminaires, demandent confirmation et surtout une évaluation plus détaillée sur de plus longues périodes d'observation et des cohortes plus importantes. Cependant, il est possible, d'ores et déjà, d'en déduire quelques recommandations.

1. Un entraînement physique précoce, progressif, adapté et prolongé est essentiel pour optimiser la capacité fonctionnelle d'effort.
2. En ce qui concerne le développement neuro-psychologique, un bilan pré-transplantation complet est nécessaire. Après transplantation, les troubles potentiels doivent être recherchés, diagnostiqués et pris en charge le plus précocement possible. Ces recommandations sont particulièrement importantes chez les receveurs porteurs de cardiopathie congénitale.
3. Tout doit être fait pour optimiser le contexte familial, voire pallier à ses insuffisances éventuelles.

Ces quelques conclusions soulignent l'importance extrême d'une prise en charge globale par une équipe multi-disciplinaire incluant rééducateurs, psychologues, éducateurs et assistantes sociales chez tout enfant receveur d'une transplantation cardiaque. Enfin, la phase délicate de transition entre enfance, adolescence et âge adulte doit être particulièrement surveillée.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] KIRK R., DIPCHAND AI., EDWARDS LB., KUCHERYAVAYA AY., BENDEN C., CHRISTIE JD., DOBBLES F., RAHMEL AO., STEHLIK J., HERTZ MI. — The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: fifteenth pediatric heart transplantation report — 2012 *J. Heart Lung transplant.*, 2012, 31, 1065-1072.

- [2] ROSS M., KOURETAS P., GAMBERG P., MILLER J., BURGE M., REITZ B., ROBBINS R., CHIN C., BERNSTEIN D. — Ten- and 20-year survivors of pediatric orthotopic heart transplantation. *J. Heart Lung Transplant.*, 2006, 25, 261-270.
- [3] PETROSKI RA., GRADY KL., RODGERS S., BACKER CL., KULIKOWSKA A., CANTER C., PAHL E. — Quality of life in adult survivors greater than 10 years after pediatric heart transplantation. *J. Heart Lung Transplant.*, 2009, 28, 661-666.
- [4] SIGFUSSON G., FRICKER J., BERNSTEIN D., ADDONIZIO LJ., BAUM D., HSU DT., CHIN C., MILLER SA., BOYLE GJ., MILLER J., LAWRENCE KS., DOUGLAS JF., GRIFFITH BP., REITZ BA., MICHLER RE., ROSE EA., WEBBER SA. — Long-term survivors of pediatric heart transplantation: a multicenter report of sixty-eight children who have survived longer than five years. *J. Pediatr.*, 1997, 130, 862-871.
- [5] HAAVISTO A., KORKMAN HA., SINTONEN H., HOLMBERG C., JALANKO H., LIPSANEN J., QVIST E. — Risk factors for impaired quality of life and psychosocial adjustment after pediatric heart, kidney, and liver transplantation. *Pediatr. Transplantation*, 2013, 17, 256-265.
- [6] BANKS L., DIPCHAND AI., MANLHIOT C., MILLAR K., MCCRINDLE BW. — Factors associated with low physical activity levels following pediatric cardiac transplantation. *Pediatr. Transplantation*, 2012, 16, 716-721.
- [7] PASTORE E., TURCHETTA A., ATTIAS L., CALZOLARI A., GIORDANO U., SQUITIERI C., PARISI F. — Cardiorespiratory functional assessment after pediatric heart transplantation. *Pediatr. Transplantation*, 2001, 5, 425-429.
- [8] UZARK K., SPICER R., BEEBE DW. — Neurodevelopmental outcomes in pediatric heart transplant recipients. *J. Heart Lung transplant.*, 2009, 28, 1306-1311.
- [9] CHINNOCK RE., FREIER MC., ASHWAL S., PIVONKA-JONES J., SHANKEL T., CUTLER D., BAILEY LL. — Developmental outcomes after pediatric heart transplantation. *J. Heart Lung Transplant.*, 2008, 27, 1079-1084.
- [10] HAAVISTO A., KORKMAN M., JALANKO H., HOLMBERG C., QVIST. — Neurocognitive function of pediatric heart transplant recipients. *J. Heart Lung Transplant.*, 2010, 29, 764-770.
- [11] FREIER MC., BABIKIAN T., PIVONKA J., AAEN TB., GARDNER JM., BAUM M., BAILEY LL., CHINNOCK RE. — A longitudinal perspective on neurodevelopmental outcome after infant cardiac transplantation. *J. Heart Lung Transplant.*, 2004, 23, 857-864.
- [12] WRAY J., LONG T., RADLEY-SMITH R., YACOB M. — Returning to school after heart or heart-lung transplantation: how well do children adjust? *Transplantation*, 2001, 72, 100-106.
- [13] BAUM M., FREIER MC., FREEMAN K., BABIKIAN T., ASHWAL S., CHINNOCK R., BAILEY L. — Neuropsychological outcome of infant heart transplant recipients. *J. Pediatr.*, 2004, 145, 365-372.
- [14] DEMASO DR., KELLEY SD., BASTARDI H., O'BRIEN P., BLUME ED. — The longitudinal impact of psychological functioning, medical severity, and family functioning in pediatric heart transplantation. *J. Heart Lung transplant.*, 2004, 23, 473-480.
- [15] WRAY J., RADLEY-SMITH R. — Longitudinal assessment of psychological functioning in children after heart or heart-lung transplantation. *J. Heart Lung Transplant.*, 2006, 25, 345-352.
- [16] WRAY J., RADLEY-SMITH R. — Beyond the first year after pediatric heart or heart-lung transplantation: changes in cognitive function and behavior. *Pediatr., Transplantation*, 2005, 9, 170-177.
- [17] UZARK KC., SAUER SN., LAWRENCE KS., MILLER J., ADDONIZIO L., CROWLEY DC. — The psychosocial impact of pediatric heart transplantation. *J. Heart Lung Transplant.*, 1992, 11, 1160-1167.

DISCUSSION

M. Yves LOGEAIS

Vous avez souligné le problème connu de l'insuffisance rénale liée à l'immunosuppression, mais vous avez aussi cité les dilatations des bronches. S'agit-il d'un problème fréquent ? Comment l'expliquer ?

Le patient dont je vous ai parlé est le seul qui, dans notre expérience, a développé des dilatations des bronches sévères. Les séries publiées ne font pas, à ma connaissance, de cette complication un évènement fréquent.

Cependant, la survie prolongée de notre patient (26 ans) et le fait bien établi qu'un état immunodéprimé peut favoriser ou déclencher la survenue de dilatations des bronches nous amènent à rattacher cette complication, rare mais invalidante, au traitement immunosuppresseur prolongé.

M. Daniel LOISANCE

Quelle est l'incidence de l'immunosuppression sur la qualité de vie ? Notamment quel est le rôle de la corticothérapie ?

Notre espoir initial était de pouvoir utiliser un traitement immunosuppresseur à long terme sans corticoïdes. L'expérience montre qu'après quelques années d'évolution, une proportion importante de patients nécessite un traitement associant anitcalcineurine et corticoïdes. Les effets secondaires du traitement (corticoïdes mais aussi ciclosporine) représentent, à l'évidence, un des éléments essentiels de détérioration de la qualité de vie.