

923

Helv. chir. Acta 56, 405-420 (1989)

Department of Transplantation Surgery, School of Medicine, University of Pittsburgh,
Pittsburgh, Pennsylvania 15213, USA

Résultats à long terme de la transplantation hépatique orthotopique durant l'ère de la cyclosporine^{1, 2}

393 transplantations hépatiques orthotopiques réalisées chez 313 patients consécutifs au Centre de Transplantation de Pittsburgh

J. LERUT³, A. C. STIEBER, L. MAKOWKA, C. O. ESQUIVEL, S. IWATSUKI,
R. D. GORDON, T. E. STARZL

Reçu le 13 mars 1989

Résumé

313 patients ont subi consécutivement à l'Université de Pittsburgh 393 transplantations hépatiques orthotopiques (THO) durant l'ère de la cyclosporine 1980-1984. Tous les patients ont été suivis au moins durant trois ans après la transplantation ou jusqu'au moment de leur décès. 216 (69%) des 313 patients ont survécu au moins une année après la THO; 26 patients (12%) sont décédés après la première année postopératoire.

Les résultats de la transplantation hépatique pour les diverses indications sont discutés. Les taux de survie actuarielle à cinq ans pour les maladies métaboliques, les atrésies des voies biliaires, la cirrhose biliaire primitive, la cholangite sclérosante primitive, la cirrhose posthépatitique et les tumeurs hépatobiliaires primitives sont respectivement de 75%, 68%, 60%, 58,9%, 53,2%, 23,8%. La récurrence de la maladie primaire après THO pour maladie hépatique bénigne est, à l'exception de la cirrhose posthépatitique B et le syndrome de Budd-Chiari, rare; elle est par contre élevée après THO réalisée pour maladie hépatobiliaire maligne. 27% (86) des 313 patients ont subi 112 retransplantations hépatiques durant la période du follow-up. 45 (21%) des 216 patients survivant

¹ Présenté au Congrès annuel de l'Association Française de Chirurgie - mai 1988

² Abréviations:

THO = transplantation hépatique orthotopique

re-THO = retransplantation hépatique orthotopique

³ Actuellement Département de Chirurgie Viscérale et de Transplantation (Prof. L. H. Blumgart),
Inselspital Bern

Correspondance: Dr. Jan Lerut, Universitätsklinik für Viszerale und Transplantationschirurgie,
Inselspital, CH-3010 Bern

UNIVERSITY OF THE HEALTH
PITTSBURGH, PENNSYLVANIA 15261

plus qu'une année après la THO ont dû être traités pour un rejet de leur greffon; 18 patients ont dû être retransplantés pour un rejet chronique du greffon. Les complications extrahépatiques, survenant plus d'une année après la transplantation hépatique, sont plutôt rares (19/216 patients – 8,8%). Seulement trois patients ont dû subir une modification de la thérapie d'immunosuppression à cyclosporine pour cause d'insuffisance rénale incontrôlable.

La qualité de vie des patients ayant une survie à long terme est excellente. 37 patients de cette série ont survécu au moins cinq ans après la THO. 81% (17/21) des enfants et douze des seize adultes (75%) ont une réintégration familiale, écolière et professionnelle normale. Les bons résultats obtenus à long terme après la transplantation hépatique orthotopique ont fait de cette intervention le traitement de choix de beaucoup de maladies hépatiques aiguës et chroniques.

Zusammenfassung

An der Universität von Pittsburgh wurden in der Cyclosporin-Ära 1980–1984 393 orthotope Lebertransplantationen bei 313 Patienten vorgenommen. Die Nachsorgedauer bei allen Patienten betrug mindestens drei Jahre seit der Transplantation oder bis zum Tode. 216 (69%) der 313 Patienten haben mindestens 1 Jahr nach OLT überlebt. 26 Patienten (12%) starben nach dem ersten postoperativen Jahr.

Die Resultate der Lebertransplantation bei verschiedenen Indikationen werden diskutiert. Die korrigierten 5-Jahres-Überlebensraten nach Lebertransplantation bei metabolischen Krankheiten, bei Gallengangsatresien, bei primär biliärer Zirrhose, bei primär sklerosierender Cholangitis, bei posthepatitischer Zirrhose und bei primären hepatobiliären Tumoren betragen 75%, 68%, 60%, 58,9%, 53,2% und 23,8%. Ein Rezidiv der Grunderkrankung nach OLT bei benigner Krankheit ist selten, mit Ausnahme der posthepatitischen Zirrhose, bei Hepatitis B und beim Budd-Chiari-Syndrom. Im Gegensatz dazu ist sie erhöht nach OLT bei malignen hepatobiliären Erkrankungen. Bei 27% (86) der 313 Patienten wurden 112 Leber-Retransplantationen in der Nachsorgeperiode durchgeführt. 45 (21%) der 216 Patienten, welche mehr als ein Jahr nach OLT überlebt haben, mussten wegen einer Transplantatsabstoßung behandelt werden; 18 Patienten mussten wegen chronischer Transplantatsabstoßung retransplantiert werden. Extrahepatische Komplikationen, welche später als ein Jahr nach OLT auftraten, sind eher rar (19/216–8,8%). Nur bei drei Patienten musste die immunsuppressive Behandlung mit Cyclosporin geändert werden wegen einer unkontrollierbaren Niereninsuffizienz.

Die Lebensqualität der Patienten, die ein Langzeitüberleben haben, ist ausgezeichnet. 37 Patienten dieser Serie haben mindestens fünf Jahre nach OLT überlebt. 81% (17/21) der Kinder und 12 der 16 Erwachsenen (75%) sind familiär, schulisch und beruflich vollständig reintegriert. Die guten Langzeitre-

sultate der orthotopen Lebertransplantation haben diese zur Behandlung der Wahl bei vielen akuten und chronischen Lebererkrankungen gemacht.

Summary

During the cyclosporine era 1980-1984, 393 consecutive orthotopic liver transplantations (OLT) were performed in 313 patients at the University of Pittsburgh. This paper analyses the long-term results in this group of patients who have been followed-up for a minimum of three years.

The results of OLT for different indications are discussed. The five-year survival rates after OLT for metabolic diseases, biliary atresia, primary biliary cirrhosis, posthepatic cirrhosis and primary hepatobiliary cancer are 75%, 68%, 60%, 58,9%, 53,2% and 23,8%, respectively. Recurrence of the primary disease after OLT is rare for benign diseases but rather frequent for malignant ones. The incidence of retransplantation for delayed rejection and for extrahepatic complications is discussed.

The quality of life for most of the long-term survivors is good. Because of its good long-term results, OLT should become the therapy of choice in a lot of acute and chronic hepatopathies.

Introduction

La première transplantation hépatique orthotopique humaine a été réalisée en 1963 par STARZL. Jusqu'en 1984, cette intervention a seulement été réalisée dans quelques centres à travers le monde. Suite à l'amélioration des résultats à court terme de la transplantation hépatique, à l'introduction de techniques chirurgicales plus raffinées et à l'usage d'une immunosuppression plus adéquate, cette thérapie a connu une expansion universelle [1, 2, 16, 17].

Beaucoup d'incertitude et d'hésitation persistent néanmoins dans la profession médicale quant à l'indication et la valeur de la transplantation hépatique orthotopique (THO) en hépatologie. Ceci est principalement dû au manque de résultats à long terme de cette thérapie [9].

Cette étude présente les résultats à long terme de la THO obtenu chez 313 patients consécutivement greffés durant la période de cyclosporine mars 1980 - décembre 1984.

Matériel

Durant la période mars 1980 - décembre 1984, 393 THO ont été réalisés chez 313 patients aux Universités de Denver et de Pittsburgh. Les différentes indications à la THO sont discutées séparément dans le texte. Tous les patients ont subi une immunosuppression à base de cyclosporine et de basses doses de corticoïdes. Les patients ont été suivi au moins 3 ans ou jusqu'au moment de leur décès.

UNIVERSITY OF THE HEALTH SCIENCES
UNIVERSITY OF PITTSBURGH
PITTSBURGH, PENNSYLVANIA 15261

Résultats

Survie après la transplantation hépatique

La survie actuarielle à 5 ans, du groupe global de patients transplantés sous régime immunosuppresseur cyclosporine-corticoïdes à basse dose compare favorablement à celle d'un groupe de 170 patients greffés auparavant sous régime immunosuppresseur à azathioprine et à hautes doses de corticoïdes (59,4% versus 19,4%) (Fig. 1).

216 de 313 patients (69%) survivent au moins une année après la transplantation hépatique.

L'*atrésie biliaire et ses maladies associées* représentent l'indication majeure de la THO chez l'enfant. 46 des 67 enfants greffés sont en vie plus que 3 ans après la THO; seulement 4 enfants décédés après la première année. La survie actuarielle corrigée de ce groupe de patients est de 76,2% et de 68,7% après un et cinq ans (Fig. 2).

Les maladies métaboliques, d'origine hépatique, constituent l'indication à la transplantation chez 29 enfants et 15 adults. 33 patients sont en vie plus que 3 ans après la THO; aucun de ces patients n'est décédé après la première année. La survie actuarielle corrigée à 1 et à 5 ans de ces patients est de 75%. La survie des enfants est significativement meilleure que celle des adultes (75% versus 53% <0,02) (Fig. 3).

27 patients ont été greffés pour déficience en α_1 -antitrypsine. La survie actuarielle à 1 et à 5 ans est de 74%. 20 patients ont survécu plus que 3 ans après la greffe; tous présentent une normalisation de leur taux d' α_1 -antitrypsine. Il n'y a pas de décès après la première année.

8 patients furent greffés pour une maladie de Wilson. Sept d'entre eux présentaient une insuffisance hépatique aiguë, nécessitant une transplantation urgente. 5 patients sont en vie, 3 à 7 ans après la transplantation (survie actuarielle à 5 ans - 62,5%).

5 patients présentaient une cirrhose terminale suite à une tyrosinémie. Quatre patients sont en vie de 3 à 6 années; ils présentent tous une correction de leur déficit enzymatique. Les cinq patients présentaient un carcinome hépatocellulaire associé dans la pièce de l'hépatéctomie. Il n'y a pas de récurrence tumorale chez les survivants à long terme.

2 patients ont été greffés pour glycogénose l'un pour le type I et l'autre pour le type IV; ces deux patients sont en vie 3 et 6 ans après la greffe.

2 patients sont en vie 3 années après une transplantation réalisée pour une hémochromatose et enfin un patient est en vie trois ans après une greffe combinée hépatique et cardiaque réalisé pour une hypercholestérolémie familiale.

40 patients, dont 34 femmes, ont subi une greffe hépatique pour *cirrhose biliaire primitive* (Fig. 4). 24 patients sont en vie de 3 à 7 ans après la greffe; seulement un patient est décédé plus qu'une année après la première transplantation. Ce patient, retransplanté trois ans après la première greffe pour rejet

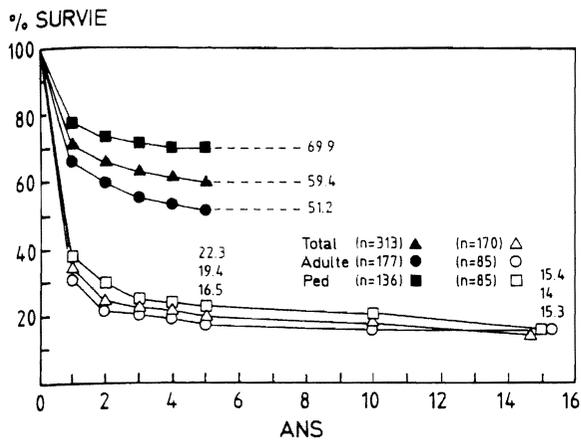


Fig. 1. Survie actuarielle du groupe global de 313 patients greffés dans l'ère de la cyclosporine (1980-1987). Ce groupe compare favorablement au groupe de patients greffés durant la période «corticoïdes-azathioprine» (1964-1980).

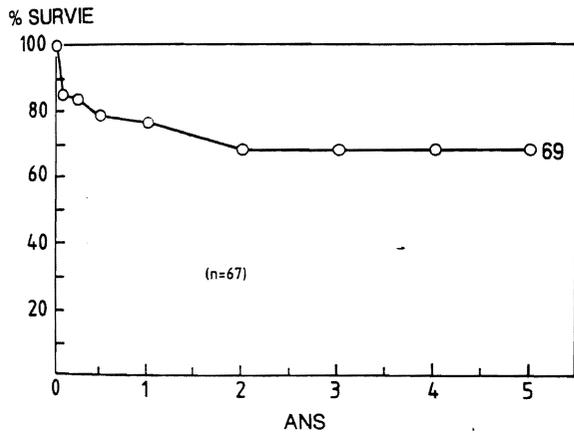


Fig. 2. Survie actuarielle corrigée après THO pour atrésie des voies biliaires et maladies associées.

chronique du greffon, est décédé de complications septiques après cette réintervention.

La survie actuarielle corrigée à 1 et à 5 ans dans ce groupe de patients est respectivement de 62,5% et de 60%. Les patients âgés de plus de 50 ans présentent les mêmes taux de survie que ceux âgés de moins de 50 ans.

Aucune récurrence de la maladie n'a pu être démontrée chez les survivants à long terme. La majorité de survivants a néanmoins gardé un taux d'anticorps antimitochondriques positifs. Six des 24 survivants présentent des tests hépati-

PAUL LIBRARY OF THE HEALTH
UNIVERSITY OF PITTSBURGH
PITTSBURGH, PENNSYLVANIA 15261

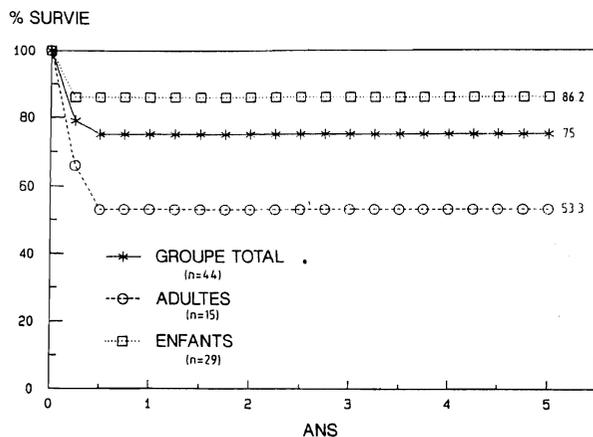


Fig. 3. Survie actuarielle corrigée après THO pour maladies métaboliques.

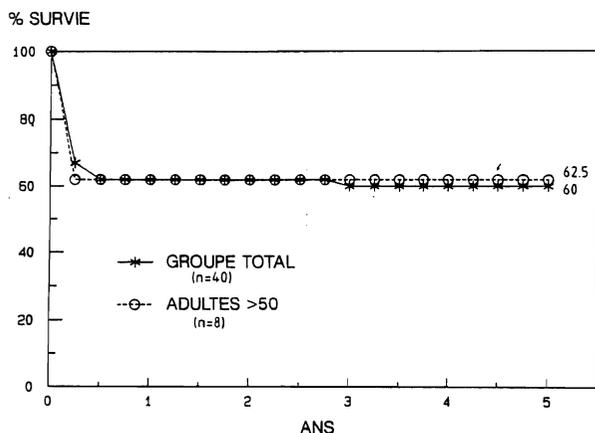


Fig. 4. Survie actuarielle corrigée après THO pour cirrhose biliaire primitive.

ques perturbés; deux d'entre eux ont un taux d'anticorps augmenté, un patient a un taux d'anticorps identique et 3 patients présentent un taux abaissé [5].

22 hommes et 9 femmes ont subi une transplantation hépatique pour *cholangite sclérosante primitive*. 17 patients présentaient en même temps de leur maladie hépatique une maladie intestinale inflammatoire évoluant depuis 2 à 26 ans avant la transplantation. Douze patients présentaient une rectocolite ulcérohémorragique, deux patients une maladie de Crohn et un patient une maladie inflammatoire d'origine indéterminée. L'examen pathologique de la pièce d'hépatectomie totale a révélé une fois un cholangiocarcinome. Un seul patient a dû être réhospitalisé pour traitement de sa maladie inflammatoire.

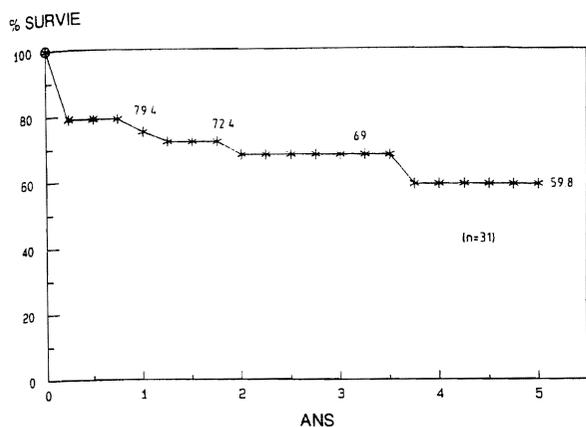


Fig. 5. Survie actuarielle corrigée après THO pour cholangite sclérosante primitive.

Lors du follow-up, aucun des survivants a présenté une lésion néoplasique gastro-intestinale.

20 patients sont en vie plus que 3 ans après la transplantation hépatique. Après la première année trois patients sont décédés: un patient est mort 14 mois après la transplantation d'une rupture de varices œsophagiennes et d'une insuffisance hépatique dues à une rethrombose de la veine porte; un deuxième patient est mort après 21 mois de complications septiques apparues lors d'une re-THO réalisée pour rejet chronique du premier greffon et enfin un patient est décédé après 44 mois d'une insuffisance hépatique due à un rejet chronique du premier greffon.

Un seul patient a présenté, après un suivi postopératoire banale, une évolution clinique et biochimique compatible avec la maladie primaire. L'examen anatomopathologique, correspondant à l'augmentation importante des phosphatases alcalines et de gamma-glutamine transférase, ne permet néanmoins pas d'exclure un phénomène de rejet chronique modifié. Cinq ans après la transplantation le patient est en vie, présentant une condition générale excellente sous immunosuppression minimale. Ce dernier élément serait plutôt en faveur d'une récurrence de la maladie primaire que d'un rejet chronique [11].

La survie actuarielle à 1 et à 5 ans dans ce groupe de patients est de 58,9% (Fig. 5). Huit des 20 survivants ont présenté une réactivation ou exacerbation de gravité moyenne de leur maladie intestinale inflammatoire.

13 enfants et 57 adultes ont subi une greffe hépatique pour *cirrhose post-nécrotique* (Fig. 6). La cirrhose était en majorité due à une hépatite non-A non-B. La survie actuarielle à un et à cinq ans est de 64,3% et de 53,1%. La survie des enfants est meilleure (73,3% et 66,7% à un et à cinq ans versus 63,2% et 54,6% chez les adultes [$p < 0,35$]).

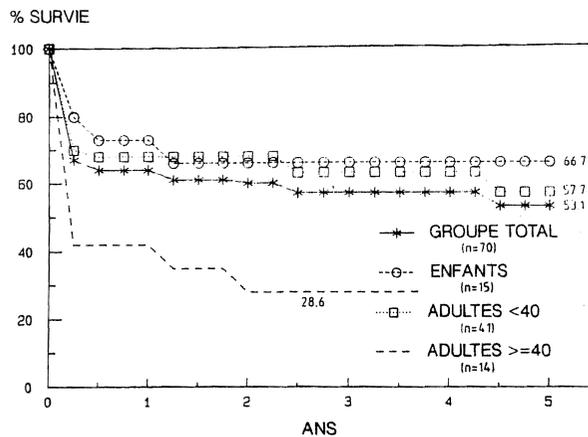


Fig. 6. Survie actuarielle corrigée après THO pour cirrhose postnécrotique.

Les patients âgés de plus de 40 ans ont une survie moins bonne (42,9 et 28,6% de survie après un et cinq ans versus 68,3% et 57,7% si l'âge est de moins de 40 ans [$p < 0,04$]).

Le risque de récurrence de la maladie primaire dans le greffon est difficile à juger faute de marqueur adéquat. Trois patients ont possiblement présentés un épisode d'hépatite suivie d'une réconvalescence complète.

Tous les porteurs chroniques de l'hépatite B ont gardés ou réobtenus une sérologie positive après la THO. Un seul patient est resté séronégatif après une transplantation urgente pour hépatite fulminante [18].

Trois patients porteurs de l'hépatite B sont en vie avec une récurrence de leur maladie 11, 48 et 70 mois après la THO. Un patient est décédé de complications septiques suite à une re-THO réalisée pour récurrence de la maladie, et deux patients sont morts suite à une nécrose du greffon 5 et 15 mois après la THO [3].

Un patient hémophilique, transplanté pour cirrhose posthépatitique B, a corrigé après la THO sa déficience en facteur VIII mais a par contre gardé une sérologie positive pour l'hépatite B.

Seulement trois patients ont été greffés pour une *cirrhose alcoolique*; aucun patient n'a survécu plus qu'une année.

Six patients ont été greffés pour *syndrome de Budd-Chiari*; trois sont en vie. Deux patients sont décédés suite à une récurrence de la maladie. Un patient a présenté une thrombose veineuse vingt mois après la THO après arrêt de l'anticoagulothérapie afin de pouvoir réaliser une biopsie hépatique; le deuxième patient présentait également une récurrence de thrombose veineuse intestinale diffuse 34 mois après la THO malgré une anticoagulation adéquate [20]. Enfin un patient est décédé de complications septiques suivant une re-THO, réalisée seize mois après la première transplantation pour rejet chronique.

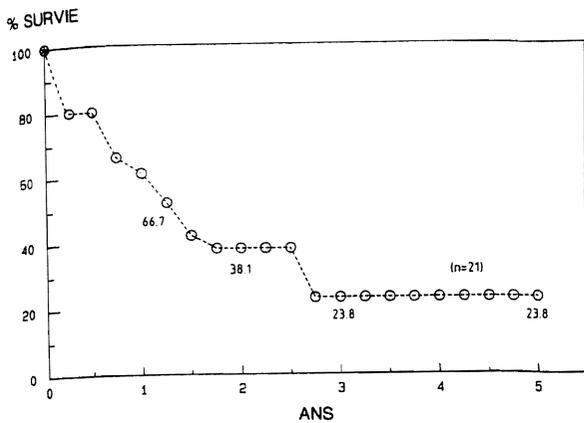


Fig. 7. Survie actuarielle corrigée après THO pour tumeurs hépatobiliaires primitives.

Trois patients ont reçu une greffe combinée rénale et hépatique respectivement pour une déficience α_1 -antitrypsine, fibrose hépatique et une polycystose hépatorénale. Ils sont tous en vie respectivement 5, 3½ et 3 ans après cette greffe combinée [6].

21 patients ont été greffés pour une tumeur hépatobiliaire, leur survie globale à cinq ans est de 23,8% (Fig. 7). 16 patients ont subi une greffe hépatique pour une tumeur hépatique primaire. Quatre patients sont en vie, respectivement 4, 4, 5 et 6½ ans après. La survie réelle après 3 et 5 ans de ce groupe de patients est de 25%. Un patient est en vie 6½ ans après la transplantation malgré la présence de métastases pulmonaires, traitées à deux reprises par une résection chirurgicale.

4 de 5 patients présentant une *carcinome hépatocellulaire fibrolamellaire* étaient en vie plus d'une année après la transplantation sans récurrence tumorale. La survie moyenne de ce groupe de patients est de 42 mois \pm 26,2. Deux patients sont en vie 68 et 78 mois après la THO. Le premier patient présente des métastases pulmonaires traitées chirurgicalement. Deux patients sont décédés d'une récurrence tumorale 7 et 33 mois après la THO et un patient décède de complications septiques après re-THO, réalisée 33 mois après la première greffe pour rejet chronique. L'autopsie n'avait pas décelé une récurrence tumorale.

Huit patients ont subi une transplantation hépatique pour *carcinome hépatocellulaire*. Un seul patient est en vie, sans récurrence tumorale, plus qu'une année après la THO. La survie moyenne de ce groupe de patients est de 19,8 mois \pm 16. Un patient est en vie 48 mois après la THO. Un patient est décédé 14 mois après la THO d'un infarctus de myocarde; l'autopsie révéla des métastases osseuses. Tous les autres patients sont décédés de récurrence tumorale dans l'année suivant la THO.

Deux patients ont subi une transplantation hépatique pour hémangio-endothéliome épithélioïde; un patient est en vie après 48 mois, l'autre est décédé d'une récurrence tumorale 16 mois après la THO.

Neuf des 16 patients greffés pour une tumeur hépatique primitive sont décédés d'une récurrence tumorale dans les deux ans suivant l'intervention; six d'entre eux présentaient une récurrence tumorale dans le greffon.

Neuf des 10 patients ayant une tumeur, détectée accidentellement dans la pièce d'hépatectomie totale, sont en vie 3 à 6 ans après leur THO. Seulement un d'entre eux est décédé 2 ans après la THO suite de métastases osseuses et pulmonaires [8].

Quatre patients ont été greffés pour une *tumeur biliaire primitive*; un seul patient a survécu plus qu'une année, il est enfin décédé 20 mois après la transplantation d'une récurrence tumorale.

Onze patients ont été greffés pour une *cholestase familiale*; 8 sont en vie jusqu'à 6½ ans après la THO. Un patient est décédé après la première année suite à une septicémie à varicelles.

Un patient a été transplanté pour une *hépatite cholestatique néonatale*; 6 ans après il se présente dans une condition excellente.

Causes de décès plus qu'une année après la THO

69% (216/313 patients) des patients transplantés ont survécu au moins un an après la greffe hépatique. Vingt-six (12%) d'entre eux décèdent plus tard (Tab. 1).

Douze patients sont décédés d'une récurrence de leur maladie primaire; 8 patients sont décédés suite à des complications de rejet chronique et enfin 6 patients sont décédés de causes différentes (thrombose veineuse portale, maladie lympho-proliférative, septicémie à herpès, pancréatite, infarctus cérébral et cancer pulmonaire).

Deux patients sont décédés après quatre et un patient après cinq ans. Après 5 ans il n'y a plus de décès à noter (37 patients à risque). La mortalité des survivants après un an est de 3% par an. 88% des patients qui sont en vie après la première année sont en vie 5 ans après la transplantation.

Retransplantation hépatique (re-THO)

86 (27,4%) des 313 patients ont subi 112 retransplantations durant la période du follow-up. La survie actuarielle à un et à cinq ans pour le groupe de patients retransplantés est respectivement de 79% et de 65%.

33 patients (10,5%) ont subi 2 transplantations; 20 (6,4%) ont subi 3 transplantations et enfin 3 patients (0,9%) ont subi 4 transplantations hépatiques. Vingt-sept, dix et deux de ces patients sont respectivement en vie au moment de la fin de cette étude. En tout 39 patients regreffés étaient en vie (45,3%). Le moment de la retransplantation n'a pas influencé la survie: l'indication à la

Tableau 1. Causes de décès de 26 patients, ayant survécu au moins 1 année après la THO

Delai	N	Récidive de la maladie primaire	Rejet	Autres causes
13-24 mois	16	3* 1 cholangio carc. 1 carc. voies biliaires 1 HEE 1 adénocarcinome 1 HCA 1 SBC	3 après re-THO compliquée	1 cancer pulmonaire (OAT) 1 accident cérébro-vasculaire 1 septicémie à CMV, pneumocyste, aspergillose et pancréatite nécrotique 1 thrombose veine porte avec insuffisance hépatique progressive
25-36 mois	7	1 CHC-FL	3** 1 après re-THO compliquée	1 septicémie à Herpes zoster
37-48 mois	2	1 HCA 1 SBC		1 maladie lymphoproliférative
>49 mois	1		1 après re-THO compliquée	
	26	12	8	6

* Patient décédé d'un infarctus myocardique avec récurrence de CHC.

** Un patient greffé pour CHC-FL, décéda d'un rejet de trois greffes successives; il n'y avait pas de récurrence tumorale à l'autopsie.

CHC-FL = carcinome hépatocellulaire (fibrolamellaire); HEE = hémangioendothéliome épithélioïde; HCA = hépatite chronique active; SBC = syndrome de Budd-Chiari; re-THO = retransplantation

PITTSBURGH, PENNSYLVANIA 15261
 UNIVERSITY OF THE HEALTH
 PITTSBURGH

retransplantation par contre joue un rôle prépondérant dans le résultat de la re-THO. En cas de re-THO pour un non-fonctionnement primaire de la greffe la survie n'est que de 23,6% (5/19 patients); 45,6% (41/46) des patients greffés pour rejet chronique sont en vie après re-THO et 43,3% (13/30) des patients greffés pour complications chirurgicales sont en vie après re-THO. Deux tiers des re-THO's réalisées pour complications chirurgicales étaient dues à une thrombose de l'artère hépatique [10].

Rejet plus qu'une année après la THO

45 (21%) des 216 patients survivant plus qu'une année après la transplantation ont présenté 58 épisodes de rejet modéré ou sévère. Le nombre de rejets décroît avec la durée du follow-up. Seize patients présentent un rejet durant la deuxième année, 19 durant la troisième année; 15 durant la quatrième année; 6 patients durant la cinquième année et enfin deux plus que 5 ans après THO.

24 de ces 45 patients ont pu garder leur greffon original suite à une adaptation du traitement immunosuppresseur. 18 patients ont subi 21 retransplantations pour rejet chronique du greffon. Trois patients sont décédés d'une insuffisance hépatique faute d'organes disponibles. Neuf retransplantations ont été réalisées durant la deuxième année post-transplant, sept durant la troisième, quatre durant la quatrième et un durant la cinquième année. Six patients, c'est-à-dire un tiers des patients greffés pour rejet chronique du greffon, sont décédés de complications septiques suivant cette réintervention.

Complications extrahépatiques plus qu'une année après la THO

19 (8,8%) de 216 patients, survivant plus qu'une année après la greffe hépatique, ont présenté 21 complications extrahépatiques majeures: huit complications infectieuses, deux complications respectivement orthopédiques et gastrointestinales, une crise d'hypertension aiguë, une néphrolithiase, une thrombocytopénie, trois insuffisances rénales et enfin un patient a présenté deux récurrences d'une maladie lymphoproliférative.

Les trois patients présentant une insuffisance rénale ont dû subir un changement de leur thérapie immunosuppressive par substitution de la cyclosporine par l'azathioprine.

Les deux patients présentant une hémorragie gastrointestinale, 2 et 3 ans après la greffe hépatique, présentaient une thrombose de la veine porte responsable de varices œsophagiennes. Un patient a subi un shunt spléno-rénal, l'autre a été traité par sclérothérapie.

Le patient présentant 4 années après la greffe une thrombocytopénie persistante fût guéri par splénectomie.

Qualité de survie de 37 patients survivant cinq ou plus d'ans après THO

Dix-sept (81%) de 21 enfants survivant plus que 5 ans après la greffe ont une fonction hépatique ainsi qu'une vie sociale et écolière normale.

Un patient présente un déficit neurologique important suite à une récurrence de sa maladie primaire («Blue histiocyte syndrome»). Un patient est aveugle dû à une pseudotumeur cérébrale et un autre a dû subir une sclérothérapie pour varices œsophagiennes suite à une thrombose de la veine porte. Ces deux enfants ont actuellement une fonction hépatique normale. Enfin un patient présente une transaminasémie élevée.

Douze (75%) de 16 patients *adultes* survivant plus que 5 ans après la greffe hépatique présentent une fonction hépatique normale et sont complètement réintégrés du point de vue sociale et professionnelle.

Un patient a dû subir deux thoracotomies pour métastases pulmonaires d'un carcinome hépatocellulaire; un patient a développé une insuffisance rénale chronique nécessitant la substitution de cyclosporine par l'azathioprine; un patient a présenté un déficit neurologique important apparu durant la transplantation et enfin un patient a présenté, plus que 5 ans après la greffe, un rejet du greffon traité par triple thérapie à stéroïdes, azathioprine et cyclosporine.

Discussion

La transplantation hépatique est le traitement de choix des patients présentant une maladie hépatique avancée aiguë ou chronique [1, 2, 18]. L'étude de cette série de 216 patients survivant plus qu'une année après la THO confirme les bons résultats précoces obtenus suite à l'introduction de la cyclosporine et de la corticothérapie à basse dose. La majorité des complications et des décès apparaissent durant la première année postopératoire. Environ 90% des patients qui ont survécu la première année ont une espérance de vie à 5 ans [9].

La récurrence de la maladie primaire et le rejet chronique du greffon représentent les deux causes majeures de décès ou de perte de l'allogreffe après la première année post-transplant.

La survie après transplantation pour *tumeurs hépatique et biliaire primitives* a été décevante dû à une incidence importante de récurrence dans les deux ans suivant la transplantation. La valeur oncologique de la transplantation hépatique pourrait être améliorée dans l'avenir en suivant une sélection plus rigoureuse des patients et en ajoutant une chimiothérapie précoce après la transplantation hépatique [8, 14].

Une majorité de patients, porteurs chroniques de l'*hépatite B* récurrence leur maladie dans un délai assez bref après la THO [3, 20]. L'utilisation de doses importantes d'immunoglobuline contre le virus de l'hépatite B n'ont pas pu réduire le nombre de récurrences de la maladie dans le greffon. L'utilisation d'anticorps monoclonaux antiviraux ouvrira probablement des nouvelles perspectives dans le traitement complémentaire de cette maladie.

La récurrence après THO pour *hépatite non-A non-B* existe mais est difficile à apprécier par manque de marqueurs spécifiques [3].

Le *syndrome de Budd-Chiari* ne semble pas constituer une bonne indica-

PAK LIBRARY OF THE HEALTH
UNIVERSITY OF PITTSBURGH
PITTSBURGH, PENNSYLVANIA 15261

tion à la greffe hépatique. Deux des 6 patients rapportés sont décédés d'une récidive tardive après la transplantation. Cette récidive est même apparue chez un patient traité par anticoagulation adéquate. Au cas de traitement du syndrome de Budd-Chiari aigu par transplantation hépatique une anticoagulation méticuleuse est impérative [20].

La récidive d'autres maladies hépatiques bénignes dans le greffon hépatique semble être extrêmement rare [20]. Aucune récidive de *cirrhose biliaire primitive* n'a pu être démontrée chez les survivants à long terme bien qu'une majorité d'entre eux gardent des taux d'anticorps antimitochondriques positifs [5].

La récidive d'une *cholangite sclérosante primitive* dans le greffon semble être extrêmement rare [13]. Un patient de cette série présente probablement une récidive de sa maladie primaire dans le greffon, bien que les modifications des voies biliaires intra- et extrahépatiques chez ce patient pourraient être expliquées par une forme mitigée de rejet chronique [11].

Cette étude confirme également que la THO est le traitement de choix des maladies métaboliques hépatiques. Le phénotype du nouvel organe garantit une guérison définitive du receveur, qui lui, reste néanmoins porteur du phénotype déficient [4, 20].

Les *maladies métaboliques hépatiques* et *l'atrésie des voies biliaires* sont les deux indications majeures de la THO chez l'enfant [4].

La *retransplantation* joue un grand rôle dans l'amélioration des résultats de la THO [15, 16]. En effet, à peu près la moitié des patients nécessitant cette thérapie sont en vie. L'indication à la retransplantation détermine en grande partie son résultat. Seulement un patient sur quatre survit la retransplantation réalisée pour non-fonctionnement primaire de la greffe hépatique tandis qu'à peu près la moitié des patients ayant subi une retransplantation pour rejet chronique ou complications chirurgicales survivent [7]. Le manque d'organes explique la mortalité et morbidité importantes de la retransplantation réalisée pour non-fonctionnement primaire du greffon hépatique et pour thrombose de l'artère hépatique. Une retransplantation tardive doit en effet souvent être faite chez les patients présentant déjà un état septique avancé.

Un tiers de patients greffés pour rejet chronique tardif du greffon décèdent de complications septiques suivant la retransplantation. Ce chiffre de mortalité reflète que cette réintervention majeure est souvent réalisée chez un patient ayant reçu une immunosuppression trop importante. Au cas d'un rejet difficilement contrôlable, une re-THO devrait être envisagée beaucoup plus rapidement afin d'éviter les effets secondaires néfastes d'une immunosuppression agressive.

L'étude à long terme de ce groupe de patients montre également que *le rejet* apparaît, de façon décroissante, jusqu'à plus de cinq ans après une greffe hépatique réussie [9]. Cette constatation doit donc inciter à une surveillance médicale et chirurgicale régulière et conséquente de ces patients. La perturbation des

tests hépatiques devrait être recherchée d'une manière adéquate, par biopsie et par cholangiographie, afin d'éviter l'évolution vers un rejet chronique irréversible.

Une immunosuppression adéquate et individualisée est responsable pour un faible taux de complications tardives extra-hépatiques [17]. La néphrotoxicité, associée à l'utilisation prolongée de cyclosporine, est minimisée en adaptant les doses à la fonction rénale et en substituant, au besoin, la cyclosporine par l'azathioprine. Seulement 3 patients ont nécessité un arrêt de la prise de cyclosporine à cause d'une insuffisance rénale. Un seul patient présente une maladie lymphoproliférative liée à l'immunosuppression. Une réduction importante, voir même l'arrêt complet de la cyclosporine a diminué l'incidence de la maladie lymphoproliférative chez les transplantés hépatiques [12].

La *qualité de survie* à long terme est excellente. Quatre-vingts pourcents des patients survivant 5 ans après la THO ont une vie sociale, et/ou professionnelle et écolière normale [9, 19].

Cette étude d'un groupe important de patients survivant plus qu'une année après la greffe hépatique démontre que les bons résultats précoces se stabilisent durant le suivi à long terme et souligne la valeur de la transplantation hépatique dans l'hépatologie actuelle. De ce fait la transplantation hépatique orthotopique mérite d'être appliquée plus fréquemment et plus tôt durant le décourt d'une maladie hépatique aiguë ou chronique avancée.

- 1 National Institute of Health: Development Conference on Liver Transplantation. *Hepatology* 4, 107 S-109 S (1984).
- 2 Bismuth H., Castaing D., Ericzon B. G., Otte J. B., Rolles K., Ringe B., Slooff B.: Hepatic transplantation in Europe. *Lancet* 295, 674-676 (1987).
- 3 Demetris A. J., Lasky S., Van Thiel D. H., Starzl T. E., Dekker A.: Pathology of hepatic transplantation. *Amer. J. Path.* 118, 151-161 (1985).
- 4 Esquivel C. O., Iwatsuki S., Gordon R. D., Marsh J. W., Koneru B., Makowka L., Tzakis A. G., Todo S., Starzl T. E.: Indications for pediatric liver transplantation. *J. Pediat.* 111, 1039-1045 (1987).
- 5 Esquivel C. O., Van Thiel D. H., Demetris A. J., Bernardos A., Iwatsuki S., Markus B., Gordon R. D., Marsh J. W., Makowka L., Tzakis A. G., Todo S., Galaver J. S., Starzl T. E.: Transplantation for primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology* 94, 1207-1216 (1988).
- 6 Fung J. J., Makowka L., Griffin M., Duquesnoy R., Tzakis A., Starzl T. E.: Successful sequential liver-kidney transplantation in patients with preformed lymphocytotoxic antibodies. *Clin. Transplant.* 1, 187-194 (1987).
- 7 Gordon R. D., Makowka L., Bronsther M. O., Lerut J., Esquivel C. O., Iwatsuki S., Starzl T. E.: Complications of liver transplantation. In: *Complications of organ transplantation*, ed. by L. H. Toledo-Peyrera, 329-354. Marcel Dekker Inc., New York 1987.
- 8 Iwatsuki S., Gordon R. D., Shaw B. W., Starzl T. E.: Role of liver transplantation in cancer therapy. *Ann. Surg.* 202, 401-407 (1985).
- 9 Iwatsuki S., Starzl T. E., Todo S., Gordon R. D., Esquivel C. O., Tzakis A. G., Makowka L., Marsh J. W., Koneru B., Stieber A., Klintmalm G., Husberg B.: Experience in 1,000 liver transplants under cyclosporine-steroid therapy: a survival report. *Transplant. Proc.* 20, 498-504 (1988).
- 10 Lerut J. P., Gordon R. D., Iwatsuki S., Starzl T. E.: Human orthotopic liver transplantation: surgical aspects in 393 consecutive grafts. *Transplant. Proc.* 20, 603-606 (1988).

- 11 Lerut J. P., Demetris A. J., Stieber A., Marsh J. W., Gordon R. D., Esquivel C. O., Iwatsuki S., Starzl T. E.: Intrahepatic bile duct stricture after human orthotopic liver transplantation. *Transplant. Int. J.* 1, 127-130 (1988).
- 12 Makowka, L., Nalesnik M., Stieber A., Tzakis A., Jaffe R., Ho M., Iwatsuki S., Demetris A. J., Griffith B. P., Breinig M. K., Starzl T. E.: Control of post-transplant lymphoproliferative disorders and Kaposi's sarcoma by modulation of immunosuppression. In: *The nature, cellular and biochemical basis and management of immunodeficiencies*, ed. by R. A. Good, 567-618. F. K. Schattauer Verlag, Stuttgart/New York 1987.
- 13 Marsh J. W., Iwatsuki S., Makowka L., Esquivel C. O., Gordon R. D., Todo S., Tzakis A., Miller C., Van Thiel D., Starzl T. E.: Orthotopic liver transplantation for primary sclerosing cholangitis. *Ann. Surg.* 207, 21-25 (1988).
- 14 Pichlmayr R.: Is there a place for liver grafting for malignancy? *Transplant. Proc.* 20, 478-482 (1988).
- 15 Shaw B. W., Gordon R. D., Iwatsuki S., Starzl T. E.: Retransplantation of the liver. *Semin. Liver Dis.* 5, 394-401 (1986).
- 16 Starzl T. E., Iwatsuki S., Esquivel C. O., Todo S., Kam I., Lynch S., Gordon R. D., Shaw B. W.: Refinements in the surgical technique of liver transplantation. *Semin. Liver Dis.* 5, 349-356 (1985).
- 17 Starzl T. E.: New approaches in the use of cyclosporine with particular reference to the liver. *Transplant. Proc.* 20, 356-360 (1988).
- 18 Stieber A., Ambrosino G., Van Thiel D., Iwatsuki S., Starzl T. E.: Orthotopic liver transplantation for fulminant and subacute hepatic failure. In: *Gastroenterology Clinics of North America*, ed. by D. H. Van Thiel, L. Makowka, 17, 157-165. W. B. Saunders, Philadelphia 1988.
- 19 Zitelli B. J., Miller J. W., Gartner J. C., Malatack J. J., Urbach A. H., Belle S. H., Williams L., Kirkpatrick B., Starzl T. E.: Changes in lifestyles after liver transplantation. *Pediatrics* 82, 173-180 (1988).
- 20 Van Thiel D. H., Gavaler J. S.: Recurrent disease in patients with liver transplantation: when does it occur and how can we be sure? *Hepatology* 7, 181-183 (1987).