

TRANSPLANTATION COMBINEE DU FOIE ET DU COEUR
CHEZ UN PATIENT SOUFFRANT DE THALASSEMIE MAJEURE

O.Detry (1), J.O.Defraigne (1), P.Honoré (1), M.Meurisse (1), T. Defechereux (1),
N.Sakalihassan (1), G.Hartstein (2), I.Venneman (2), J.Joris (2), P.Damas (2), A.Thiry (3),
J.C.Demoulin (4), D. Brisbois (5), N.Jacquet (1), R.Limet (1).

- (1) Service de Chirurgie Transplantation,
- (2) Servive d'Anesthésiologie et de Réanimation Chirurgicale
- (3) Service d'Anatomopathologie,
- (4) Service de Cardiologie,
- (5) Service de Radiologie

CHU Sart-Tilman B35,
B-4000 Liège, Belgium.

Résumé

Le traitement symptomatique de la beta-thalassémie homozygote est principalement constitué de transfusions régulières de concentrés globulaires. Ces transfusions entraînent une accumulation de fer dans les tissus, malgré un traitement chélateur bien conduit. Ces dépôts de fer peuvent induire chez ces patients des cardiomyopathies et des cirrhoses secondaires à l'hémossidérose. La transplantation combinée du coeur et du foie peut alors constituer la seule thérapeutique possible dans certains cas sélectionnés d'insuffisances cardiaque et hépatique terminales. Nous rapportons un cas de transplantation combinée coeur-foie, chez un jeune patient thalassémique qui avait développé une décompensation cardiaque terminale et une cirrhose. Il s'agit du premier cas belge de transplantation combinée coeur-foie.

Introduction

La plupart des patients souffrant de beta-thalassémie homozygote ont besoin de transfusions régulières et fréquentes de globules rouges pour survivre après l'âge de 10 ans. Ce traitement symptomatique prolonge l'espérance de vie de ces patients, mais provoque des dépôts de fer dans les tissus, ce qui est en soi-même létal sans traitement chélateur du fer. De plus, même avec ce traitement chélateur, certains patients développent des complications de l'accumulation de fer, principalement à cause d'une mauvaise compliance au traitement chélateur, ou à l'âge avancé où ce traitement est instauré (1). Chez ces patients, la transplantation cardiaque peut être le traitement d'une décompensation cardiaque isolée (2). Si l'accumulation de fer provoque une décompensation cardiaque et une cirrhose concomitante, la transplantation combinée coeur-foie peut être la seule option thérapeutique possible (3).

Nous rapportons ici le cas d'un jeune patient souffrant d'une beta-thalassémie homozygote, qui présentait une décompensation cardiaque et une cirrhose nécessitant une transplantation combinée coeur-foie. Il s'agit de la première transplantation de ce type en Belgique.

Cas clinique

Un patient, âgé de 28 ans, souffrait d'une thalssémie homozygote et était traité par des transfusions hebdomadaires et de la desferoxamine depuis l'âge de 9 ans. Il avait subi une splénectomie en 1976, et une cholécystectomie laparoscopique en 1992. En 1993, il développait une décompensation cardiaque; Des biopsies endomyocardiques découvraient des dépôts ferreux importants et de la fibrose dans le myocarde (fig. 1). Malgré un traitement médical maximal, le patient avait développé plusieurs épisodes de décompensation aiguë, nécessitant des hospitalisations pour traitement inotrope

intraveineux. Un cathétérisme cardiaque réalisé en mai 1995 démontrait une cardiomyopathie dilatée avec une fraction d'éjection réduite à 15%. Une altération de la fonction hépatocellulaire était alors suspectée par la découverte d'une réduction du temps de prothrombine. Une imagerie abdominale par résonance magnétique découvrait la présence d'une ascite de volume modéré, ainsi que d'une hépatomégalie avec une hémossidérose (fig. 2). Une biopsie hépatique était réalisée, et démontrait des dépôts importants de fer dans le parenchyme hépatique, et de la fibrose portale ainsi que des nodules de cirrhose (fig. 3). Une transplantation combinée coeur-foie était alors considérée comme la seule issue thérapeutique possible pour ce jeune patient, qui était alors placé sur liste d'attente. Le 25 novembre 1995, un donneur compatible était disponible au CHU Sart-Tilman. Le prélèvement multiorgane classique était réalisé, tandis que le receveur était préparé dans une salle d'opération voisine. L'abdomen et le thorax du receveur était ouvert selon une incision médiane sterno-pubienne. La dissection hépatique était d'abord entreprise, puis le patient était placé sous circulation extra-corporelle, avec cannulation sélective des deux veines caves et de l'aorte thoracique ascendante. Une transplantation cardiaque classique était alors réalisée. L'ischémie myocardique totale était de 64 minutes. Le patient était alors réchauffé, et lorsque la fonction cardiaque était satisfaisante, la circulation extracorporelle était arrêtée. L'anticoagulation était corrigée. L'hépatectomie totale et la transplantation hépatique était réalisée sans occlusion de la veine cave inférieure, selon la technique décrite par Belghiti et al. (4). Le clampage porte total était bien toléré et aucune circulation veino-veineuse n'était nécessaire. L'anastomose latérale des veines caves était réalisée sans complications. La phase anhépatique durait 31 minutes et l'ischémie hépatique durait 184 minutes. La durée opératoire totale était de 8 1/2 heures. La période postopératoire immédiate se déroulait sans incident particulier, et le patient retrouvait sa chambre d'hospitalisation après un séjour de 3 jours en soins intensifs. Le traitement immunosuppresseur était constitué d'une thérapie quadruple, incluant la cyclosporine, les corticostéroïdes et le l'azathioprine, ainsi que des thymocytes

antiglobulines durant les premiers jours postopératoires. L'administration de corticostéroïdes était interrompue en raison de la survenue d'une encéphalite infectieuse. Un an après cette double transplantation, le patient était asymptomatique, et ses fonctions cardiaques et hépatiques étaient normales.

Discussion

La beta-thalassémie est une anémie hémolytique héréditaire, secondaire à un défaut de synthèse des chaînes beta de l'hémoglobine, avec formation de chaînes gamma (hémoglobine foetale ou F) et de chaînes delta (hémoglobine A2). Sa forme hétérozygote (thalassaemia minor) se manifeste surtout par une anémie hypochrome microcytaire asymptomatique; sa forme homozygote (thalassaemia major or anémie de Cooley), si elle est négligée, provoque la plupart du temps le décès du malade avant l'âge de 10 ans. Le traitement symptomatique par des transfusions répétées de concentrés globulaires, prolonge la survie, mais induit des complications spécifiques du dépôt de fer dans les tissus, ce qui est en soi-même létal sans traitement chélateur du fer (3). La splénectomie peut être proposée pour ralentir la destruction des hématies. La formation de lithiases vésiculaires est fréquente, à cause de la destruction accélérée de l'hémoglobine. Malgré le traitement chélateur, l'espérance de vie des patients souffrant de beta-thalassémie majeure ou homozygote est réduite par comparaison à la population normale, et les causes les plus fréquentes de décès de ces patients sont des défaillances cardiaque et/ou hépatique, de par l'hémochromatose secondaire aux transfusions (1). La transplantation cardiaque a été proposée dans le traitement des insuffisances cardiaques isolées chez ces patients (2). La transplantation combinée du cœur et du foie peut être la seule option thérapeutique pour les patients souffrant de beta-thalassémie homozygote, et ayant développé une insuffisance cardiaque ainsi qu'une cirrhose, secondaires à l'hémochromatose (3). Cependant, cette transplantation combinée du cœur et du foie ne corrige pas le défaut génétique des malades, et des transfusions régulières et une stricte compliance au traitement chélateur

reste nécessaire après la double transplantation, afin de retarder ou d'éviter le dépôt de fer dans les greffons. Dans le cas présenté, la double transplantation du coeur et du foie était proposée à cause du jeune âge du patient, et de sa bonne compliance au traitement médical, minimisant le risque de récurrence post-transplantation.

Si les transplantations combinées du foie et d'un rein sont courantes, les indications de transplantation combinée du coeur et du foie sont exceptionnelles: certains cas ont été décrits pour des patients souffrant d'hypercholestérolémie familiale (5,6), d'amyloïdose familiale (7) ou de beta-thalassémie homozygote (3). La transplantation combinée du coeur et du foie est une intervention chirurgicale majeure, demandant une collaboration étroite entre les équipes de transplantation cardiaque et hépatique, et seulement quelques rares cas ont été décrits dans la littérature. Les premiers cas ont été décrits par Shaw et Starzl (6) en 1985, chez trois enfants souffrant d'hypercholestérolémie familiale homozygote. Pour ces cas, les patients étaient placés sous circulation extra-corporelle et la transplantation cardiaque était réalisée en premier. La transplantation hépatique était réalisée alors que les patients étaient toujours sous circulation extracorporelle. Cette circulation extracorporelle prolongée peut permettre le support du greffon cardiaque, ainsi que la réinjection du sang perdu lors de la transplantation hépatique. Cependant, il peut entraîner une coagulopathie, aggravée par l'administration d'héparine. Dans les cas de Shaw, la coagulopathie a mis plusieurs heures à ce corriger (6). Deux de ces trois cas sont décédés dans la période postopératoire précoce (6). Dans notre cas de transplantation combinée du coeur et du foie, nous avons choisi de réaliser la transplantation hépatique selon la technique de Belghiti (4), après arrêt de la circulation extracorporelle. Cette technique permet de conserver la veine cave inférieure du receveur, et évite l'occlusion de cette veine cave par un clampage latéral et une anastomose latéro-latérale cave-cave. Elle permet de réduire le besoin de by-pass veno-veineux, si le receveur tolère bien le clampage du hile hépatique, et permet de réduire la durée de la période anhépatique en ne nécessitant qu'une seule anastomose cave

(4). Dans notre cas, la transplantation hépatique et la période anhépatique furent bien tolérées par le nouveau coeur fraîchement transplanté, dont la bonne fonction immédiate était en partie due à une durée d'ischémie extrêmement courte. L'interruption précoce de la circulation extracorporelle était donc possible, minimisant la coagulopathie induite.

Bibliographie

1. ZURLO MG, DE STEFANO P, BORGNA-PIGNATTI C, DI PALMA A, PIGA A, MELEVENDI C, DI GREGORIO F, BURATTINI MG, TERZOLI S. - Survival and causes of death in thalassemia major. *The Lancet*, 1989, **2**, 27-30.
2. PERRIMOND H, MICHEL G, ORSINI A, KREITMANN B, METRAS D. - First report of a cardiac transplantation in a patient with thalassaemia major. *Br J Haematol*, 1991, **78**, 467.
3. OLIVIERI NF, LIU PP, SHER GD, DALY PA, GREIG PD, MCCUSKER PJ, COLLINS AF, FRANCOMBE WH, TEMPLETON DM, BUTANY J. - Brief report: Combined liver and heart transplantation for end-stage iron-induced organ failure in an adult with homozygous beta-thalassemia. *N Engl J Med*, 1994, **330**, 1125-1127.
4. BELGHITI J, PANIS Y, SAUVANET A, GAYET B, FÉKÉTÉ F. - A new technique of side to side caval anastomosis during orthotopic hepatic transplantation without inferior vena caval occlusion. *Surg Gynecol Obstet*, 1992, **175**, 270-272.
5. STARZL TE, BILHEIMER DW, BAHNSON HT. - Heart-liver transplantation in a patient with familial hypercholesterolemia. *The Lancet*, 1984, **1**, 1382-1383.
6. SHAW BW, BAHNSON HT, HARDESTY RL, GRIFFITH BP, STARZL TE. - Combined transplantation of the heart and liver. *Ann Surg*, 1985, **202**, 667-672.
7. RELA M, MUIESAN P, HEATON ND, CORBALLY M, HAJJ H, MOWAT AP, WILLIAMS R, TAN KC. - Orthotopic liver transplantation for hepatic-based metabolic disorders. *Transpl Int*, 1995, **8**, 41-44.