

Transplantation hépatique chez l'enfant

Dominique Debray¹, Olivier Bernard¹, Frédéric Gauthier²

1. Service d'hépatologie pédiatrique, Hôpital Bicêtre, AP-HP, Pôle adolescent-mère-enfant, F-94275 Le Kremlin-Bicêtre Cedex, France
2. Chirurgie pédiatrique, AP-HP, Pôle adolescent-mère-enfant, F-94275 Le Kremlin-Bicêtre Cedex, France

Correspondance :

Dominique Debray, Hépatologie pédiatrique, Centre hospitalier de Bicêtre, 78 rue du Général Leclerc, F-94270 Le Kremlin-Bicêtre Cedex, France.
dominique.debray@bct.aphp.fr

Disponible sur internet le :
3 juillet 2009

■ Key points

Pediatric liver transplantation

Liver transplantations (LT) performed in children aged younger than 16 years account for 6 to 8% of the total number of LT performed yearly in France.

Indications for pediatric LT are mainly chronic cholestatic diseases of neonatal onset that lead to biliary cirrhosis; the most common is biliary atresia.

Because most children are very young at transplantation (median age of 2 years), LT is performed in most cases with left lateral segments from a deceased donor or a related living donor. This increases the rate of postoperative vascular and biliary complications, compared with whole-liver transplantation.

The principal early cause of death is sepsis.

Some specific post-LT complications occur more frequently in young children than adolescents or adults: EBV-related post-transplantation lymphoproliferative disease and food allergies in young recipients treated with tacrolimus and acquired renal cystic disease, associated with renal dysfunction, mostly in children treated with cyclosporine.

Despite the high rate of early post-LT complications, 10-year survival exceeds 70 to 80% and health-related quality of life is close to normal. Only about 10% of children will require a late retransplantation, mainly for chronic liver graft rejection, which

■ Points essentiels

Le nombre de transplantations hépatiques (TH) réalisées chez l'enfant âgé de moins de 16 ans représente environ 6 à 8 % du nombre total de TH réalisées chaque année en France.

Les indications sont caractérisées par la forte prédominance des maladies cholestatiques chroniques le plus souvent de début néonatal évoluant vers la cirrhose biliaire, et notamment l'atrésie des voies biliaires.

Du fait du jeune âge des enfants (médiane de 2 ans) la greffe est réalisée dans la majorité des cas, avec le lobe gauche du foie d'un donneur en mort encéphalique ou de l'un des 2 parents, exposant à un risque plus important de complications vasculaires et biliaires qu'après greffe d'un foie entier.

Les complications infectieuses bactériennes sont la principale cause de mortalité précoce des enfants.

Certaines complications spécifiques sont plus fréquentes chez les jeunes enfants greffés du foie que chez l'adolescent ou l'adulte : le syndrome lymphoprolifératif-Epstein-Barr virus (EBV) induit et l'allergie alimentaire chez les jeunes enfants traités par le tacrolimus ; le développement de kystes rénaux associés à une diminution de la clairance rénale essentiellement chez les enfants traités par la ciclosporine.

Malgré la fréquence des complications précoces, la TH chez l'enfant offre un espoir de survie à 10 ans de 70 à 80 % et une qualité de vie relativement satisfaisants. Seuls 10 % des enfants nécessitent une retransplantation tardive, la principale cause

most often results from poor or non-adherence to immunosuppressants, especially during adolescence.

Le nombre de transplantations hépatiques (TH) réalisées chez l'enfant âgé de moins de 16 ans représente environ 6 à 8 % du nombre total de TH réalisées chaque année en France, soit en moyenne 65 greffes par an (nombre relativement constant depuis 10 ans) [1]. Les spécificités de la transplantation hépatique chez l'enfant tiennent essentiellement aux indications, au jeune âge des enfants, à l'utilisation majoritaire de greffons segmentaires exposant à un risque accru de complications vasculaires et biliaires, et à certaines complications de l'immunosuppression plus fréquentes chez l'enfant : syndrome lymphoprolifératif *Epstein-Barr virus* (EBV)-induit, allergie alimentaire et développement de kystes rénaux.

Indications de la transplantation hépatique chez l'enfant

Les indications de la transplantation hépatique chez l'enfant sont caractérisées par la forte prédominance des maladies cholestatiques chroniques le plus souvent de début néonatal évoluant vers la cirrhose biliaire, par la nécessité d'une TH le plus souvent avant l'âge de 5 ans (âge médian de 2 ans et âge moyen de 4 ans) et enfin par la très faible proportion de maladies exposant à un risque de récurrence sur le greffon [1]. Elles peuvent être classées en 3 groupes principaux (figure 1) : les maladies cholestatiques chroniques (dont l'atrésie des voies biliaires), les hépatites fulminantes et les maladies héréditaires du métabolisme [2].

Maladies cholestatiques chroniques

La principale indication de TH chez l'enfant, notamment chez le jeune enfant de moins de 2 ans, est l'atrésie des voies biliaires (AVB) qui représente à elle seule plus de 50 % des indications. Les cholestases fibrogènes familiales, la cirrhose biliaire secondaire à un déficit en alpha-1-antitrypsine, le syndrome d'Alagille (ou paucité des voies biliaires intrahépatique syndromique) et la cholangite sclérosante constituent également des indications de TH soit en raison de complications liées à la cirrhose biliaire secondaire, soit en raison des conséquences invalidantes de la cholestase dans le cas du syndrome d'Alagille (prurit, retard de croissance, fractures osseuses).

Hépatites fulminantes

Lorsqu'elle est identifiée, la cause est d'origine virale le plus souvent (virus A essentiellement chez le grand enfant, virus B ou virus herpès *hominis* type 6 chez le nourrisson), auto-immune ou plus rarement toxique. Cependant, la cause reste fréquemment indéterminée (40 à 75 % des cas selon les études).

étant le rejet chronique du greffon, favorisée dans la majorité des cas par une mauvaise ou non-observance du traitement immunosuppresseur, plus particulièrement à l'adolescence.

Maladies héréditaires du métabolisme

Deux groupes de maladies peuvent conduire à une TH :

- les maladies responsables d'une atteinte grave du foie (par insuffisance hépatique aiguë, cirrhose, ou hépatocarcinome) telles que la maladie de Wilson, la tyrosinémie héréditaire, les anomalies de la chaîne respiratoire mitochondriale, les glycogénoses de type I, III ou IV ;
- les maladies dont le déficit enzymatique hépatique expose à des complications extrahépatiques graves : neurologiques (maladie de Crigler-Najjar, déficit des enzymes du cycle de l'urée), rénales (oxalose de type I), cardiovasculaires (hypercholestérolémie familiale).

Indications diverses

Une TH peut être nécessaire pour une tumeur du foie dont l'exérèse complète est impossible autrement, soit bénigne mais exposant à un risque de dégénérescence secondaire (adénomes), soit maligne strictement limitée au foie (notamment l'hépatoblastome, tumeur la plus fréquente chez l'enfant). La cirrhose secondaire à une hépatite chronique C et une hépatite auto-immune, le syndrome de Budd-Chiari, la fibrose hépatique congénitale représentent des indications exceptionnelles de transplantation hépatique chez l'enfant.

Aspects techniques de la transplantation hépatique spécifiques à l'enfant

Le choix du greffon hépatique dépend essentiellement de l'âge et du poids du receveur et du donneur.

Choix du greffon

Compatibilité ABO

L'identité ABO est la règle en transplantation hépatique électorale. La compatibilité ABO non identique est uniquement autorisée pour les urgences. Néanmoins, les résultats de la greffe hépatique réalisée en situation d'incompatibilité de groupe sanguin donneur-receveur apparaissent satisfaisants lorsque le receveur est âgé de moins de 1 an et que le taux d'anticorps préformés est faible [3]. Une greffe en situation d'incompatibilité peut être envisagée en cas d'extrême urgence chez le nourrisson (hépatite fulminante notamment).

Âge du donneur

Il n'y a pas de limite d'âge du donneur en deçà et au-delà de laquelle la greffe n'est pas réalisable. Cependant, l'utilisation de greffons de donneurs âgés de moins de 1 an (ou de poids < 10 kg) expose à un risque accru de thrombose artérielle et de perte du greffon [4]. Une diminution de la survie est également rapportée pour les greffons de donneurs

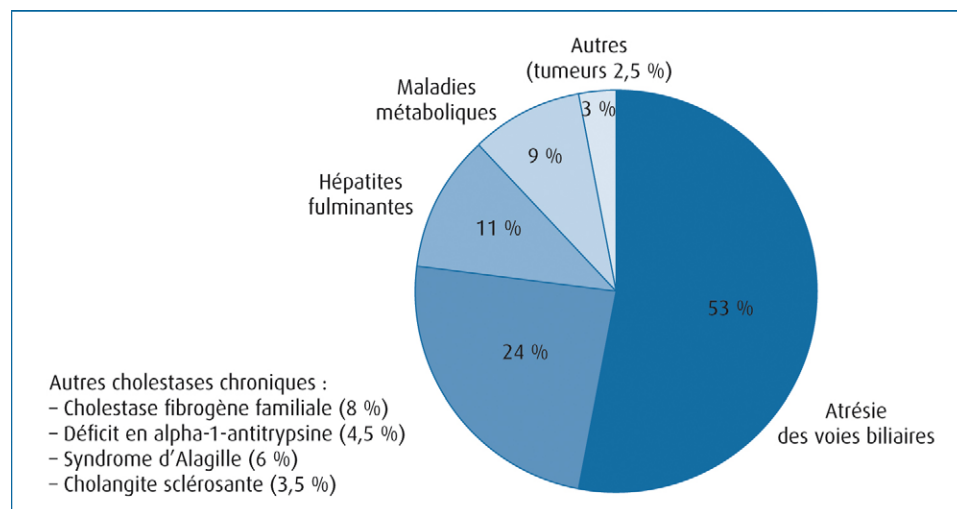


FIGURE 1

Principales indications de transplantation hépatique chez l'enfant à l'Hôpital Bicêtre

âgés de plus de 50 ans quel que soit l'âge du receveur [5]. L'âge moyen des donneurs de foie en France est actuellement de 50 ans. Cependant, les règles de répartition des greffons attribuent en priorité les greffons de donneurs de moins de 30 ans aux receveurs de moins de 18 ans [1].

Volume du greffon

La greffe du foie entier est la technique la plus simple mais nécessite une adéquation de taille entre greffon et receveur et ne représente que 15 à 20 % du nombre total de greffes hépatiques pédiatriques réalisées en France depuis 2000. La relative rareté des prélèvements d'organes chez l'enfant et surtout la pénurie globale de greffons hépatiques ont conduit au développement de techniques chirurgicales particulières pour accroître les possibilités de greffe des enfants mais également des adultes et limiter les décès en liste d'attente. La réduction du foie au lobe gauche, après lobectomie droite permet d'atteindre des disparités de poids donneur/receveur de 4 à 10 [6]. La technique de bipartition hépatique (« greffon partagé » ou *split*) permet de créer 2 greffons à partir d'un foie d'adulte : le foie ou le lobe droit pour un receveur adulte et le foie ou le plus souvent le lobe gauche pour un jeune enfant [7]. Enfin, le prélèvement du lobe gauche du foie peut être réalisé chez l'un des 2 parents (donneur vivant) [8]. Ce mode de prélèvement représente la source principale sinon exclusive, de greffons dans les pays d'Extrême-Orient, notamment au Japon [9]. Dans les pays occidentaux, la pénurie de greffons de donneurs en mort encéphalique à l'origine d'une augmentation de la mortalité en liste d'attente des plus jeunes enfants, a été la justification principale du développement de cette technique. Ce mode de prélèvement permet en outre de programmer l'intervention chez un enfant encore en bonne condition générale avec un greffon de très bonne qualité et une brève

ischémie froide mais n'est pas toujours réalisable sur le plan technique (incompatibilité de groupe sanguin, disparité de poids donneur/receveur > 8, particularités anatomiques, facteurs de risque de morbidité postopératoire chez le donneur...). Le risque de décès du donneur après lobectomie gauche est estimé à moins de 0,5 % et la morbidité est évaluée entre 30 et 40 % selon les séries [10]. Le prélèvement du lobe gauche par laparoscopie permet de réduire la morbidité [11]. En France, le pourcentage de TH réalisées chez l'enfant à partir d'un donneur parental a augmenté de 14,5 % à 19 %, alors que la durée médiane d'attente a augmenté de 3,6 à 5 mois, entre les périodes 1999-2002 et 2003-2007 respectivement [1]. Depuis 2006, la nouvelle règle d'attribution des greffons aux receveurs pédiatriques, basée sur l'obligation de partage (hors urgences) des greffons de donneurs de moins de 30 ans entre un enfant et un adulte a réduit le recours au don parental. Néanmoins, persistent des situations d'urgence, pour lesquelles l'accès à un greffon adéquat pour un jeune enfant est difficile dans un laps de temps réduit, en particulier pour les enfants de groupe O (donneur universel) et de groupe B (rare en France).

Grefe hépatique

Les difficultés chirurgicales propres aux jeunes enfants sont liées essentiellement au petit volume de l'abdomen, au petit diamètre des vaisseaux, à la difficulté parfois de positionner correctement les vaisseaux du greffon face à ceux du receveur, et également dans certains cas aux anomalies anatomiques (notamment le syndrome de polysplénie, *situs inversus* abdominal et hypoplasie de la veine porte rencontrés chez les enfants greffés pour une atrésie des voies biliaires).

La greffe est réalisée en position orthotopique après ablation du foie malade. La phase d'hépatectomie totale est souvent difficile

et hémorragique notamment en cas d'antécédents de chirurgie hépatobiliaire (dans le cas de l'AVB). Dans le cas particulier de la greffe d'un lobe gauche, situation la plus fréquente, l'implantation de la veine sus-hépatique gauche du greffon est réalisée sur un orifice triangulaire obtenu par réunion des *ostia* des 3 veines du receveur [12]. La branche portale gauche du greffon lobaire gauche peut être anastomosée directement à la bifurcation ou au tronc de la veine porte du receveur si elle a un diamètre suffisant, et en cas d'hypoplasie marquée du tronc porte au confluent splénomésentérique. L'anastomose artérielle est faite directement sur l'axe artériel du receveur ou sur l'aorte sous-rénale avec un greffon artériel du donneur interposé. L'anastomose biliaire est dans la majorité des cas réalisée sur une anse jéjunale en Y soit préexistante (antécédent d'hépatoparto-entérostomie) soit nouvellement créée. La fermeture cutanée avec interposition d'une plaque de silicone ou résorbable sur la paroi musculaire, qui est fermée secondairement, permet d'éviter de comprimer les greffons trop gros pour l'enfant.

La greffe auxiliaire peut être envisagée pour certaines maladies héréditaires du métabolisme à foie sain [13]. D'un point de vue technique, le lobe droit du receveur est préservé et un greffon gauche est implanté en position orthotopique pour corriger le déficit enzymatique. Cette technique permet de prévenir du risque d'insuffisance hépatique lié à une dysfonction aiguë ou chronique du greffon.

Complications de la transplantation hépatique chez l'enfant

Complications « chirurgicales » postopératoires

Le jeune âge des receveurs, la fréquence de l'AVB comme indication à la greffe et l'utilisation fréquente de greffons partagés ou de greffons d'un donneur parental expliquent la fréquence des complications vasculaires et biliaires dans les suites de la greffe hépatique [8,14–16]. Deux complications sont plus particulièrement à redouter en période postopératoire immédiate : la dysfonction primaire du greffon et les complications vasculaires. Les complications biliaires, souvent retardées, dominent ensuite.

Le *tableau 1* résume les données de quelques publications récentes issues d'études rétrospectives pour la plupart monocentriques, à l'exception de celle de Diamond *et al.* rapportant l'expérience des 44 centres nord-américains « *Studies of pediatric liver transplantation* » [15].

Dysfonction primaire du greffon

Sa fréquence est de l'ordre de 3 % après greffe d'un foie de donneur en mort encéphalique [8,14–16]. Elle est exceptionnelle lorsque le prélèvement du greffon est réalisé chez l'un des 2 parents en raison notamment de la plus courte durée de l'ischémie froide du greffon [8,9,17].

TABLEAU 1

Complications chirurgicales rapportées chez l'enfant après greffe hépatique

Références	Année	n TH	TAH (%)	CVP (%)	Sténose VSH (%)	Complications biliaires (%)	Complications digestives (%)
Bourdeaux <i>et al.</i> [8]	2007						
Total		235	7,6	9,4	1,7	21,7	Non précisé
THDV		100	1	13	0	30	
Kim <i>et al.</i> [16]	2005						
Total		170	7	1,8	Non précisé	7	3,5
THDV		51	4	2		6	4
Fouquet <i>et al.</i> [14]*	2005	280	17	11	Non précisé	20	13
Diamond <i>et al.</i> [15]**	2007						
Total		2192	7,6	5,5	Non précisé	12	9,8
THDV		360	6,7	7,5		17,5	11,1
Ueda <i>et al.</i> [9]***	2006	600	3,3	7,5	3,7	14,5	5,7
Heaton <i>et al.</i> [17]***	2008	50*	6	4	Non précisé	14	6

Lorsqu'ils sont disponibles, les résultats spécifiques de la greffe à partir d'un donneur apparenté (donneur vivant) sont indiqués.

[CVP : complications sur la veine porte (thromboses ou sténoses) ; n TH : nombre de dossiers de transplantations revus pour l'étude ; TAH : thromboses de l'artère hépatique ; THDV : transplantation hépatique de donneur vivant (lobe gauche) ; Sténose VSH : sténose de l'anastomose veineuse sus-hépatique].

* Enfants greffés pour atresie des voies biliaires uniquement.

** Complications au cours du premier mois post-TH uniquement.

*** Greffes hépatiques de donneur vivant uniquement.

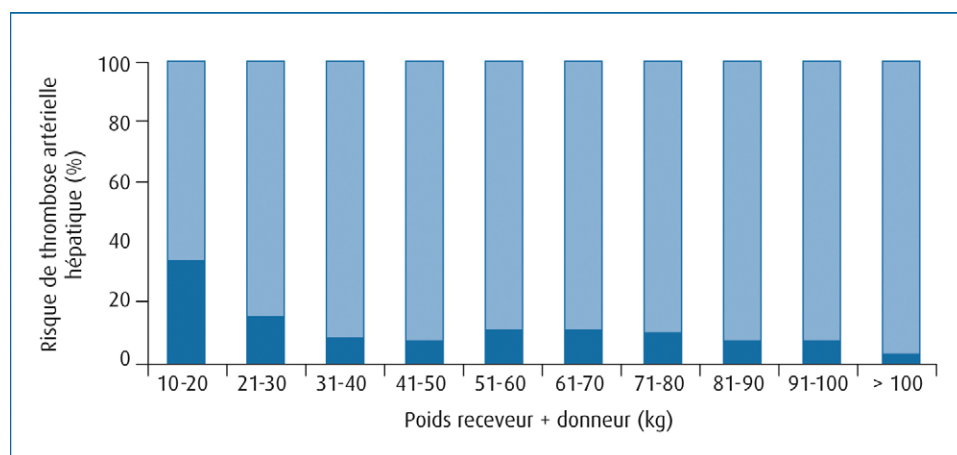


FIGURE 2

Risque de thrombose artérielle hépatique selon les poids du receveur et du donneur

610 transplantations hépatiques réalisées chez 527 enfants de janvier 1988 à décembre 2007 par l'équipe de l'hôpital Bicêtre.

Complications vasculaires

La fréquence de la thrombose de l'artère hépatique après TH chez l'enfant est de 3 % à 17 % selon les publications [8,9,14–17]. Dans notre expérience personnelle, elle est plus fréquente lorsque la somme des poids du donneur et du receveur est < 20 kg (figure 2). Les conséquences sont soit une nécrose massive du foie imposant une retransplantation hépatique en extrême urgence, soit une cholangiopathie ischémique pouvant faire poser l'indication d'une retransplantation à court ou moyen terme en raison de complications infectieuses (cholangites bactériennes itératives) et du développement d'une cirrhose biliaire.

La fréquence des complications portales varie de 2 à 11 % selon les séries [8,9,14–17]. La thrombose de la veine porte s'observe plus particulièrement chez l'enfant greffé pour une AVB qui a souvent une hypoplasie de la veine porte. En l'absence de thrombose artérielle associée, elle est rarement à l'origine d'une insuffisance hépatique aiguë, mais expose secondairement aux complications de l'hypertension portale.

La sténose de l'anastomose veineuse sus-hépatique est une complication rare (2 à 4 % des cas) qui concerne essentiellement les enfants ayant reçu un lobe gauche avec anastomose directe de l'*ostium* veineux sus-hépatique du greffon sur la veine cave inférieure du receveur [12]. Cette complication peut être à l'origine d'une dysfonction aiguë précoce du greffon ou le plus souvent d'une ascite réfractaire se révélant parfois dans des délais de plusieurs années après la greffe (syndrome de Budd-Chiari).

Complications biliaires

Elles sont observées dans 15 à 30 % des cas de TH chez l'enfant, plus particulièrement en cas de greffon de type « partagé » (notamment en cas de donneur parental) et en cas de thrombose de l'artère hépatique [8,9,14–18]. Il s'agit le plus souvent

de fistules biliaires, de sténoses des voies biliaires intra-hépatiques ou de l'anastomose biliodigestive, vraisemblablement d'origine postischémique. En l'absence de thrombose de l'artère hépatique, elles peuvent être attribuées à la privation de la vascularisation artérielle antégrade assurée par le réseau du pédicule hépatique, et à sa compensation aléatoire par des branches rétrogrades issues des branches segmentaires de l'artère hépatique.

Complications digestives

Elles sont notées dans 3 à 10 % des cas de TH pédiatriques. Elles sont dominées par les perforations digestives qui s'observent plus particulièrement chez les enfants greffés pour une AVB, en raison de l'antécédent de chirurgie hépatobiliaire [14].

Principales complications non chirurgicales

Rejet du greffon

L'immunosuppression primaire classique associe, selon les équipes, la ciclosporine (Néoral®), les corticoïdes et le mycophénolate mofétil (Cellcept®) ou le tacrolimus (Prograf®) et les corticoïdes. La fréquence du rejet aigu au cours de la première année post-greffe varie de 50 % sous ciclosporine à 40 % sous tacrolimus [19]. La tendance actuelle est à l'arrêt précoce des corticoïdes en postopératoire (3 mois à 6 mois) voire à leur éviction des schémas d'immunosuppression primaire [20]. Un traitement d'induction par les anticorps monoclonaux antirécepteur de l'interleukine 2 peut permettre d'éviter la corticothérapie et ainsi éviter ses effets secondaires en termes notamment d'ostéoporose et de retard de croissance [21]. Le taux global de rejet chronique du greffon conduisant à une retransplantation hépatique est inférieur à 5 % dans la majorité des séries [8,9,14–17]. En revanche, un certain nombre d'enfants développe de façon insidieuse des lésions histologiques d'hépatite chronique fibrosante pouvant correspondre à une forme particulière de rejet chronique du greffon.

[22,23]. Dans notre expérience, l'étude histologique du greffon à 10 ans post-TH réalisée chez plus de 200 patients a révélé l'existence de signes histologiques compatibles avec un rejet chronique débutant chez 30 % d'entre eux. L'inobservance du traitement immunosuppresseur à l'adolescence représente la principale cause (75 % des cas dans notre série) de perte du greffon au-delà de 10 ans post-transplantation.

Complications infectieuses

Les complications infectieuses représentent la première cause de mortalité de ces enfants [8,9,14–17]. Il s'agit avant tout d'infections bactériennes, d'origine abdominale (favorisées par les complications biliaires, vasculaires et digestives précitées), pulmonaire ou iatrogène (cathéters). Il peut s'agir également d'infections virales. Parmi celles-ci, la primo-infection à EBV est très fréquente (> 60 % des cas), le jeune enfant le plus souvent séronégatif avant la greffe recevant le greffon d'un donneur plus âgé séropositif, l'exposant à un risque élevé de syndrome lymphoprolifératif (SLP). La fréquence du SLP EBV-induit varie de 4 % à 11 % selon les études [24]. Le risque de SLP, plus important en cas de primo-infection qu'en cas de réactivation, apparaît plus important sous immunosuppression par le tacrolimus que par la ciclosporine. Le pronostic dépend de la date de survenue du SLP par rapport à la greffe, de la précocité du diagnostic et de la clonalité de la prolifération lymphoïde B. L'arrêt ou la réduction importante de l'immunosuppression permet souvent la régression des SLP précoces au stade d'hyperplasie lymphoïde polyclonale. Des résultats encourageants dans les formes plus sévères ont été obtenus avec l'emploi d'anticorps monoclonaux anti-CD20 [25,26]. La chimiothérapie est indiquée dans les cas de lymphomes non-hodgkiniens et lymphome de Burkitt dont la prévalence globale est de 1,5 % dans l'expérience de l'équipe de l'hôpital Bicêtre.

Allergie alimentaire

La survenue d'une allergie alimentaire après transplantation hépatique se manifestant par un œdème des lèvres ou un œdème de Quincke est une complication grave pouvant mettre en jeu le pronostic vital (1 décès et 1 enfant conservant des séquelles neurologiques graves dans la série de l'hôpital Bicêtre). Cette complication est observée chez environ 15 à 20 % des jeunes enfants (âgés de moins de 6 ans) traités par le tacrolimus *versus* 1,5 % chez ceux traités par la ciclosporine [27]. Les mécanismes physiopathologiques de tels événements restent indéterminés.

Insuffisance rénale chronique

Sur une série de 69 patients évalués à plus de 2 ans de la TH (recul médian de 9 ans), l'incidence cumulée d'insuffisance rénale chronique (définie par une clairance à l'inuline < 60 mL/mn/1,73 m²) est de 25 % [28]. Dans notre expérience personnelle, près de 40 % ont à 10 ans de la TH une diminution de la clairance plasmatique à l'ethylenediaminetetracetic acid

(EDTA) entre 50 et 80 mL/min/1,73 m² et 7 % des patients, une clairance < 50 mL/min/1,73 m². Les raisons en sont multiples, mais dominées par les perturbations circulatoires périopératoires et le traitement au long cours par les anticalcineurines (ciclosporine ou tacrolimus). Des kystes rénaux souvent multiples et bilatéraux (figure 3), associés à une diminution de la clairance rénale ont été découverts fortuitement à l'examen tomodensitométrique des reins chez près de 30 % des 108 enfants explorés à 10 ans de la greffe [29]. Les indications de transplantation rénale secondaire restent encore exceptionnelles chez les adolescents (< 1 %). La prévention de l'insuffisance rénale chronique repose avant tout sur la réduction des doses d'anticalcineurines sous couvert éventuellement de l'adjonction d'un autre immunosuppresseur non néphrotoxique (mycophénolate mofétil) [30]. Le sirolimus (Rapamune®) n'est pas encore couramment utilisé chez l'enfant après TH.

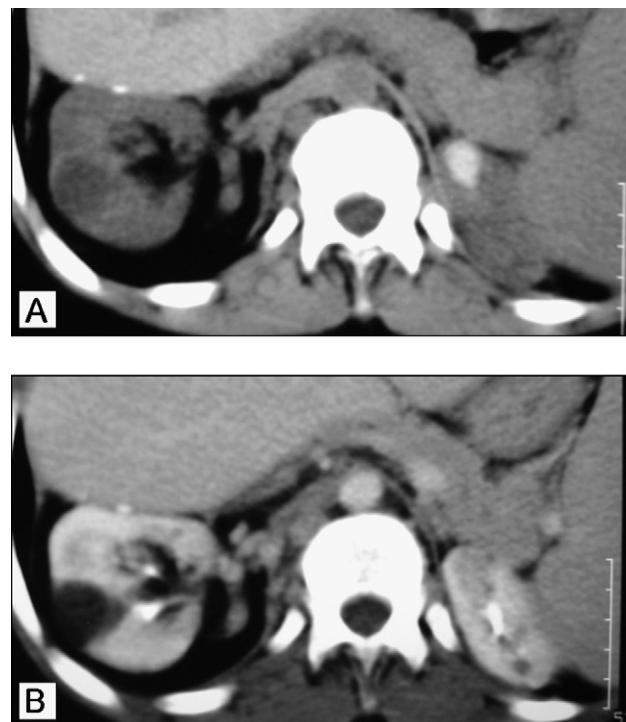


FIGURE 3

Kystes rénaux acquis post-transplantation hépatique

Tomodensitométrie rénale avant et après injection de produit de contraste, réalisée 10 ans après transplantation hépatique.

A. Avant injection.

Lésion hyperdense dans le rein gauche, et hypodense dans le rein droit avant injection.

B. Après injection.

Absence de réhaussement des lésions après injection.

Survie et qualité de vie post-transplantation

Malgré la fréquence des complications, la TH chez l'enfant offre un espoir de survie à long terme et une qualité de vie proche de la normale.

Survie des patients

La plupart des équipes rapportent un taux de survie actuarielle de 80 % à 90 % à un an et de 70 à 80 % à 5 et 10 ans [2]. L'analyse des résultats en fonction du type de greffons montre que la probabilité de survie des enfants à 1 an et 5 ans après TH d'un lobe gauche obtenu par bipartition (*split*) ou d'un lobe gauche de donneur parental est comparable à celle après greffe d'un foie entier. Seule la TH d'un foie réduit est associée à une diminution significative de la survie [9,15]. La *figure 4* montre la survie actuarielle des 527 enfants transplantés hépatiques et suivis par notre équipe de janvier 1988 à décembre 2007. La majorité des décès est survenue dans les 3 premiers mois après la transplantation. La dysfonction primaire ou secondaire (après thrombose de l'artère hépatique) du greffon et les complications infectieuses représentent les premières causes de décès précoces.

Survie des greffons

Le taux de survie actuarielle des greffons varie de 60 à 75 % à 1 an et de 50 à 70 % à 10 ans selon les séries (*figure 4*). Seule la TH d'un greffon partagé ou réduit et non la TH d'un lobe gauche de donneur parental est associée à un risque significativement plus important de perte du greffon que la TH d'un foie entier [8,15]. Les 3 principales circonstances amenant à une retransplantation précoce sont : la dysfonction secondaire du greffon après thrombose vasculaire (> 40 % des cas), la

dysfonction primaire du greffon et les complications biliaires postischémiques.

Seuls 10 % des enfants nécessitent une retransplantation tardive. La principale indication est le rejet chronique du greffon (60 % des causes de perte du greffon au-delà de 10 ans post-TH), favorisée par une mauvaise ou non-observance du traitement immunosuppresseur.

Qualité de vie après transplantation hépatique

Les principales études réalisées chez l'enfant révèlent une qualité de vie satisfaisante [31]. Peu d'études ont été réalisées chez l'adolescent ou l'adulte jeune après transplantation hépatique dans l'enfance. La plupart des patients vivent, à des degrés variables, des difficultés psycho-sociales en rapport avec la TH [32]. Sur 116 patients (âge moyen de 21 ans) greffés du foie dans l'enfance à l'hôpital Bicêtre, 81 % ont répondu être satisfaits ou très satisfaits de leur état de santé actuel, et 75 % de leur qualité de vie. Cependant, un grand nombre (53 %) de sujets ont dit être parfois ou souvent angoissés par leur état de santé. Leur niveau d'études était significativement plus faible que celui de la population française de référence du même âge [33]. En ce qui concerne l'auto-évaluation de ces jeunes sur leur observance médicamenteuse, seuls 55 % ont déclaré prendre leurs médicaments « très sérieusement » [32]. La fréquence de la mauvaise observance du traitement immunosuppresseur, notamment au cours de l'adolescence, a été bien soulignée dans la littérature [33].

Conclusion

L'ensemble de ces résultats indique que la TH est un traitement efficace pour un très grand nombre de maladies létales ou invalidantes du foie de l'enfant donnant un espoir de survie de

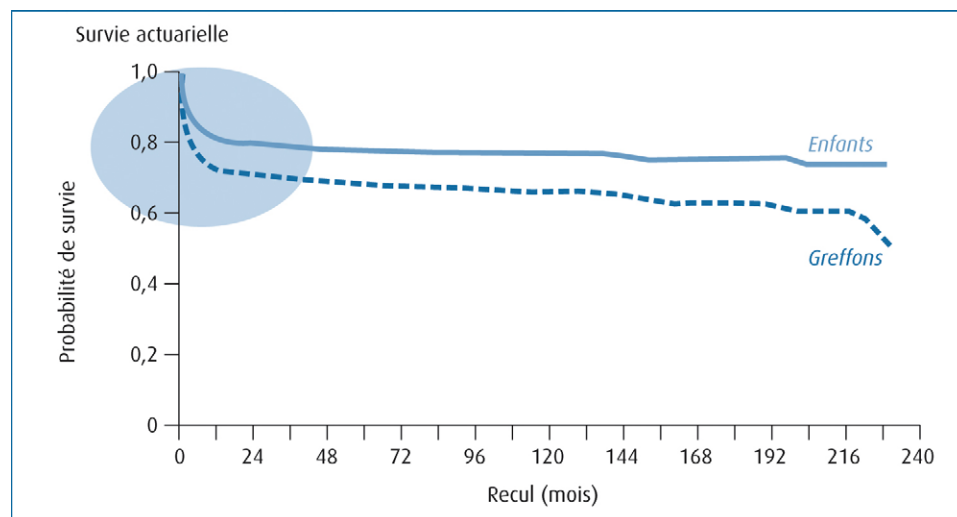


FIGURE 4
Survie actuarielle (ou probabilité de survie) après transplantation hépatique chez l'enfant

610 transplantations hépatiques réalisées chez 527 enfants de janvier 1988 à décembre 2007 par l'équipe de l'hôpital Bicêtre).

plus de 70 % à 10 ans. La mise au point de nouveaux protocoles d'immunosuppression devrait permettre de réduire l'incidence du rejet chronique et les effets secondaires à long terme des anticalcineurines, notamment rénaux. Le problème majeur est

celui de l'inobservance thérapeutique à l'adolescence responsable de dysfonctions tardives du greffon.

Conflits d'intérêts : aucun

Références

- [1] Agence de biomédecine. Greffe pédiatrique. www.agence-biomedecine.fr/agence/le-rapport-annuel.html.
- [2] European liver transplant registry. Pediatric transplantation. www.eltr.org/results.htm.
- [3] Egawa H, Oike F, Buhler L, Shapiro AM, Minamiguchi S, Haga H *et al.* Impact of recipient age on outcome of ABO-incompatible living-donor liver transplantation. *Transplantation* 2004;77:403-11.
- [4] Cacciarelli TV, Dvorchik I, Mazariegos GV, Gerber D, Jain AB, Fung JJ *et al.* An analysis of pretransplantation variables associated with long-term allograft outcome in pediatric liver transplant recipients receiving primary tacrolimus (FK506) therapy. *Transplantation* 1999; 68:650-5.
- [5] Busuttil RW, Farmer DG, Yersiz H, Hiatt JR, McDiarmid SV, Goldstein LI *et al.* Analysis of long-term outcomes of 3200 liver transplantations over two decades : a single-center experience. *Ann Surg* 2005;241:905-16.
- [6] Houssin D, Soubrane O, Boillot O, Dousset B, Ozier Y, Devictor D *et al.* Orthotopic liver transplantation with reduced size graft : an ideal compromise in pediatrics ? *Surgery* 1992;111:532-42.
- [7] Houssin D, Boillot O, Soubrane O, Couinaud C, Pitre J, Ozier Y *et al.* Controlled liver splitting for transplantation in two recipients : technique, results and perspectives. *Br J Surg* 1993;80:75-80.
- [8] Bourdeaux C, Darwish A, Jamart J, Tri TT, Janssen M, Lerut J *et al.* Living-related versus deceased donor pediatric liver transplantation : a multivariate analysis of technical and immunological complications in 235 recipients. *Am J Transplant* 2007;7:440-7.
- [9] Ueda M, Oike F, Ogura Y, Uryuhara K, Fujimoto Y, Kasahara M *et al.* Long-term outcomes of 600 living donor liver transplants for pediatric patients at a single center. *Liver Transpl* 2006;12:1326-36.
- [10] Trotter JF, Adam R, Lo CM, Kenison J. Documented deaths of hepatic lobe donors for living donor liver transplantation. *Liver Transpl* 2006;12:1485-8.
- [11] Soubrane O, Cherqui D, Scatton O, Stenard F, Bernard D, Branchereau S *et al.* Laparoscopic left lateral sectionectomy in living donors : safety and reproducibility of the technique in a single center. *Ann Surg* 2006;244:815-20.
- [12] Tannuri U, Mello ES, Carnevale FC, Santos MM, Gibelli NE, Ayoub AA *et al.* Hepatic venous reconstruction in pediatric living-related donor liver transplantation - Experience of a single center. *Pediatr Transplant* 2005;9:293-8.
- [13] Sze YK, Dhawan A, Taylor RM, Bansal S, Mieli-Vergani G, Rela M *et al.* Pediatric liver transplantation for metabolic liver disease : experience at King's College Hospital. *Transplantation* 2009;87:87-93.
- [14] Fouquet V, Alves A, Branchereau S, Grabar S, Debray D, Jacquemin E *et al.* Long-term outcome of pediatric liver transplantation for biliary atresia : a 10-year follow-up in a single center. *Liver Transpl* 2005;11:152-60.
- [15] Diamond IR, Fecteau A, Millis JM, Losanoff JE, Ng V, Anand R *et al.* and the SPLIT Research Group. Impact of Graft Type on Outcome in Liver Transplantation. A Report From Studies of Pediatric Liver Transplantation (SPLIT). *Ann Surg* 2007;246:301-10.
- [16] Kim JS, Grotelüschen R, Mueller T, Ganschow R, Bick T, Wilms C *et al.* Pediatric transplantation : the Hamburg experience. *Transplantation* 2005;79:1206-9.
- [17] Heaton N, Faraj W, Melendez HV, Jassem W, Muiesan P, Mieli-Vergani G *et al.* Living related liver transplantation in children. *Br J Surg* 2008;95:919-24.
- [18] Kling K, Lau H, Colombani P. Biliary complications of living related pediatric liver transplant patients. *Pediatr Transplant* 2004;8: 178-84.
- [19] Kelly D, Jara P, Rodeck B, Lykavieiris P, Burdelski M, Becker M *et al.* Tacrolimus and steroids versus ciclosporin microemulsion, steroids, and azathioprine in children undergoing liver transplantation : randomised European multicentre trial. *Lancet* 2004;364:1054-61.
- [20] Reding R, Webber SA, Fine R. Getting rid of steroids in pediatric solid-organ transplantation? *Pediatr Transplant* 2004;8:526-30.
- [21] Gras JM, Gerkens S, Beguin C, Janssen M, Smets F, Otte JB *et al.* Steroid-free, tacrolimus-basiliximab immunosuppression in pediatric liver transplantation : clinical and pharmacoeconomic study in 50 children. *Liver Transpl* 2008;14:469-77.
- [22] Evans HM, Kelly DA, McKiernan PJ, Hübscher S. Progressive histological damage in liver allografts following pediatric liver transplantation. *Hepatology* 2006;43:1109-17.
- [23] Ekong UD, Melin-Aldana H, Seshadri R, Lokar J, Harris D, Whittington PF *et al.* Graft histology characteristics in long-term survivors of pediatric liver transplantation. *Liver Transpl* 2008;14:1582-7.
- [24] Cacciarelli TV, Reyes J, Jaffe R, Mazariegos GV, Jain A, Fung JJ *et al.* Primary tacrolimus (FK506) therapy and the long-term risk of post-transplant lymphoproliferative disease in pediatric liver transplant recipients. *Pediatr Transplant* 2001;5:359-64.
- [25] Nathanson S, Debray D, Delarue A, Deschênes G. Long-term survival after post-transplant lymphoproliferative disease in children. *Pediatr Nephrol* 2002;17:668-72.
- [26] Serinet MO, Jacquemin E, Habes D, Debray D, Fabre M, Bernard O. Anti-CD20 monoclonal antibody (Rituximab) treatment for Epstein-Barr virus-associated. B-cell lymphoproliferative disease in pediatric liver transplant recipients. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002;34:389-93.
- [27] Lykavieiris P, Frauger E, Habes D, Bernard O, Debray D. Angioedema in pediatric liver transplant recipients under tacrolimus immunosuppression. *Transplantation* 2003;75:152-5.
- [28] Harambat J, Ranchin B, Dubourg L, Liutkus A, Hadj-Haïssa A, Rivet C *et al.* Renal function in pediatric liver transplantation: a long-term follow-up study. *Transplantation* 2008;86: 1028-34.
- [29] Franchi-Abella S, Mourier O, Pariente D, Frank-Soltysiak M, Bernard O, Debray D. Acquired renal cystic disease after liver transplantation in children. *Transplant Proc* 2007;39:2601-2.
- [30] Evans HM, McKiernan PJ, Kelly DA. Mycophenolate mofetil for renal dysfunction after pediatric liver transplantation. *Transplantation* 2005;79:1575-80.
- [31] Taylor R, Franck LS, Gibson F, Dhawan A. A critical review of the health-related quality of life of children and adolescents after liver transplantation. *Liver Transpl* 2005;11:51-60.
- [32] Dommergues JP, Letierce A, Descots C, Debray D. Suivi médical, vie quotidienne et vécu de jeunes adultes après transplantation hépatique (TH) dans l'enfance. *Arch Pediatr* 2008;15:855-6.
- [33] Fredericks EM, Magee JC, Opipari-Arrigan L, Shieck V, Well A, Lopez M. Adherence and health-quality of life in adolescent liver transplant recipients. *Pediatr Transplant* 2008;12:289-99.