UNIVERSITÉ DE GENÈVE

Archive ouverte UNIGE
https://archive-ouverte.unige.ch

Article scientifique | Article | 1999

Published version | Open Access

This is the published version of the publication, made available in accordance with the publisher's policy.

Résultats d'un programme de transplantation hépatique combiné adultes-enfants en Suisse

Mentha, Gilles; Le Coultre, Claude Pierrette; Giostra, Emiliano; Belli, Dominique Charles; Huber, Olivier; Rubbia-Brandt, Laura; Hadengue, Antoine; Morel, Philippe

How to cite

MENTHA, Gilles et al. Résultats d'un programme de transplantation hépatique combiné adultes-enfants en Suisse. In: Schweizerische medizinische Wochenschrift, 1999, vol. 129, n° 11, p. 433–440.

This publication URL: https://archive-ouverte.unige.ch/unige:41204

© This document is protected by copyright. Please refer to copyright holder(s) for terms of use.

Schweiz Med Wochenschr 1999;129:433–40
Peer reviewed article

G. Mentha, Cl. Le Coultre, E. Giostra, D. Belli, O. Huber, L. Rubbia-Brandt, A. Hadengue, Ph. Morel

Unité de transplantation et Clinique de chirurgie digestive, Clinique de chirurgie pédiatrique, Division de gastro-entérologie et hépatologie, Clinique de pédiatrie et Département de pathologie; Genève

Résultats d'un programme de transplantation hépatique combiné adultes-enfants en Suisse

Summary

Results of a combined adults-children liver transplantation programme in Switzerland

Between July 1987 and August 1998, 173 orthotopic liver transplantations (OLT) were performed in Geneva. We studied a homogeneous group of 114 OLT performed during the 6 years between 1992 and 1997 on 107 patients (89 adults and 18 children; 7 retransplantations). Although Geneva has the largest transplantation programme in Switzerland and is the only centre performing paediatric liver transplantation, the mean number of procedures per year was 19, corresponding to only a small transplantation programme in Europe. It could be reasonably questioned, therefore, whether Swiss patients are not at a disadvantage as compared with patients from European countries with larger liver transplantation centres. Although the perioperative morbidity was still considerable, the results of this series – 90% of actuarial patient survival at 1 and 2 years and 84% at 5 years – compare favourably with the results of the European Liver Transplantation Registry: 76% of actuarial patient survival at 1 year and 65% at 5 years. In this series, 95 patients (89%) were alive on January 1, 1998. As no patient was refused on the severity of the liver disease and as more than 10% of OLT were performed as emergencies, a bias due to the selection of the best cases cannot explain the good results.

This series demonstrates that a small liver transplantation centre may obtain results that compare favourably with the results of large European centres, and that Swiss patients are not at a disadvantage as compared with patients of other European countries.

Keywords: liver transplantation; children; Switzerland

Résumé

Parmi les 173 transplantations hépatiques réalisées à Genève depuis juillet 1987, nous avons étudié un groupe homogène de 114 transplantations hépatiques réalisées chez 107 malades comprenant 89 adultes et 18 enfants entre 1992 et 1997. Il s'agit du seul programme combiné adultes – enfants en Suisse. Le nombre moyen de transplantation hépatique a été de 19 par année pour ces 6 ans ce qui a représenté d'une part le programme de transplantation hépatique le plus actif de Suisse et d'autre part un petit programme au niveau européen. Les médecins helvétiques peuvent donc à juste titre se poser la question si les malades de notre pays ne sont pas désavantagés par rapport aux malades d'autres pays européens possédant de grands centres de transplantation hépatique.

Bien que la morbidité péri-opératoire de la transplantation hépatique reste lourde, les résultats de cette série peuvent être comparés favorablement aux résultats du Registre Européen de transplantation hépatique qui sont de 76% de survie actuarielle à 1 an et de 65% à 5 ans alors que nous avons obtenu 90% de survie à 1

Correspondance:
PD Dr Gilles Mentha,
Unité de transplantation,
Hôpitaux Universitaires de Genève,
CH-1211 Genève 14

et 2 ans et 84% à 5 ans. La survie réelle était de 89% au 1er janvier 1998. Le centre de Genève n'ayant refusé aucun patient sur la base de la gravité de son hépatopathie et avec plus de 10% de transplantation hépatique en super-urgence, un biais de sélection apparaît peu probable.
Cette série démontre d'une part qu'un petit centre de transplantation hépatique peut obtenir des résultats comparables voire supérieurs à ceux de grands centres européens et que d'autre part les malades de notre pays devant bénéficier d'une transplantation hépatique ne sont pas désavantagés par rapport aux autres malades européens.
Keywords: transplantation hépatique; enfants; Suisse

Introduction

La transplantation hépatique orthotopique est devenue une thérapeutique universellement reconnue des hépatopathies irréversibles au stade terminal. Les indications sont actuellement bien codifiées, de même que la prise en charge pré et post-opératoire. Le centre de transplantation hépatique de Genève avait réalisé 173 transplantations hépatiques chez 162 patients au 1er septembre 1998 dont 23 en 1998. La sécurité associée à l'intervention chirurgicale et à la période péri-opératoire s'est accrue de manière significative par l'expérience acquise entre 1987 et 1991 où le nombre annuel de transplantations hépatiques restait faible (en moyenne 8 par année). Le centre de transplantation hépatique de Genève, seul centre en Suisse à posséder un programme adultes-enfants, a, entre le 1er janvier 1992 et le 31 décembre 1997, réalisé 114 transplantations hépatiques consécutives chez 107 malades (7 retransplantations), ce qui a représenté une moyenne de 19 transplantations hépatiques/année pendant ces 6 années (extrêmes 14 et 27). C'est également le seul centre suisse qui a réalisé plus de 15 transplantations hépatiques en moyenne annuelle pendant ces 6 dernières années [1]. Bien que le centre de Genève soit le plus important de Suisse, il reste, en raison du nombre de transplantations/année, un petit centre européen. On peut donc se demander à juste titre si la population helvétique n'est pas désavantagée par rapport à d'autres pays possédant un nombre limité de centres de transplantation hépatique mais développant une activité plus importante. Pour cette raison, nous rapportons les résultats de cette série de 107 malades en provenance de toutes les régions de Suisse qui représente une cartographie homogène des indications à la transplantation hépatique dans notre pays.

Patients et méthodes

Pendant ces 6 années, 107 malades sur les 120 mis en liste ont pu être transplantés (89%). En raison du manque de greffons hépatiques disponibles, 13 malades (11%) sont décédés dans l'attente d'un foie. Parmi ceux-ci, 11 attendaient une greffe en électif et 2 en super-urgence (terme réservé aux malades souffrant d'une hépatite fulminante ou aux malades devant être retransplantés immédiatement en raison d'une non fonction primaire ou d'une dysfonction sévère du greffon). Les 107 malades transplantés se répartissaient entre 18 enfants (21 transplantations hépatiques) et 89 adultes (93 transplantations hépatiques). L'âge des enfants a varié de 10 mois à 14 ans et celui des adultes de 16 à 69 ans. Il y avait une majorité de filles chez les enfants (12 filles et 6 garçons) et une majorité masculine chez les adultes (61 hommes et 28 femmes). Les indications de la transplantation hépatique figurent dans le tableau 1.

Bilan pré-transplantation et procédure de mise en liste

Les malades étaient hospitalisés pendant une semaine pour réaliser un bilan extensif afin de vérifier l'indication à la transplantation hépatique et éliminer une contre-indication potentielle cardiaque, pulmonaire ou cérébrale. Aucun malade n'a été refusé sur la base de la gravité de son hépatopathie. Chez tous les malades cirrhotiques adultes, une recherche de carcinome hépatocellulaire a été réalisée par échographie, CT scan et artériographie. Les malades porteurs d'un nodule de carcinome hépatocellulaire unique jusqu'à 5 cm ou de 3 nodules au plus d'un maximum de 3 cm de diamètre étaient acceptés sur la liste d'attente [2].
Chez les enfants, les vaccinations étaient vérifiées, complétées ou réalisées (vaccination virale B par exemple). Les diamètres de l'artère hépatique et de la veine porte étaient mesurés par échographie. Un bilan psychosocial approfondi a été réalisé pour tous les patients adultes et pour toutes les familles des enfants bénéficiant d'un bilan. Des contrôles osseux, dentaires et infectieux étaient également réalisés.
Tous les patients mis en liste avaient été vus par un chirurgien, un hépatologue, un anesthésiste, un réanimateur, un psychiatre et une coordinatrice de transplantation. Ils avaient tous reçu un fascicule explicatif sur la transplantation, avaient la possibilité de rencontrer des transplantés et enfin de poser toutes les questions qui leurs semblaient utiles. Pour les enfants, c'est leurs parents qui avaient bénéficié de ces entretiens et des informations. Les parents pouvaient rencontrer d'autres parents d'enfants transplantés et ils étaient mis en contact avec l'association des parents d'enfants transplantés.
Après avoir réuni tous les résultats du bilan, le cas de chaque patient a été discuté dans un colloque multidisciplinaire où tous les éléments du dossier étaient contrôlés. En cas de décision positive, le patient ou sa famille recevait un bip longue portée. Pendant la période d'attente, des examens biologiques de contrôle étaient régulièrement effectués.
Les malades souffrant d'une hépatite fulminante étaient mis en liste, en l'absence de contre-indication extra-hépatique évidente, sur la

Tableau 1 Indications à la transplantation hépatique.

adultes* n = 89	
cirrhose post hépatitique C	29
cirrhose post hépatitique B	15
cirrhose biliaire primitive	11
cirrhose post alcoolique	9
hépatite fulminante	8
cirrhose auto-immune ou cryptogénétique	5
cholangite sclérosante primitive	4
maladie métabolique non-cirrhogène	4
maladie métabolique cirrhogène	3
syndrome de Budd-Chiari	1
enfants n = 18	
atrésie des voies biliaires	12
maladies métaboliques:	5
déficit en alpha-1-antitrypsine	1
maladie de Wilson	1
abétalipoprotéinémie	1
tyrosinémie	1
hépatite fulminante (maladie métabolique mitochondriale)	1
Crigler-Najjar	1

* huit patients souffraient d'un ou de plusieurs nodules d'hépatocarcinome sur leur foie cirrhotique: 4 sur cirrhose post-hépatitique B, 2 sur cirrhose post-hépatitique C, 1 sur cirrhose post-alcoolique, 1 sur maladie métabolique cirrhogène (hémochromatose).

base des critères suivants; coma stade III et temps de prothrombine et facteur V <20% avec l'accord de leurs familles. Tous les malades mis en liste en super-urgence étaient aux soins intensifs (SI) et intubés au moment de la décision.

Identification d'un donneur et coordination

Les transplantations étaient réalisées avec un greffon isogroupe. Cependant en cas d'attente prolongée sur la liste (>6 mois), avec un groupe sanguin peu fréquent (AB ou B) ou en cas d'urgence, un greffon hétérogroupe compatible a été mis en place à 6 reprises et un greffon AB0 incompatible à une reprise. Lorsque qu'un donneur compatible était identifié, le receveur était appelé et son transport était organisé par la coordinatrice. En cas de doute sur la qualité du greffon, une biopsie était réalisée. La technique chirurgicale du multiprélèvement a été précédemment décrite et n'a que peu varié. Le foie, les reins et le pancréas étaient perfusés in situ par une solution de conservation (solution de l'université de Wisconsin) par une canule aortique et par une canule dans la veine mésentérique inférieure. Le transport était effectué dans une glacière conçue spécialement pour le transport d'organes (HUGbox®) permettant de maintenir une température stable de 4 °C.

Technique opératoire

La technique opératoire, précédemment décrite, a été améliorée avec l'expérience acquise. Chez l'adulte, une fois que l'hépatectomie du receveur a été préparée, on utilise le plus souvent une circulation extra-corporelle veino-veineuse. L'utilisation de celle-ci peut être évitée en disséquant le foie de ses attaches veineuses sur la veine cave qui est alors conservée en totalité, le clamp étant placé à sa jonction avec l'embouchure des veines sus-hépatiques puis, comme chez l'enfant, recevant un foie adulte réduit à 2 ou 3 segments, l'anastomose portera sur l'embouchure des veines sus-hépatiques.
La réimplantation commence par l'anastomose cave sus-hépatique suivie par l'anastomose cave sous-hépatique: pendant la réalisation de cette dernière, le greffon est rincé par la veine porte à l'aide d'une solution d'albumine à 5% pour éliminer la solution de conservation très riche en potassium. Puis l'anastomose porte est réalisée et les clamps sont enlevés. Après reperfusion du foie, on réalise l'anastomose artérielle. La vésicule biliaire du greffon est enlevée et la continuité biliaire est réalisée: chez l'adulte entre le canal hépatique du greffon et le cholédoque du receveur ou, en cas de contre-indication et chez l'enfant, par une anastomose bilio-digestive sur une anse jéjunale montée en transmésocolique.

Traitement péri-opératoire

Depuis 1992, le receveur adulte ou enfant reçoit de l'aprotinine (Trasylol®) pour diminuer l'hémorragie pendant l'hépatectomie du foie malade. Après le déclampage, le patient reçoit des prostaglandines E1 (Prostin®) en perfusion continue pendant 4 jours [3]. L'immunosuppression débute pendant la phase d'anhépatie dès que l'hémostase a été réalisée. Le receveur adulte reçoit 500 mg de Solumédrol®. Ce n'est qu'à l'arrivée aux SI que la ciclosporine ME (Néoral®) ou le tacrolimus (Prograf®) vont être administrés par la sonde gastrique. Les corticoides sont administrés en doses dégressives rapides.
En cas d'insuffisance rénale sévère, on renonce à administrer initialement une drogue néphrotoxique et le patient reçoit du sérum antilymphocytaire (Atgam®) pendant 10 jours, le Néoral ou le Prograf étant débutés vers le 8e jour. Chez l'enfant, les doses sont adaptées à son poids.
Lorsque l'indication à la TH était une hépatopathie causée par le virus B de l'hépatite et que le patient était porteur de l'antigène de surface du virus B (HBsAg positif), une immunoprophylaxie passive était réalisée par l'administration de plasmas riches en anticorps anti-HBs dès la phase d'anhépathie [4]. Depuis 1996, un traitement antiviral est associé (Lamivudine® à raison de 100 mg/jour).

Séjour post-opératoire

Le patient séjourne aux SI de 2 à 7 jours puis il est transféré à l'Unité de transplantation. A J1, 3 et 5 post-opératoire un écho-doppler est réalisé pour vérifier la perméabilité de l'artère hépatique, de la veine porte et des veines sus-hépatiques chez l'adulte et chaque jour la première semaine chez l'enfant. Le patient va séjourner de 2 à 3 semaines dans cette unité. En cas d'élévation des tests hépatiques, une biopsie hépatique est réalisée avec un examen écho-doppler. Un épisode de rejet aigu est traité par un bolus de Solumédrol® (1000 mg) qui peut être répété en cas de réponse partielle. Pour prévenir une maladie à cytomégalovirus (CMV) dans la constellation – donneur CMV positif et receveur CMV négatif – un traitement préventif de GancyclovirR (5 mg/kg/jour) est administré 14 jours par voie intraveineuse.
Le patient quitte le service, entre la 3e et 5e semaine post-opératoire en l'absence de problème sérieux, avec un cahier où il inscrit lui-même ses derniers résultats biologiques et qui lui servira pour retranscrire tous les résultats biologiques réalisés pendant les contrôles ambulatoires chez son médecin et dans le centre de transplantation. Les séjours des petits enfants aux SI et à la Clinique de Chirurgie Pédiatrique sont généralement plus longs.

Schweiz Med Wochenschr 1999;129: Nr 11

Contrôles ambulatoires

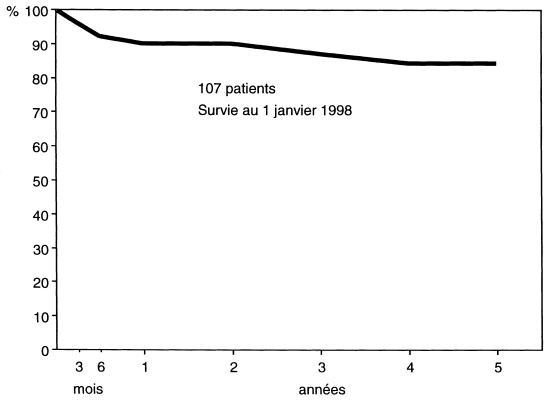
Pendant les 3 premiers mois, un contrôle médical et biologique (tests hépatiques, urée, créatinine, potassium, glycémie, une formule sanguine complète et un dosage du taux de l'immunosuppresseur sélectif [Néoral® ou Prograf®] est nécessaire chaque semaine puis toutes les 2 semaines de 3 à 6 mois. En l'absence de problème, ce contrôle aura lieu ensuite chaque mois avec ultérieurement un minimum de 4 contrôles par année.
L'immunosuppression est progressivement diminuée en raison de l'installation d'un état de tolérance spécifique pour le greffon: cependant cet état de tolérance est variable d'un transplanté à l'autre et à une année de la transplantation hépatique de nombreux transplantés sont sevrés de corticostéroides alors que d'autres ont encore besoin de 10 mgrs par jour voire plus. Idéalement, le transplanté doit venir au minimum une fois par année pour un contrôle dans le centre de transplantation. D'autres examens spécifiques (minéralométrie osseuse, contrôles dentaires et gynécologiques) sont régulièrement effectués.

Résultats

Parmi ces 107 patients au 1er janvier 1998, 95 étaient vivants (survie réelle 89%). Quatre étaient décédés avant 3 mois, 4 entre 3 et 6 mois, 2 entre 6 et 12 mois et 2 à respectivement 27 et 42 mois. Les causes des décès figurent dans le tableau 2.
7 malades (7%) ont été retransplantés: les indications ont été 3 NFP, 2 rejets chroniques, un rejet chronique associé à une récidive virale C et une atrophie d'un foie gauche auxiliaire pour une maladie de Crigler-Najjar de type 1. 5 patients étaient vivants (71%) au 1er janvier 1998 et 2 patients sont décédés de causes infectieuses.
La survie actuarielle a été de 96% à 3 mois, 90% à 1 et 2 ans, 87% à 3 ans et 84% à 5 ans (fig. 1).
Les complications observées ont été les suivantes: complications chirurgicales, rejet, complications infectieuses, récidive de la maladie ayant indiqué la transplantation, insuffisance rénale, hypertension artérielle, complications osseuses, complications cérébrales et diabète acquis de novo.

Figure 1

Courbe de survie actuarielle de tous les patients transplantés du foie entre le 1 janvier 1992 et le 31 décembre 1997.



Complications chirurgicales

Parmi ces 107 transplantés, il y eut 4 (3,7%) non fonction primaire du greffon (NFP). Trois patients ont pu être retransplantés et 1 malade est décédé. Parmi les 3 malades retransplantés, un est décédé. La survie après NFP a été de 50% dans cette série.
Parmi les 107 transplantations primaires, 26 malades ont dû subir une seconde intervention (24%) et 7 malades (6,5%) une retransplantation. Plusieurs malades ont du être réopérés

Tableau 2

Les causes des 12 décès (11%).

sexe	age	indication	jour post OP	cause
♀	2	hépatite fulminante	1	troubles cardiaques sur maladie mitochondriale métabolique
♂	55	cirrhose post hépatitique C	5	NFP
♀	58	hépatite B fulminante	8	legionnellose pulmonaire
♂	68	hémochromatose + CHC	41	sepsis (pneumonie bilatérale)
♀	1,5	atrésie des voies biliaires	94	DOM, suite à une thrombose de l'artère hépatique et une fuite biliaire avec péritonite à candida species après retransplantation à J2 pour NFP
♂	58	cirrhose post alcoolique	95	sepsis généralisé avec une pneumonie à *Pseudomonas*
♂	55	cirrhose post hépatitique C	104	sepsis (aspergillose disséminée) après RTH pour récidive virale C et rejet
♂	62	cirrhose post hépatitique C	133	DOM avec récidive virale C + rejet
♂	55	cirrhose post hépatitique B	188	ischémie cérébrale (ramollissement)
♀	39	cirrhose post hépatitique C	233	ischémie cérébrale (vasculite)
♀	50	cirrhose post hépatitique C	816	cancer du sein généralisé
♂	50	cirrhose post hépatitique C	1289	rejet chronique et insuffisance rénale

DOM = défaillance d'organes multiples / NFP = non-fonction primaire / RTH = retransplantation hépatique / CHC = carcinome hépatocellulaire

plusieurs fois. Certains malades ont subi seulement une révision chirurgicale ou un décaillotage. Deux patients (1 adulte et 1 enfant) ont été réopérés en urgence pour un ulcère bulbaire hémorragique.

Il y eu 6 problèmes artériels (5 thromboses et 1 sténose d'un greffon artériel interposé) chez 4 adultes et 2 enfants (5,6%). Cinq ont eu une réfection de l'anastomose artérielle et une malade un traitement intraartériel de streptokinase avec une reperméabilisation transitoire: elle était vivante à 5 ans de la transplantation hépatique sans artère hépatique après une résection de la convergence biliaire ischémique et une double anastomose biliodigestive sur les voies biliaires gauche et droite.

Parmi les 5 malades réopérés, 3 adultes et 1 enfant sont vivants avec une artère hépatique perméable. Un enfant est décédé à 3 mois de la transplantation hépatique après une RTH pour une non fonction primaire. On avait observé à J10 de la RTH la survenue d'une thrombose de l'artère hépatique, d'une fuite biliaire et d'une ascite infectée. Malgré plusieurs réinterventions chirurgicales, l'évolution a été marquée par une infection généralisée à CMV puis par une défaillance d'organes multiples. Parmi les 4 patients vivants, un seul n'a souffert d'aucune séquelle. Deux malades ont eu une résection complète de leur voie biliaire extrahépatique avec plusieurs anastomoses biliodigestives intra-hépatiques associées à une résection d'un segment hépatique pour l'un et d'une hépatectomie gauche pour l'autre. Le 3e est une enfant qui n'avait thrombosé qu'une artère hépatique gauche alors que l'artère hépatique pour le foie droit était restée perméable. Elle a actuellement des tests hépatiques normaux avec pourtant à la biopsie une paucité des canaux biliaires du foie gauche. Le taux de complications artérielles a été de 5% pour les 114 transplantations hépatiques.

Un enfant et un adulte ont souffert respectivement d'une thrombose et d'une sténose de la veine porte. L'enfant a immédiatement été réopéré pour réaliser l'ablation du thrombus portal et la fermeture de shunts porto-systémiques spontanés péri-spléniques. L'adulte a été traité en radiologie interventionnelle par un stent intraportal placé par voie transcutanée-transhépatique. Ces 2 patients sont vivants avec une veine porte perméable à 13 et 34 mois de la transplantation hépatique. Enfin, chez une patiente transplantée avec un foie auxiliaire gauche pour un Crigler-Najjar, une thrombose de la veine porte gauche (pour le greffon) a été découverte à 3 mois de la transplantation hépatique alors que le flux était normal à 4 semaines. En raison de l'atrophie secondaire de son greffon et de la réapparition de l'ictère, elle a été retransplantée avec un foie total à 17 mois avec des suites simples.

Un patient, transplanté pour un syndrome de Budd-Chiari suite à une maladie thrombogène, a développé une thrombose de la veine cave associée à la récidive du Budd-Chiari 9 mois après la transplantation hépatique sous anticoagulation considérée comme efficace. Il est vivant avec une fonction hépato-cellulaire normale et une ascite traitée par des ponctions itératives.

Un rétrécissement ou une fuite de l'anastomose biliaire a été objectivée à 10 reprises sans problème artériel associé et a nécessité une réfection chirurgicale, chez l'adulte parfois après essais de dilatation ou après la mise en place d'un stent en radiologie interventionnelle. Un patient est décédé, 70 jours après la réfection biliaire, d'un sepsis généralisé et un patient a fait des complications pariétales nécessitant 2 reprises chirurgicales. Les autres patients ont fait des suites opératoires simples.

Chez les enfants, un patient a été réopéré à J6 pour hémostase de la tranche de section d'un foie réduit. Deux enfants ont eu une révision chirurgicale pour lier des éléments lymphatiques en raison d'une ascite persistante.

9 enfants (50%) ont présenté une parésie ou une paralysie diaphragmatique nécessitant une plicature du diaphragme chez 2 d'entre eux. Une enfant a été opérée d'un ulcère bulbaire hémorragique à J18 d'une retransplantation. Cette même patiente a bénéficié d'une résection du pôle supérieur d'un rein pour un aspergillome rénal à 14 mois de la transplantation hépatique.

Rejet

Parmi les 89 adultes, nous avons observé 53 rejets aigüs prouvés (60%) par biopsie hépatique que nous avons traités par un ou plusieurs bolus de Solumédrol avec recyclage. Cependant pour 21 d'entre-eux (40%), en raison d'une non réponse ou d'une réponse incomplète, un traitement anti-rejet par anticorps monoclonaux, polyclonaux ou par Prograf® a été utilisé. Les patients qui avaient souffert d'un rejet cortico-sensible ont guéri sans séquelles. Parmi les patients traités pour un rejet corticorésistant, 2 malades sont décédés d'un sepsis sur un terrain de récidive virale C associée à un rejet persistant dont l'un après une retransplantation (tab. 2). Les rejets chroniques prouvés histologiquement avec une disparition des ca-

naux biliaires ont été au nombre de 2 (2%): le premier malade est décédé à 43 mois de la transplantation hépatique avec une insuffisance rénale associée. Le second malade a été retransplanté à 8,5 mois de la transplantation hépatique avec une évolution favorable.
Parmi les 18 enfants, 15 (83%) ont été traités pour un ou plusieurs épisodes de rejet. Quatre patients (27%) ont souffert d'un rejet corticorésistant traité par Prograf®. Un rejet chronique (6%) a été observé: cette patiente a été retransplantée à 5,5 mois de la transplantation hépatique avec une évolution favorable.

Complications infectieuses

Les complications infectieuses observées ont été d'origine bactérienne, fongique et virale. Parmi les 89 adultes, 5 malades (5,6%) sont décédés d'un sepsis (tab. 2).
Une bronchopneumonie était présente chez ces 5 malades au moment de leur décès. La cause a été un *Aspergillus* pulmonaire à 2 reprises, une Legionnella pneumophila une fois, des Pseudomonas species une fois et des germes banaux chez le 5e patient. 5 autres patients ont développé une bronchopneumonie post-opératoire (dont une à *Aspergillus* traité médicalement pendant 12 mois) dont ils ont guéri. A plus de 3 mois, 2 patients ont développé une infection pulmonaire respectivement à CMV et à Pneumocystis carinii avec une évolution favorable. La fréquence des infections pulmonaires a donc été de 11% avant 3 mois et de 13% au total.
4 patients ont développé une infection à *Candida* species associée à une fuite biliaire précoce nécessitant une reprise chirurgicale et un traitement antifongique de longue durée. Un 5e patient avait une infection à *Candida* species en relation avec une nécrose de voies biliaires intrahépatiques qui a nécessité une hépatectomie gauche et une reconstruction biliaire intra-hépatique à droite. Les candidoses buccales n'ont pas été répertoriées. La fréquence des infections fongiques a donc été de 9% (5 infections à *Candida* species, 3 pneumonies à *Aspergillus*).
Une maladie à CMV a été retrouvée chez 13 patients (15%) dont 3 associée à une infection d'organe: une pneumonie, une hépatite et une encéphalite. 3 patients sont décédés: 2 pendant le séjour initial avec un sepsis et une malade à plus de 7 mois de la transplantation hépatique d'une vasculite cérébrale.
Une infection herpétique a été diagnostiquée chez 15 patients (16%): il s'agissait de 13 Herpes muco-cutanés survenus rapidement après la transplantation hépatique, d'une paralysie faciale herpétique survenue 6 mois après la transplantation hépatique et d'un zona ophtalmique survenu à plus de 3 ans de la transplantation hépatique. L'évolution a été favorable chez tous les patients.
Parmi les 18 enfants, seuls 5 n'ont souffert d'aucune complication infectieuse. 6 enfants ont souffert d'une ascite infectée et 5 d'une infection urinaire.
4 enfants ont souffert d'une infection pulmonaire: 2 à germes banaux, une à mycoplasme et une à Pneumocystis carinii. 5 enfants ont souffert d'une maladie à CMV dont l'un avec une hépatite aiguë. Enfin, une enfant a souffert d'une infection à Candida généralisée avec une localisation osseuse nécessitant un traitement antifongique prolongé, cependant avec une évolution favorable. Enfin, une enfant a souffert d'un aspergillome rénal dont elle a guéri après chirurgie et traitement antifongique prolongé. Seule une enfant, qui a cumulé une maladie à CMV et une ascite infectée sur une fuite biliaire associée à une thrombose de l'artère après retransplantation pour non fonction primaire du greffon, est décédée.

Récidive de la maladie ayant indiqué la transplantation hépatique

Parmi les 8 malades porteurs d'un hépatocarcinome, 1 patient est décédé d'une pneumonie pendant le séjour initial. Les 7 autres patients étaient vivants sans récidive au 1er janvier 1998.
Parmi les 18 malades transplantés pour une hépatopathie virale B, 2 malades ont développé une récidive virale malgré l'administration régulière d'immunoglobulines anti-HBs. Ils ont été traité par Lamivudine. Trois adultes et 1 enfant ont développé une hépatite B de novo avec une atteinte hépatique qui semble évoluer favorablement sous traitement de Lamivudine.
Parmi les 29 malades transplantés pour une cirrhose post-hépatitique C, la présence d'HCV RNA a été retrouvée chez tous. Une récidive précoce sévère de l'hépatite virale C a été objectivée chez 5 d'entre eux (17%). Chez 2 malades, cette hépatite a été associée à des épisodes de rejet avec un ictère d'intensité croissante: ces 2 malades sont décédés en sepsis l'un après 4,5 mois, l'autre à un peu plus de 3 mois malgré une retransplantation hépatique.
Le malade transplanté pour un syndrome de Budd-Chiari a récidivé sa maladie malgré une anticoagulation considérée comme efficace.
Parmi les patients transplantés pour une autre indication pendant la période étudiée, il n'a pas été constaté de récidive.

Autres complications

Les autres complications les plus fréquentes après transplantation hépatique ont été
- une insuffisance rénale aiguë transitoire survenue chez la moitié des enfants et le quart des adultes;
- l'hypertension artérielle qui a nécessité un traitement pendant quelques semaines ou mois chez la moitié des adultes et des enfants;
- les complications osseuses sous forme de fractures-tassements vertébraux ou de nécrose aseptique de la tête fémorale survenues chez 15% des patients;
- les complications cérébrales qui ont été responsables de 2 décès (une vasculite et un ramollissement cérébral) et de séquelles neurologiques légères chez un patient. Une crise comitiale due à la toxicité de la ciclosporine a été la complication la plus fréquente, retrouvée chez 2 enfants et 2 adultes qui ont guéri sans séquelles;
- un diabète de novo, ou transitoire lié à l'administration initiale de doses élevées de corticostéroides et d'autres médicaments immunosuppresseurs, ou permanent nécessitant au minimum un régime ou la prise d'insuline, a été observé chez 15% des patients.

Discussion

La transplantation hépatique est devenue une thérapeutique courante et appropriée des hépatopathies irréversibles arrivées au stade des complications. La survie actuelle après la transplantation hépatique était de 76% à 1 an et de 65% à 5 ans (moyenne européenne) toutes indications confondues pour les patients transplantés après 1988 [5]. Les résultats de survie ont été améliorés de manière spectaculaire cette dernière décennie par l'expérience accumulée, les nouveaux médicaments anti-rejets et les progrès de la réanimation. Par exemple, une grande équipe européenne avait publié en 1987 une mortalité de 30% à 30 jours et une survie actuarielle de 56% à 1 an [6]. Dans notre série, la mortalité a été de 4% à 3 mois et la survie actuarielle de 90% à 2 ans portant sur plus du double de patients. Ceci démontre bien les progrès de cette technique dont la mortalité a été réduite aux environs de 10% à 1 an dans les meilleurs centres européens et américains du nord, toutes indications confondues.

Pourtant la morbidité post-opératoire reste lourde en particulier les 3 premiers mois [7–10]. La préparation du malade à l'intervention, la minutie de la chirurgie et la connaissance des complications potentielles vont en grande partie déterminer les suites post-opératoires immédiates. Dans notre série, le nombre de complications rapporté est élevé, bien qu'inférieur à l'expérience initiale publiée de grands centres de transplantation hépatique [7–10]: la raison est que les complications potentielles sont recherchées, détectées précocément et traitées immédiatement. Par exemple chez une enfant de 18 mois, une diminution du flux portal à l'échographie couplée au doppler objectivé par rapport à l'examen précédent (réalisé systématiquement chaque jour) sans aucun appel clinique a indiqué une reprise opératoire immédiate pour vérification de la veine porte: un thrombus a été découvert dans le tronc porte dont la cause était vraisemblablement des shunts porto-systémiques périspléniques spontanés diminuant d'autant le flux porte. Ces shunts ont été liés et le thombus portal retiré. L'échogaphie couplée au doppler réalisée à la sortie de la salle d'opération était redevenue normale. Cette enfant a évolué favorablement. Dans ce cas une surveillance basée seulement sur la clinique aurait probablement conduit à la perte du greffon voire de la patiente. La surveillance post-opératoire de ces transplantés adultes et enfants implique une équipe multidisciplinaire rodée dont chaque membre est conscient de l'importance de son rôle.

Il avait été démontré par le Registre Européen de transplantation hépatique que les centres effectuant moins de 25 transplantations hépatiques par année avaient, en moyenne, des résultats de survie significativement moins bons que les centres qui avaient une activité numérique supérieure. Cependant, comparés à la moyenne européenne, les résultats du centre de Genève adultes et enfants, avec une survie actuarielle de 90% à 2 ans et 84% à 5 ans sont très largement supérieurs à cette moyenne et figurent dans le groupe de tête des meilleurs centres européens. D'autre part, le centre de Genève n'a jamais refusé un malade sur la base de la gravité de son hépatopathie et le nombre de super-urgences a été de 13 (11% des transplantations). Il n'y a donc pas eu de biais de sélection. Cependant les malades ont toujours été préparés de manière intensive, médicalement et psychologiquement et le suivi post-opératoire a toujours été rapproché pendant la période initiale.

La morbidité post-opératoire dépend de l'état du receveur avant la transplantation hépatique et de la qualité de la fonction initiale du greffon. Cette morbidité est élevée dans les 90 jours

suivants la transplantation hépatique pourtant un transplanté qui va bien après cette période n'est généralement plus menacé que par la récidive de la maladie de base et les complications du traitement anti-rejet. Dans cette série, malgré une morbidité initiale lourde, les suites à long terme ont été plus simples.

La courbe staturo-pondérale des enfants pour la plupart dénutris avant la transplantation hépatique se corrige progressivement pour rejoindre la normale vers 2 ans après la transplantation hépatique. Le risque infectieux diminue avec le temps et en particulier parallèlement à la réduction du traitement immunosuppresseur. Ce dernier peut être diminué dès la fin du 1er mois post-opératoire chez un malade n'ayant pas fait de rejet. Il est cependant nécessaire de diminuer graduellement le traitement anti-rejet avec un contrôle biologique systématique dans les 2 semaines qui suivent la modification du traitement.

Le risque de rejet chronique (se traduisant par la disparition des canaux biliaires entraînant en quelques semaines un ictère cholestatique progressif et irréversible) est clairement inférieur en transplantation hépatique qu'en transplantation rénale ou cardiaque. A long terme, la survie des greffons hépatiques est meilleure que celle des greffons rénaux et cardiaques. Avec l'expérience accumulée, nous avons, à l'instar d'autres équipes [11], élargi les critères d'acceptation des greffons hépatiques basés subjectivement sur l'impression visuelle et tactile du préleveur et objectivement sur l'âge du donneur et la présence d'une stéatose à l'histologie. Lorsque le greffon apparaissait de bonne qualité au préleveur, nous avons utilisé des foies provenant de donneurs jusqu'à 66 ans et ayant histologiquement jusqu'à 40% de stéatose afin de diminuer le nombre de décès en liste d'attente (11% dans cette série). Cependant cette politique doit s'accompagner d'efforts répétés pour informer les médecins et la population de notre pays de l'importance de l'acceptation du principe du don d'organe par chacun. Les résultats obtenus en terme de survie et de qualité de vie provenant d'un centre helvétique de transplantation hépatique nous apparaissent importants pour la promotion de cette thérapeutique et celle du don d'organe en Suisse. La transplantation hépatique offre actuellement une vie de qualité à des malades autrefois condamnés qui devaient supporter une longue agonie sans aucun espoir d'amélioration.

Références

1 The Swiss Transplant Registry. – Data analysis. December 1997.

2 Bismuth H, Chiche L, Adam R, Castaing D, Diamond T, Dennison A. Liver resection versus transplantation for hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients. Ann Surg 1993;218:145–51.

3 Giostra E, Chen H, Deng H, Buhler L, Romand JA, Hadengue A, et al. Prophylactic administration of prostaglandins E1 in liver transplantation: results of a pilot trial. Transplant Proc 1997;29:2381–4.

4 Mentha G, Giostra E, Negro F, Rubbia-Brandt L, Huber O, Hadengue A, et al. High-titered anti-HBs fresh frozen plasma for immunoprophylaxis against hepatitis B virus recurrence after liver transplantation. Transplant Proc 1997;29:2369–73.

5 The European Liver Transplantation Registry. – Data analysis. December 1996.

6 Kirby RM, McMaster P, Clements D, Hubscher SG, Angrisani L, Sealey M, et al. Orthotopic liver transplantation: postoperative complications and their management. Br J Surg 1987;74:3–11.

7 Busuttil RW, Colonna JO, Hiatt JR, Brems JJ, El Khoury G, Goldstein LI, et al. The first 100 liver transplants at UCLA. Ann Surg 1987;206:387–402.

8 Stock PG, Estrin JA, Fryd DS, Payne WD, Belani KG, Elick BA, et al. Factors influencing early survival after liver transplantation. Am J Surg 1989;157:215–9.

9 Krom RAF, Wiesner RH, Rettke SR, Ludwig J, Southorn PA, Hermans PE, Taswell HF. The first 100 liver transplantation at the Mayo clinic. Mayo Clin Proc 1989;64:84–94.

10 Salt A, Noble-Jamieson G, Barnes ND, Movat AP, Rolles K, Jamieson N, et al. Liver transplantation in 100 children: Cambridge and King's College Hospital series. Br Med J 1992;304:416–21.

11 Busuttil RW, Shaked A, Millis JM, Jurim O, Colquhoun SD, Shackleton CR, et al. One thousand liver transplants. The lessons learned. Ann Surg 1994;219:490–9.