



Royaume du Maroc المملكة المغربية

كلية الطب والصيدلة
+ⵔⵛⵉⵎⵉⵜ | +ⵔⵉⵛⵉⵛⵉⵜ ⵏ +ⵔⵓⵔⵓⵔⵉⵜ
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 2018

Thèse N° 204/18

PRISE EN CHARGE PERIOPERATOIRE DE LA TRANSPLANTATION HEPATIQUE (À propos de 2 cas)

THÈSE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 26/10/2018

PAR

Mlle. Lina LAHLOU

Née le 02 Octobre 1992 à Fès

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

MOTS-CLÉS :

Transplantation - Foie - Enfant - Anesthésie - Réanimation

JURY

- | | |
|--|------------|
| M. BOUABDALLAH YOUSSEF..... | PRÉSIDENT |
| Professeur de chirurgie Pédiatrique viscérale | |
| M. HARANDOU MUSTAPHA | RAPPORTEUR |
| Professeur d'Anesthésie-réanimation | |
| M. MAZAZ KHALID..... | } JUGES |
| Professeur de Chirurgie viscérale | |
| Mme. LAKHDAR IDRISSE MOUNIA..... | |
| Professeur agrégé de Pédiatrie | |
| Mme. BOUBBOU MERYEM | |
| Professeur agrégé de Radiologie | |
| M. BERDAI MOHAMED ADNANE..... | |
| Professeur agrégé d'Anesthésie-réanimation | |
| Mme. YAHYAOUI GHITA | |
| Professeur agrégé de Microbiologie - vérologie | |

SOMMAIRE

| | |
|--|-----------|
| INTRODUCTION | 9 |
| RAPPELS | 12 |
| I. Anatomie du foie : | 13 |
| 1. Morphologie externe : | 13 |
| 2. Morphologie interne et segmentation : | 16 |
| 3. Fixité et Ligaments : | 18 |
| 4. Rapports : | 18 |
| 5. Vascularisation : | 18 |
| 6. Anatomie des voies biliaires | 19 |
| 7. Apport de l'anatomie en chirurgie hépatique : | 22 |
| II. Physiologie : | 24 |
| 1. Débit sanguin hépatique : | 24 |
| 2. Fonctions métaboliques du foie : | 26 |
| 3. Fonction endocrinienne du foie : | 28 |
| 4. Fonctions hématologiques et immunologiques : | 28 |
| 5. Sécrétion biliaire : | 29 |
| 6. Biotransformation des médicaments : | 29 |
| 7. Autres fonctions hépatiques : | 32 |
| III. Physiopathologie de l'insuffisance hepatocellulaire..... | 33 |
| 1. Anomalies de l'hémostase, de la coagulation et de la fibrinolyse : | 33 |
| 2. Modifications hémodynamiques : | 34 |
| 3. Fonction ventilatoire : | 37 |
| 4. Dysfonction neurovégétative : | 40 |
| 5. Insuffisance hépatique aigue : | 41 |
| IV. Immunologie : histocompatibilité et transplantation d'organes solides | 43 |
| 1. Histocompatibilité : | 43 |
| 2. Immunologie et transplantation d'organe : | 44 |
| OBSERVATIONS | 46 |
| I. 1^{er} cas : Transplantation hépatique à partir d'un donneur cadavérique : | |
| Receveur : | 47 |
| 1. Etape préopératoire : | 47 |
| 2. Etape peropératoire : | 50 |
| 3. Etape postopératoire – séjour en réanimation : | 52 |
| II. 1^{er} cas : Transplantation hépatique à partir d'un donneur cadavérique : Le | |
| donneur : | 59 |
| III. 2^{ème} cas : Transplantation hépatique à partir d'un donneur vivant : Le | |
| receveur : | 63 |

| | | |
|-------------------|---|------------|
| 1. | Antécédents et histoire clinique du patient | 63 |
| 2. | Prise en charge préopératoire : | 64 |
| 3. | Prise en charge anesthésique peropératoire (annexe 1) : | 68 |
| 4. | Prise en charge chirurgicale peropératoire : | 73 |
| 5. | A l'admission au service | 73 |
| 6. | Suivi après son hospitalisation : | 85 |
| IV. | 2ème cas : Transplantation hépatique à partir d'un donneur vivant : Le donneur : | 87 |
| 1. | Examen pré-anesthésique de la patiente : | 87 |
| 2. | Prise en charge anesthésique peropératoire : | 89 |
| 3. | A l'admission au service : | 91 |
| DISCUSSION | | 93 |
| I. | Histoire de la greffe hépatique : | 94 |
| 1. | Dans le monde : | 94 |
| 2. | Au Maroc : | 96 |
| II. | Indications et Contre-indications de la transplantation hépatique | 97 |
| 1. | Indications de la transplantation hépatique : | 97 |
| 2. | Contre-indications de la transplantation hépatique : | 101 |
| III. | Les donneurs : | 102 |
| 1. | Donneur cadavérique ou Donneur en état de mort encéphalique : | 102 |
| 2. | Donneur vivant : | 116 |
| 3. | Bilan des donneurs : | 121 |
| IV. | Les receveurs : | 122 |
| 1. | Sélection des candidats | 122 |
| 2. | Évaluation du risque périopératoire : | 122 |
| 3. | Bilan du receveur avant transplantation hépatique | 125 |
| V. | Prise en charge anesthésique peropératoire : | 127 |
| 1. | Pharmacologie des agents anesthésiques et insuffisance hépatocellulaire : 127 | |
| 2. | Anesthésie pour transplantation hépatique : | 130 |
| 3. | Stratégie transfusionnelle et stratégie d'épargne sanguine : | 141 |
| 4. | Remplissage périopératoire : | 143 |
| 5. | Prise en charge postopératoire simple : | 145 |
| VI. | Temps opératoires et technique chirurgicale : | 146 |
| 1. | Technique chirurgicale « classique » : | 147 |
| 2. | Technique avec préservation de la VCI du receveur : | 150 |

| | | |
|----------------------------|--|------------|
| 3. | Clampage cave et shunt veino-veineux :..... | 153 |
| 4. | Dérivation porto-cave temporaire :..... | 156 |
| VII. | Prise en charge post-opératoire : | 157 |
| 1. | Séjour en réanimation :..... | 157 |
| 2. | La période intermédiaire :..... | 158 |
| 3. | La surveillance à moyen et à long terme | 158 |
| VIII. | Immunosuppression après transplantation hépatique..... | 159 |
| 1. | Protocole standard d'immunosuppression après transplantation hépatique :..... | 159 |
| 2. | Limites de l'immunosuppression actuelle :..... | 162 |
| IX. | Les complications de la transplantation hépatique :..... | 163 |
| 1. | Rejet du greffon:..... | 163 |
| 2. | Complications chirurgicales :..... | 165 |
| 3. | Complications non chirurgicales :..... | 168 |
| 4. | Infections : | 170 |
| 5. | Suivi spécifique en fonction de la nature de l'hépatopathie : | 172 |
| X. | Qualité de vie à long terme après transplantation hépatique :..... | 175 |
| 1. | Qualité de vie des patients :..... | 175 |
| 2. | Qualité de vie des parents et de la famille :..... | 176 |
| XI. | Aspects éthiques et coût de la transplantation | 178 |
| 1. | Aspects religieux :..... | 178 |
| 2. | Aspects juridiques :..... | 180 |
| 3. | Le cout : exemple français. | 183 |
| CONCLUSION | | 185 |
| ANNEXES | | 188 |
| RESUME | | 201 |
| BIBLIOGRAPHIE | | 207 |

ABREVIATIONS

AGL : Acides gras libres

ALAT : Alanine aminotransférase

ASAT : Aspartate aminotransférase

AH : Artère hépatique

BGN : Bactéries gram négatif

BL : Bilirubine libre

BLSE : Beta-lactamases a spectre élargi

BT : Bilirubine totale

CG : Culot globulaire

CMV : Cytomégalovirus

CP : Culot plaquettaire

CRP : Protéine C réactive

DSH : Débit sanguine hépatique

EBV : Epstein-barr virus

ECBU : Etude cyto bactériologique des urines

ECG : Electrocardiogramme

EEG : Electro-encéphalogramme

ETT : Echographie transthoracique

ETO : Echographie transoesophagienne

FC : Fréquence cardiaque

FiO₂ : Fraction inspirée d'oxygène

FOGD : Fibroscopie oeso-gastro-duodénale

FR : Fréquence respiratoire

GB : Globules blancs

GCS : Score de Glasgow

GDS : Gaz du sang

GGT : Gamma-Glutamyl Transférase

GR : Globules rouges

HTAP : Hypertension artérielle pulmonaire

HPP : Hypertension porto-pulmonaire

HSPG : Hépto-splénomégalie

IgG : Immunoglobuline type G

IgM : Immunoglobuline type M

IMC : Indice de masse corporelle

INR : International normalized ratio (rapport normalisé international)

IRM : Imagerie par résonance magnétique

IV : Intraveineuse

IVL : Intra-veineuse lente

KT : Cathéter

ME : Mort encéphalique

NFS : Numération formule sanguine

NO : Monoxyde d'azote

PA : Pression artérielle

PAM : Pression artérielle moyenne

PaCO₂ : Pression artérielle partielle en CO₂

PAL : Phosphatases alcalines

PaO₂ : Pression artérielle partielle en oxygène

PAP : Pression artérielle pulmonaire

PCA : Patient controlled analgesia

PDC : Produit de contraste

PDF : Produit de dégradation de la fibrine

PEP : Pression expiratoire positive

PFC : Plasma frais congelé

PNN : Polynucléaires neutrophiles

PSL : Produits sanguins labiles

PVC : Pression veineuse centrale

QV : Qualité de vie

RA : Réserves alcalines

SAP : Seringue auto-pousseuse

SDRA : Syndrome de détresse respiratoire aigu

SG : Sérum glucosé

SHP : Syndrome hépto-pulmonaire

SHR : Syndrome hépto-rénal

SpO₂ : Saturation pulsée en oxygène

SS : Sérum salé

TA : Tension artérielle

TCA : Temps de céphaline activée

TDM : Tomodensitométrie

TEG : Thromboélastogramme

TH : Transplantation hépatique

THDV : Transplantation hépatique à donneur vivant

THDC : Transplantation hépatique à donneur cadavérique

TP : Taux de protrombine

VBIH : Voies biliaires intra-hépatiques

VBP : Voie biliaire principale

VC : Ventilation contrôlée

VCI : Veine cave inférieure

VIH : Virus de l'immunodéficience humaine

VNI : Ventilation non invasive

VO : Voie orale

VSH : Veines sus-hépatiques

VVC : Voie veineuse périphérique

VVP : Voie veineuse centrale

INTRODUCTION

- La transplantation hépatique (TH) a fait des progrès remarquables au cours des 50 années qui se sont écoulées depuis la première TH humaine, et en particulier au cours des 30 dernières années depuis que l'introduction de la cyclosporine a rendu possible la survie à long terme après TH.
- A ce jour, les greffes hépatiques sont, après les greffes de rein, les transplantations réalisées le plus couramment. Environ 6 000 greffes de foie sont effectuées aux États-Unis chaque année, et la survie du greffon et du patient est excellente. En 2010, en France, 1092 patients ont pu recevoir une greffe de foie, soit 46% des 2385 candidats à la transplantation.
- Ce progrès n'est pas seulement dû aux progrès de l'immunosuppression, aux techniques chirurgicales ou à la préservation des organes, mais surtout à l'amélioration des techniques anesthésiques qui ont permis le développement de techniques chirurgicales telles que la ponction croisée cave ou la transplantation partielle du foie.
- En effet, au cours des 20 dernières années, des progrès considérables ont été réalisés dans la recherche clinique sur l'anesthésie pour TH, ceci visant à réduire les transfusions sanguines, à améliorer la préservation des organes et les résultats globaux.
- La prise en charge postopératoire est désormais fréquemment confiée à des anesthésiologistes et des réanimateurs spécialisés dans les soins intensifs hépatiques, reflétant ainsi les connaissances croissantes dans ce domaine.

- Malgré les progrès des techniques de transplantation (foie partagé, transplantation à donneur vivant...), la pénurie de greffons hépatiques persiste : le nombre de greffons disponibles reste insuffisant pour couvrir les besoins des patients en attente de transplantation.
- Ce travail aura pour but de relater l'expérience du service d'anesthésie-réanimation du CHU Hassan II de Fès à travers 2 cas de TH, l'un à partir d'un donneur cadavérique et l'autre à partir d'un donneur vivant. Il permettra de souligner l'intérêt d'une prise en charge multidisciplinaire (anesthésistes, réanimateurs, chirurgiens, pédiatres, radiologues, biologistes...), mais également la participation essentielle du personnel paramédical (infirmiers, aides-soignants, kinésithérapeutes) et de l'ensemble des personnels du service (brancardiers, femmes de ménages...).

RAPPELS

I. Anatomie du foie :

1. Morphologie externe :

- Le foie est de couleur rouge-brun, homogène. Sa surface, recouverte en grande partie de péritoine et d'une capsule fibreuse, est lisse. Il est de consistance ferme, discrètement élastique et pèse environ 2 % du poids corporel (en moyenne 1,5 kg).
- Il est situé dans l'étage sus-mésocolique, dans l'hypochondre droit et une partie de l'épigastre, sous la coupole diaphragmatique droite et une partie de la gauche.
- On décrit trois bords (dont le bord antérieur ventral, fin et parfois palpable sous le rebord costal), et trois faces (diaphragmatique, viscérale dorsale, viscérale caudale) (figure 1 et figure 2) :
 - la face diaphragmatique, convexe (le dôme), lisse, épousant la forme du diaphragme, est divisée par l'insertion du ligament falciforme ;
 - la face viscérale (figure 3) (est divisée en une partie antérieure dite caudale et une partie postérieure dite dorsale :
 - ✓ la face viscérale caudale est irrégulière et marquée par trois sillons :
 - le sillon gauche, constitué par la fissure du ligament rond en avant du hile hépatique et par le ligament veineux en arrière,
 - le sillon droit, constitué par le lit vésiculaire qui unit le bord antérieur du foie au hile hépatique,
 - le sillon transverse, constitué par le hile qui unit les sillons droit et gauche.

On définit ainsi le lobe gauche en dedans du sillon gauche, le lobe droit en dehors du sillon droit et entre ces deux sillons le lobe carré en avant du sillon transverse et le lobe caudé en arrière.

- ✓ la face viscérale dorsale est verticale, marquée latéralement par un sillon vertical large entourant parfois complètement la veine cave inférieure et en dedans par le sillon du ligament veineux (sillon d'Arantius). Les deux sillons délimitent le lobe caudé (lobe de Spiegel). Une grande partie de cette face est dépourvue de péritoine entre les lignes de réflexion péritonéales formant ainsi le ligament coronaire.
- Ainsi, on décrit extérieurement deux lobes principaux, délimités par l'insertion du ligament rond et du ligament falciforme, le sillon gauche et le sillon du ligament veineux : le lobe droit (environ 75 % du volume) et le lobe gauche (environ 25 % du volume). Sur la face viscérale caudale, on décrit le lobe carré entre hile, fissure ombilicale et fosse vésiculaire, et lobe caudé entre hile et sillon du ligament veineux

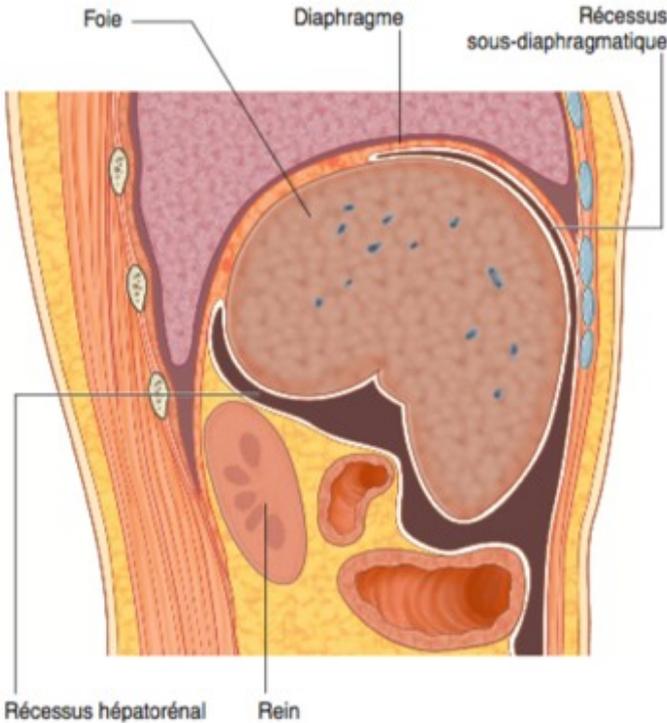


Figure 1 : Faces du foie et récessus associés au foie

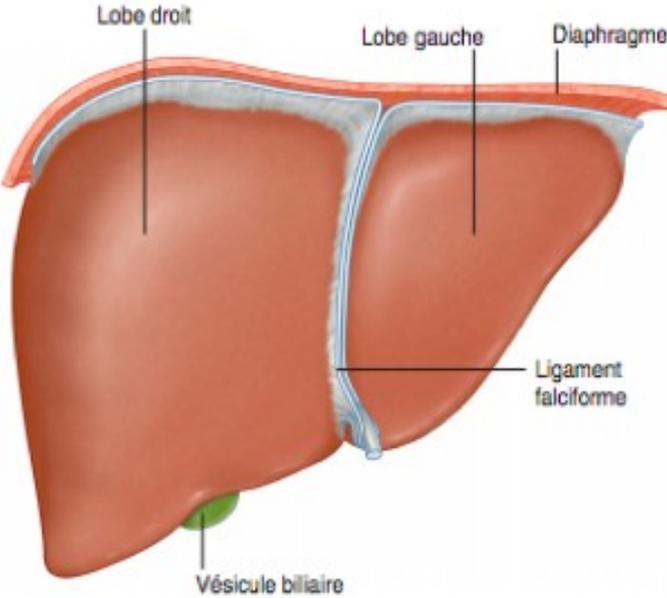


Figure 2 : Face diaphragmatique du foie

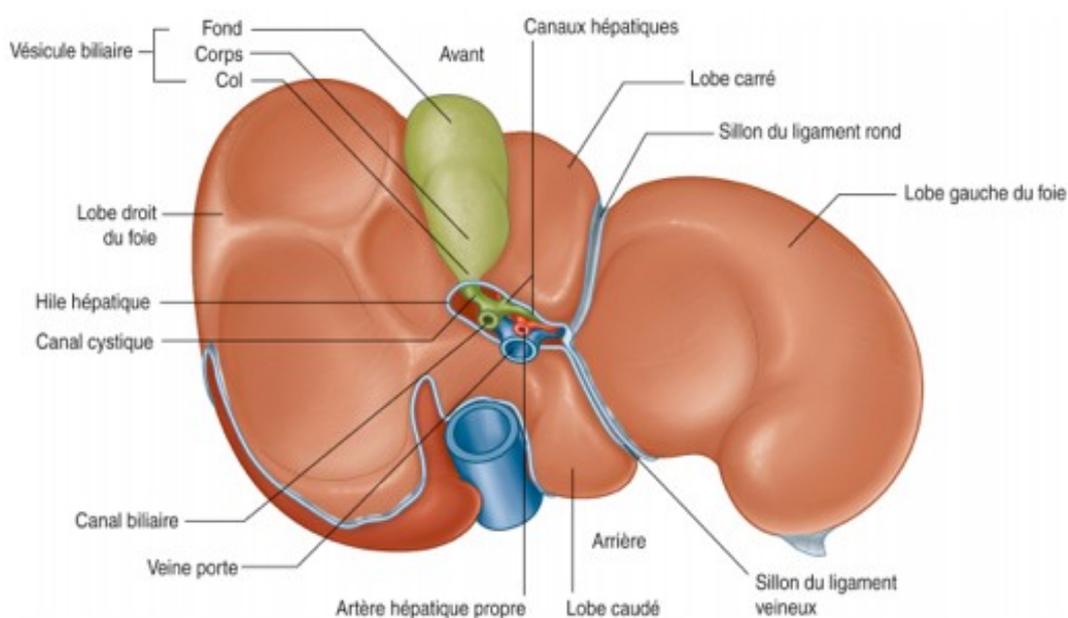


Figure 3 : Faces viscérales du foie

2. Morphologie interne et segmentation :

- Claude Couinaud, chirurgien et anatomiste français, a décrit la segmentation du foie, fondée sur la distribution intrahépatique de la veine porte sur laquelle sont calquées les distributions artérielles et biliaires (figure 4). Cette segmentation est déterminée par des plans virtuels.
- On distingue ainsi un foie droit et un foie gauche, séparés par le plan scissural principal (virtuel) et correspondant aux deux branches de bifurcation de la veine porte.
- À droite, la branche droite, courte, se divise en une branche antérieure (ou paramédiane, secteur antérieur) et une branche postérieure (ou latérale, secteur postérieur), chacune d'entre elles se divisant en une branche inférieure et une branche supérieure définissant ainsi les quatre segments droits : V, VIII, VI et VII.

- À gauche, la branche porte gauche, longue, se divise en une branche latérale (segment II) et une branche paramédiane (segments III et IV, séparés par la scissure ombilicale, la face inférieure du segment IV correspondant au lobe carré).
- Le secteur dorsal, correspondant au segment I ou lobe caudé (de Spiegel) dépend de petites branches portes venant de la face dorsale de la bifurcation portale.

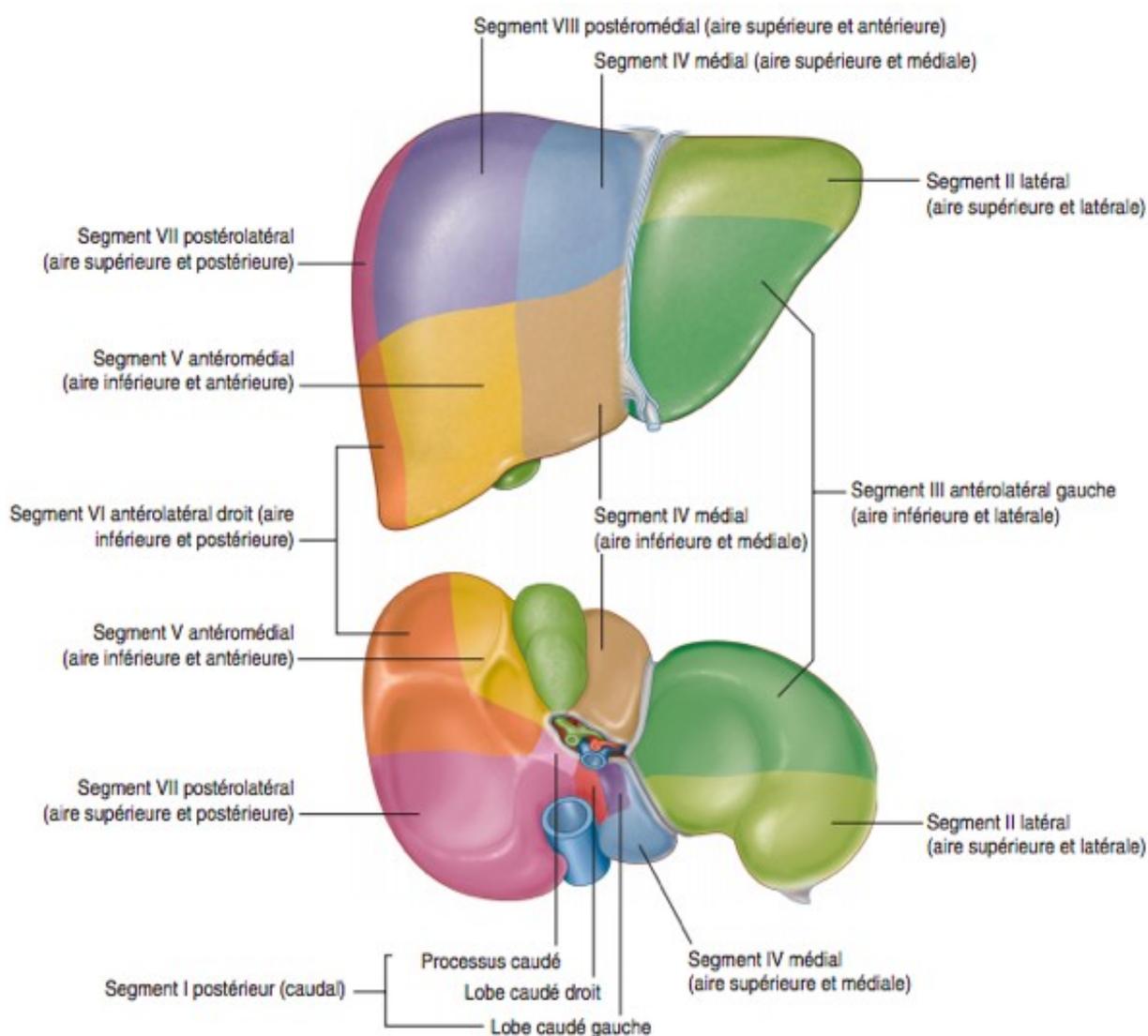


Figure 4 : Segmentation du foie selon Couinaud

3. Fixité et Ligaments :

- Le foie est fixé au diaphragme et à la paroi postérieure par le ligament coronaire, large, centré sur l'orifice cave du diaphragme et s'étendant latéralement vers les ligaments triangulaires droit et gauche plus fins.
- Le foie est étroitement fixé à la veine cave inférieure par son adventice et les veines hépatiques.
- Le petit omentum s'insère dans le sillon du ligament veineux.
- Les récessus (étymologiquement « petites cavités ») sont des prolongements de la grande cavité péritonéale déterminés par les lignes de réflexion du péritoine pariétal sur le péritoine viscéral au niveau de l'insertion des différents ligaments du foie (figure 1).

4. Rapports :

- La face viscérale caudale du foie répond : à droite au rein droit, au genu superius, et à l'angle colique droit ; à gauche, à l'estomac, et parfois au pôle supérieur de la rate.
- La face viscérale postérieure répond à la portion rétrohépatique de la veine cave inférieure, aux insertions postérieures et au pilier droit du diaphragme, et à l'œsophage.

5. Vascularisation :

- Le foie a deux pédicules vasculaires : un pédicule inférieur afférent ou pédicule hépatique et un pédicule supérieur efférent veineux.
- Le pédicule inférieur afférent, ou pédicule hépatique, est particulier par sa double vascularisation, artérielle (artère hépatique propre), se divisant en artères hépatiques droite et gauche) et veineuse (veine porte). Les artères

hépatiques et la veine porte pénètrent dans le foie par le hile, veine porte en arrière, artères hépatiques en avant et à gauche. Le débit sanguin hépatique (DSH) est de l'ordre de 1,5 litre par minute. La veine porte assure 70 à 80 % du débit sanguin hépatique et apporte du sang provenant de la totalité du tube digestif sous-diaphragmatique, du pancréas et de la rate. Les artères hépatiques apportent un sang oxygéné représentant 20 à 30 % du débit total et assurent la vascularisation exclusive des voies biliaires.

- Le pédicule supérieur efférent veineux est constitué par les trois veines hépatiques (anciennement appelées : veines sus-hépatiques) principales : gauche, moyenne et droite qui se jettent dans la veine cave inférieure au niveau du bord postérosupérieur du foie. Une partie du sang veineux hépatique se jette directement dans la veine cave inférieure rétrohépatique par des veines hépatiques accessoires issues des segments hépatiques adjacents.
- Les lymphonoeuds du foie sont situés sur les deux faces du pédicule inférieur afférent.

6. Anatomie des voies biliaires

6.1. Morphologie :

- Les voies biliaires sont des conduits revêtus d'un épithélium prismatique simple et munis, au niveau des grosses voies biliaires, notamment de la vésicule, d'une musculature.
- On distingue les voies biliaires intrahépatiques et extrahépatiques. Les voies biliaires extrahépatiques sont recouvertes de péritoine.

6.2. Les voies biliaires intra-hépatiques :

- Les canalicules biliaires, formés entre le pôle canaliculaire des hépatocytes, se réunissent en cholangioles qui sont collectés au niveau des espaces portes par des conduits ou canaux interlobulaires. Ceux-ci vont former un arbre biliaire intrahépatique, calqué sur la segmentation portale, composé de conduits segmentaires, sectoriels puis hépatiques droit et gauche, et inclus dans une gaine fibreuse qui prend le nom de plaque hilare au niveau du hile.

6.3. Les voies biliaires extrahépatiques :

- La convergence biliaire supérieure entre les conduits (ancienne nomenclature : canaux) hépatiques droit et gauche se fait dans le hile juste sous la plaque hilare et donne naissance à la voie biliaire principale composée du conduit hépatique commun (longueur 3-4 cm, calibre 5-6 mm) qui se poursuit au niveau de la convergence biliaire inférieure par le conduit cholédoque (longueur 5 cm, calibre 4-5 mm), lequel se termine dans l'ampoule biliopancréatique de Vater.
- La vésicule biliaire et le conduit cystique constituent la voie biliaire accessoire. La vésicule mesure 8 à 10 cm de long et 3 à 4 cm de diamètre. Elle est pleine à jeun et se vide en périodes perprandiale et postprandiale. La vésicule comporte un fond, un corps et un col en forme de siphon, qui se poursuit par le conduit cystique. Celui-ci, muni de valvules, a un calibre d'1 ou 2mm. Avec le conduit hépatique, il constitue la convergence biliaire inférieure, origine du conduit cholédoque (figure 5).

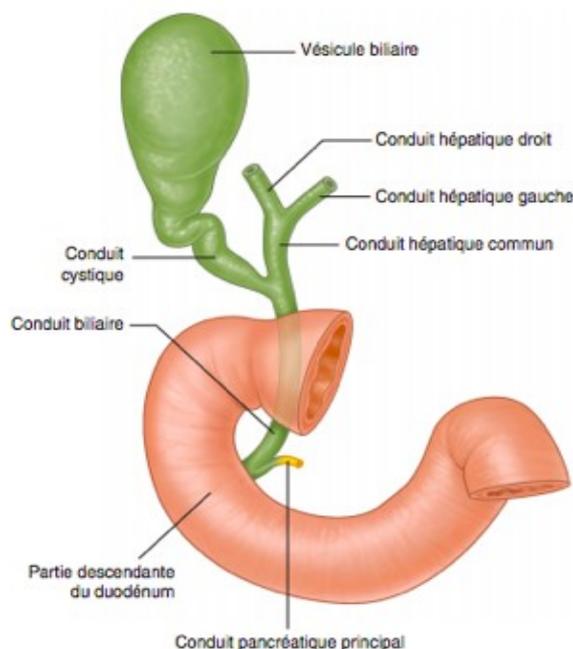


Figure 5 : Voies biliaires extrahépatiques

6.4. Rapports :

- La voie biliaire principale descend dans la pars vasculosa du petit omentum, sur la face antérieure droite de la bifurcation, puis de la veine porte, en décrivant une courbe à concavité droite. Elle s'éloigne de la veine porte vers la droite, délimitant avec elle le triangle inter-porto-cholédocien. Elle se place en arrière de la première partie du duodénum puis de la tête du pancréas qu'elle pénètre après y avoir marqué une gouttière. Elle s'abouche dans la paroi médiale de la deuxième portion du duodénum au niveau de la papille majeure, par l'intermédiaire de l'ampoule biliopancréatique, par un orifice commun avec le conduit pancréatique.
- La convergence supérieure est au-dessus de la bifurcation de l'artère hépatique propre, dont la branche droite est le plus souvent en arrière de

la voie biliaire. Vers le bas, la voie biliaire est parallèle et à droite de l'artère hépatique puis s'en éloigne.

- La vésicule biliaire est fixée à la face inférieure du foie au niveau de la fosse cystique (face dépourvue de péritoine). Elle est en rapport en dedans avec la voie biliaire principale et en bas avec l'angle colique droit et le genu superius.

6.5. Vascularisation :

- La vascularisation des voies biliaires dépend exclusivement de la ou des artères hépatiques. Des collatéralités artérielles de suppléance peuvent se développer en cas d'obstruction de l'artère hépatique : depuis l'artère controlatérale par la plaque hilaire, par les ligaments coronaire et triangulaire (à partir des artères phréniques).
- Le drainage veineux se fait dans le système porte. Les lymphonoeuds sont communs avec ceux du foie.
- L'artère cystique naît de l'artère hépatique propre ou de sa branche droite. On décrit un lymphonoeud du col de la vésicule.

7. Apport de l'anatomie en chirurgie hépatique :

- La connaissance de l'anatomie du foie et des voies biliaires intra-hépatiques permet une chirurgie plus sûre, moins hémorragique, avec de meilleurs résultats à long terme. Ainsi, la connaissance de la segmentation hépatique permet lors de la transection d'emprunter des plans avasculaires, de réaliser une exérèse dont le volume et la topographie sont adaptés à la topographie des lésions et de préserver les éléments vasculo-biliaires des territoires devant rester fonctionnels.

- On entend par résection hépatique réglée, l'exérèse complète du parenchyme situé en aval d'un pédicule glissonnien déterminé, sans lésion vasculaire ou biliaire des territoires parenchymateux avoisinants, les plans de section parenchymateuse empruntant des scissures anatomiquement définies. Le caractère réglé d'une résection permet une diminution du risque hémorragique et du risque de complications liées à la tranche de section (hémorragie secondaire, nécrose, fistule biliaire, abcès). Une exérèse réglée peut consister en une sous-segmentectomie, une segmentectomie, une sectoriectomie, une hépatectomie (résection du foie droit ou du foie gauche avec une tranche de section empruntant alors la scissure portale principale), voire une hépatectomie élargie (hépatectomie droite élargie au segment IV, hépatectomie gauche élargie au secteur antérieur du foie droit).
- Une résection non réglée (ou atypique) laisse en place du parenchyme hépatique partiellement dévascularisé ou dépourvu de drainage biliaire. Pour cette raison, une résection atypique est le plus souvent de petite taille et consiste alors en une résection grossièrement cunéiforme à base périphérique (« wedge-resection »).
- Au plan de l'étendue de l'exérèse, on distingue les exérèses mineures enlevant moins de trois segments des exérèses majeures enlevant trois segments ou plus.

II. Physiologie :

1. Débit sanguin hépatique :

- Le débit sanguin hépatique (DSH), résultant du débit de la veine porte (70% du DSH) et de l'artère hépatique (30% du DSH), représente 25% du débit cardiaque. Au repos, le débit sanguin hépatique total est de 1200 à 1500ml/min (100ml/min/100g). Les hépatocytes reçoivent donc à la fois du sang artériel et du sang veineux. Le drainage veineux hépatique se fait vers la veine cave inférieure.
- Cette distribution anatomique permet au foie de métaboliser, détoxifier ou encore stocker l'ensemble des substances provenant du système digestif avant leur retour au cœur droit puis dans la grande circulation

1.1. Facteurs intrinsèques de régulation du DSH :

Les facteurs de la régulation intrinsèque du DSH sont au nombre de trois :

- L'autorégulation d'origine vasculaire : il s'agit d'une régulation myogénique. Son but est de modifier le calibre de l'artère hépatique afin de maintenir un débit constant malgré les modifications de la pression artérielle [1]. Cette autorégulation existe dans un foie métaboliquement actif (au cours de la digestion) et est absente dans un foie non stimulé (à jeun), elle ne joue donc pas de rôle lors de la chirurgie (sujet à jeun). Le système porte ne semble pas posséder d'autorégulation.
- Régulation d'origine métabolique : elle permet de modifier le DSH lors d'une hypoxie, d'une hypercapnie ou d'une alcalose. L'hyperosmolarité postprandiale augmente à la fois le débit artériel hépatique et portal [2].

- Régulation réciproque artère hépatique/veine porte : La diminution du débit sanguin portal entraîne l'augmentation du débit artériel hépatique par baisse des résistances vasculaires artérielles. Cette relation réciproque entre l'artère hépatique et la veine porte tend à maintenir constants l'apport en oxygène hépatique et le débit sanguin hépatique total.

1.2. Facteurs extrinsèques de la régulation du DSH :

- La régulation extrinsèque du DSH passe par le système nerveux autonome, sympathique et parasympathique, et par des facteurs humoraux. La stimulation distale du système nerveux sympathique réduit de façon brutale le débit et le volume sanguins hépatiques.
- Des substances vasoactives d'origine endogène, comme l'adrénaline, l'angiotensine II, la vasopressine ou encore le glucagon, participent également à la régulation extrinsèque du débit sanguin hépatique. L'adrénaline et l'angiotensine II entraînent une vasoconstriction tandis que le glucagon et la vasopressine entraînent une vasodilatation artérielle hépatique et veineuse porte.

Conséquences de l'anesthésie et de la chirurgie sur le DSH :

Les agents et les techniques anesthésiques peuvent modifier notablement le DSH :

- les halogénés, les hypnotiques intraveineux (sauf kétamine), la ventilation contrôlée, la pression positive expiratoire l'abaissent fortement ;
- les morphiniques, les anesthésiques locaux, l'hypoxie l'augmentent ou le maintiennent ;
- les curares et les variations de PaCO₂ sont sans effet.

La chirurgie abdominale avec laparotomie réduit fortement le DSH.

2. Fonctions métaboliques du foie :

2.1. Foie et synthèse protéique :

- Le foie synthétise une grande partie des protéines de l'organisme, en particulier l'albumine, les facteurs de coagulation et les protéines de l'inflammation.
- L'albumine représente 10 à 15 % de la synthèse protéique hépatique. L'albumine fixe de nombreuses substances et assure leur transport, toute variation de celle-ci entraînera une modification inverse de la fraction libre des différentes substances et donc, une modification de leur activité ou de leur toxicité.
- Le foie synthétise par ailleurs la plupart des facteurs de la coagulation. Ces facteurs sont vitamine K dépendants (II, VII, IX, X) ou vitamine K indépendants (V, XI, XII, XIII et le fibrinogène). La demi-vie courte des facteurs de coagulation a pour conséquence leur diminution dès la phase précoce d'une insuffisance hépatocellulaire aiguë [3].
- Enfin, le foie est un carrefour métabolique essentiel aboutissant à la synthèse de glutamine et d'ions ammonium. Ces ions ammonium sont transformés en urée. Le foie joue ainsi un rôle fondamental dans le maintien de l'équilibre acidobasique.

2.2. Métabolisme hépatique et hydrate de carbone :

- Le foie joue un rôle déterminant dans la régulation de la glycémie. Il est producteur ou consommateur de glucose, en fonction des entrées et des sorties en substrats glucidiques au niveau hépatique.
- Il répond à la déplétion en hydrates de carbone par l'augmentation de production de glucose à partir des réserves endogènes. Le glycogène

hépatique est dégradé en glucose et permet l'augmentation de la production hépatique de glucose. Les réserves en glycogène sont faibles et le relais est rapidement pris par la néoglucogenèse. Les catécholamines et le glucagon stimule la néoglucogenèse tandis que l'insuline antagonise leur action.

2.3. Métabolisme hépatique des lipides :

- Les lipides accèdent au foie par la lymphe et le sang sous forme de chylomicrons, puis, grâce à une réaction en chaîne, sont dégradés en acétylcoenzyme A. L'acétyl-CoA est une molécule-clé dans de nombreux métabolismes tels que le cycle des acides tricarboxyliques, la synthèse de phospholipides, du cholestérol et des lipoprotéines. Elle est soumise à l'influence hormonale du glucagon (oxydation des AGL) et de l'insuline (action anti-lipolytique). L'acétyl-CoA sera lui-même dégradé dans la mitochondrie en dioxyde de carbone, en eau et en corps cétoniques.
- D'autre part, le glucose en excès, après saturation des réserves en glycogène ainsi que d'autres voies métaboliques, est finalement converti par le foie en acides gras libres (AGL).

Effet du stress chirurgical sur les grands métabolismes hépatiques :

L'hyperglycémie est :

- constante lors d'un stress chirurgical
- proportionnelle à l'intensité de l'agression ;
- les catécholamines jouent un rôle fondamental dans l'initiation de l'hyperglycémie ;
- le relais est pris par le cortisol ;
- ces hormones agissent de façon synergique.

Les lipides représentent une source majeure d'énergie lors d'un stress.

La concentration en corps cétoniques reste basse en raison de l'hyperinsulinisme

3. Fonction endocrinienne du foie :

- Le foie intervient dans la régulation du métabolisme de nombreuses hormones [4]. À ce titre, la moitié de l'insuline sécrétée par le pancréas est dégradée par le foie au premier passage. La thyroxine est activement captée par le foie pour être transformée en tri-iodothyronine, soit inactivée. Le foie synthétise aussi les protéines de transport plasmatique des hormones thyroïdiennes.
- L'aldostérone, les œstrogènes, les androgènes et l'ADH sont tous inactivés par le foie.
- Ainsi toute perturbation du fonctionnement hépatique peut entraîner des désordres endocriniens.

4. Fonctions hématologiques et immunologiques :

- Le foie est responsable d'une grande partie de l'activité érythropoïétique entre la neuvième et la vingt-quatrième semaine de gestation et continu à être un site important d'hématopoïèse jusqu'au deuxième mois de la vie [4]. Par ailleurs, l'hème est synthétisée préférentiellement dans la moelle osseuse et le foie à partir du métabolisme porphyrique.
- Le foie est le plus volumineux organe du système réticuloendothélial dans la mesure où 10 % de son poids correspond aux cellules de Küpffer. Du fait de sa capacité phagocytaire, la finalité de ce système pourrait être de jouer le rôle de filtre entre la circulation gastro-intestinale et la circulation générale.

5. Sécrétion biliaire :

- Environ 300mg de bilirubine sont synthétisés chaque jour, provenant en grande partie de la destruction des globules rouges, et transportés jusqu'au foie fixée à l'albumine [4, 5]. Dans les cellules hépatiques, la bilirubine est conjuguée à l'acide glucuronique. Contrairement à la forme libre, la forme conjuguée n'est pas toxique et le pigment est rapidement excrété par le foie dans la bile puis dans le tube digestif. Une augmentation de la bilirubine conjuguée dans le plasma reflète *a priori* un défaut de sécrétion hépatique.
- La bile permet d'éliminer à partir du foie beaucoup de substances endogènes ou exogènes, tout en ayant un rôle important comme liquide digestif. La bile est secondairement modifiée dans les voies biliaires intrahépatiques et au niveau vésiculaire. De cette manière, les constituants de la bile tels que les sels biliaires, le cholestérol et les phospholipides se trouvent à forte concentration dans la bile vésiculaire.

6. Biotransformation des médicaments :

La biotransformation hépatique des médicaments fait intervenir plusieurs éléments : la clairance, le débit et l'activité enzymatique hépatiques, la sécrétion biliaire et le cycle entérohépatique.

6.1. Clairance hépatique :

- La clairance hépatique correspond au volume de sang hépatique totalement débarrassé d'un médicament par unité de temps. La clairance hépatique totale est la somme de deux processus, l'activité métabolique

hépatique induisant une clairance métabolique et la sécrétion de bile conduisant à une clairance biliaire [5].

- La clairance hépatique est sous la dépendance de deux facteurs fondamentaux qui sont : la clairance intrinsèque et le débit sanguin hépatique.

6.2. Débit sanguin hépatique :

- Différentes méthodes de mesure du débit sanguin hépatique peuvent être utilisées. Les bagues électromagnétiques permettent de mesurer séparément les débits sanguins artériel hépatique et veineux porte. C'est la technique la plus précise. Elle nécessite une implantation invasive de capteurs.
- Les autres méthodes sont fondées sur la clairance hépatique d'une substance circulante, la perfusion continue de vert d'indocyanine reste la méthode de référence.

6.3. Activité enzymatique hépatique :

- Le but de la biotransformation hépatique des xénobiotiques en général et des médicaments en particulier est de transformer des substances hydrophobes (molécules apolaires) en substances hydrophiles (molécules polaires) et permettre ainsi leur élimination urinaire ou biliaire. Pour ce faire, vont intervenir des réactions d'oxydoréduction et d'hydrolyse (réactions de phase I) et des réactions de conjugaison (réactions de phase II) [5, 6].
- Réaction de la phase I: Le principal système enzymatique est le cytochrome P450. Il permet le bon déroulement de réactions d'oxydation, de réduction et/ou d'hydrolyse qui visent à ajouter ou exposer un

groupement hydroxyle (OH) sur la molécule concernée. Il existe plus de 30 isoenzymes CYP450, chaque isoenzyme a une spécificité et une affinité particulière vis-à-vis de tel ou tel substrat. Par exemple, le cytochrome P4502E1 est spécifique des halogénés, du paracétamol et de l'éthanol [7, 8].

- Réaction de la phase II : Les réactions de phase II représentent l'étape métabolique finale d'une substance étrangère qui se conjugue (au niveau du ou des groupements hydroxyles libres des dérivés de phase I) avec un métabolite soluble dans l'eau. Ce sont des réactions de glucurono et de sulfoconjugaison, d'acétylation ou de conjugaison au glutathion.

6.4. Sécrétion biliaire et cycle entérohépatique :

- La sécrétion biliaire des médicaments dépend de leurs caractéristiques physicochimiques. Le cycle entérohépatique des médicaments intervient aussi dans leur biodisponibilité.
- La bile se déversant dans le duodénum, les médicaments excrétés se retrouvent dans la lumière intestinale. Ils peuvent être à nouveau réabsorbés soit directement soit après hydrolyse, notamment pour les dérivés conjugués. Ils rejoignent ainsi le foie par la veine porte.

6.5. Facteurs modifiant la clairance hépatique :

- La modification du DSH sera à l'origine de modifications de la pharmacocinétique des médicaments débit-dépendants et de modifications de la pharmacodynamie des médicaments à marge thérapeutique étroite.
- Le métabolisme hépatique est modifié par l'âge, les facteurs génétiques et pathologiques ou les interactions médicamenteuses. L'exposition à de

nombreuses substances peut modifier l'activité des enzymes hépatiques par induction, compétition ou inhibition [5].

Métabolisme hépatique des agents anesthésiques :

- Le métabolisme hépatique du protoxyde d'azote est négligeable et il n'a pas d'effet sur le foie.
- Le métabolisme des halogénés est essentiellement hépatique et varie selon l'halogéné considéré. Elle aboutit à la production d'ions fluor et brome éliminés dans les urines.
- Les barbituriques diminuent le flux sanguin hépatique et, en administration répétée, sont inducteurs enzymatiques.
- Le propofol est métabolisé au niveau hépatique, par des réactions de la phase II et en extra-hépatique
- Concernant les morphinomimétiques :
 - la morphine et le sufentanil sont débit dépendants ;
 - l'alfentanil et le fentanyl sont enzymes dépendants ;
 - la pharmacocinétique du rémifentanil est inchangée chez les patients présentant une insuffisance hépatocellulaire sévère.
- Le métabolisme des curares est modifié par l'insuffisance hépatocellulaire sauf l'atracurium et le cisatracurium

7. Autres fonctions hépatiques :

Elles sont nombreuses et ne peuvent être détaillées dans ce chapitre.

- Le foie est le principal lieu de stockage du fer après l'hémoglobine et participe à son homéostasie par la synthèse de l'hepcidine, « hormone » qui contrôle l'absorption du fer et le relargage du fer à partir des macrophages [9].
- Les hépatocytes sont le principal site de stockage du cuivre et permettent la libération du cuivre dans la bile. De nombreux oligoéléments sont stockés dans le foie (sélénium, manganèse, zinc, etc.)
- Le foie capte et stocke les vitamines liposolubles A, D, E, K, et la vitamine B12.

III. Physiopathologie de l'insuffisance hepatocellulaire

1. Anomalies de l'hémostase, de la coagulation et de la fibrinolyse :

- Chez le cirrhotique, l'altération des fonctions hépatiques génère des troubles de l'hémostase primaire et secondaire et des anomalies de la fibrinolyse.
- Les anomalies de l'hémostase primaire sont la conséquence d'une thrombopénie, présente dans 70 % des cirrhoses sévères [10], et d'une thrombopathie. Plusieurs étiologies interviennent dans la thrombopénie : hypersplénisme par hypertension portale, diminution de production médullaire, consommation en cas de coagulation intravasculaire. L'insuffisance rénale souvent associée à l'hépatopathie participe à la constitution d'une thrombopathie.
- La diminution du taux des facteurs de coagulation, due principalement à la diminution de synthèse protéique, touche essentiellement les facteurs II, V, VII, X. Le facteur V est synthétisé par les cellules réticulo-endothéliales du foie, et son taux est très diminué en cas d'insuffisance hépatocellulaire sévère. A contrario, il existe une synthèse accrue des facteurs vitamine K-dépendants, du fibrinogène, et du facteur VIII. On note également une surexpression du facteur von Willebrand (vWF), qui serait en rapport avec une dysfonction endothéliale [11, 12]. Par ailleurs, la diminution de l'épuration de certains facteurs activés peut expliquer une bascule vers des états d'hypercoagulation intravasculaire [13, 14].

- La fibrinolyse est volontiers accélérée, en rapport avec une augmentation de l'activateur tissulaire du plasminogène et une diminution de l'activité de l'inhibiteur spécifique de cet activateur [15].
- L'ensemble de ces anomalies de la coagulation augmente le plus souvent le risque hémorragique, mais également celui des phénomènes thromboemboliques [16]. Toute agression (état infectieux, insuffisance circulatoire) peut conduire à un état de coagulation intravasculaire disséminée [17].
- En préopératoire, les tests utiles seront le TP, le TCA, la NFS et un test de fonctions plaquettaires (PFA : *platelet function analyzer*), le temps de thrombine, la mesure des différents facteurs de coagulation, le temps de lyse des euglobulines et les produits de dégradation de la fibrine (PDF). Le thromboélastogramme est proposé en peropératoire par de nombreuses équipes anglo-saxonnes pour suivre les modifications de la coagulation globale (coagulation et fibrinolyse) et guider leur traitement au cours des TH [18].

2. Modifications hémodynamiques :

2.1. Anomalies cardiovasculaires :

- Au cours de la cirrhose, on observe une vasodilatation artérielle systémique : l'hypertension portale est associée à une libération de molécules vasodilatrices, notamment de monoxyde d'azote (NO) et de prostacyclines, activant de façon chronique les systèmes sympathiques et rénine-angiotensine. La résultante de la vasodilatation et de l'augmentation de la volémie est donc un syndrome hyperkinétique, avec

une augmentation du débit cardiaque et une baisse de la pression artérielle systémique [19].

- Chez le cirrhotique, la pression artérielle (PA) est normale ou abaissée, mais on retrouve une inversion du rythme circadien [20].
- L'activation des systèmes sympathique et rénine-angiotensine entraîne des manifestations associées telles que le syndrome hépato-pulmonaire, l'hypertension porto-pulmonaire, le syndrome hépato-rénal et certains troubles de l'hémostase [21]. D'autre part une véritable dysautonomie végétative est établie [22].
- La fonction cardiaque ne semble pas être altérée dans la maladie cirrhotique en début d'évolution, sauf en cas d'intoxication alcoolique chronique associée ou de cholestase majeure. En revanche, en cas d'évolution sévère prolongée, une cardiomyopathie cirrhotique est décrite [23, 24].
- Les examens permettant de mettre en évidence les anomalies cardiovasculaires au cours du bilan préopératoire sont :
 - La mesure de la PA et de la FC,
 - L'échographie transthoracique,
 - Le cathétérisme artériel pulmonaire en cas d'HTAP

2.2. Fonction rénale :

- Au cours de la maladie cirrhotique, on observe une rétention hydrosodée marquée.
- Les mécanismes en cause restent discutés : la vasodilatation splanchnique semble en être l'origine, les mécanismes régulateurs qui en découlent (activation du système rénine-angiotensine et sécrétion d'ADH) la

pérennisent ; des anomalies des prostaglandines seraient également impliquées, de même que la diminution de la production d'albumine peut être un facteur d'entretien. L'ascite est une complication fréquente de la cirrhose [25].

- Les perturbations hydroélectrolytiques chez le cirrhotique peuvent être nombreuses : une hyponatrémie est fréquente, parfois majorée par l'utilisation des diurétiques. L'hypokaliémie peut résulter d'une fuite rénale ou d'une alcalose.
- L'apparition d'une insuffisance rénale chez le cirrhotique peut avoir des causes multiples mais doit faire rechercher un syndrome hépato-rénal (SHR), facteur de mauvais pronostic. Le SHR se présente sous deux formes cliniques différentes :
 - le type 1 se définit comme une insuffisance rénale aiguë (créatininémie > 130 $\mu\text{mol/L}$ en moins de 15 jours), associée à une maladie hépatique sévère, sans argument en faveur d'une autre cause d'insuffisance rénale, et ne s'améliorant pas après épreuve de remplissage [26, 27]. Il est associé dans 20% des cas à une péritonite bactérienne spontanée. Son pronostic est très sombre, avec 90 % de mortalité ;
 - le type 2 correspond à la même définition, mais avec une insuffisance rénale d'installation plus progressive et avec une réduction moins importante du débit de filtration glomérulaire. Il est souvent associé à une ascite réfractaire. Même s'il est moins rapide d'évolution, il reste de mauvais pronostic, avec, à score de Child comparable, une survie inférieure aux patients sans atteinte rénale.

- La transplantation est le traitement curatif du syndrome hépato-rénal, particulièrement celui du type 2. Des traitements d'attente sont possibles et en cours d'évaluation : la mise en place d'un shunt porto-systémique transhépatique par voie transjugulaire (TIPPS) est une indication actuellement retenue [28] ; la terlipressine est le traitement médicamenteux de première ligne, mais elle peut être mal tolérée (complications ischémiques) [28].

3. Fonction ventilatoire :

En dehors des complications de terrain des patients cirrhotiques (tabagisme), deux entités sont associées à la maladie cirrhotique : le syndrome hépato-pulmonaire (SHP) ; et l'hypertension porto-pulmonaire (HPP) ou syndrome porto-pulmonaire.

3.1. Syndrome hépato-pulmonaire :

- Le SHP est défini par l'association d'une maladie chronique du foie avec hypertension portale, d'une hypoxémie de repos avec augmentation du gradient alvéolo-capillaire en oxygène ($>20\text{mmHg}$), et de dilatations vasculaires intrapulmonaires [29]. Il serait présent chez 10 à 15% des cirrhotiques graves [30]. L'hypoxémie est associée à une orthédoxie : aggravation de l'hypoxémie de plus de 10% lors du passage de la position couchée à la position debout. Cette hypoxémie est la résultante d'un effet shunt et de vrais shunts. Le SHP est un signe de gravité dans la maladie cirrhotique [31].
- Le diagnostic est fait par la mesure des gaz du sang en air ambiant, en position couchée puis debout. On note une hypoxémie ($\text{PaO}_2 < 60\text{mmHg}$ en

air ambiant) aggravée par l'orthostatisme. Le dépistage doit être fait chez tout malade atteint de cirrhose sévère et/ou en cas de chirurgie majeure envisagée chez le cirrhotique.

- Il est possible de quantifier le shunt par une échocardiographie transthoracique ou transoesophagienne de contraste ou par une scintigraphie à l'albumine marquée. On parle de SHP sévère pour un shunt supérieur à 40 %. Dans les formes sévères faisant suspecter des shunts vrais macroscopiques, il est possible de les rechercher par angiographie, et certains centres proposent une embolisation.
- Dans certains cas, la réalisation d'un TIPSS peut permettre de stabiliser la maladie en attendant la TH, qui reste le traitement du SHP [32]. En effet, ce syndrome régresse le plus souvent après TH, mais l'amélioration est généralement retardée [33]. L'absence d'amélioration après TH doit faire évoquer l'existence de shunts vrais, qui peuvent être embolisés dans un second temps.
- Au cours de la TH, le SHP pose le problème d'une hypoxémie parfois sévère. Le moment de la reperfusion est la période la plus exposée au risque d'aggravation de l'hypoxémie. L'inhalation de NO peut avoir un effet délétère en cas de shunt vrai, alors qu'il améliore l'effet shunt. Si son utilisation est envisagée, en cas d'hypoxémie importante peropératoire, il sera nécessaire de faire un test thérapeutique.

3.2. Hypertension porto-pulmonaire :

- L'hypertension porto-pulmonaire (HPP), ou syndrome porto-pulmonaire, est classiquement définie par l'association d'une maladie cirrhotique et d'une hypertension artérielle pulmonaire (PAPm \geq 25mmHg) [34]. On distingue trois stades dans l'HPP : modérée (PAPm $<$ 35mmHg), moyenne (PAPm $<$ 45mmHg) et sévère (PAPm $>$ 45mmHg). Certains auteurs se basent sur la PAP systolique et parlent d'HPP sévère si elle est supérieure à 60mmHg [35]. Son incidence est mal connue : de 0,25 à 20 % selon les auteurs [36]. Elle survient à un stade avancé de la maladie, et c'est un facteur de mauvais pronostic. La mortalité après TH en cas d'HPP sévère serait de 40 % à 9 mois [35]. Ce syndrome régresse de façon inconstante et imprévisible après TH. Il est même susceptible de continuer à évoluer (HTAP fixée) [35, 37]. Actuellement, compte tenu de l'évolutivité propre de la maladie et de la mortalité considérable après TH sur ce terrain, l'HPP sévère reste une contre-indication à la TH [38, 39].
- L'HPP doit être recherchée de façon systématique chez le cirrhotique grave [34] par :
 - Echocardiographie transthoracique [40, 41] : recherche de valvulopathies
 - Cathétérisme cardiaque droit, nécessaire en présence d'une HTAP, avec test de réversibilité au NO
 - Echographie transoesophagienne : recherche une réouverture d'un foramen ovale en cas d'HTAP sévère
- Le traitement symptomatique repose sur les vasodilatateurs. Les prostaglandines dérivées de la prostacycline (PGI₂) sont actuellement en

cours d'évaluation, en administration par inhalation (iloprost : Iloprost®) ou intraveineuse (époprosténol : Flolan®) [40–42].

- En peropératoire, si un traitement a été institué au préalable avec efficacité, il semble raisonnable de le poursuivre. En cas d'HTAP majeure, notamment au moment de la reperfusion, l'administration de NO peut-être une arme thérapeutique [43, 44]. L'objectif principal reste de maintenir une pression artérielle systémique supérieure à la pression artérielle pulmonaire, afin de maintenir une perfusion du ventricule droit, au besoin par utilisation de vasoconstricteurs.

4. Dysfonction neurovégétative :

- La dysautonomie du système nerveux autonome est la diminution de la réponse cardiovasculaire aux stimulations réflexes (nociceptive, manoeuvre de Valsalva). Sa prévalence est de 70 % chez le cirrhotique [45].
Le dépistage clinique en consultation est simple :
 - Faibles variations de la FC lors de la manoeuvre de Valsalva ;
 - Hypotension orthostatique.
- Pour confirmer le diagnostic, des tests plus précis tels que l'analyse de la variabilité de l'espace R-R sont nécessaires [22]. Ces tests seront demandés en cas de forte suspicion clinique et ne sont pratiqués que dans quelques centres.
- En peropératoire, la dysautonomie expose à une plus grande instabilité hémodynamique avec, d'une part, une diminution de la tolérance aux modifications volémiques et aux clampages vasculaires et, d'autre part, une diminution de la sensibilité aux catécholamines.

5. Insuffisance hépatique aiguë :

L'insuffisance hépatique aiguë est le résultat d'une nécrose hépatocytaire massive survenant sur un foie antérieurement sain. Les principales atteintes sont l'encéphalopathie, la coagulopathie, les troubles métaboliques, la dysfonction cardio-respiratoire et les complications infectieuses [46].

5.1. Encéphalopathie :

- L'atteinte cérébrale associe une encéphalopathie hépatique de sévérité croissante et un œdème cérébral avec hypertension intracrânienne. Les quatre stades de l'encéphalopathie sont résumés dans le tableau 1.

Tableau 1 : Stades de gravité de l'encéphalopathie hépatique

| Stades de gravité | Symptomatologie |
|-------------------|---|
| Stade I | Troubles de l'humeur, euphorie, dépression, ralentissement, troubles du sommeil |
| Stade II | Astérisis, inversion du rythme nyctéméral, confusion, désorientation |
| Stade III | Agitation, agressivité, syndrome pyramidal réflexe |
| Stade IV | Coma hépatique |

- L'œdème cérébral, vasogénique et cytotoxique, est responsable de 30 à 50% des décès des patients en insuffisance hépatique aiguë grave [47]. Le monitoring de la pression intracrânienne est recommandé par plusieurs équipes anglo-saxonnes devant un patient en encéphalopathie stade III et IV. Ce monitoring invasif semble avoir un intérêt dans la sélection des patients ayant un mauvais pronostic et semblerait prédictif de l'évolution après TH [48].

- Dans tous les cas, en préopératoire comme en peropératoire, les mesures simples visant à diminuer la pression intracrânienne et à améliorer la pression de perfusion cérébrale sont à utiliser. Des techniques non invasives, comme le doppler transcrânien, permettant de mesurer le flux dans l'artère cérébrale moyenne, sont à évaluer dans cette indication [49].

5.2. Coagulopathie :

La coagulopathie associe une diminution des facteurs de coagulation, une thrombopénie et une thrombopathie. Une coagulation intravasculaire disséminée, voire une fibrinolyse secondaire, ne sont pas rares.

5.3. Troubles métaboliques :

L'insuffisance rénale fonctionnelle puis organique, l'alcalose mixte le plus souvent, l'hypoglycémie, l'hyponatrémie sont souvent présents.

5.4. Troubles cardiovasculaires :

Un syndrome hyperkinétique peut apparaître de façon rapide dans l'évolution de l'insuffisance hépatique aiguë. De même, certains patients développent un syndrome hépto-pulmonaire.

5.5. Complications infectieuses :

Les complications infectieuses, bactériennes [50] mais aussi fongiques [51], rendent compte d'une mortalité élevée. Les infections respiratoires, urinaires et les infections sur matériel invasif y ont une part importante.

5.6. Pronostic :

La mortalité de l'insuffisance hépatique aiguë reste lourde. En l'absence de régénération, la TH, orthotopique ou auxiliaire, reste le seul traitement.

IV. Immunologie : histocompatibilité et transplantation d'organes solides

1. Histocompatibilité :

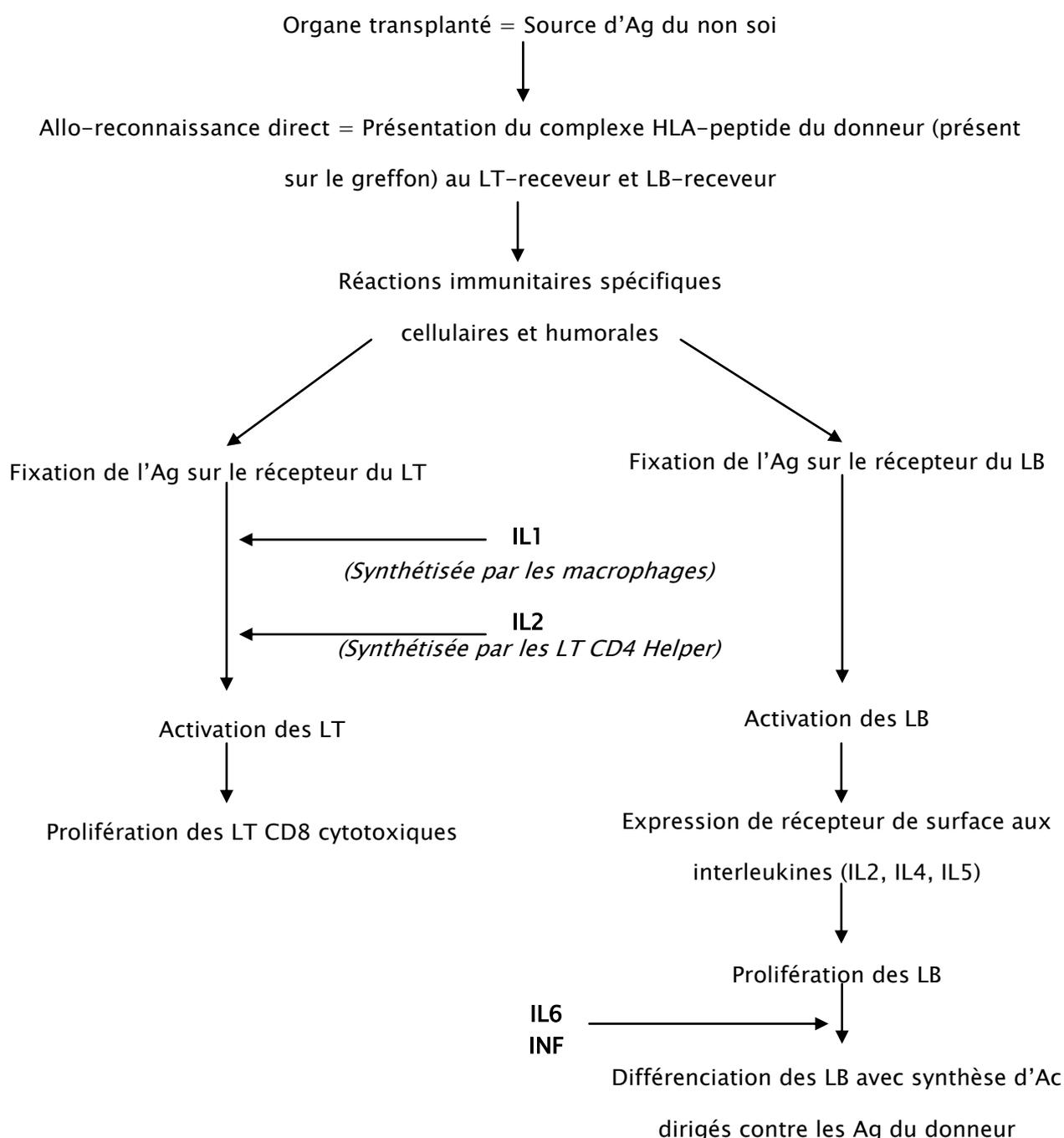
- L'histocompatibilité désigne un taux de compatibilité suffisant entre deux organes ou tissus, permettant d'éviter le rejet du greffon.
- Les bases de l'histocompatibilité ont été découvertes en 1958 par le médecin français Jean Dausset. Celui-ci démontra l'existence d'antigènes particuliers sur toute cellule nucléée de l'organisme.
- Les antigènes du système ABO et HLA, présents dans la plupart des tissus de l'organisme, ont été identifiés comme les antigènes majeurs responsables du rejet en cas d'incompatibilité. Le groupage ABO est réalisé systématiquement puisque la présence d'anticorps naturels est impliquée dans les rejets super aigus.
- Deux types de test d'histocompatibilité peuvent être réalisés en fonction du délai disponible:
 - Le "**cross-match**" entre donneur et receveur est réalisable rapidement. Il permet la détection rapide d'anticorps cytotoxiques préexistants circulants par une technique de micro-lymphocytotoxicité complément dépendante en faisant interagir in vitro des cellules du donneur avec le sérum du receveur. Un cross-match positif est le plus fréquemment une contre-indication absolue à la transplantation, il est fortement corrélé au développement d'un rejet hyper aigu [52].
 - le **typage HLA** du donneur est plus long à mettre en œuvre. Il identifie les antigènes responsables d'une incompatibilité entre les tissus du

donneur et du receveur. En pratique, un typage HLA minimum est réalisé (HLA-A, -B, -DQ, -DR) pour rechercher un receveur HLA identique pour ces antigènes. La technique de référence en sérologie est la micro-lymphocytotoxicité complément-dépendante permettant de déterminer la présence d'antigènes à la surface des cellules, grâce à un panel d'anticorps anti HLA connus.

2. Immunologie et transplantation d'organe :

- L'organe transplanté représente une source continue d'antigènes du non soi chez le receveur. L'allogreffe active donc continuellement des réactions immunitaires spécifiques cellulaires et humorales: le greffon exprime les molécules HLA des peptides du donneur, qui vont être reconnus par les lymphocytes T du receveur. L'allo-reconnaissance directe implique une présentation du complexe HLA-peptide du donneur par les cellules présentatrices d'antigènes du donneur (en particuliers les cellules dendritiques), après leur migration dans les ganglions du drainage, aux lymphocytes T du receveur. Progressivement, les cellules dendritiques du donneur seront remplacées par les cellules dendritiques du receveur [52].
- L'activation des cellules T comprend la fixation de l'antigène porté par les cellules dendritiques sur le récepteur de la cellule T, l'activation est ensuite induite par l'élaboration de cytokines : interleukines I(IL1). Leur action est renforcée par celle de l'interleukine II (IL2), sécrétée par les cellules Thelper (CD4+). L'IL2 agit comme un mitogène sur les cellules T qui expriment le récepteur IL2, ainsi que les cellules T cytotoxiques (CD8) provoquant ainsi une prolifération cellulaire locale.

- La composante humorale de la réponse immunitaire est également essentielle dans le rejet de la greffe. En principe les lymphocytes B sont activés par les antigènes captés par les cellules dendritiques, cette activation est suivie par l'expression de récepteur de surface (IL2, 4, 5) qui initient la division cellulaire. L'IL6 et l'interféron stimulent les cellules B qui se différencient en cellules productrices d'anticorps [53].



OBSERVATIONS

I. 1er cas : Transplantation hépatique à partir d'un donneur cadavérique : Receveur :

Il s'agit de l'enfant M.A, âgé de 13ans, chez qui a été diagnostiqué 3mois plus tôt une maladie de Wilson.

1. Etape préopératoire :

- L'examen préopératoire retrouvait un enfant ralenti, avec un retard psychomoteur et des troubles du comportement en rapport avec les manifestations neurologiques de sa maladie.

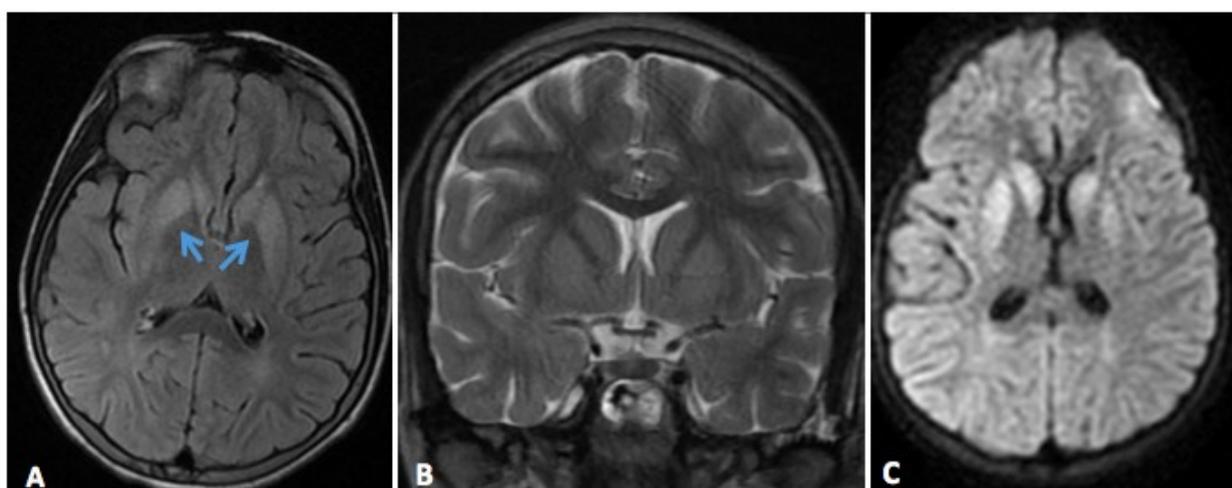


Figure 6 : IRM cérébrale : séquences flair (A), T2 (B), Diffusion (C)

Présence d'un hypersignal flair (flèche) et T2 intéressant les noyaux lenticulaires et caudés de façon bilatérale et symétrique avec restriction de la diffusion et baisse de l'ADC à ce niveau

- Cliniquement, l'enfant était ictérique, pâle, stable sur le plan hémodynamique et respiratoire.
- L'évaluation nutritionnelle retrouvait un enfant avec une masse musculaire réduite, un poids à 39kg en rapport avec l'HSPG et l'ascite de grande abondance (IMC calculé à 32). Il n'avait pas bénéficié d'une préparation alimentaire adéquate. Au bilan on notait une hypoalbuminémie à 29g/l et une hypoprotidémie à 55g/l (tableau 2)
- Le bilan biologique préopératoire avait objectivé une insuffisance hépatique (TP à 40%, facteur V non dosé), une cytolyse hépatique (GOT = 433UI/l (12N), GPT = 188UI/l (5N)), et une cholestase (GGT = 61UI/l (1,5N), PAL = 364UI/l (3N), BT = 41mg/l (20N), BL = 31mg/l (6N)).
- Les sérologies virales réalisées étaient toutes négatives à l'exception des IgG CMV.

| Tableau 2 : Récapitulatif des bilans préopératoires | | |
|--|---|------------------------------|
| Hémogramme | Hb (g/dl) | 14,9 |
| | Leucocytes (élm ³ /mm ³) | 24300 |
| | Plaquettes élmt/mm ³) | 153000 |
| Hémostase | TCA (s) | 52.1 |
| | TP (%) | 40% |
| | INR | 1.91 |
| | Fibrinogène (g/L) | 160 |
| Fonction rénale | Urée (g/L) | 0.37 |
| | Créatinine (mg/L) | 12 |
| Ionogramme | Natrémie (mEq/L) | 136 |
| | Kaliémie(mEq/L) | 3.4 |
| | Calcémie (mEq/L) | 96 |
| | Phosphorémie (mEq/L) | 89 |
| | Magnésémie (mEq/L) | 31 |
| | Lactates | 1037 |
| Fonction hépatique'acide | GOT (UI/L) | 433 |
| | GPT (UI/L) | 188 |
| | GGT (UI/L) | 61 |
| | PAL (UI/L) | 364 |
| | BT (mg/L) | 41 |
| | BL (mg/L) | 31 |
| Etat nutritionnel | Protéines (g/L) | 55 |
| | Albumine (g/L) | 29 |
| Sérologies | CMV | IgG positive IgM négative |
| | VIH | Négative |

2. Etape peropératoire :

- Le patient a bénéficié d'une TH le 19 Avril 2016 à partir d'un donneur cadavérique. Il s'agissait d'une fillette de 4ans, victime d'une chute de 2 étages, en mort cérébrale.
- Au bloc opératoire, installation du patient en décubitus dorsal, monitoring par cardioscope, saturomètre, pression non invasive. Prise d'une voie veineuse périphérique de bon calibre.
- Les paramètres hémodynamiques avant l'induction étaient : FC = 110 batt/min, PA = 100/50mmHg, SaO₂ = 100%.
- Pré-remplissage par 250cc de SS 0,9%, pré-oxygénation au masque à l'oxygène pur, induction faite à séquence rapide par 100mg de propofol, 6mg de nimbox, intubation orotrachéale facile par sonde n°6 avec ballonnet, puis administration 40gamma de rémifentanyl.
- Ventilation en mode VC, avec Vt = 300ml soit 7ml/kg, FR = 18 cycles/min, PEP à 5, FiO₂ à 50%.
- Prise d'une deuxième VVP, d'une VVC jugulaire interne droite triple lumière écho-guidée, et d'une ligne artérielle radiale gauche. Nous avons monitoré la pression veineuse centrale en continu, et le débit cardiaque à l'aide d'un moniteur vigélio®.
- Sondage vésical et mise en place d'une sonde naso-gastrique.
- Antibio prophylaxie par céfazoline (Kefzol®) toutes les 6h.
- Perfusion en IVL d'1g d'acide tranexamique (exacyl®) puis perfusion continue à la SAP.

- Avant l'incision le patient a reçu 10 culots plaquettaires (CP) et 2PFC, et a été mis sous dobutamine et adrénaline à la SAP pour optimiser les objectifs hémodynamiques.
- Le geste chirurgical a duré 9h30min et a consisté en une TH.
- Le geste a été marqué par plusieurs incidents :
 - Un saignement de 700cc avec installation d'une instabilité hémodynamique, d'où la transfusion du patient par des CG, PFC et du fibrinogène avec une bonne évolution ;
 - Une hypotension avec oligo-anurie (35cc pendant les 7 premières heures) persistante, malgré le remplissage, d'où le démarrage de la noradrénaline (0,7gamma/kg/min) et l'optimisation de la volémie. La diurèse a repris et a atteint 100cc à la sortie du bloc opératoire.
 - Le patient a installé une acidose avec un pH qui est passé de 7,36 à 7,04 et un taux de bicarbonates qui est passé de 20 à 8mmol/L. Ceci a été corrigé par la perfusion de 500cc de sérum bicarbonaté 14%.
- La durée de l'ischémie froide était de 3h52min.
- La durée du clampage était d'1h24min, c'est la durée d'anépathie. Pendant cette période la glycémie est restée élevée, et la température a varié entre 34,9 et 35,6°C.
- Total des entrées : 6 CG, 7 PFC, 10 CP, 2 flacons d'albumine, 2 flacons de sérum bicarbonaté 14%, 500cc de SS 0,9% avec un total estimé à 4500cc.
- Total des sorties : 1500cc de saignement, et 100 cc de diurèse, soit 1600cc au total.
- A noter que le patient a débuté son traitement immunosuppresseur le jour de l'intervention.

3. Etape postopératoire – séjour en réanimation :

3.1. 1ère semaine d'hospitalisation :

- Le patient a été admis en réanimation en postopératoire immédiat, toujours sédaté, sous drogues vasoactives (noradrénaline – 0,7gamma/kg/min).
- La surveillance des paramètres hémodynamiques, respiratoires, métaboliques et des drains était horaire.
- L'échographie postopératoire a objectivé :
 - Une artère hépatique perméable ainsi que le tronc porte et ses branches de division.
 - Une discrète dilatation des VBIH proximales sans dilatation de la VBP ;
 - Une collection sous-hépatique gauche, en cours d'organisation, sans paroi propre, mesurant 47*80mm.

Par ailleurs, la surveillance échographique était quotidienne.

- La sédation a été arrêtée à J2, le sevrage ventilatoire était facile, puis extubé à J3 après une épreuve de tube en T et réveil complet. Le patient saturait à 100% sous masque à oxygène, encombré. La radiographie thoracique réalisée après extubation retrouve des atélectasies apicales droites, traitées par manœuvres posturales, séances de VNI et une kinésithérapie respiratoire active.
- De faibles doses de noradrénaline (0.1 gamma/kg/min) ont été maintenues, avant son arrêt à J4. La tension artérielle après arrêt variait entre 110 et 160mmHg de systolique et 70 et 110mmHg de diastolique.
- Une oligo-anurie installée en postopératoire immédiat a nécessité le recours à un remplissage et des bolus de furosémide (lasilix®) à raison de

10mg/6h, ce qui a permis de maintenir la diurèse à 1cc/kg/h. Aussi, le patient a présenté une insuffisance rénale fonctionnelle. Les chiffres d'urée ont atteint 1.8g/L, la créatinine 18mg/L et une tendance à l'hypokaliémie supplémentée par des charges potassiques itératives.

- Le bilan hépatique s'est rapidement amélioré, totalement normal à J7.

3.2. 2ème semaine d'hospitalisation :

- Le patient a présenté des mouvements distaux anormaux à type de tremblements ainsi que 2 crises convulsives tonico-cloniques hémicorporelles droites sans perte de connaissance, ayant cédé sous valium. Il a d'abord été mis sous Rivotril – dose de charge de charge puis dose d'entretien, relai par de l'urbanyl 10mg (1/4cp*3/j). Une TDM cérébrale a montré la localisation cérébrale de sa maladie de Wilson (figure 7). Le patient n'a pas présenté d'autres crises convulsives durant son hospitalisation.



Figure 7 : Coupes scannographiques cérébrales, sans injection de produit de contraste
Objective une hypodensité des noyaux lenticulaires symétrique et bilatérale (tête de flèche)

- Le patient présentait aussi un fébricule à 38,6°C et une distension abdominale manifeste avec à l'examen une matité déclive.
- Une échographie a été réalisée montrant un foie d'échostructure homogène à l'exception d'un foyer hypoéchogène du segment IV correspondant à la plage séquellaire postopératoire et une ascite de grande abondance.
- Une TDM abdominale réalisée à J9, évoquant une pancolite probablement en rapport avec la prise d'immunosuppresseurs, et la présence d'une contusion hépatique (figure 8).

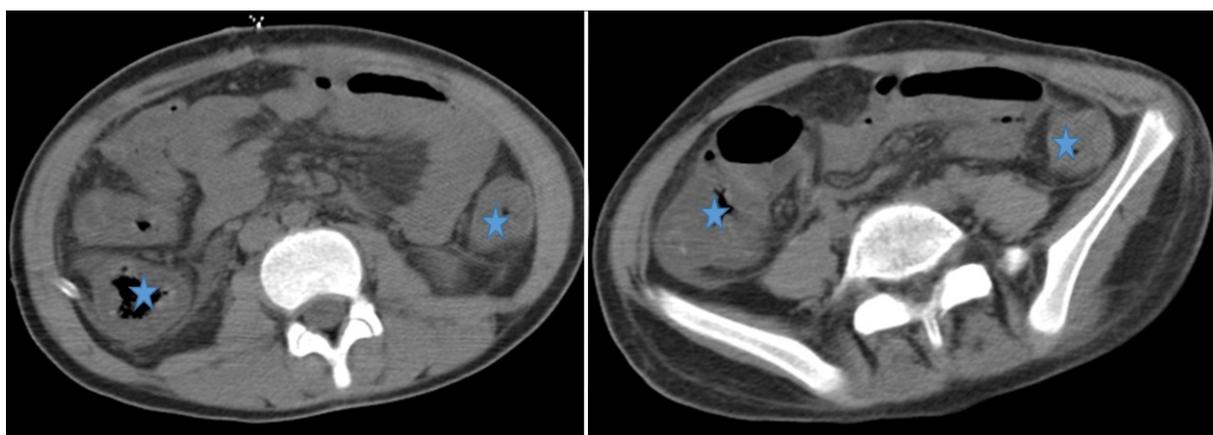


Figure 8 : Coupes scannographiques axiales à l'étage abdominal, sans injection du produit de contraste

Objective un épaississement régulier et symétrique de tout le cadre colique en faveur d'une pancolite médicamenteuse

- Un bilan infectieux complet a été réalisé :
 - Ascension des GB passant de 13900 à 38000 élmt/mm³, de la CRP passant de 69 à 115mg/L, et procalcitonine positive.
 - ECBU : leucocyturie positive, présence de levures
 - Culture du KT vésical négative

- Prélèvement rectal positif aux BLSE.
- La ponction d'ascite était positive : aspect macroscopique normal du liquide, cytologie : GB à 2200élmt/mm³ à prédominance PNN à 63%, GR à 3700élmt/mm³, culture positive : BGN sensibles aux imipénèmes et à la ceftazidime (fortum®); le patient a été mis sous vancomycine, fluconazole, ceftazidime et métronidazol. Devant le retentissement respiratoire de l'ascite, le patient a bénéficié de ponctions d'ascite itératives.
- L'évolution était favorable avec une dégression de la CRP passant à 21mg/L, et des leucocytes passant à 16700élmt/mm³.
- Cependant les échographies de contrôle ont révélé la persistance de l'épanchement péritonéal de grande abondance, avec apparition d'un épanchement pleural réactionnel de faible abondance.

3.3. 3^{ème} semaine d'hospitalisation :

- L'évolution était marquée par l'installation d'un sepsis avec somnolence et plateau fébrile.
- Son bilan infectieux s'est aggravé :
 - Réascension des leucocytes à 19000 élmt/mm³ à prédominance PNN, et de la CRP à 44mg/L.
 - Le drainage percutané écho-guidé de l'ascite a ramené 2000cc de liquide jaune citrin foncé.
- Un angioscanner réalisé à J17 (figure 9), montrait une sténose de l'artère hépatique avec fuite biliaire au niveau de la cavité péritonéale.



Figure 9

Coupes axiales scannographiques abdominales après opacification à travers le drain de Kehr (A) : objective une extravasation du PDC au voisinage de la vésicule biliaire témoignant d'une fuite biliaire

Angioscanner abdominal en coupe axiale (B) et coronale (C) : montre une sténose de l'artère hépatique (flèche)

- D'où la décision d'admettre le patient au bloc opératoire pour suspicion de péritonite biliaire. L'exploration peropératoire a retrouvé un épanchement biliaire de 3,5L aspiré et un déplacement du drain de Kehr. Durant le geste, le patient a présenté 2 épisodes d'hypotension ne répondant pas au remplissage d'où le recours à la noradrénaline (0,4 gamma/kg/min).
- Réalisation de prélèvement du liquide d'ascite, et du drain de Kehr pour étude bactériologique. Ainsi que la réalisation d'une biopsie hépatique pour étude anatomo-pathologique. Résultats de la ponction d'ascite : GB = 1600élmt/mm³ dont 8% de lymphocytes et 92% de PNN, GR = 2000élmt/mm³.
- Le patient fut réadmis au service intubé ventilé sédaté, tachycarde malgré l'optimisation de la volémie et l'instauration d'une sédation de confort et d'une analgésie par de la morphine.
- L'antibiothérapie démarrée en postopératoire a été adaptée aux prélèvements peropératoires (ajout d'une imipénème - Tienam® et

d'Amikacine – Amiklin®) associée à une anticoagulation curative à base d'enoxyparine.

- Après optimisation des paramètres hémodynamiques, la sédation a été arrêtée à J4 suivie d'une extubation à J6 de la reprise, après réveil complet. Les radiographies thoraciques de contrôle ont montré des foyers d'atélectasies basales bilatérales et un début de foyer pulmonaire droit. Les GDS ont montré une acidose respiratoire sévère. Le patient a bénéficié de plusieurs séances de VNI et de kinésithérapie respiratoire intensive. Devant l'échec d'extubation, il a été réintubé.

3.4. 4^{ème} semaine d'hospitalisation :

- L'échographie abdominale montrait la présence d'une ascite cloisonnée de grande abondance, ponctionnée à deux reprises : la première ramenant 300cc et la seconde, écho-guidée, 800cc.
- Le patient a installé une défaillance multiviscérale suite à un choc septique réfractaire aux drogues vasoactives :
 - Hématologique : faite d'une leucopénie et d'une thrombopénie, probablement en rapport avec son traitement immunosuppresseur.
 - Rénale : insuffisance rénale anurique.
 - Respiratoire : SDRA avec un rapport PaO₂/FiO₂ inférieur à 100.
 - Hémodynamique : PAM ne dépassant pas 35mmHg sous forte doses vasoactives.
- Devant l'installation d'une anisocorie à J26 une TDM cérébrale a été réalisée montrant la présence d'un volumineux accident vasculaire cérébral hémorragique avec inondation ventriculaire (figure 10).

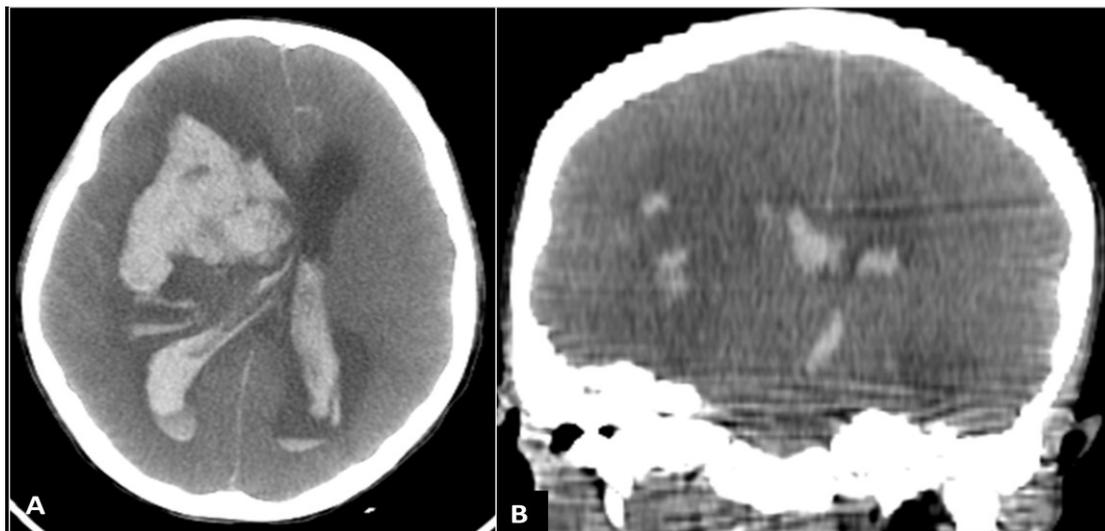


Figure 10 : Coupes scannographiques cérébrales en coupe axiale (A) et coronale (B)
Volumineux hématome fronto-pariétal droit entouré d'un œdème périlésionnel, avec engagement temporal et amygdalien. Il s'y associe une hydrocéphalie avec inondation intraventriculaire et hémorragie méningée.

- Le patient est décédé à J31 dans un tableau de défaillance multiviscérale.

II. 1^{er} cas : Transplantation hépatique à partir d'un donneur cadavérique : Le donneur :

- R.C, 5ans, référée d'une formation médicale privée aux urgences pédiatriques du CHU HASSAN II de Fès, dans la nuit du 16 au 17 Avril 2016 suite à une chute du 1^{er} étage.
- Elle n'avait aucun antécédent particulier.
- A l'admission aux urgences, Melle R.C. était comateuse, avec un GCS à 8, pupilles en anisocorie d'où la décision d'une ventilation mécanique sur les critères neurologiques. L'examen était par ailleurs sans particularité à l'exception de quelques écorchures et ecchymoses du flanc gauche.
- Elle a ensuite bénéficié d'un bodyscanner objectivant de multiples lésions aux étages cérébral et thoracique.
- A l'étage cérébral : présence d'une hémorragie méningée et d'un hématome sous dural chirurgical (figure 11)

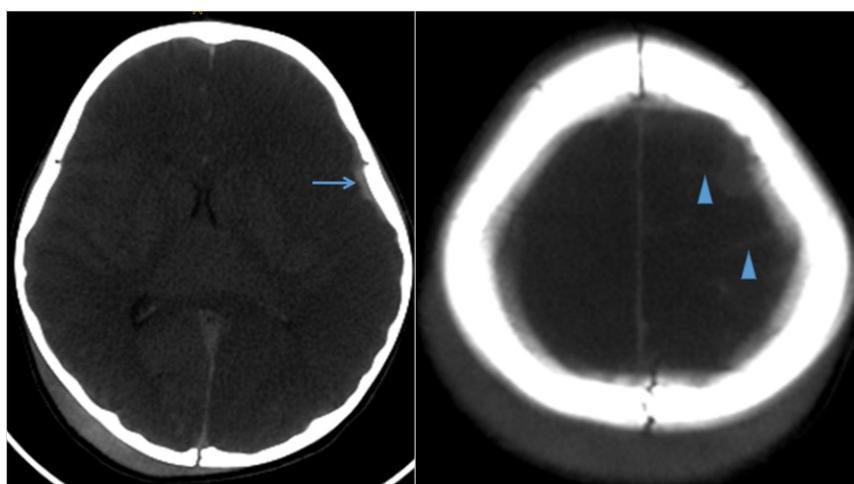


Figure 11 : Coupes scannographiques axiales à l'étage cérébral

Objective un hématome sous-dural pariétal gauche (flèche) et hémorragie méningée hémisphérique gauche (têtes de flèche)

- A l'étage thoracique, le scanner a mis en évidence des foyers de condensation parenchymateux en verre dépoli.
- Puis la patiente a été transférée au service de réanimation mère enfant.
- Une gazométrie a immédiatement été réalisée montrant un pH correct à 7,4, avec une hypocapnie à 26mmHg.
- Devant l'installation d'une mydriase bilatérale, un doppler transcrânien a montré des signes en faveur d'une hypertension intracrânienne sévère d'où l'approfondissement de la sédation par association de Midazolam et de Fentanyl au Propofol, de mannitol à la dose d'1g/kg sur 30min.
- Un scanner cérébral de contrôle a montré une persistance des lésions initiales avec aggravation de l'œdème cérébral.
- En concertation avec l'équipe de chirurgie pédiatrique, la patiente a immédiatement été emmenée au bloc opératoire en vue d'un volet décompressif. A l'exploration chirurgicale, le cerveau était non battant hernié et le volet a été réalisé avec mise en nourrice.
- Dès sa réadmission au service intubée - ventilée - sédaturée, pupilles en mydriase bilatérale aréactive, la noradrénaline à une dose de 0,1µg/kg/min a été débutée à objectif de PAM. La patiente a été mise sous corticothérapie, anticomitiaux (Valproate de Sodium - Dépakine®) et sédation profonde.
- Durant la nuit du 17 Avril la patiente a commencé à installer des signes de mort cérébrale, notamment une abolition des réflexes du tronc et une hypothermie.
- Le matin du 18 Avril, la décision a été de réaliser un angioscanner qui a confirmé la mort cérébrale (figure 12).

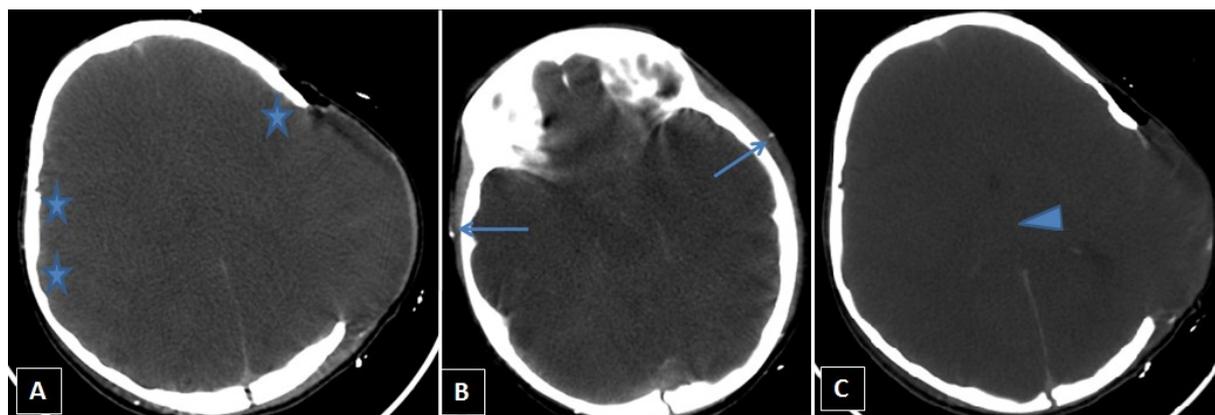


Figure 12 : Coupes scannographiques axiales en temps artériel (A, B) et veineux (C)

Bonne opacification des artères temporales superficielles (flèches)

Absence d'opacification des artères corticales (étoiles) de l'artère cérébrale moyenne droite en bilatéral et des veines cérébrales internes (têtes de flèches) en bilatéral

Score de mort encéphalique à 4/4

- La coordinatrice de l'équipe de transplant a alors contacté la famille démarré les procédures en vue d'un prélèvement d'organe(foie et rein).
- De nombreux bilans en vue de la transplantation ont alors été réalisés notamment toutes les sérologies (Tableau 3).
- La patiente a été admise le 19/04/2016 au BO pour don d'organe.

Tableau 3 : Bilan préopératoire du donneur cadavérique

| | | |
|---------------------------|--------------------|------------------------------------|
| Hémogramme | Hémoglobine | 9,7 g/dl |
| | GB | 14160 /UI |
| | Plaquettes | 128000 /UI |
| Hémostase | TP | 59% |
| | TCA | 30s |
| Ionogramme | Ca | 90mg/L |
| | K | 4,1 mEq/L |
| | Na | 160 mEq/L |
| | Cl | 136 mEq/L |
| Fonction rénale | Urée | 0,52g/L |
| | Créatinine | 8mg/L |
| Fonction hépatique | GOT | 42UI/L |
| | GPT | 48 UI/L |
| CRP | | 86mg/l |
| Sérologies | CMV | IgG : positives IgM : négatives |
| | Syphilis | Négative |
| | Hépatite B | Ag HBs : négative |
| | | Ac anti-HBc : négative |
| | | Ac HBs : négative |
| | Hépatite C | Négative |
| HIV | Négative | |

III. 2ème cas : Transplantation hépatique à partir d'un donneur vivant : Le receveur :

Il s'agit de l'enfant M.T, âgé de 4ans, admis dans notre formation pour prise en charge postopératoire d'une TH.

1. Antécédents et histoire clinique du patient

- M.T a été diagnostiqué à J15 de vie porteur d'une atrésie des voies biliaires devant un ictère cholestatique.
- Première intervention chirurgicale à J44 de vie (le 03/05/2013) avec réalisation d'une intervention de Kasai associée à biopsie hépatique revenant en faveur d'une fibrose portale stadifiée A1 F3 de METAVIR, avec absence de cirrhose.
- L'évolution postopératoire immédiate était favorable avec recoloration des selles et amélioration du bilan hépatique.
- Les suites opératoires tardives ont été marquées par l'installation d'une détresse respiratoire fébrile, associées à des crises convulsives et des troubles hydro-électrolytique (hyponatrémie) pour lesquels le patient a été hospitalisé en réanimation avec bonne évolution clinique.
- Le patient a été ensuite hospitalisé à 3 reprises, le 21 Mai 2013, le 5 Janvier 2014 et le 26 Décembre 2016 pour cholangite ascendante marquée par des épisodes de subictère avec urines claires et selles normocolorées. Ces épisodes ont tous été traités par une biantibiothérapie de Ceftriaxone et Aminocide (Gentamycine).

2. Prise en charge préopératoire :

2.1. Examen clinique pré-anesthésique :

- Le patient était en assez bon état général, légèrement dénutri (18kg pour 90cm, IMC = 22) sans signes de déshydratation.
- L'examen général retrouvait un patient normotendu (TA à 106/56mmHg), légèrement tachycarde à 120 batt/min, temps de recoloration inférieur à 3sec, apyrétique.
- L'examen cardiovasculaire était normal avec des pouls présents et symétriques, sans signes d'insuffisance cardiaque et une auscultation cardiaque normale.
- Le patient était légèrement polypnéique en raison de l'importante HPG.
- L'examen abdominal retrouvait une distension abdominale importante avec une circulation veineuse collatérale, ainsi qu'une HSPG. Présence de l'ancienne cicatrice de laparotomie.
- Bon capital veineux, pas de critères d'intubation difficile.
- Le reste de l'examen clinique était sans particularité.

2.2. Bilan biologique pré-anesthésique :

- Un bilan biologique complet a été réalisé en préopératoire (tableau 4).
- Celui-ci retrouvait des perturbations du bilan hépatique avec une cholestase hépatique importante (BT à 10 fois la normale, BLà 10 fois la normale, GGT à 40 fois la normale, PAL à 4 fois la normale) (tableau 4).

Tableau 4 : Récapitulatif des bilans biologiques préopératoires

| | | |
|--|--|--|
| NFS | Hémoglobine VGM CCMH | 8,6 g/dL 81 35 |
| Fer sérique Ferritine | | 0,64 14 |
| Groupage ABO-Rh Test de Coombs direct et indirect Anticorps érythrocytaires et RAI | | A+ Négatifs Négatifs |
| Bilan de crase | TP TCA Plaquettes Fibrinogène Facteur V | 100% 30s 169000 elmt/mm ³ 3,57g/L 104% |
| Biochimie | Fonction rénale Glycémie Albumine Protéines totales Natrémie Kaliémie Calcémie Phosphorémie LDH Amylase Vitamines liposolubles Lipase | Urée : 0,19 / Créatinine : 4 0,7 g/L 29 g/L 54 g/L 137mEq/L 3,9 mEq/L 90 mEq/L 48 mEq/L 324 UI 63 A : 0,3 / D : 17,5 / E : 4,74 / K : 8790 62 UI/l |
| Bilan hépatique | Bilirubine totale Bilirubine directe GGT PAL GOT GPT | 43 (10*N) 32 (10*N) 865 (40*N) UI/L 1071 (4*N) UI/L 192 (4*N) UI/L 150 (3*N) UI/L |
| Bilan lipidique | Cholestérol HDL Cholestérol LDL Triglycérides | 0,55 0,74 0,41 |
| Bilan infectieux | Globules blancs CRP ECBU Bilan phtysio | 5950 (PNN à 3270, Lymphocytes à 1690) 7mg/L Négatif Négatif |
| Sérologies | Hépatite A Hépatite B EBV VIH CMV Toxoplasmose Varicelle zoster Herpes simplex ROR Syphilis > 1ans | IgG positif, IgM négatif (0,18) Ag HBs, Ac anti HBs, Ac anti HBC negatives Négatif Négatif Négatif IgG négatifs IgG négatifs IgG négatifs IgG négatifs à l'exception de la rubéole IgG négatifs |

2.3. Bilan radiologique pré-greffe :

- Un ensemble d'examen radiologiques (tableau 5) ont été réalisés dont une échographie abdominale, une angio-TDM abdominale, une bili-IRM, et une FOGD.
- La TDM abdominale retrouvait une importante hépatomégalie exerçant un effet de masse sur l'estomac et la veine cave inférieure qui étaient comprimés, ainsi qu'une circulation veineuse collatérale très développée et une ascite (figure 13)
- L'angio-TDM abdominale était normale.

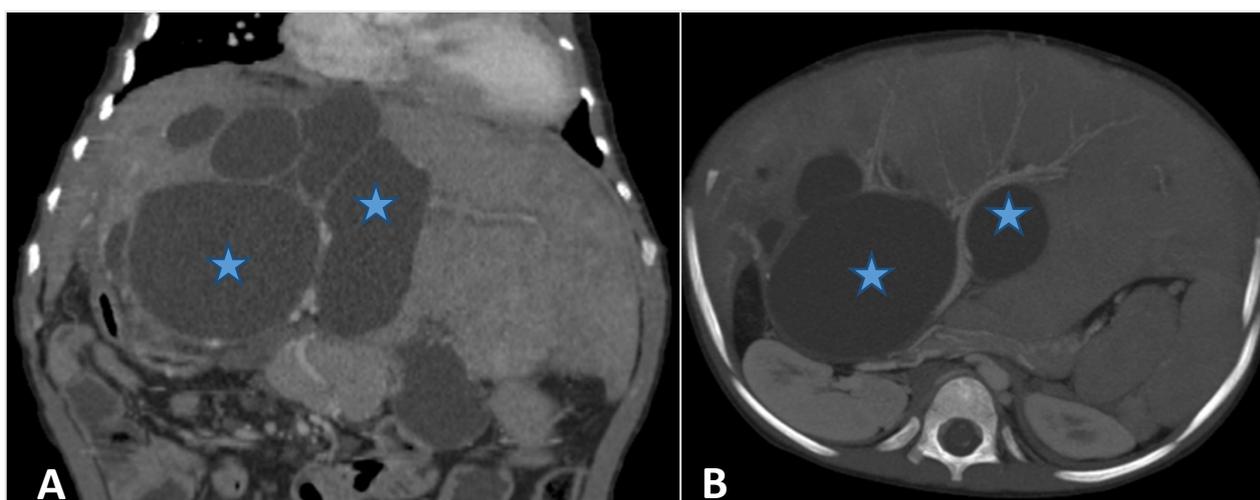


Figure 13 : Coupes scannographiques abdominales coronale (A) et axiale (B)

Objective une importante hépatomégalie avec dilatation kystique des voies biliaires intra-hépatiques (flèches).

Absence d'anomalies vasculaires.

- L'IRM abdominale retrouvait un situs ambigu, ainsi qu'une importante dilatation kystique des voies biliaires intra-hépatiques.
- La FOGD retrouvait des stigmates d'hypertension portale avec présence de varices œsophagiennes.

Tableau 5 : Récapitulatif des examens radiologiques et endoscopiques préopératoire

| | |
|-------------------------|---|
| Radiographie thoracique | Normale |
| Age osseux | 24mois |
| Angio TDM abdominale | Normale |
| TDM cérébrale | Normale |
| IRM abdominale | Situs ambigu Importante dilatation kystique des voies biliaires intra- hépatiques |
| FOGD | Signes d'HTP, Varices œsophagiennes |

2.4. Bilan anesthésique pré-greffe :

- En dehors des bilans biologiques et radiologiques standards, le bilan anesthésique comprenait une échographie cardiaque ainsi qu'un ECG.
- L'ECG était normal.
- L'échographie cardiaque du patient était normale et retrouvait une bonne fonction du ventricule gauche avec une fraction d'éjection à 85%. Pas de dilatation ni d'hypertrophie ventriculaire. Celle-ci retrouvait également une HTAP légère avec une pression artérielle pulmonaire moyenne à 14mmHg, et un flux pulmonaire normal. Les pressions de remplissages droites étaient basses. Nous ne notions pas de dysfonction ventriculaire avec un TRIV à 60.

3. Prise en charge anesthésique peropératoire (annexe 1) :

3.1. Phase d'installation :

- Admission au bloc opératoire à 07h, le lundi 03 Avril 2017.
- Installation en décubitus dorsal, monitoring standard : TA à 105/50mmHg, FC à 130batt/min, SpO2 à 98%.
- Prise de 2 voies veineuses périphériques radiales bilatérales
- Remplissage avec de l'albumine 20%, préoxygénation à l'oxygène pur en ventilation spontanée.
- Induction au sévoflurane 6%, sufentanil 4gamma, kétamine 2mg et nimbex 2,5mg.
- Intubation oro-trachéale facile par sonde n°5 avec ballonnet, fixée à 14cm, pression du ballonnet à 25mmHg.
- Prise d'une voie veineuse centrale jugulaire interne droite avec cathéter de 5,5 Fr/11cm et d'une ligne artérielle fémorale gauche avec cathéter de 3Fr/6cm sous contrôle échographique.
- Transfusion démarrée (hémoglobine de départ à 8,6g/dl) à raison de 10cc/kg.
- Administration de bolus de 25µg de sandostatine, puis d'une perfusion à la SAP avec un débit de 12µg/h.
- Administration de N-acétylcystéine (Fluimucil® 150mg/kg en 15min puis 50mg/kg sur 4h, puis 100mg/kg sur 20h).
- Administration de calcium à raison de 5mg/kg/h soit un débit de 1cc/h.
- Administration de Tazocilline (100mg/kg soit 2g – puis 100mg/kg/4h) et de Gentamycine (3mg/kg soit 50mg sur 1h).

- Remplissage par de l'albumine à 20% et du Ringer sans lactate à raison de 40ml/h.
- Hémocue à 9,9g/dl, dextro à 0,75g/l.



Figure 14 : Monitoring hémodynamique et ventilatoire au cours de l'intervention.

3.2. Phase de dissection hépatique :

- Survenue d'une instabilité hémodynamique en rapport avec le saignement (200cc) et la compression de la VCI nécessitant un remplissage et une transfusion par un 2^{ème} culot globulaire phénotypé A+.
- Démarrage de la noradrénaline à raison de 0,15µg/kg/min.
- Gazométrie réalisée : pH = 7,27, PaCo₂ = 33,8mmHg ; HCO₃⁻ = 15,7mmol/L, Lactates = 4,20, Hémocue = 9,9 ; Dextro = 0,9g/L ; Fibrinogène = 1,76 ; Plaquettes = 241000élt/mm³.
- Administration d'acide tranexamique (Exacyl®, 10mg/kg soit 180mg).
- Administration de Fibrinogène (100mg/kg soit 1,5g).

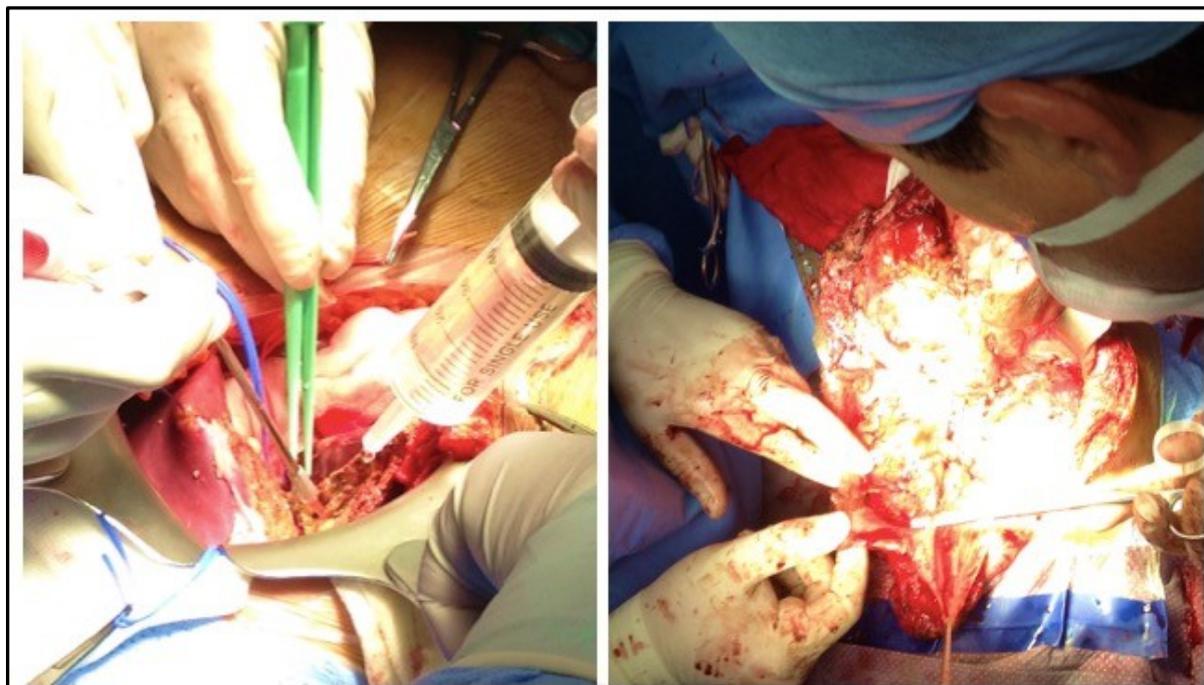


Figure 15 : Images peropératoire de la phase d'hépatectomie.

3.3. Phase d'anhépathie :

- Hépatectomie faite à 15h05.
- Le patient est stable à ce stade.
- Gazométrie réalisée : $\text{pH} = 7,24$, $\text{PaCO}_2 = 40\text{mmHg}$; $\text{HCO}_3^- = 17,5\text{mmol/L}$; Lactates = 6,14.
Hémocue = 10,5g/dL ; Dextro = 0,5 ; Fibrinogène = 1,56 ; Plaquettes = 215000
- Au regard de l'hypoglycémie, injection de 12cc de SG30% puis apport glucosé continu par du SG15% à raison de 3,4ml/kg/h. Réduction des apports liquidiens et remplissage par du ringer lactate à raison de 10cc/h.
- Administration de calcium à raison de 10mg/kg/h soit 2cc/h
- Diminution de l'anesthésie au sévoflurane à 1,5%



Figure 16 : Foie du receveur après hepatectomie, poids = 1200g

3.4. Phase de revascularisation

- Purge du greffon par 100cc de sang portal compensée volume par volume par une transfusion de culots globulaires.
- Déclampage de la veine porte à 15h40, et réalisation de deux séries de bilans afin de rechercher un éventuel syndrome de reperfusion d'organe :
 - A 5min : pH = 7,11 ; PaCO₂ = 39,6mmHg ; HCO₃⁻ = 12,6mmol/L ; Lactates = 9,16, Calcémie = 1,15, Hémoglobine = 9,9g/dL ; Glycémie = 1,2g/L.
 - A 30min : pH = 7,2 ; PaCO₂ = 32mmHg ; HCO₃⁻ = 12,6 ; Lactates = 9,63mmol/L ; Hémoglobine = 10,9g/dL ; Glycémie = 1,9g/L.
- Facteur de coagulation : II = 27% ; V = 33% ; VII = 15% ; Fibrinogène = 1,57 ; TP = 39%
- Bilan hépatique : GOT = 2N ; GPT = 3N ; PAL = 289 ; GGT = 166 ; BT = 49 ; BD = 17
- Administration de 20cc de bicarbonate de sodium à 42% (soit 0,5mmol/kg)

- Administration d'une 2^{ème} dose d'1,5g de fibrinogène.
- Administration de 200mg d'acide tranexamique, 160mg de méthylprednisolone (soit 10mg/kg), et 40mg d'oméprazole (soit 2mg/kg).
- Administration de 45mg d'Aspirine (soit 2,5mg/kg) au cours de l'anastomose de l'artère hépatique.
- Après l'anastomose de l'artère hépatique et des voies biliaires, administration de 10mg de Simulect® et de 400mg d'acide tranexamique en raison d'un saignement. Arrêt de la sandostatine et du calcium.
- Bilan de sortie : pH = 7,22 ; PaCO₂ = 34,2mmHg ; HCO₃⁻ = 14,2mmol/L ; Lactates = 7,32 ; Hémoglobine = 10,9g/dL ; Glycémie = 2,5g/L.

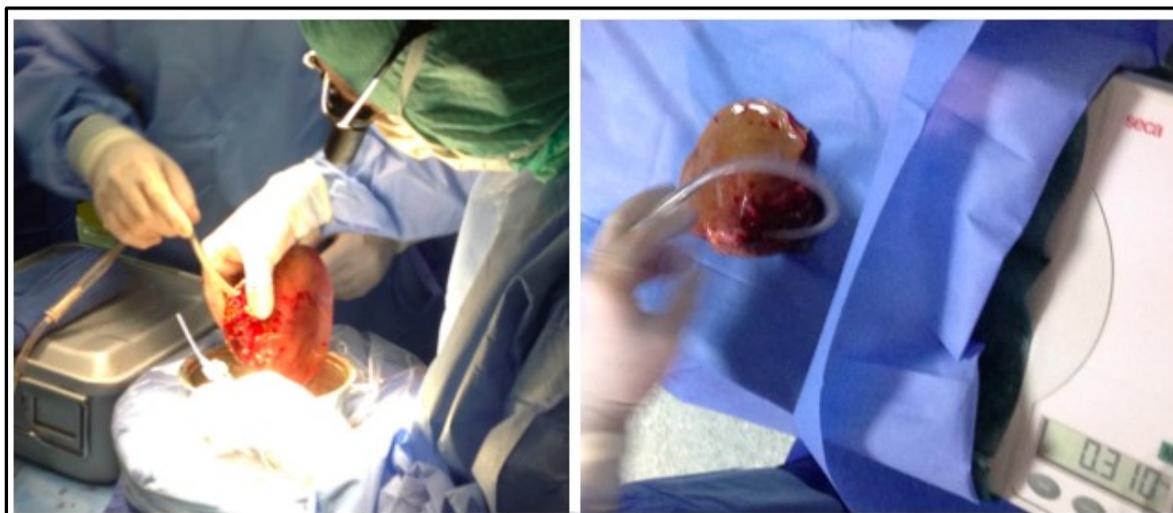


Figure 17 : Transplant hépatique après prélèvement du donneur, poids = 310g

3.5. Bilan total :

- Durée totale de l'intervention : 4h + 1h de pause
- Durée de l'hépatectomie : 2h
- Durée de la phase d'anhépathie : 35min
- Délai de revascularisation – anastomose artérielle : 15min
- Durée de l'ischémie froide : 45min
- Bilan des entrées : Transfusion peropératoire : 750cc, Albumine : 500ml, Fibrinogène : 3g, ringer lactate : 430cc, SG15% : 120cc
- Bilan des sorties : 400cc de sang, 350cc de diurèse
- Rapport poids du greffon/poids du receveur : 1,66%.

4. Prise en charge chirurgicale peropératoire :

- Il s'agissait de la technique chirurgicale avec préservation de la veine cave inférieure (VCI) du receveur par clampage latéral de la VCI, respectant ainsi le flux cave inférieur.
- Le compte-rendu opératoire détaillé est joint en annexe 2.

5. A l'admission au service

- Le patient est admis intubé – ventilé, encore sous l'effet des drogues anesthésiques, sous noradrénaline 0,15µg/kg/min et N-acétylcystéine (Fluimucil®) 1cc/h.
- Mise en condition du patient, sédation et réchauffement, et démarrage d'une analgésie multimodale par de la morphine (10µg/kg/h) et du paracétamol (15mg/kg/6h).
- Bi-antibiothérapie par Tazocilline (100mg/kg/8h) et Gentamycine (3mg/kg/j). Début d'une prophylaxie antimycotique par d'amphotericine B

(Fungizone®) à la dose de 50mg/kg/j qui sera maintenue pendant les 3 premiers mois postopératoires.

- Début d'un traitement antiviral devant la sérologie IgG CMV du positive : association Ganciclovir (Cymevan®) par voie injectable à une dose de 5mg/kg en 2 prises puis relai par voie orale par le Valganciclovir (Rovalcyte®) à une dose de 9mg/kg en 2 prises/j pendant 3mois. La surveillance se fait par des virémies hebdomadaires les 4 premières semaines, puis régulières les 3 premiers mois.
- L'acide ursodesoxycholique (Ursolvan® 200mg) a également été démarré dès J1 et doit être maintenue pendant la première année.
- Le schéma d'immunosuppression pour lequel nous avons opté est celui d'un traitement triple associant une induction par basiliximab (Simulect®), un anticalcineurine de référence le Tacrolimus (Prograf®), et le mycophénolate mophétil (Cellcept®) :
 - Une induction par Simulect® : perfusion de 10mg de basiliximab (Simulect®) en peropératoire et à J4 postopératoire.
 - Le Mycophénolate mophétil (Cellcept®) est débuté à J1 en IV, puis par VO à la dose de 360mg/j à répartir en 2 prises (20 à 30mg/kg/j).
 - Le Tacrolimus (Prograf®) ne sera débuté qu'à J2.
- Le patient a été extubé à h3 de son admission après réchauffement et réveil complet, sevrage progressif de la noradrénaline.

5.1. 1^{ère} semaine d'hospitalisation

- La prise en charge du patient dès son admission dans notre formation a consisté en une prévention des complications infectieuses par une asepsie rigoureuse, et sur la détection d'une dysfonction du greffon par une surveillance clinique, biologique et radiologique très rapprochée.
- Le Tacrolimus (Prograf®) est débuté à J2 postopératoire, à une dose de 0,5mg matin et soir 1h avant les repas. Le taux résiduel de Tacrolimus est dosé quotidiennement dès le lendemain de la première prise. Les doses sont adaptées de 0,5mg en fonction des résultats (tableau 6, figure 18).

Tableau 6 : Taux résiduels de Tacrolimus demandés en fonction du temps

| | |
|---|---------------|
| 1 ^{ère} et 2 ^{ème} semaines | 10 à 12 ng/ml |
| 3 et 4 ^{ème} semaine | 8 à 12 ng/ml |
| 1 à 3mois | 5 à 10 ng/ml |
| >3mois | 4 à 6 ng/ml |

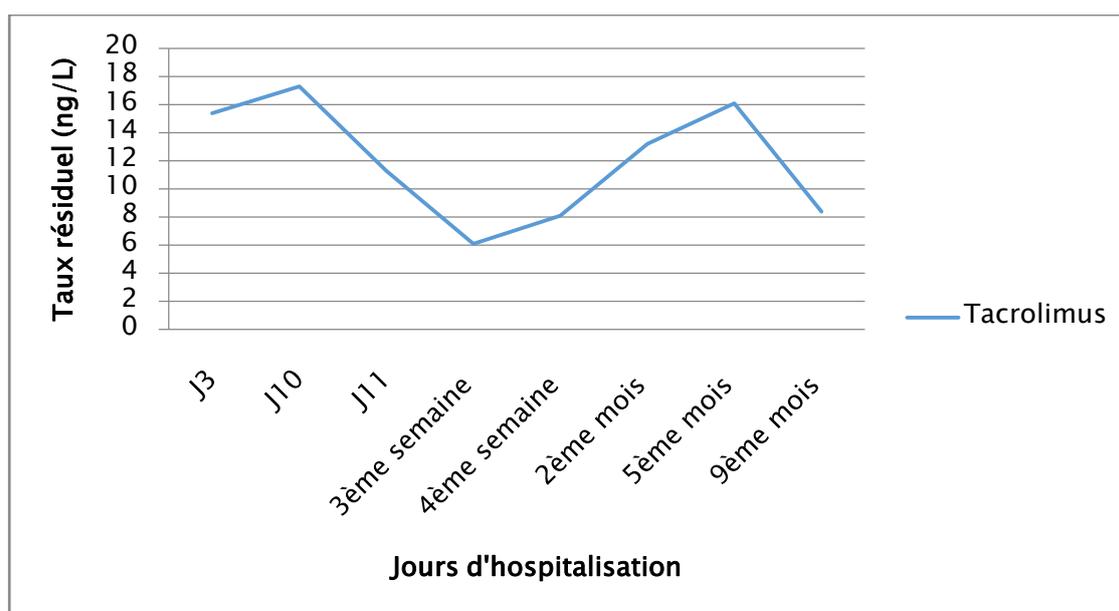


Figure 18 : Dosage du taux résiduel de Tacrolimus

- Une protection hépatique par de la N-acetylcystéine (Fluimucil®) est administrée pendant les cinq premiers jours à la dose de 150mg/kg/j diluée dans 50cc de SS isotonique à la SAP/24h.
- L'échographie postopératoire immédiate ainsi que les échographies suivantes n'ont montré aucune anomalie du greffon, une bonne perméabilité du TP, de l'AH et des VSH, une légère dilatation des voies biliaires intra-hépatiques proximales et une lame d'épanchement rétropéritonéal.
- La fonction hépatique du patient s'est améliorée dès les premiers jours d'hospitalisation avec une nette régression des chiffres de cytololyse (GOT 46/242UI/L, GPT 78/161UI/L) (figure 19). Les facteurs de coagulation dosés quotidiennement se sont améliorés, notamment le facteur V (figure 20).

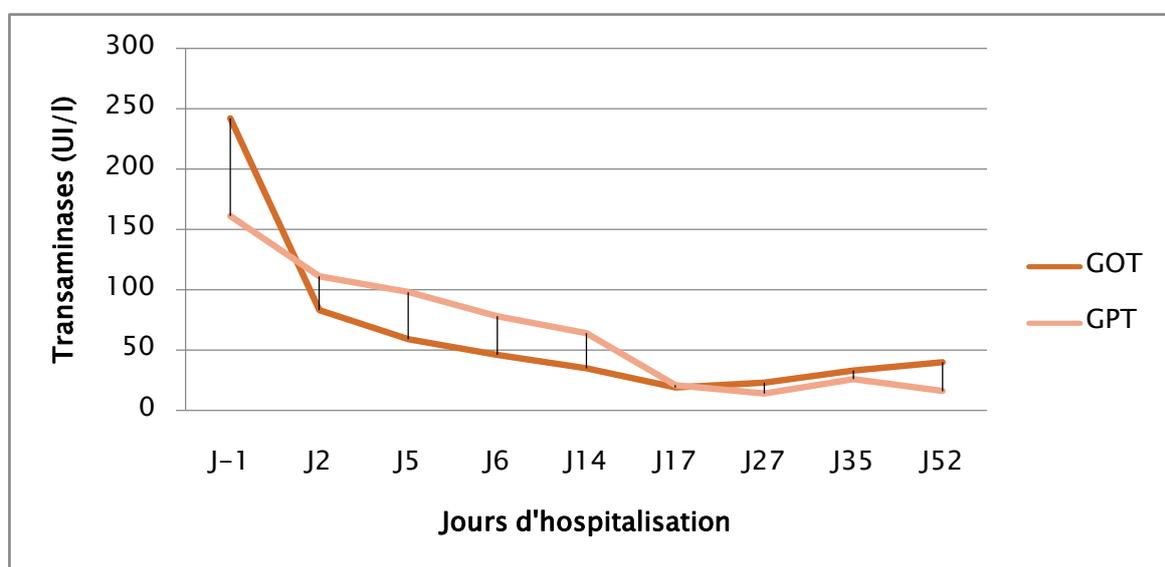


Figure 19 : Evolution de la fonction hépatique en fonction du temps

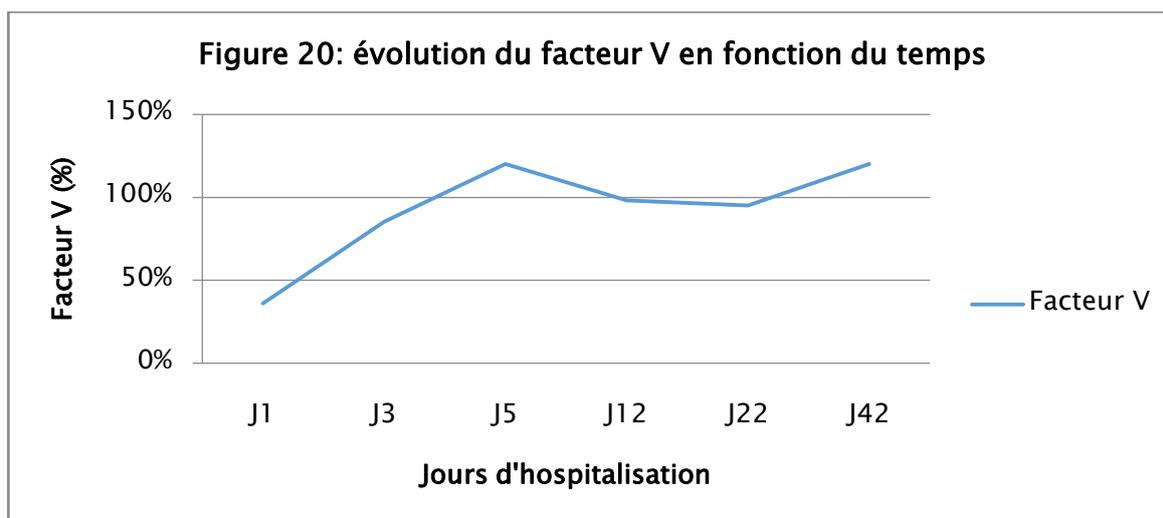


Figure 20 : Evolution de facteur V en fonction du temps

- Une insuffisance rénale fonctionnelle oligurique s'est installée en postopératoire immédiat (urée = 0,71 g/L, Créatinine = 3 mg/L), traitée par un remplissage par du RL et des bolus de furosémide avec bonne reprise de la diurèse (2 cc/kg/h) et retrait de la sonde urinaire à J4.
- A J5, le patient a présenté des rectorragies de grande abondance d'installation brutale avec une importante déglobulisation (Hb = 4,7 g/dl par rapport à 12 g/dl) et une thrombopénie (24000 élmt/mm³ par rapport à 203000). Une transfusion massive a été entreprise par 4CG, 9CP et 6PFC. La démarche diagnostique a consisté en la réalisation d'une FOGD revenue normale, puis d'une recto-sigmoïdoscopie situant le saignement au niveau du haut intestin. Un angioscanner abdominal a été réalisé et a permis de localiser l'origine grêlique du saignement (figure 21).

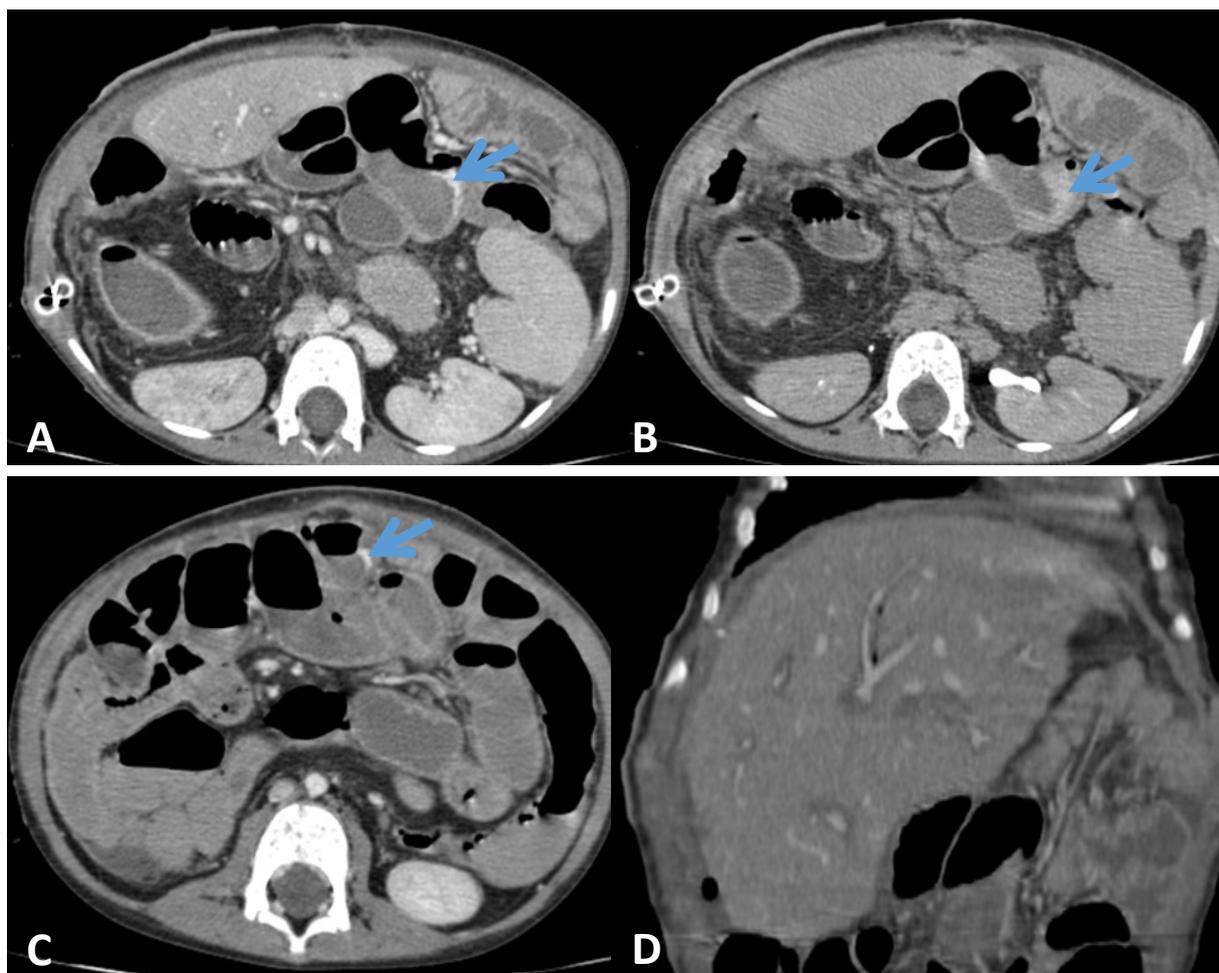


Figure 21 : Coupes scannographiques abdominales au temps artériels (A ,C) et au temps portal (D) avec reconstruction coronale (D):

Blush vasculaires bifocal pariétal grêlique (flèches) d'allure veineux au niveau d'une anse jéjunale proximale et distale évoquant des varices digestives rompues . Absence d'anomalies du greffon hépatique (D)

- A J6, le patient a été admis au bloc opératoire pour sa 1^{ère} reprise chirurgicale : découverte à l'exploration d'une anse jéjunale perforée suturée, sans autre saignement objectivé à la fibroscopie peropératoire.
- Devant la persistance des rectorragies et l'apparition d'hématémèses, une FOGD réalisée objective des varices œsophagiennes stade 2 sans signes de rupture, complétée par une entéroscopie peropératoire montrant un saignement actif intra-grêlique au dépend d'une varice qui sera réséquée.

5.2. 2^{ème} semaine d'hospitalisation :

- Le patient a présenté de multiples pics fébriles, un bilan infectieux complet a été réalisé. Le bilan biologique a montré une ascension des GB passant de 13000 à 16880élmt/mm³ et de la CRP de 23 à 125mg/L. La radiographie thoracique ne montrait pas de foyer. L'ECBU et les hémocultures étaient négatives.
- Le prélèvement de pus réalisé en peropératoire au cours de la reprise chirurgicale s'est positif à J11 avec isolement d'un entérocooccus faecalis d'où la mise du patient sous Vancomycine et Imipénème (Tienam®). Bonne évolution après antibiothérapie : à 48h, le patient est apyrétique, et on note une régression des GB à 9020élmt/mm³ et de la CRP à 15mg/L.

5.3. 3^{ème} semaine d'hospitalisation :

- A J15 de son hospitalisation, le patient a présenté de multiples épisodes de vomissements postprandiaux de grande abondance, associés à des douleurs abdominales, sensibilité abdominale diffuse et des pics fébriles sous antibiothérapie (vancomycine, imipénème).

Le bilan biologique était perturbé : réascension des GB à 55000élmt/mm³.

L'exploration radiologique (échographie et TDM) a montré un aspect de péritonite décapitée avec collection de la fosse iliaque droite (figure 22).

Une ponction écho-guidée du liquide d'ascite a ramené du liquide séro-hématique louche, sa culture est revenue négative.

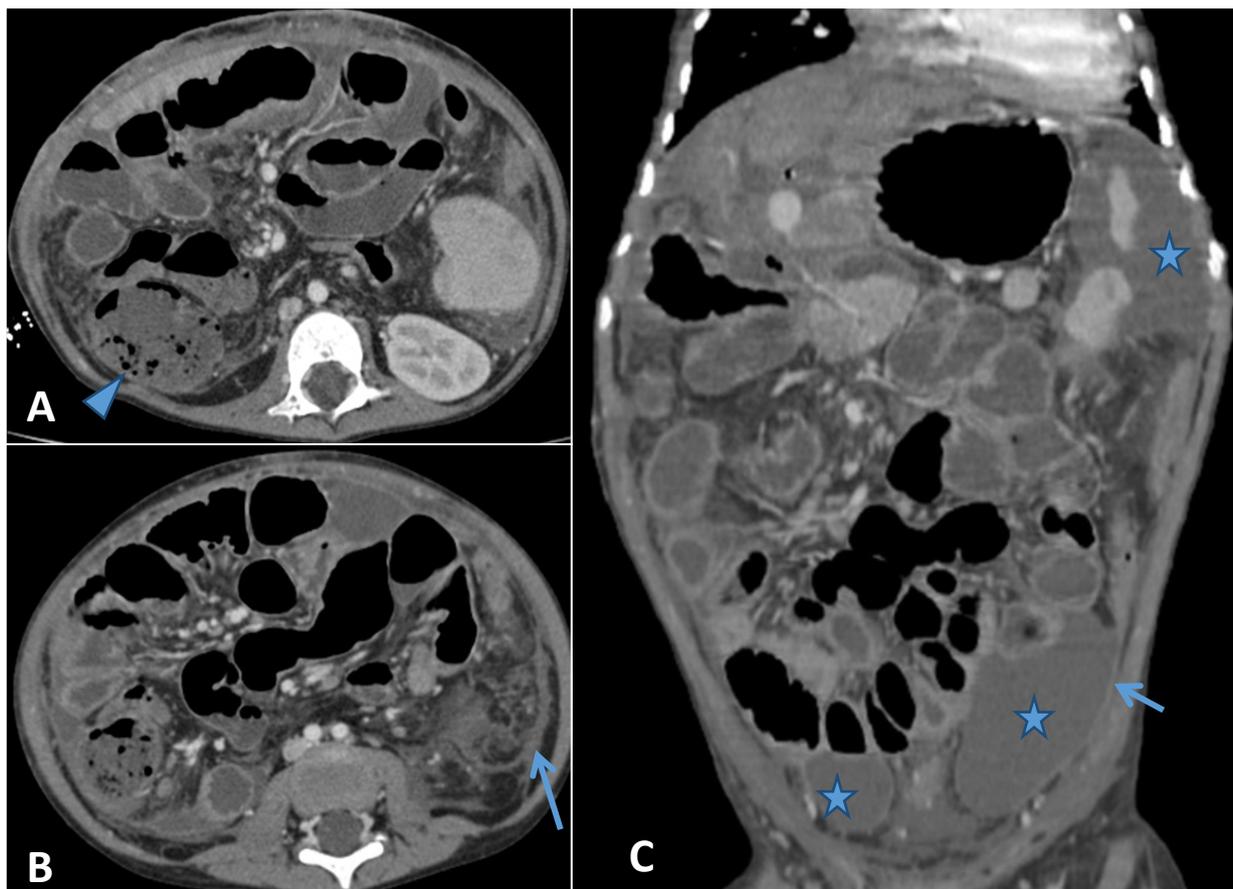


Figure 22 : Scanner abdominal avec injection de PDC en coupe axiale (A, B) et coronale (C) :
Collection au niveau de la fosse iliaque droite (tête de flèche), avec rehaussement des
feuilletés péritonéaux (flèche) et épanchement intra-péritonéal cloisonné (étoile)

- Le patient a été acheminé au bloc opératoire pour sa 3^{ème} reprise chirurgicale. L'exploration avait objectivé deux perforations grêliques proximales suturées avec plusieurs fausses membranes ainsi que 150cc de pus aspiré avec lavage péritonéal abondant. L'analyse du prélèvement de pus peropératoire ainsi que l'écouvillonnage de la plaie opératoire était négative.
- L'échographie postopératoire réalisée à J18 avait montré la présence d'une lame d'épanchement intrapéritonéal cloisonné.
- Devant la persistance d'une fièvre et de chiffres de CRP élevés à 220mg/L, l'antibiothérapie avait été renforcée par l'addition d'amikacine

(amiklin®) pendant 3j. On avait noté une nette régression des signes de sepsis, une diminution de la tachycardie, un retour à l'apyrexie et une amélioration du bilan biologique (GB passent de 45000 à 25000 élmt/mm³). L'amikacinémie et la vancomycineémie étaient correctes.

5.4. 4^{ème} semaine d'hospitalisation :

- Le patient était resté stable, avec une amélioration des paramètres cliniques et biologiques.
- Tous les abords veineux avaient été remplacés à savoir la VVP et la VVC jugulaire gauche remplacée par une VVC fémorale droite. L'étude du KT de voie centrale était revenue négative.
- Les échographies de contrôles étaient satisfaisantes, le greffon hépatique était d'échostructure homogène, les vaisseaux étaient perméables.
- L'antibiothérapie avait été arrêtée en fin de semaine, le dernier bilan biologique était satisfaisant avec une nette amélioration des chiffres de GB passant de 21820 élmt/mm³ à 9370 et de la CRP passant de 180 à 96mg/L.



5.5. 2^{ème} mois d'hospitalisation :

- Le patient était resté stable tout au long de sa 5^{ème} semaine d'hospitalisation. Toujours en isolement. L'alimentation avait été diversifiée, et le patient déambulait.
- En début de 6^{ème} semaine, le patient avait présenté des pics fébriles à 39,5°C. L'étude du KT placé au niveau des voies biliaires avait isolé 2 germes : un entérocoque faecalis et un Klebsielle pneumoniae ; l'ECBU, les hémocultures, la coproculture et parasitologie des selles étaient tous négatifs. La décision a été de remettre le patient sous antibiothérapie à base de Vancomycine, Imipénème et Amikacine ; arrêtée à J52, après retour à l'apyrexie et normalisation du bilan biologique (au dernier bilan réalisé : GB = 5210élm^t/mm³ par rapport à 16000 et CRP à 53 par rapport à 271 mg/L).
- L'échographie de contrôle réalisée à J42 d'hospitalisation avait mis en évidence une volumineuse collection de la tranche de section hépatique contenant de multiples cloisons avec paroi épaisse. L'exploration avait été complétée par une TDM abdominale confirmant la présence de la collection (Figure 23).

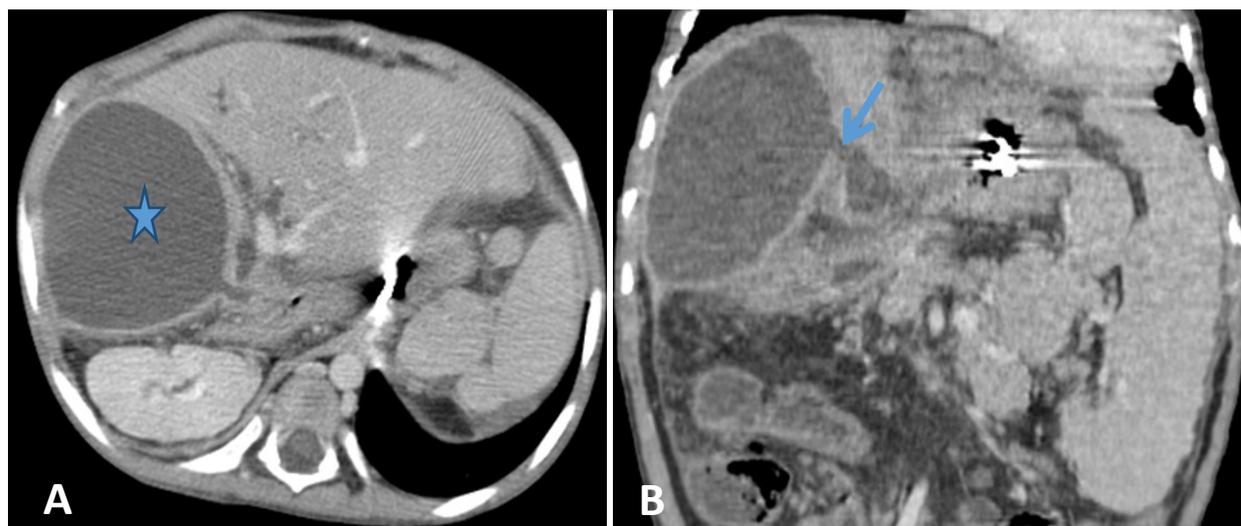


Figure 23 : TDM abdominale avec injection de PDC en coupe axiale (A) et coronale (B) : Collection abcédée de la tranche de section du greffon hépatique (étoile) mesurant 10*6cm. Elle communique avec une anse digestive à travers un pertuis mesurant 6mm (flèche).

- La prise en charge a consisté en un drainage hépatique percutané échoguidé avec mise en place d'un drain biliaire, retiré à J52.
- Des échographies abdominales quotidiennes avaient été réalisées, montrant une régression de la collection. La dernière TDM abdominale réalisée avant sa sortie montrait la persistance de cette collection malgré une nette diminution de taille (figure 24).

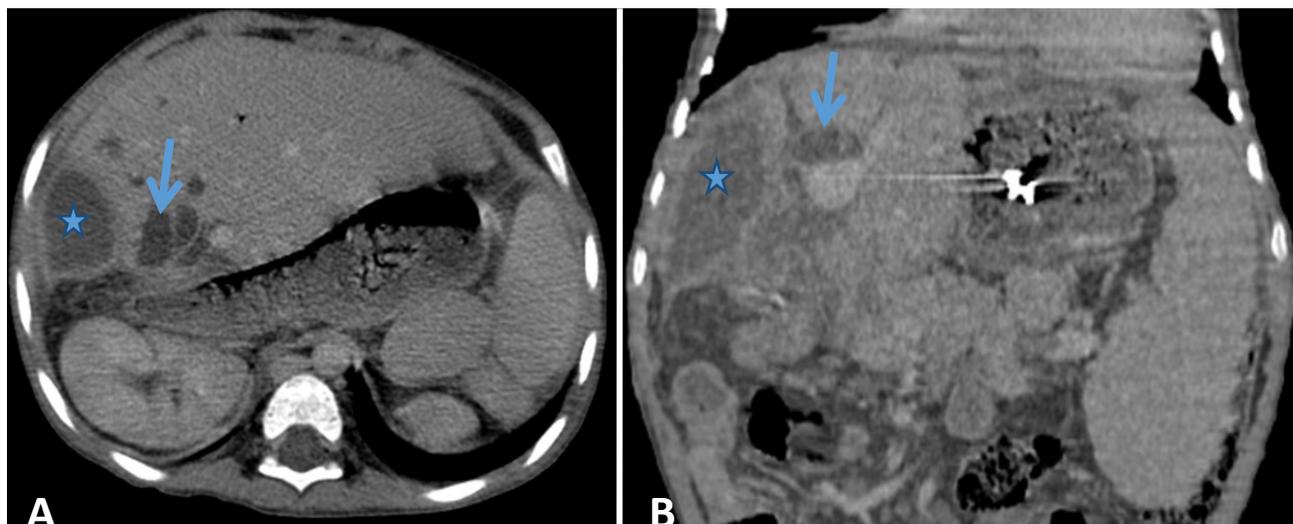


Figure 24 : TDM abdominale avec injection de PDC en coupe axiale (A) et coronale (B) : Régression de la collection abcédée de la tranche de section du greffon hépatique (étoile) mesurant 4*3cm, sans individualisation de trajet fistuleux avec dilatation des voies biliaires intrahépatiques.

- Sortie du patient après 55j d'hospitalisation, sous traitement immunosuppresseur (Prograf®), antiviral, acide ursodesoxycholique





6. Suivi après son hospitalisation :

- Le suivi du patient a consisté en des contrôles cliniques, radiologiques et biologiques tous les 3 mois.
- Le patient est resté anictérique, n'a pas présenté d'autre complication infectieuse.
- Sa fonction hépatique de contrôle est satisfaisante.
- Les échographies réalisées après sa sortie ont montré une régression progressive de la collection de la tranche hépatique.
- La dernière IRM réalisée en décembre 2017 retrouve une disparition quasi-totale de la collection, avec une légère dilatation des voies biliaires intra-hépatiques (figure 25).

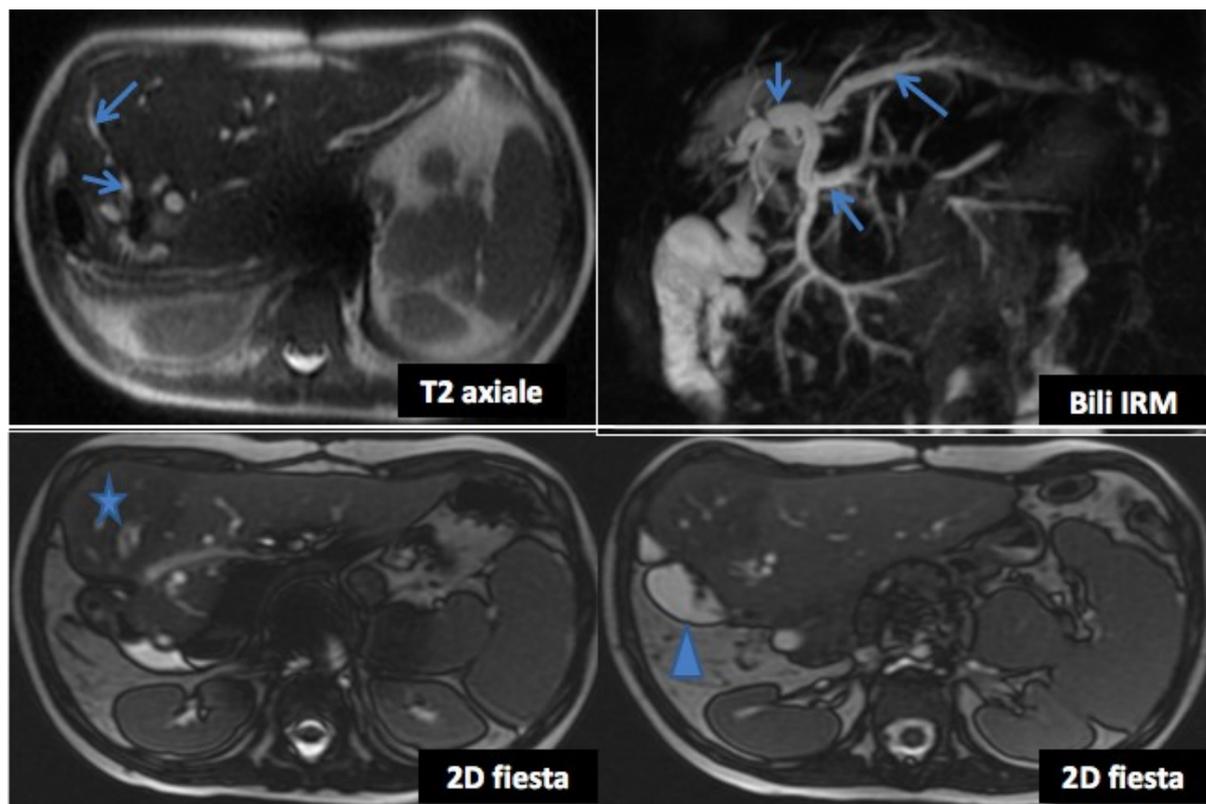


Figure 25 : IRM abdominale : séquences T2 axiale, Bili-IRM, 2D fiesta

Dilatation des voies biliaires intra-hépatiques (flèches).

Plage du greffon hépatique (étoile) décrite en hyposignal T1, T2 sans modification après injection de PDC en rapport avec des troubles perfusionnelles.

Disparition de la quasi-totalité de la collection de tranche de section hépatique (tête de flèche).

IV. 2ème cas : Transplantation hépatique à partir d'un donneur vivant : Le donneur :

Il s'agit d'une femme âgée de 27ans, mère du patient en attente de la transplantation : M.T. Elle n'avait pas d'antécédent médical, chirurgical ou anesthésique particulier, n'avait par ailleurs aucune allergie connue.

1. Examen pré-anesthésique de la patiente :

Clinique :

- TA = 120/66mmHg, FC = 78batt/min, SpO₂ = 98%.
- Examen cardio-vasculaire :
 - Pas de signes d'insuffisance cardiaque
 - Pouls présents et symétriques
 - Auscultation normale
 - Capacité fonctionnelle > 4MET.
- Examen pleuro-pulmonaire : normal.
- Bon capital veineux.
- Pas de critères d'intubation et de ventilation difficile.

Examens complémentaires préopératoires : Le bilan pré-transplantation était sans particularité, à l'exception d'une sérologie CMV IgG positive.

- Hb = 13,6g/dL, Plaquettes = 283000 élmt/mm³, GB = 6990 élmt/mm³.
- TP = 100%, TCA iso, Fibrinogène = 3,37g/l
- Fonction rénale : urée = 0,25g/L, créatinine = 7mg/L.
- Bilan hépatique : GOT = 18 UI/L, GPT = 26 UI/L, PAL = 51 UI/L, BT = 7mg/L, BD = 3mg/L.

- Sérologies : IgG CMV (+), IgG EBV (+), Hépatites (-), VIH (-).
- Test IDR : négative.
- Typage HLA Classe I : HLA - A 1/2 et HLA - B 12/57.
Type HLA Classe II : HLA DRB1 07, HLA DQB1 03.
- Bilan de thrombophilie normal.
- Radiographie thoracique : sans anomalie.
- ETT : VG de bonne fonction systolique (FE 60%), contractilité homogène.
Pressions de remplissages normales. Pas d'HTAP. Péricarde sec.
- Un angioscanner et une IRM abdominale ont été réalisés revenant sans anomalies (Figure 26).

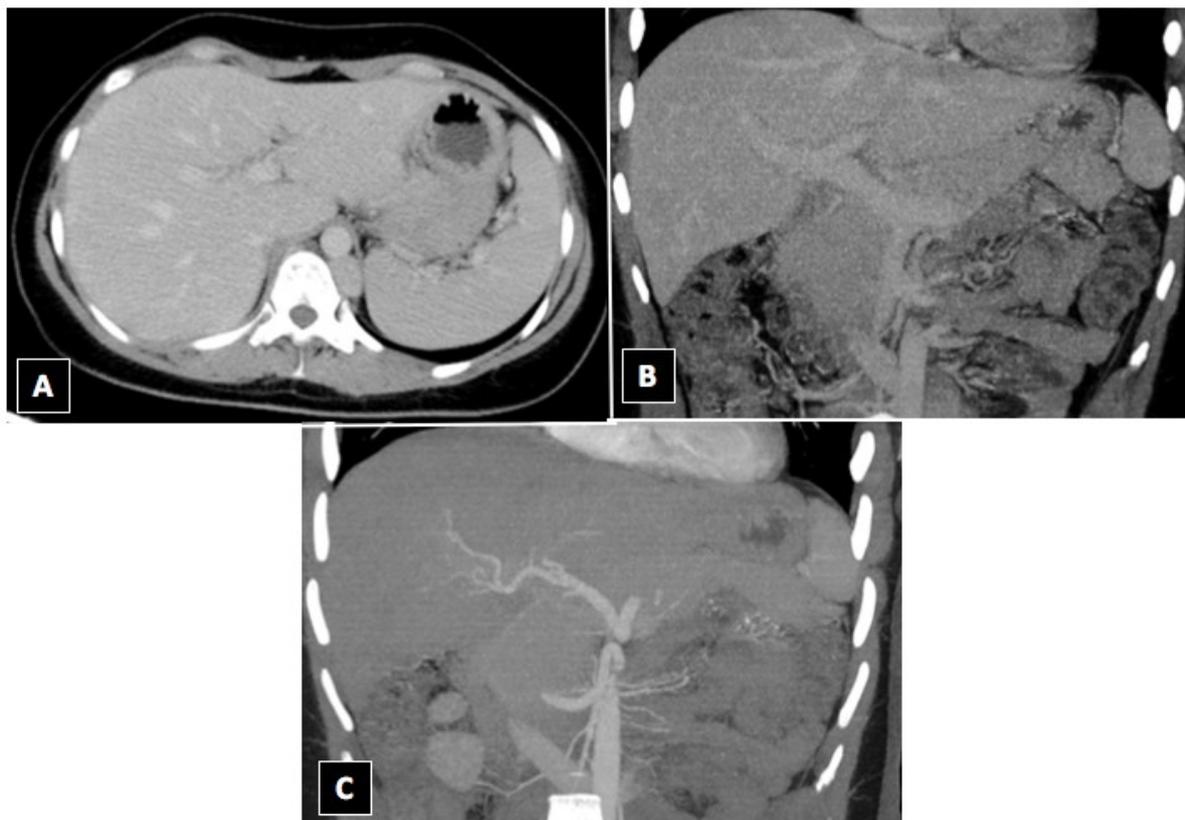


Figure 26 : Coupes scannographiques abdominales en coupe axiale avec injection de PDC (A), et coronales (B, C) :

Foie de taille normale, de contours réguliers, sans lésion focale objectivée et sans anomalies vasculaires

2. Prise en charge anesthésique peropératoire :

- Admission au bloc opératoire à 7h45.
- Installation en décubitus dorsal.
- Monitoring standard : TA = 100/65mmHg, FC = 100batt/min, SpO₂ = 100%.
- Prise de 2 VVP : 14G radiale droite, 16G radiale gauche,
- Pré-remplissage par 500cc de Ringer Lactate, antibioprophylaxie par l'administration de 2g de Cefalotine (Keflin®) et 500mg de Métronidazole
- Préoxygénation à l'oxygène pur.
- Induction par 10mg de kétamine, 200mg de propofol, 0,05µg/kg/min de rémifentanil à la SAP.
- Intubation oro-trachéale facile par une sonde n°7 fixée à 22cm.
- Paramètre respirateur : VT = 400ml, FR = 14 cycles/min, PEP = 5, FiO₂ = 45%.
- Prise d'une VVC jugulaire droite échoguidée, avec monitoring de la PVC.
- Sonde vésicale, gastrique et thermique.

2.1. Avant l'incision (9h27)

- TA = 100/50mmHg, FC = 77 batt/min, SpO₂ = 100%, PVC = 5, Dextro = 1,29g/L, Hemocue à 13,4g/dl.
- Approfondissement de l'anesthésie par le remifentanil 0,5µg/kg/min associée à 2mg de cisatracurium.

2.2. Au début de l'hépatectomie (10h40) :

- TA = 100/50mmHg, FC = 60batt/min, PVC = 2, dextro = 1,3g/l, Hemocue = 13,3g/dl.
- Réduction des drogues anesthésique (remifentanil à 0,5µg/kg/min).

2.3. 1^{ère} phase du prélèvement : hépatotomie (durée 30min) :

- Maintien d'une PVC basse afin de limiter le saignement (PVC 2 à 3).
- PA = 90/50mmHg, FC = 60batt/min, SpO₂ = 100%.
- Diminution du débit de remifentanyl à la SAP : 0,05gamma/kg/min.
- Perfusion de 100ml d'albumine.
- Fin de l'hépatotomie à 11h10 - temps de pause de 2h30.

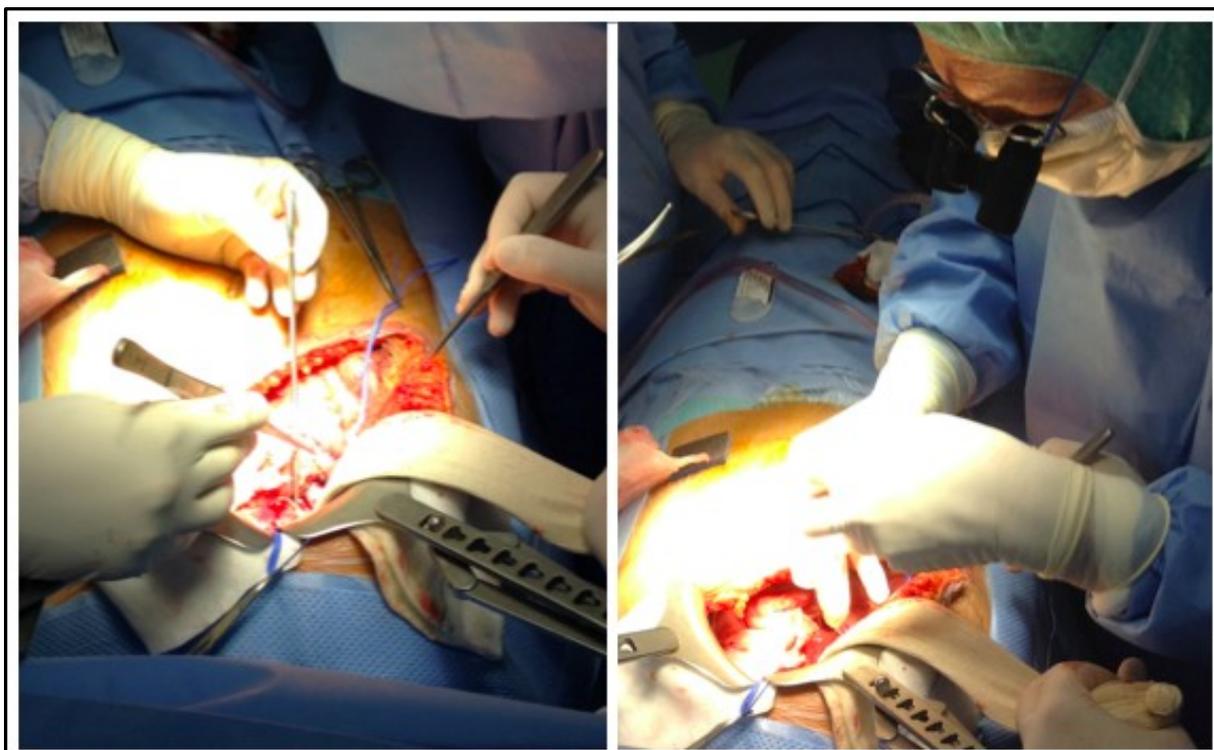


Figure 27 : Images peropératoires de l'hépatectomie du donneur

2.4. 2^{ème} phase du prélèvement : hépatectomie (14h50) :

- PVC = 9, Dextro = 1,14g/L, Hemocue = 13,5g/dl
- Approfondissement de l'anesthésie : bolus de 2mg de cisatracurium.
- Antibioprophylaxie par 1g de cefalotine (Keflin®) (toutes les 4h).
- Administration d'1g de vitamine C.
- Administration de 3000 UI d'héparine (soit 50UI/kg).
- Clampage de l'artère hépatique (14h47) puis de la veine porte (14h49).

- Prélèvement du greffon (14h50) : poids du greffon 310g

2.5. En fin de geste :

- Analgésie par :
 - 1g de paracétamol
 - Bolus de morphine 3mg toutes les 15min
 - Diminution du débit de perfusion de rémifentanil toutes les 15min (diminution de 2cc/h)
 - Infiltration de la paroi : Ropivacaine 2% (30ml)
- Extubation après décurarisation complète attesté par un train de quatre (TOF) supérieur à 90%.

3. A l'admission au service :

- Patiente admise extubée réveillée, stable sur le plan état hémodynamique et respiratoire.
- La prise en charge s'est axée sur une analgésie multimodale par du paracétamol 1g/6h et une PCA de morphine.
- Prévention de la maladie thromboembolique par de l'énoxaparine 0,4cc/j et des bas de contention.
- Surveillance rapprochée du dextro, des drains et du saignement ainsi que la réalisation d'échographies quotidiennes.
- Le bilan postopératoire immédiat était correct :
 - Hb = 11,7g/dl, Plaquettes = 220000élmt/mm³, GB = 13000élmt/mm³
 - TP = 81%, TCA = iso
 - Facteur II = 78%, V = 74%, VII = 78%

- Urée = 0,23g/L, Créatinine = 6mg/L,
 - Protidémie = 61g/L, Albumine = 38g/L.
 - Na = 137 mEq/L, K = 3,6 mEq/L, Ca = 84mEq/L, Phosphore = 24mEq/L, Magnésium = 17mEq/L, RA = 21
 - Bilan hépatique : GOT = 162 UI/L (3N), GPT = 253 UI/L (5N), PAL = 46 UI/L, GGT = 25 UI/L, BT = 28 mg/L, BD = 10 mg/L.
 - CRP = 7 mg/L.
- L'échographie abdominale réalisée à J2 d'hospitalisation avait retrouvé une petite collection au niveau de la tranche de section hépatique latéralisée à gauche mesurant 18mm×35mm de diamètre, sans autres anomalies. Les échographies de contrôle avaient montré une régression de cette dernière.
- L'évolution était simple, sans complications. La sortie avait été faite après 1 semaine d'hospitalisation.

DISCUSSION

I. Histoire de la greffe hépatique :

1. Dans le monde :

- L'histoire de la greffe hépatique est indissociable de celle du rein, premier organe transplanté, et de la personne de T. E. Starzl, auteur pionnier en la matière. En s'appuyant sur un programme expérimental, celui-ci effectua la première greffe hépatique le 1^{er} Mars 1963, suivie de deux tentatives infructueuses. Malgré les difficultés, l'équipe de l'Université de Colorado à Denver poursuivit une activité soutenue en matière de transplantation, d'abord clinique pour le rein et expérimentale pour le foie [54,55].
- Les premiers succès ont vu le jour en 1967, conduisant T. E. Starzl, à partir d'une série de 28 cas, à la rédaction d'un ouvrage fondateur de la greffe hépatique intitulé "Experience in hepatic transplantation" [56].
- Profitant de l'expérience acquise ainsi que de l'avènement de la cyclosporine, T. E. Starzl créa un nouveau programme à Pittsburgh, qui allait devenir le premier au monde avec plus de 500 TH en 1986/1987 [57,58]. Le développement de l'activité a permis de stimuler l'innovation et d'améliorer nettement les résultats. À la conférence de Bethesda en 1983, la TH a été reconnue définitivement comme un traitement et non pas comme un processus expérimental [59].
- 10 ans plus tard, une deuxième conférence de consensus était organisée à Paris. La TH étant devenue une intervention réglée, la question posée était celle des indications. Lors de cette réunion, on insista sur la nécessité de l'évaluation globale du processus de TH [60].

-
- Du point de vue recherche et développement, d'importants progrès ont vu le jour pendant la décennie des années 90 [60,61,62,63] :
- Amélioration de la conservation d'organe avec l'apparition de la solution de l'université de Wisconsin communément désignée par le nom de son inventeur Folkert Belzer. La durée de conservation maximale est passée de 6 à 18 h, permettant ainsi une meilleure programmation (transplantation en semi-urgence).
 - Amélioration du monitoring anesthésique et postopératoire.
 - Diminution des complications chirurgicales.
 - Standardisation des indications : carcinome hépatocellulaire, cirrhose virale C et B.
 - En matière d'immunosuppression, d'importants progrès ont été réalisés avec l'apparition d'un nouvel inhibiteur de la calcineurine, le tacrolimus, commercialisé sous le nom de Prograf®, et surtout avec l'utilisation d'un régime immunosuppresseur moins intense sans augmentation du risque de rejet.
- La diffusion de la transplantation à travers le monde a été accompagnée du développement de nouveaux concepts :
- La réduction parenchymateuse hépatique a été codifiée dès 1984 par Bismuth et Houssin à Paris, puis affinée par Strong à l'Université de Brisbane en Australie. Cette technique a permis la résolution de la liste d'attente pédiatrique avec l'effet cependant de transférer le problème à la liste adulte [54,55].
 - Le partage, dès 1989, avec la réalisation à partir d'un seul greffon d'une double greffe adulte et pédiatrique [56]. Dans la même logique, cette

technique a été modifiée par une équipe européenne qui a introduit le partage in situ, réduisant ainsi le temps de l'ischémie froide et améliorant l'hémo et la biliostase au prix d'un temps de prélèvement plus long [57].

- Dans le même processus, on a assisté à une extension naturelle du partage vers le donneur vivant pour le receveur pédiatrique puis adulte [58,59].
- La greffe hépatique auxiliaire comme solution conservatrice permettant une amélioration de la fonction hépatocellulaire en attendant la guérison du foie natif chez des malades sélectionnés atteints d'hépatite fulminante [60].

2. Au Maroc :

- La première TH a été réalisée le 7 Février 2014, au CHU Mohamed VI de Marrakech. Il s'agissait d'une transplantation chez un enfant de 10ans, à partir d'un donneur vivant (son père).
- Depuis, plusieurs transplantations ont été réalisées au niveau des CHU Ibn Sina de Rabat (Avril 2015) et du CHU Ibn Rochd de Casablanca (novembre 2014), à partir de donneur en état de mort encéphalique.
- Deux TH ont été réalisées au CHU Hassan II de Fès jusqu'à ce jour, l'une en 2016 chez un enfant de 15ans à partir d'un donneur en état de mort encéphalique et la deuxième en 2017 chez un enfant de 5ans à partir d'un donneur vivant (la mère).
- La transplantation rénale est quant à elle devenue un acte de routine au Maroc.

II. Indications et Contre-indications de la transplantation hépatique

1. Indications de la transplantation hépatique :

- La TH doit se discuter chez tout patient atteint d'une maladie chronique du foie pour laquelle le pronostic vital paraît menacé dans un délai de 1 à 2 ans et dans les maladies aiguës graves du foie. La possibilité d'une greffe hépatique ne doit pas être envisagée trop tardivement car la mortalité est accrue dans la première année post transplantation en relation directe avec la sévérité de la maladie.
- L'indication principale de TH est la cirrhose (virale 41%, alcoolique 33%, cirrhose biliaire primitive 11%, cirrhose auto-immune 4 %, autres indications 11%), les autres indications sont : une maladie cholestatique du foie (11%), un cancer primitif du foie (13%), une maladie métabolique (6%), une hépatite fulminante (9%) et autres (3%) [64].
- Les indications de la TH chez l'enfant sont caractérisées par la forte prédominance des maladies cholestatiques chroniques le plus souvent de début néonatal évoluant vers la cirrhose biliaire. Elles nécessitent une TH le plus souvent avant l'âge de 5 ans (âge médian de 2 ans et âge moyen de 4 ans). Ces maladies ont un très faible risque de récurrence sur le greffon [65]. Elles peuvent être classées en 3 groupes principaux : les maladies cholestatiques chroniques (dont l'atrésie des voies biliaires), les hépatites fulminantes et les maladies héréditaires du métabolisme [66].

1.1. 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).

1.2. 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).

1.3. 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 aigüe, 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).

1.4. 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 TH chez l'enfant [67]

Tableau 7 : Indications de transplantation hépatique (European Liver Transplant Registry) [4]

| | |
|---|---|
| Insuffisance hépatique aigue | <ul style="list-style-type: none"> - Hépatite fulminante ou sub-fulminante, subaigüe (virale, paracétamol ou autre cause médicamenteuse, toxique) - Insuffisance hépatique aigue (postopératoire, post-traumatique, autres) |
| Maladie cholestatique | <ul style="list-style-type: none"> - Cirrhose biliaire secondaire ou secondaire - Cholangite sclérosante primitive |
| Maladies biliaires congénitales | <ul style="list-style-type: none"> - Caroli - Atrésie des voies biliaires extrahépatiques - Fibrose biliaire congénitale - Kyste cholédocien, Syndrome d'Alagille |
| Cirrhose | <ul style="list-style-type: none"> - Alcoolique, Autoimmune Virale B, C, BD, BC, BCD, autres virus |
| Cancers | <ul style="list-style-type: none"> - CHC sur cirrhose, sur foie non cirrhotique ou fibrolamellaire - Cholangiocarcinome, Hépatoblastome, Hémangioendothéliome, Angiosarcome - Tumeur hépatique secondaire (Carcinoïde et autres tumeurs neuroendocrines, adénocarcinome) |
| Maladies métaboliques | <ul style="list-style-type: none"> - Maladie de Wilson, Hémochromatose - Déficit en $\alpha 1$-antitrypsine - Glycogénoses, Hypercholestérolémie homozygote, Tyrosinémie - Polyneuropathie amyloïde familiale, Hyperoxalurie primaire - Protoporphyrurie et autres porphyries - Maladie de Crigler-Najjar, Mucoviscidose, Maladie de Byler |
| Syndrome de Budd-Chiari | |
| Maladies hépatiques bénignes ou polykystiques | <ul style="list-style-type: none"> - Adénome hépatique - Adénomatose - Hémangiome - Hyperplasie nodulaire focale - Maladie polykystique - Hyperplasie nodulaire régénérative - Autres tumeurs bénignes |
| Maladies parasitaires | <ul style="list-style-type: none"> - Bilharziose, Echinococcose alvéolaire, Kyste hydatique |

2. Contre-indications de la transplantation hépatique :

L'âge physiologique l'emporte sur l'âge chronologique ; cependant, la limite d'âge acceptée est passée de 55 à 70 ans en l'absence de comorbidités (athérome, diabète, cardiopathie) ou d'une hospitalisation en unité de soins intensifs. Il existe un consensus général sur les contre-indications suivantes : sepsis non contrôlé, tumeur maligne extrahépatique active, troubles psychiatriques graves. L'infection VIH contrôlée n'est plus une contre-indication à la greffe [68].

Tableau 8 : Contre-indications à la transplantation hépatiques

| Contre-indications relatives | Contre-indications absolues |
|---|---|
| Cardiopathie sévère | Affection maligne disséminée |
| HTAP sévère fixée | Infection sévère non hépatobiliaire non contrôlée |
| Insuffisance respiratoire chronique | Incapacité à suivre un traitement |
| Insuffisance rénale chronique (ou bien associer transplantations hépatique et rénale) | immunosuppresseur |
| Affection neurologique majeure | Éthylisme chronique non sevré ou toxicomanie active |
| Infection par le virus HIV sans Sida | |

III. Les donneurs :

1. Donneur cadavérique ou Donneur en état de mort encéphalique :

- Le médecin qui prend en charge la réanimation d'un patient en état de mort encéphalique (ME) a cinq missions essentielles : confirmer la mort encéphalique, maintenir les grandes fonctions vitales, évaluer globalement le donneur afin de rechercher une contre-indication générale au prélèvement, respecter les règles éthiques et juridiques au prélèvement, et enfin évaluer précisément la fonction des organes susceptibles d'être prélevés [69].

1.1. Physiopathologie de la mort encéphalique :

a) Conséquences cardiovasculaires :

- La survenue de la ME s'accompagne d'une augmentation parfois majeure de la PA et de la FC qui traduit la souffrance ischémique du système nerveux central (réflexe de Cushing). Cette phase s'accompagne d'une élévation des catécholamines circulantes, parfois de troubles du rythme, voire d'œdème pulmonaire. Puis la PA chute brutalement par disparition du tonus sympathique. Au cours de la ME avérée, il n'y a plus de régulation de la FC qui se stabilise autour de 100 à 140batt/min et devient insensible à l'administration d'atropine [70].
- Une dysfonction myocardique sévère, en rapport avec la ME, est observée dans 8 à 14 % des cas [71, 72], a un substratum histologique [73]. Plusieurs hypothèses ont été avancées pour expliquer cette dysfonction myocardique. Au cours de la ME surviennent des troubles

hydroélectrolytiques importants liés au remplissage vasculaire et aux modifications neurohormonales (diabète insipide, hypocalcémie, baisse de la phosphorémie, baisse de la T3 circulante). Ces derniers sont rarement responsables de la dysfonction myocardique et leur correction ne modifie ni l'hémodynamique ni la fonction myocardique. En fait, au moment de l'installation de la ME, une activation importante du système sympathique survient et est responsable d'une tachycardie et d'une hypertension artérielle avec augmentation des résistances systémiques [74]. Cet orage catécholaminergique est probablement responsable de la dysfonction cardiaque car susceptible d'induire des lésions ischémiques d'origine coronariennes. Ces lésions peuvent être prévenues par l'administration de vérapamil [75] ou une sympathectomie cardiaque [76]. Enfin, la dysfonction myocardique des patients en ME est associée à des concentrations élevées de troponine plasmatique, suggérant un mécanisme ischémique [71, 77].

- Une partie de cette dysfonction est réversible. Cette réversibilité au moins partielle peut être mise en évidence par l'administration de dobutamine ou de glucosé-insuline-potassium [78].

b) Transport et consommation d'oxygène :

- La consommation d'oxygène du patient en ME est diminuée et sa réanimation s'accompagne généralement d'un DC augmenté et d'une baisse de la différence artério-veineuse (DAV) en oxygène [79]. Cette DAV basse modifie le rapport entre la PaO₂ et le shunt intrapulmonaire : ainsi une PaO₂ à 400mmHg est en rapport avec un shunt de 18% chez un patient

normal (DAV = 4,0 ml O₂/100 ml) mais un shunt de 35% chez un patient en ME (DAV = 2,5 ml O₂/100 ml) [80].

– Plusieurs facteurs peuvent expliquer une altération de l'hématose chez le patient en ME :

- Œdème pulmonaire « neurogénique » ;
- contusion pulmonaire traumatique ;
- inhalation bronchique, retrouvée chez 50 % de ces patients [80] ;
- bronchopneumonie nosocomiale en rapport avec une ventilation prolongée ;
- dysfonction cardiaque sévère et/ou remplissage vasculaire trop important.

– Parmi les patients en ME, un certain nombre a un transport d'oxygène insuffisant puisque son augmentation peut induire une augmentation de la consommation d'oxygène [79]. Plusieurs facteurs sont susceptibles d'expliquer un trouble de l'utilisation de l'oxygène, en particulier la baisse de la T3 circulante qui favoriserait le métabolisme anaérobie [81].

c) Équilibre hydroélectrolytique :

– La diminution des concentrations plasmatiques d'*antidiuretic hormone* (ADH) est responsable d'un diabète insipide dans plus de 95 % des cas, caractérisé par une polyurie importante (>1000ml/h) hypotonique avec fuite potassique. En l'absence de réanimation appropriée, le diabète insipide peut conduire à une déshydratation, une hypovolémie, une hyperosmolarité, une hypokaliémie. Toutefois, d'autres facteurs peuvent aggraver ces troubles, en particulier l'utilisation du mannitol et du furosémide avant la ME.

- L'hypophosphorémie est fréquente au cours de la mortencéphalique (66 % des cas) et volontiers sévère ($< 0,40\text{mmol/l}$) [82], secondaire à un transfert intracellulaire favorisé par de multiples facteurs (catécholamines, hyperglycémie, alcalose).
- Si l'hypocalcémie est quasi constante au cours de la ME (91% des cas), la baisse du calcium ionisé plasmatique est peu fréquente (35% des cas) et rarement sévère [83]. Le principal mécanisme de cette hypocalcémie est probablement la dilution. La baisse du calcium ionisé plasmatique peut majorer la vasodilatation nécessitant des doses plus importantes de vasoconstricteur [83].

d) Hémostase :

Il existe une hémodilution en rapport avec le remplissage vasculaire parfois important rendu nécessaire par la ME. De plus, la cause de la ME, en particulier lors des traumatismes crâniens, est susceptible de provoquer une fibrinolyse. Ces anomalies ne semblent pas entraîner de conséquences sur les organes si elles sont rapidement corrigées [84].

1.2. Diagnostic de la mort encéphalique :

a) Diagnostic clinique :

- L'examen clinique est essentiel : il existe un coma profond, flasque, aréactif. En particulier, le patient ne réagit plus aux aspirations pharyngées et endotrachéales. Toutefois, des réflexes médullaires peuvent être présents : réflexes ostéotendineux, flexion lente du gros orteil au cours de la recherche du signe de Babinski, contraction des muscles abdominaux, abduction ou adduction du bras après stimulation nociceptive, élévation de la pression artérielle après stimulation nociceptive [85].

- L'absence de réactivité doit être recherchée au niveau de la face par l'épreuve de Pierre Marie et Foix, devant la crainte d'une lésion médullaire. L'absence de réactivité dans le territoire des nerfs crâniens doit être vérifiée, en particulier l'absence de réflexes photomoteurs, cornéens et oculocardiaques [70]. Les pupilles sont donc en position intermédiaire et non réactives aux stimulations lumineuses, l'effleurement de la cornée à l'aide d'une compresse ne s'accompagne d'aucun mouvement des paupières, la rotation brusque de la tête vers la droite et la gauche ne s'accompagne d'aucun mouvement oculaire, et la compression des globes oculaires ne modifie pas la FC [70].
- La cause de la ME doit être clairement établie, et en ce sens, le scanner cérébral est souvent un document important.
- L'absence de mouvements ventilatoires en hypercapnie est un des critères cliniques de ME. Il est recommandé d'atteindre une valeur de PaCO₂ supérieure à 60mmHg [86]. Pour éviter toute hypoxie pendant cette manœuvre, le patient est ventilé avec une FiO₂ de 100 % pendant 15 minutes afin d'obtenir une PaO₂ élevée. Le patient est ensuite déconnecté du ventilateur, de l'oxygène (8L/min) est administré en intratrachéal afin de prévenir l'hypoxémie [87]. Le monitoring clinique d'éventuels mouvements ventilatoires, notamment par capnométrie [88], et celui de la SpO₂ sont impératifs. La durée de cette épreuve est en général de 10 à 15 minutes [89]. Le test d'apnée ne s'accompagne pas d'effet myocardique mais peut provoquer une hypotension artérielle par vasodilatation périphérique [90].

b) Examens complémentaires :

- La pratique d'un examen complémentaire (électroencéphalogramme [EEG] ou angiographie cérébrale) est obligatoire pour confirmer la ME.
- Si l'EEG est choisi, il convient de faire deux enregistrements espacés d'un délai minimal de 4 heures. Cet enregistrement doit montrer une activité nulle pendant au moins 30 minutes, à amplitude normale puis maximale, et après stimulation douloureuse, visuelle et auditive (figure 28). Bien entendu, cet EEG n'a de valeur qu'en l'absence d'hypothermie ($<35^{\circ}\text{C}$), d'hypotension artérielle ($\text{PAM}<55\text{mmHg}$) et de médicaments déprimeurs du système nerveux central. Dans ces circonstances, le diagnostic de ME ne peut être établi avec certitude que par l'angiographie cérébrale.
- L'angiographie cérébrale peut être une artériographie par voie artérielle ou veineuse [91], un angioscanner [92, 93], ou une angio-imagerie par résonance magnétique (IRM) [94]. Il n'y a pas de faux positif, et l'angiographie peut, à elle seule, affirmer le diagnostic de mort encéphalique, mais il existe de rares faux négatifs (fractures crâniennes ou volets étendus).
- Le Doppler transcrânien ne constitue pas une méthode reconnue de diagnostic de la mort encéphalique ; en revanche, il peut être utile pour décider du moment approprié pour réaliser les examens de confirmation de la ME [95].

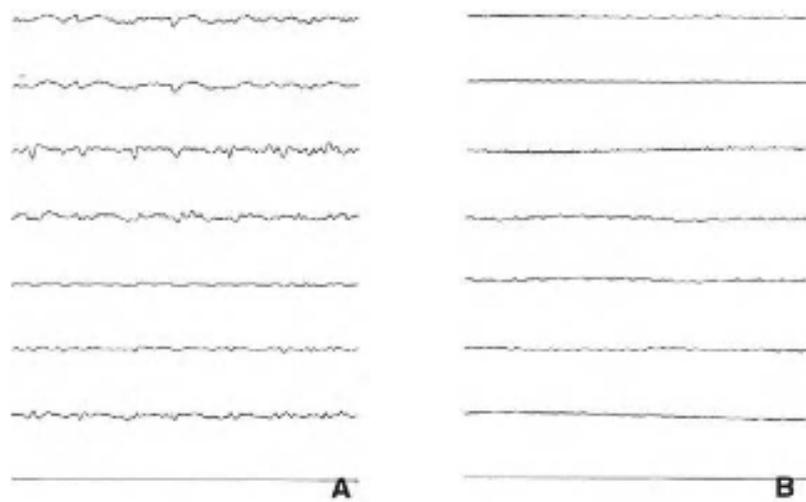


Figure 28 : Electroencéphalogramme (EEG) avant (A) et après (B) passage en mort encéphalique. L'EEG fait partie, avec l'angiographie, des examens complémentaires nécessaires pour confirmer la mort encéphalique.

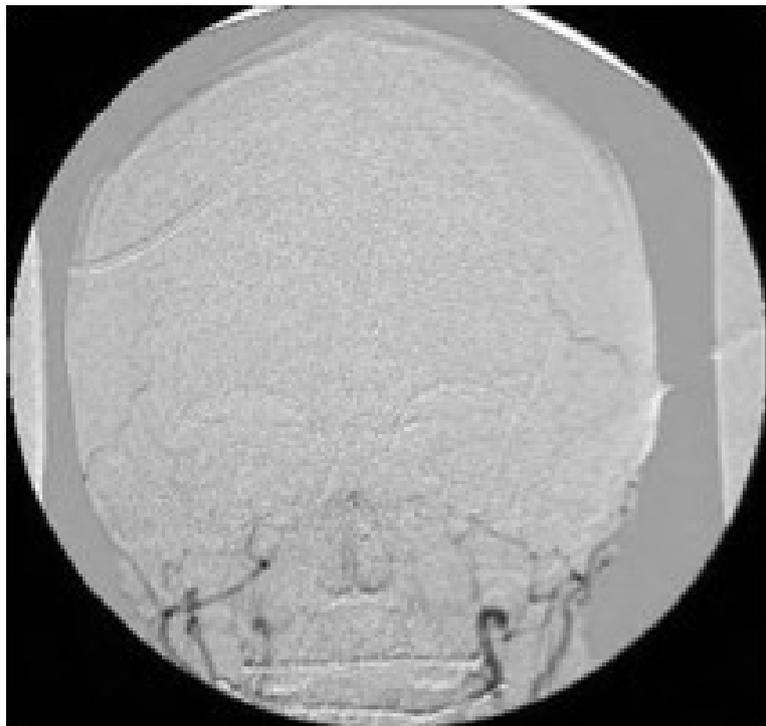


Figure 29 : Angiographie cérébrale au cours de la mort encéphalique. Au cours de la mort encéphalique, aucune perfusion cérébrale n'est notée sur les quatre axes artériels (carotidiens et vertébraux).

Tableau 9 : Sémiologie de l'angiographie cérébrale pour le diagnostic de mort encéphalique. Pottecher et al.

| | Description | Décision |
|---------------|--|---|
| Type 1 | Absence complète de circulation hémisphérique sus et sous-tentorielle, sans circulation capillaire, ni retour veineux. L'arrêt circulatoire est complet | Le diagnostic de mort encéphalique est certain |
| Type 2 | Opacification des artères de moyen calibre (artères cérébrales antérieures, moyennes et postérieures) aussi bien au niveau carotidien que vertébro-basilaire. Absence de circulation capillaire et de retour veineux | Une telle situation est totalement irréversible et peut être interprétée sans aucune arrière-pensée comme un arrêt circulatoire définitif |
| Type 3 | Seule la circulation de la fosse postérieure persiste de façon très ralentie, alors qu'il existe un arrêt circulatoire hémisphérique bilatéral total | Cette situation évolue toujours vers un arrêt circulatoire complet mais ne peut être considérée comme témoin d'une mort encéphalique |

c) Procès verbal de constat de mort encéphalique :

Le procès verbal de constat de ME doit être signé par deux médecins qui appartiennent à des unités fonctionnelles ou des services distincts de ceux qui participent au prélèvement, et signé en même temps que le certificat de décès.

1.3. Réanimation du patient en mort encéphalique :

a) Monitoring :

Dès que possible, un monitoring important doit être mis en place :

- Cathéter artériel, radial gauche si possible, pour une mesure de la PA.
- Oxymétrie pulsée ;
- Voies d'abord veineuses périphériques de calibre suffisant (14 gauges), en nombre suffisant. Une voie est réservée à l'administration des catécholamines. Lorsque les voies périphériques sont insuffisantes, une

voie centrale de gros calibre (7 à 9 F), de préférence jugulaire interne, est mise en place ;

- Sonde thermique œsophagienne ou rectale ;
- Sonde urinaire pour une mesure horaire de la diurèse ;
- Sonde gastrique ;

b) Ventilation :

- Le contrôle gazométrique de la ventilation contrôlée est nécessaire afin d'éviter une hyperventilation inutile (objectif de PaCO₂ entre 35 et 40mmHg) et pour éviter une FiO₂ trop importante. Il est probablement souhaitable d'administrer systématiquement une faible pression expiratoire positive (5 à 8 cmH₂O) afin de rétablir une capacité résiduelle fonctionnelle.
- Enfin l'épreuve d'hypercapnie peut s'accompagner d'un dérecrutement alvéolaire. Une simple manœuvre de recrutement alvéolaire (maintien d'une pression de 35cmH₂O environ pendant 30 secondes en insufflation au ballon) permet d'améliorer l'hématose.

c) Circulation :

- La correction des troubles cardiovasculaires de la ME liés à la sympatholyse impose initialement un remplissage vasculaire par des macromolécules et l'administration de noradrénaline (0,25 à 0,50 µg/kg/min) (figure 30) [86].
- La quantité de remplissage vasculaire nécessaire est au mieux adaptée par échographie transoesophagienne. Un apport initial de 1 à 1,5l de colloïdes est fréquent. Les gélamines sont les macromolécules de choix et les hydroxyéthylamidons sont contre-indiqués.

- Chez certains patients en ME, le maintien d'une PA satisfaisante (PAM > 60 mmHg) nécessite l'administration d'adrénaline ou de dobutamine en cas de dysfonction myocardique. Sous réserve d'une situation hémodynamique correctement analysée par échographie, éliminant en particulier une hypovolémie et une dysfonction cardiaque sévère, l'utilisation de la noradrénaline permet un contrôle facile d'une vasoplégie majeure et évite la tachycardie induite par la dobutamine et/ou l'adrénaline.
- Enfin, on recommande généralement de maintenir l'hématocrite au-dessus de 25 %.

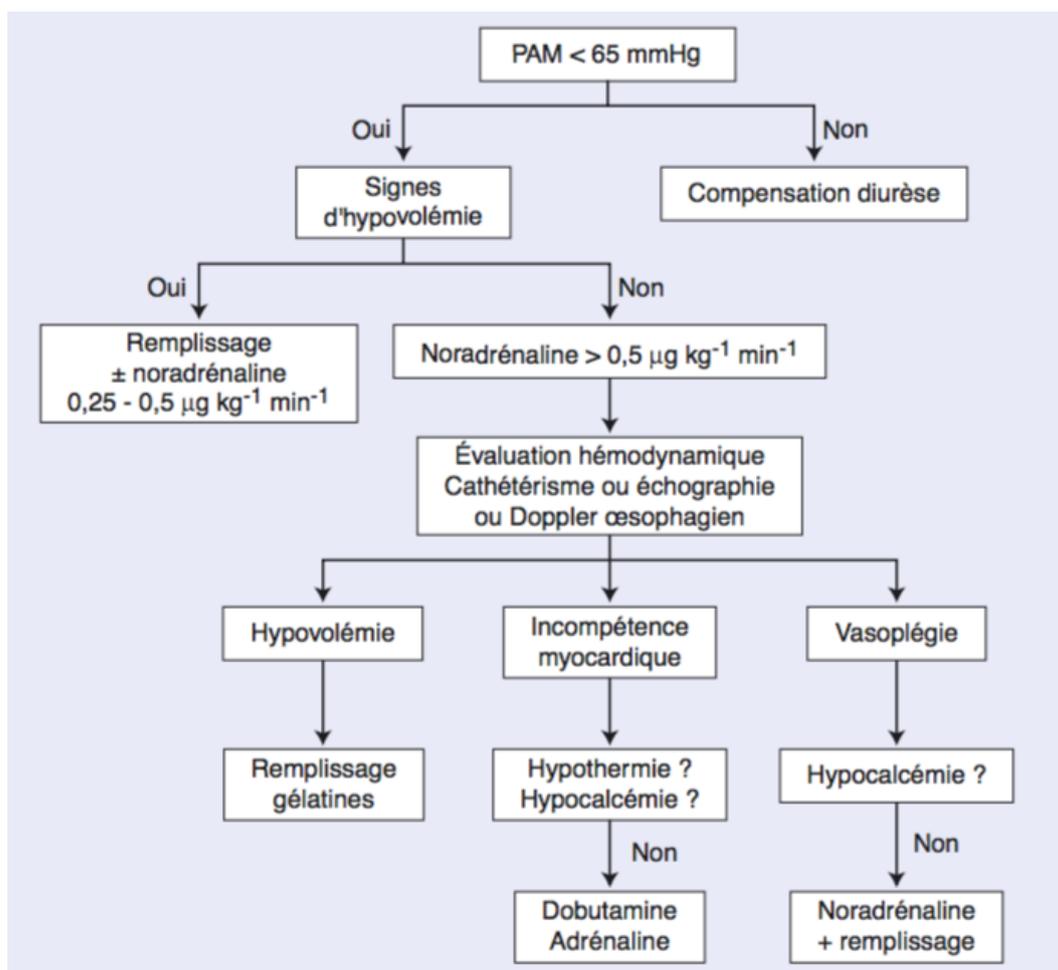


Figure 30 : Arbre décisionnel.

Algorithme thérapeutique pour la réanimation circulaire des patients en ME.

PAM : pression artérielle moyenne ; PVC : pression veineuse centrale (modifié d'après Pottecher et al).

d) Équilibre hydroélectrolytique :

- La correction du diabète insipide facilite la réanimation en limitant l'hypernatrémie, la diurèse, et les fuites électrolytiques [86]. Il convient d'utiliser la desmopressine (Minirin®) qui est dépourvue d'effet vasoconstricteur et qui ne modifie pas la fonction rénale [96]. En pratique, il est recommandé d'administrer 1µg IV de desmopressine toutes les 2h tant que la diurèse est > 300ml/h. La desmopressine est arrêtée au moins 1h avant le prélèvement. Lorsque le diabète insipide n'est pas corrigé, une diurèse > 300 ml/h est souhaitée. En revanche, sous desmopressine une

diurèse > 100 ml/h devient suffisante, la baisse de la créatininémie est alors le meilleur critère de qualité de la réanimation.

- La réanimation hydroélectrolytique comporte une perfusion de base de 100 ml/h de sérum glucosé à 2,5 % comportant initialement 0 g/l de NaCl et 3 g/l de KCl. La compensation de la fraction de diurèse > 200 ml/h est réalisée en alternant sérum salé à 6 g/l et sérum glucosé à 2,5 % avec un apport potassique adapté. L'apport de phosphore est réalisé sous forme de phosphate disodique.

e) Hémostase :

- La correction des troubles de l'hémostase est en général facilement effectuée, même devant une fibrinolyse majeure.
- Devant une fibrinolyse majeure, l'administration de PFC et de fibrinogène permet donc de corriger ces troubles. L'hémostase doit être d'autant mieux corrigée que le prélèvement multiorgane programmé est long.

f) Équilibre thermique :

- La correction d'une hypothermie (< 35°C) est nécessaire au diagnostic de la ME.
- Le maintien d'une normothermie est important car l'hypothermie altère l'hémodynamique et l'hémostase. Ceci nécessite le réchauffement des perfusions et transfusions, et le réchauffement externe.

g) Antibiothérapie :

- Une antibiothérapie est souvent administrée systématiquement, bien que son intérêt ne soit pas démontré. Notre choix s'est porté sur l'association amoxicilline-acide clavulanique (1g IV /6h) et amikacine (1g/j), mais d'autres protocoles sont utilisables.

1.4. Évaluation du donneur :

- L'évaluation du donneur consiste à éliminer les contre-indications générales au prélèvement d'organe. L'interrogatoire de la famille est essentiel pour rechercher des antécédents infectieux, tumoraux, une toxicomanie, la prise d'hormone de croissance pendant l'enfance (risque de transmission de la maladie de Creutzfeldt-Jacob). Une sérologie virale positive pour le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) 1 et 2, l'*humanT-cell lymphoma virus* (HTLV) 1 et 2, le virus de l'hépatite B et le virus de l'hépatite C (VHC) constitue une contre-indication à tout prélèvement.
- Toutefois, dans des circonstances d'urgence vitale, il est possible de prélever chez des patients positifs pour le VHB et le VHC, sous réserve d'information du receveur. Les sérologies de la syphilis, du cytomégalovirus (CMV), de l'Epstein-Barr virus (EBV) et de la toxoplasmose et la recherche du paludisme sont également pratiquées. Elles ne contre-indiquent pas le prélèvement d'organes, mais impliquent des mesures thérapeutiques chez le receveur et contre-indiquent en revanche le prélèvement des tissus.
- Des prélèvements bactériologiques (hémocultures, examen cytobactériologique des urines (ECBU), prélèvements bronchiques) sont effectués mais leurs résultats ne sont connus qu'après le prélèvement.
- La pratique d'une échographie hépatorénale systématique permet de limiter les découvertes peropératoires (métastases hépatiques d'une néoplasie méconnue, cirrhose méconnue).

- L'âge maximal du donneur est l'objet de débat. Actuellement, la plupart des équipes considèrent que de 55 à 75 ans, la discussion doit être faite au cas par cas, et en fonction de chaque organe.
- La présence d'une tumeur cérébrale primitive non susceptible de métastaser, n'est pas une contre-indication au prélèvement. Encore faut-il avoir éliminé formellement une métastase cérébrale d'une tumeur extracrânienne. Lorsque la découverte de la tumeur coïncide avec la ME, la seule possibilité est de pratiquer une biopsie extemporanée.
- Cette évaluation globale du donneur à la recherche d'une contre-indication générale au prélèvement est de la responsabilité entière du médecin réanimateur.

1.5. Evaluation du Foie :

L'évaluation du foie repose sur la recherche d'antécédents de maladies hépatiques, d'alcoolisme, l'examen clinique, et sur le dosage des enzymes hépatiques (GOT, GPT, GGT, PAL) et de la bilirubine libre et conjuguée. Une élévation des GOT et GPT d'origine extrahépatique est fréquente au cours de la ME. L'échographie hépatique apporte des informations essentielles sur la structure parenchymateuse (contusion, hématome, stéatose, cirrhose). L'examen macroscopique peropératoire garde donc toute son importance, et la possibilité de pratiquer une biopsie extemporanée est souhaitable dans les cas difficiles.

1.6. Réanimation au bloc opératoire

La réanimation se poursuit de façon identique au bloc opératoire. Certaines équipes administrent, 30 minutes environ avant le prélèvement, une dose élevée de méthylprednisolone (1g), bien que son intérêt n'ait pas été

démonstré. Le prélèvement nécessite une curarisation et parfois l'administration d'halogénés. En effet, les stimuli nociceptifs peuvent induire des réactions hémodynamiques importantes en rapport avec une réactivité médullaire. À l'issue du prélèvement, une restitution du corps visuellement ad integrum est essentielle.

2. Donneur vivant :

- Globalement la TH à donneur vivant (THDV) ne représente que 4% de transplantations hépatiques en Europe (2409/66377).
- La première transplantation avec un foie partiel prélevé sur un donneur vivant a été réalisée en 1988 par Raia et al. [97] au Brésil. Le receveur était un enfant de 41 mois atteint d'une atrésie des voies biliaires au stade terminal. Le prélèvement du lobe gauche chez la mère, âgée de 23 ans, ABO identique, n'a nécessité aucune transfusion et celle-ci quitta l'hôpital au 4^{ème}j postopératoire. Après une première période de récupération l'enfant est mort au 6^{ème}j postopératoire d'une hémolyse massive liée à une erreur de transfusion.
- Le premier succès de transplantation hépatique à partir de donneur vivant a été rapporté par Strong et al. en 1989 [98]. Notons que cet enfant a dû être retransplanté pour rejet chronique à partir d'un donneur cadavérique.

2.1. Avantages de la TH à partir de donneur vivant [99] :

- La greffe est programmée, les équipes sont bien préparées, les couples donneurs receveurs aussi. Le greffon d'un donneur vivant est souvent de meilleure qualité que celui du donneur cadavérique, lorsque ce dernier a séjourné longtemps en réanimation.

- Dans la TH à donneur vivant, le temps d'ischémie froide est réduit : 15mn à 04h au lieu de 08h. Il y a aussi des avantages immunologiques, il y a moins de rejet que la greffe à donneur cadavérique.

2.2. Evaluation du donneur [99] :

- Quels que soient les arguments avancés pour développer la technique du donneur vivant, ils doivent être pesés contre les risques pour le donneur, qui n'est pas un malade mais un sujet en bonne santé.
- Globalement, les protocoles d'évaluation des donneurs se divisent en 3 phases successives : évaluation psychologique et sociale, évaluation clinique, évaluation biologique et morphologique (écho-doppler hépatique, TDM volumétrique du foie et artériographie coeliomésentérique).
- L'accompagnement psychologique constitue donc une des clés essentielles de la réussite de l'opération pour le donneur. A ce titre, doivent être vérifiées :
 - La capacité de compréhension du candidat donneur des bénéfices et risques sur sa personne : mortalité et morbidité liées à l'intervention ainsi qu'à plus long terme ;
 - La capacité du candidat donneur à concevoir le risque de mortalité et de morbidité pour le receveur ;
 - La clarté du consentement ou du refus exprimé et ce, tout au long du processus, en reconnaissant à chaque instant le choix de revenir sur sa décision initiale, qu'elle soit dans le sens du don comme du refus ;
 - L'appréhension du risque par le candidat donneur, l'anticipation des conséquences psychologiques liées, d'une part, au don de soi et, d'autre

part, aux modifications de la relation avec le receveur ainsi que son entourage

- Les bilans psychologique et médical doivent donc être articulés en fonction des circonstances de « super urgence », mais aussi des profils psychologiques des candidats donneurs.

2.3. Le consentement [99] :

- Le consentement du donneur doit, après le passage devant le comité d'experts prévu par la loi du 2 Août 2004, s'imposer naturellement à l'équipe médicale comme sincère, éclairé et sans contrainte, indépendamment de sa spontanéité ou de son caractère mûrement réfléchi.
- L'appréciation du consentement éclairé, volontaire et authentique reste difficile puisque l'appréciation du devenir à long terme du donneur est imprécise, que les décisions sont souvent prises dans un climat d'urgence et que les pressions internes, psychologiques, et externes, socio-familiales, sont difficiles à contrôler.

2.4. Contre-indications chez le donneur vivant :

- Age < 18 ans
- Troubles Psychiatriques sévères ou invalidants.
- Infections virales transmissibles
- Comorbidités générales, anomalies de la coagulation, obésité morbide...
- Le volume du greffon ne doit pas être inférieur à 0.8% du poids du receveur et ne doit pas être supérieur à 70% du foie natif [97].
- Qualité du parenchyme hépatique : pas de fibrose, ni stéatose hépatique supérieur à 30%

- Particularités anatomiques du foie (anomalies artérielles).

2.5. Aspects techniques :

- La masse du greffon doit être suffisante pour assurer rapidement une fonction hépatique correcte. Différents indices sont utilisés :
 - Rapport poids greffon/poids corporel (3% pour l'enfant et 2% pour l'adulte) : la limite inférieure de ce rapport n'est pas précise mais se situe autour de 1%, bien que des succès aient été rapportés avec des rapports inférieurs à 1%.
 - Rapport poids greffon/poids de foie idéal [100] : on considère que 40% du poids du foie idéal sont nécessaires ; cette proportion est utilisée par Makuuchi et al [101].
- En transplantation pédiatrique, le prélèvement chez un donneur adulte d'un greffon gauche (lobe gauche ou foie gauche) remplit les conditions de masse parenchymateuse du greffon suffisante avec un risque acceptable pour le donneur puisque l'exérèse hépatique ne dépasse pas 30% du foie.
- Il existe différentes techniques de prélèvements. Il s'agit de prélever le plus souvent le lobe gauche (segment II et III) avec le pédicule portal gauche (branche porte gauche, branche gauche de l'artère hépatique et canal hépatique gauche) et la veine sus-hépatique gauche.

2.6. Risques pour le donneur vivant :

- Les publications sur les complications chez les donneurs vivants sont rares. En outre, la plupart des séries limitées en effectif et en recul n'autorisent pas des conclusions fermes sur la morbidité du prélèvement de foie sur donneur vivant. Si la mortalité est faible, la morbidité d'environ 15% n'est pas négligeable.

- La morbidité est plus importante après prélèvement du foie droit (40%) par rapport à celui du foie gauche (10%). Elle est constituée d'une insuffisance hépatique transitoire, de complications hémorragiques, biliaires et infectieuses. La mortalité chez le donneur est de 0,2% dans le Registre Européen de Transplantation ELTR (5 DC sur 2409 THDV)(23). La mortalité aux USA est de 0.5% après hépatectomie droite et 0.1 % après lobectomie gauche. En France sur 460 greffes à donneur vivant, il y a eu 2 décès chez le donneur (0.43%).
- Yamaoka et al [102] ont mentionné un taux de complications de 15% chez 100 donneurs vivants (4 fistules biliaires, 1 œsophagite, 7 gastrites, 3 ulcères gastroduodénaux). Un cas de mort du donneur a été rapporté par Broelsch et al. [103]. Un autre cas d'embolie pulmonaire sévère chez le donneur a été décrit [104].

2.7. Résultats chez le receveur :

- Ils sont comparables à celle de la transplantation hépatique à donneur cadavérique, alors que les receveurs de la THDV sont souvent en situation plus critique [101]. Cependant il y a plus de thrombose de l'artère du greffon et plus de complications biliaires.
- Dans la série du Registre Européen de THDV[100] la survie à 5 ans du greffon et du patient est de 64% et 70% chez l'adulte, identique à la transplantation à donneur cadavérique. Par contre chez l'enfant, elle est de 77% et de 84%, supérieure à la THDC.

3. Bilan des donneurs :

- Avant la réalisation de la TH le donneur vivant doit bénéficier d'un bilan permettant une évaluation psychologique, sociale, clinique, biologique, et morphologique du greffon [105].
- Ce bilan a pour but d'éliminer chez le donneur les contre-indications au don d'organe.

Tableau 10 : Bilan des donneurs

| | Donneur vivant | Donneur cadavérique |
|-------------------------------|---|--|
| Bilan préopératoire | ECG Echocardiographie Explorations fonctionnelles respiratoires Bilan nutritionnel : albuminémie, protidémie Biologie : NFS, Ionogramme, Fonction rénale Radiographie thoracique de face | ECG Echocardiographie Biologie : NFS, Ionogramme, Fonction rénale Radiographie thoracique de face |
| Bilan infectieux | VS CRP Sérologies : CMV, EBV, VIH, VHB, VHC, HSV, Syphilis, Toxoplasmose | Sérologies : CMV, EBV, VIH, VHB, VHC, HSV, Syphilis, Toxoplasmose |
| Bilan hépatique | ASAT, ALAT PAL GGT Bilirubine : BT, BL | ASAT, ALAT PAL GGT Bilirubine : BT, BL |
| Bilan de compatibilité | Groupage ABO-Rhésus Typage HLA (pas systématique) | |
| Bilan morphologique | Echographie-doppler hépatique TDM volumétrique du foie Artériographie coelio-mésentérique | Echographie-doppler hépatique |

IV. Les receveurs :

1. Sélection des candidats

- La sélection des candidats à la transplantation hépatique implique une évaluation individuelle précise. Outre la nature de l'hépatopathie, sont pris en compte le bilan clinique et le contexte socio-familial permettant d'apprécier la faisabilité du geste et de la surveillance ultérieure.
- La sélection tient également compte des résultats connus de la transplantation hépatique dans les différentes indications, mais aussi du nombre limité des greffons et du respect des contre-indications absolues.

2. Évaluation du risque périopératoire :

- La TH reste une intervention à risque. Le taux de survie à un an varie de 85 à 90 %. Les résultats sont variables, influencés par la nature de la maladie initiale, la sévérité de la maladie hépatique, l'existence de pathologies associées (coronaropathies, diabète...).
- Dans le cas de la maladie cirrhotique, plusieurs travaux ont tenté d'établir des indices de gravité faisant intervenir plusieurs facteurs. Le score de Child-Pugh, est utilisé pour évaluer la gravité globale de la maladie cirrhotique [106] (Tableau 11), faisant intervenir cinq paramètres cliniques et biologiques. Cet indice simple était jusqu'à très récemment le seul reconnu, permettant d'évaluer la gravité de la maladie et de prédire la survie. Il reste le moyen d'évaluation *internationalement utilisé*.

Tableau 11 : Classification de Child modifiée par Pugh

| Ascite | Absente | Modérée | Importante |
|-------------------------------------|---------|---------|------------|
| Albuminémie (g/l) | >35 | 30 à 35 | < 30 |
| Encéphalopathie | Absente | Modérée | Sévère |
| Bilirubinémie ($\mu\text{mol/l}$) | <34 | 34 - 51 | >51 |
| Temps de Quick (%) | >56 | 45 - 56 | <45 |
| Points | 1 | 2 | 3 |

Le score total (5–15) des cinq critères est classé en trois grades :

A : 5–6pts ; B : 7–9pts ; C : 10–15pts

On parle de classification de Child–Pugh, afin de préciser la gravité de l’insuffisance hépatique, en associant la cotation chiffrée et la classification

- Depuis 1998, un autre outil a été développé, le MELD score (model for end-stage liver disease) [107], pour estimer la survie après mise en place d’un TIPSS (transjugular intrahepatic portosystemic shunt), chez des patients cirrhotiques aux États-Unis. Ce score fait intervenir quatre facteurs : étiologie, bilirubinémie, créatininémie, INR (*Tableau 12*). Il évalue le risque de mortalité à 3 mois chez des cirrhotiques. Il a secondairement été validé comme moyen d’évaluation de la sévérité de la maladie sur une population comprenant des cirrhoses de gravité et d’étiologie variable. Cet indice est de détermination plus complexe que le score de Child, mais il élimine les critères subjectifs comme l’ascite et l’encéphalopathie. Il est corrélé au risque de mortalité à court terme chez les patients atteints d’une maladie hépatique en fin d’évolution (*end-stage liver disease*). En raison de sa fiabilité, il est proposé actuellement par certains auteurs anglo-saxons comme moyen de déterminer l’ordre d’attribution des

greffons hépatiques, considérant que l'attribution par ordre d'inscription sur la liste d'attente est inappropriée [107, 108].

Tableau 12 : Taux de mortalité à 3mois selon le score de MELD

| MELD | ≤ 9 | 10 – 19 | 20 – 29 | 30 – 39 | ≥ 40 |
|----------------|-----|---------|---------|---------|------|
| Hospitalisés | 4% | 27% | 76% | 83% | 100% |
| Ambulatoires 1 | 2% | 5,6% | 50% | - | - |
| Ambulatoire 2 | 1% | 13% | 0% | - | - |
| Historique | 8% | 26% | 56% | 66% | 100% |

Calcul du score MELD

Score = $3,8 \times \text{Ln}(\text{bilirubine mg/dL}) + 11,2 \times \text{Ln}(\text{INR}) + 9,6 \times \text{Ln}(\text{créatininémie mg/dL}) + 6,4 \times$
(étiologie)

Ln : Logarithme népérien

Etiologie : 0 si cholestatique ou alcoolique, 1 si autre étiologie

Hospitalisés : patients hospitalisés pour maladie hépatique grave en fin d'évolution

Ambulatoires 1 : patients ambulatoires atteints de cirrhose non cholestatique

Ambulatoires 2 : patients ambulatoires atteints de cirrhose biliaire primitive

Historique : groupe hétérogène de patients cirrhotiques non sélectionnés dans une série historique

- Il apparaît donc que l'évaluation du risque de la TH fait intervenir de nombreux facteurs. Ce risque est à mettre en balance avec la gravité de la maladie afin de déterminer, au mieux, l'indication de TH et le moment le plus propice à sa réalisation.

3. Bilan du receveur avant transplantation hépatique

- Lorsqu'une inscription sur liste d'attente de TH est envisagée, le patient devra être évalué en consultation d'anesthésie. Cette évaluation ne pourra se faire qu'au terme du bilan complet de la maladie. Le bilan préopératoire complet est récapitulé dans le *tableau 13*.
- Compte tenu du caractère évolutif de la pathologie, il semble raisonnable de proposer une réévaluation régulière par l'équipe anesthésique : tous les 6 mois, voire tous les 3 mois en cas de complication sévère rapidement évolutive (syndrome hépato-pulmonaire, hypertension porto-pulmonaire, syndrome hépato-rénal...).
- En préopératoire immédiat, dès que l'intervention est décidée, et que le patient se présente, un certain nombre d'étapes systématiques sont nécessaires :
 - interrogatoire et examen clinique du patient à la recherche d'une modification depuis la consultation d'anesthésie (évolution de la maladie, complications infectieuses, modifications de traitement...);
 - bilan biologique : recherche d'agglutinines irrégulières, NFS, bilan d'hémostase complet, ionogramme sanguin, gaz du sang artériel ;
 - ECG, radiographie pulmonaire ;
 - information du centre de transfusion pour la préparation de culots globulaires de plasma viro-inactivés et de plaquettes, à adapter selon les cas (sérologie négative pour le cytomégalo virus si possible) ;
 - information des laboratoires de biochimie et de microbiologie.

Tableau 13 : bilan complémentaire avant transplantation hépatique

| | |
|---|--|
| Anomalies de l'hémostase et hématologiques | Numération-formule sanguine, plaquettes Hémostase complète : TP, TCA, facteurs de coagulation Temps de thrombine, temps de lyse des euglobulines Test de fonctions plaquettaires |
| Anomalies cardiovasculaires | ECC Échographie cardiaque (évaluation de la fonction du ventricule gauche, estimation de la pression artérielle pulmonaire systolique) Cathétérisme cardiaque droit HTAP à l'échographie |
| Fonction rénale | Ionogramme sanguin et urinaire, clairance mesurée de la créatinine Protéinurie des 24 h, microalbuminurie Échographie abdominale |
| Anomalies pulmonaires | Radiographie pulmonaire de face et profil Gaz du sang couché et debout (recherche d'un syndrome hépato-pulmonaire) Endoscopie : bronchique, oesogastroduodénale Explorations fonctionnelles respiratoires non systématiques, fonction du contexte (tabagisme, broncho-pneumopathie obstructive sévère) Analyse de la variabilité de l'espace R-R si suspicion clinique de dysautonomie |
| Autres examens biologiques | Groupe sanguin, Rhésus, recherche d'agglutinines irrégulières Ionogramme sanguin, calcémie, phosphorémie, uricémie, urée, créatininémie, protidémie, électrophorèse des protéines sériques Transaminases, bilirubine libre et conjuguée, phosphatases alcalines, gamma-glutamyltransférase Ionogramme urinaire, clairance mesurée de la créatinine (recueil des urines de 24 h), protéinurie des 24 h, microalbuminurie Bilan nutritionnel en fonction du contexte |
| Bilan infectieux | Sérologies virales : HIV, hépatite A, B, C, D ; CMV, HSV, VZV, EBV Sérologies parasitaires : toxoplasmose, paludisme, bilharziose Sérologies fongiques : aspergillus, candida Prélèvements bactériologiques : orifices, urines, coproculture, ascite Examen : gynécologique, otorhinolaryngologique, radiographie des Sinus, stomatologique, panoramique dentaire |

V. Prise en charge anesthésique peropératoire :

- Les différentes étapes de la TH peuvent être marquées par des modifications hémodynamiques majeures, des pertes sanguines et hydro-électrolytiques importantes. A cela s'associent des troubles métaboliques et des anomalies de l'hémostase.
- Une réanimation peropératoire attentive, adaptée à chaque étape de l'intervention est nécessaire.

1. Pharmacologie des agents anesthésiques et insuffisance hépatocellulaire :

- En ce qui concerne les agents anesthésiques, la conduite de l'anesthésie pour TH présente peu de particularités. S'il est important d'éviter tout médicament pouvant entraîner des lésions hépatiques, il apparaît que, en dehors de l'halothane, les agents anesthésiques n'ont pas de toxicité hépatique propre. Par ailleurs, la diminution du débit sanguin hépatique et les conséquences sur l'oxygénation hépatique sont, globalement, en rapport avec les modifications de pression artérielle et de débit cardiaque. Au cours de l'intervention, les conséquences systémiques de l'utilisation des agents anesthésiques vont donc intervenir en association avec les modifications physiopathologiques dues à la chirurgie, qui prennent une part importante [109].
- Parmi les halogénés, l'halothane entraîne une baisse du débit sanguin hépatique (essentiellement par diminution du flux portal), particulièrement lors d'une administration prolongée [110], cette diminution étant majorée sur foie pathologique [111, 112]. De plus, compte tenu du risque de

toxicité immuno-allergique [113], l'halothane est contre-indiqué au cours de la TH.

- L'isoflurane et le sévoflurane ont peu d'effet sur le débit sanguin hépatique ; le risque d'hépatotoxicité évoqué sur quelques cas n'a pu être documenté [114]. Ils peuvent être utilisés pour l'entretien de l'anesthésie. Le sévoflurane est peu évalué dans cette indication.
- Les hypnotiques intraveineux (thiopental, étomidate, propofol) peuvent être utilisés.
- La kétamine présente un intérêt pour l'induction de ces patients très hypovolémiques, dans les situations d'urgence.
- Le sufentanil et le fentanyl sont utilisés [115, 116]. L'alfentanil est moins recommandé, en raison d'une clairance d'élimination diminuée chez le cirrhotique [117] ; une étude comparant sufentanil et alfentanil au cours des TH a mis en évidence une clairance exclusivement hépatique de l'alfentanil, alors qu'il existerait un métabolisme extrahépatique pour le sufentanil [86].
- La succinylcholine peut voir son effet prolongé lors de maladie hépatique sévère. Elle reste cependant utilisable, l'indication (estomac plein) étant particulièrement fréquente dans le cadre de la TH. La prolongation éventuelle de son action clinique est peu significative lors de cette chirurgie longue.
- Les curares non-dépolarisants présentent des variations pharmacocinétiques : le pancuronium a une demi-vie d'élimination allongée chez le cirrhotique ; le vécuronium, le mivacurium et le rocuronium voient leurs effets prolongés, notamment en cas

d'administration répétée chez l'insuffisant hépatocellulaire. Le rocuronium et le cisatracurium présentent l'avantage de ne pas générer de métabolites actifs. Le cisatracurium semble bien adapté pour une administration prolongée chez le cirrhotique du fait de son métabolisme plasmatique. En pratique, dans le cadre d'une intervention longue comme la TH, tous les curares non dépolarisants sont utilisables, sous réserve d'une utilisation selon les règles de bonne pratique clinique : titration et monitoring instrumental de la curarisation.

- De façon générale, compte tenu des modifications pharmacocinétiques du cirrhotique et de la période d'anhépathie, les doses des agents anesthésiques administrés doivent être titrées en fonction de l'effet observé.

Tableau 14 : Exemple de protocole d'anesthésie générale

| | |
|--------------------|--|
| Induction | Thiopental 2,5 % 5 mg/kg Fentanyl 2-3 µg/kg Pancuronium 1 mg/kg ou, si indication, Succinylcholine 1 mg/kg Antibioprophylaxie par céfoxitine 2 g |
| Entretien | Isoflurane Fentanyl en bolus itératifs de 100 à 150µg compte tenu de la clinique Pancuronium en bolus de 1 à 2 mg selon les données du monitoring (train-de-quatre > 2 réponses) Cefoxitine 1 g/6 h |
| Réanimation | Médicaments dont on doit pouvoir disposer rapidement : - Néosynéphrine diluée à 100µg/mL (bolus de 1 mL) - Adrénaline diluée à 0,1 mg/mL et 1 mg/mL - Noradrénaline : pousse-seringue électrique (débit à adapter aux conditions hémodynamiques, en débutant à 0,125 µg/kg/min) |

2. Anesthésie pour transplantation hépatique :

2.1. Début d'intervention :

- Il faut s'assurer au minimum de la disponibilité d'un système de réchauffement externe, d'un système de réchauffeur–accélérateur de perfusion, d'un système de récupération des pertes sanguines peropératoires et d'un nombre suffisant de pousse–seringues électriques.
- En plus d'un plateau d'induction habituel, d'autres médicaments doivent être rapidement disponibles : médicaments immunosuppresseurs, acide tranexamique, adrénaline et noradrénaline, néosynéphrine.
- L'antibioprophylaxie consiste habituellement en l'administration d'une céphalosporine de deuxième génération. Le choix de la molécule devra être adapté au portage éventuel de bactérie multirésistante [119].
- Aucun protocole d'anesthésie spécifique n'a montré de bénéfice en termes de pronostic. L'utilisation d'un monitoring de la profondeur d'anesthésie peut s'avérer intéressant, en permettant d'adapter l'administration des agents anesthésiques à un objectif d'effet (par exemple cible de BIS (index bispectral) 40 – 60%) [120].

La TH pour hépatite fulminante qui s'accompagne d'un risque de souffrance et d'œdème cérébral périopératoire paraît une indication logique de l'anesthésie intraveineuse totale par propofol (neuroprotection). En plus des indications classiques, une induction à séquence rapide s'impose en cas d'ascite volumineuse ou d'encéphalopathie hépatique.

- Après induction et mise en condition, le patient est installé en décubitus dorsal, bras droit le long du corps et bras gauche en abduction à 90°. Les champs opératoires exposent la région abdominale et les sites de

canulations si un shunt veineveineux est envisagé (creux axillaire gauche et région inguinale droite).

2.2. Mise en condition et monitoring peropératoire :

- Deux voies veineuses de gros calibres sont nécessaires dont une sera réservée au remplissage vasculaire.
- Un accès veineux central est également indispensable (utilisation fréquente de catécholamines). Sa pose est maintenant recommandée sous repérage échographique, particulièrement en cas de cirrhose avec coagulopathie (TP <50% ou de thrombopénie < 50000/mm³) afin d'éviter toute ponction carotidienne. L'accès central par voie fémorale n'est pas conseillé du fait de la possibilité de clampage cave inférieur total.
- La pose d'un cathéter artériel est justifiée par la fréquence de l'instabilité hémodynamique peropératoire et par la nécessité de prélèvements biologiques per et postopératoires.

a) Monitoring cardiovasculaire :

- Une instabilité hémodynamique est fréquente en peropératoire. Elle est multifactorielle :
 - Mobilisation hépatique et compression de la VCI en phase de dissection
 - Hémorragie
 - Effets hémodynamiques des clampages
 - Syndrome de reperfusion
 - Chirurgie à risque d'embolie gazeuse (en phase de dissection par plaie veineuse, à la reperfusion du greffon et en cas d'utilisation de shunt veineveineux)
 - Troubles métaboliques, notamment hypocalcémie

- Implication des anomalies cardiovasculaires propres aux cirrhotiques.
- Il est donc licite de proposer au minimum un monitoring du débit cardiaque. Le cathéter pulmonaire artériel de Swan–Ganz reste l’outil de monitoring du débit cardiaque le plus souvent utilisé [121]. Ses avantages sont la fiabilité de la mesure du débit, la possibilité de monitorer les pressions droites et artérielles pulmonaires ainsi que des valeurs dérivées (résistances vasculaires systémiques et pulmonaires), et la poursuite du monitoring en postopératoire. Ses inconvénients sont son caractère invasif et sa morbidité (complications thromboemboliques, infectieuses, troubles du rythme sévères, pneumothorax [122]).
- Certains auteurs proposent de remplacer le cathéter de Swan–Ganz par un monitoring par ETO. Ses avantages sont l’analyse en temps réel de la cinétique segmentaire et globale, la visualisation des épisodes d’embolies gazeuses et le diagnostic des dysfonctions ventriculaires droites. La présence de varices œsophagiennes ou de troubles de l’hémostase ne sont pas des contre-indications à son utilisation [123].
- La méthode de mesure du débit cardiaque basée sur l’analyse de l’onde de contour de pouls type Flowtrac® (Vigélio®) n’est pas utilisée dans ce contexte (biais important, d’autant plus net que les résistances vasculaires périphériques sont basses [124] – profil vasoplégique lors des cirrhoses évoluées ou postreperfusion par exemple). Enfin, le delta–PP comme indice de précharge dépendance et de prédictibilité d’augmentation du débit cardiaque après expansion volémique semble peu performant au cours des TH [125].

b) Monitoring continu de la température centrale :

- Les effets délétères de l'hypothermie sur l'hémostase sont connus : inhibition des réactions enzymatiques de température dépendantes de la cascade de l'hémostase, inhibition de l'activité plaquettaire.

c) Monitoring de la glycémie :

- Indépendamment d'un trouble de la glucorégulation préalable, un déséquilibre glycémique est fréquent en peropératoire : l'hyperglycémie est favorisée par l'importance du stress chirurgical et par le bolus de corticoïdes, l'hypoglycémie est théoriquement favorisée par l'anhépathie, du fait de l'absence de néoglucogénèse, mais rarement constatée en situation habituelle. En revanche, lors des TH pour hépatite fulminante, l'hypoglycémie est un marqueur de gravité qui doit être rapidement corrigée.
- Ces éléments imposent une surveillance régulière de la glycémie capillaire. Une association entre hyperglycémie modérée ou sévère per-TH (glycémie moyenne $> 8,3$ ou $11,1$ mmol/l) et la morbidité postopératoire (infection, mortalité à 1an) a été démontrée [126]. Cependant le bénéfice d'un contrôle glycémique strict peropératoire (glycémie entre $4,4$ et $6,1$ mmol/l) n'est pas démontré.

d) Monitoring des électrolytes :

- L'hyperkaliémie est surtout crainte au décours de la reperfusion (libération brutale de potassium lors du « lavage » du greffon ou lors de la remise en circulation du territoire cave inférieur ou splanchnique après déclampage). Cette hyperkaliémie accompagne volontiers une majoration de l'acidose métabolique. Une surveillance de la kaliémie s'impose donc avant

reperfusion. Les principaux facteurs de risque d'hyperkaliémie peropératoire identifiés sont [127] :

- Avant la reperfusion : la transfusion de culots globulaires (> 5CG) et la kaliémie préopératoire (> 3,5mmol/l) ;
- En post-perfusion précoce : la kaliémie préreperfusion (avec un seuil à 4mmol/l).

Cette hyperkaliémie, parfois sévère, peut justifier un traitement préventif ou curatif peropératoire (insuline-glucose, administration de bicarbonate, correction d'une acidose respiratoire associée).

- L'hypocalcémie, monitorée sur le calcium ionisé, est favorisée par l'administration de produits sanguins labiles (principalement PFC), par l'effet chélateur du citrate qu'ils contiennent. Le risque est accru lors de l'anhépatie au cours de laquelle le métabolisme hépatique du citrate est nul. Cette hypocalcémie peut se traduire par une défaillance cardiocirculatoire et participe aux troubles de l'hémostase.

2.3. Prise en charge des différentes phases de la transplantation hépatique :

a) Hépatectomie :

- Même en l'absence de pertes sanguines majeures, des modifications hémodynamiques importantes peuvent être observées lors de la dissection hépatique, en rapport avec les mobilisations du foie (luxation) ou la compression cave, particulièrement quand il existe une hépatomégalie majeure, entraînant une diminution du retour veineux. Ces modifications cessent le plus souvent lorsque le foie reprend sa position anatomique. Par

ailleurs, en cas d'hypertension portale, le syndrome hémorragique peut être d'emblée important, dès la phase de dissection.

- Dans la technique classique, si un shunt veino-veineux est utilisé, il sera mis en place durant cette phase avec pose des canules fémorale, porte et axillaire. On utilise une pompe non occlusive, sans héparinisation systémique mais avec purge à l'héparine des canules et des lignes. Le débit doit être d'au moins 1 L/min pour diminuer le risque thromboembolique fibrino-cruorique. Si on n'utilise pas de shunt extracorporel, un test d'exclusion vasculaire du foie sans dérivation veineuse est réalisé, selon la technique décrite (Figure 31), et les modifications thérapeutiques suivent le même algorithme décisionnel. C'est donc également à ce moment que la décision du shunt peut être prise devant une mauvaise tolérance hémodynamique, si la technique est habituelle dans l'équipe.
- Dans la technique avec préservation de la VCI, la réalisation de l'anastomose porto-cave temporaire nécessite un clampage porte avec un retentissement hémodynamique potentiel, décrit dans le clampage pédiculaire. Un test de clampage latéral de la veine cave est effectué avant l'ablation du foie afin d'apprécier la tolérance hémodynamique. Ce clampage respecte relativement le flux cave et la tolérance hémodynamique est le plus souvent correcte.

b) Anhépathie :

- Durant cette phase, les modifications hémodynamiques sont rarement majeures quand la technique conservant la veine cave est utilisée. Quand le clampage cave total est réalisé, la chute du retour veineux est plus ou moins importante en fonction de l'existence de shunts porto-systémiques. En cas de modifications hémodynamiques majeures lors du test de clampage cave, on pourra poser l'indication du shunt veino-veineux, et la conduite à tenir suivra l'algorithme décrit (Figure 31).
- Les anomalies métaboliques doivent être dépistées et traitées activement dès la dissection hépatique et durant l'anhépathie, afin de prévenir les modifications majeures pouvant survenir lors de la reperfusion.

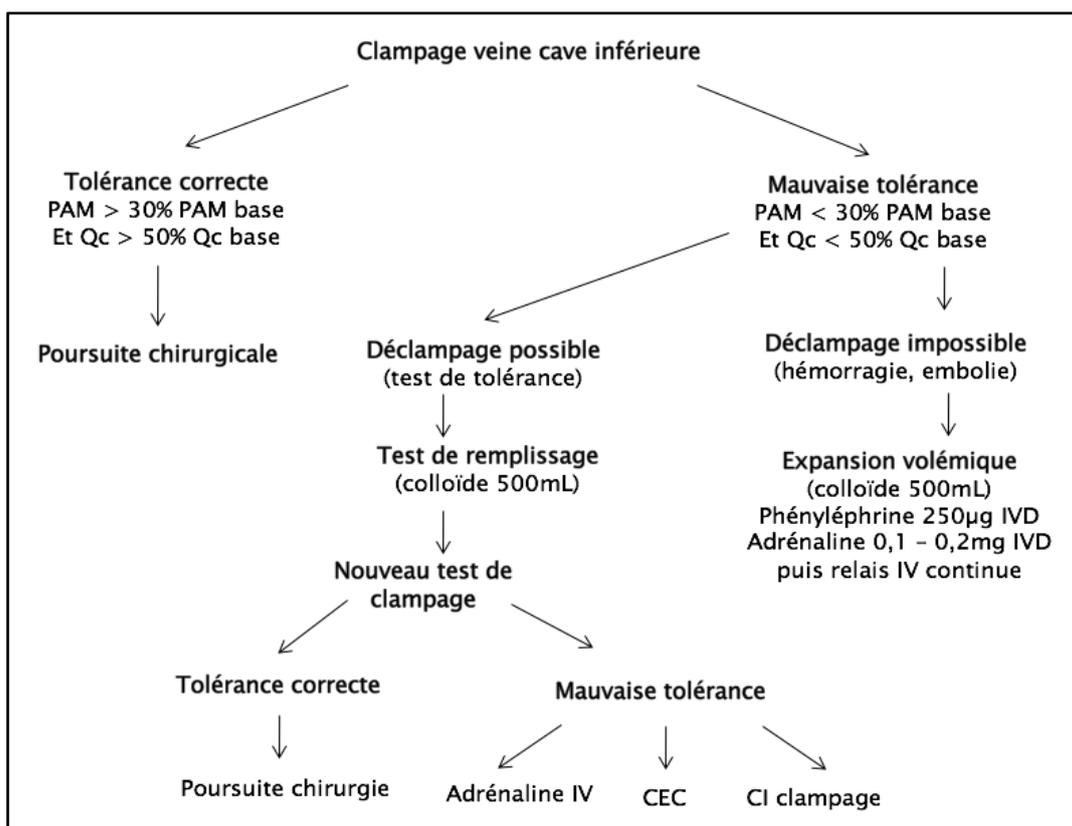


Figure 31 : Arbre décisionnel en cas de clampage cave inférieur total

(PAM : pression artérielle moyenne, Qc : débit cardiaque, IVD : insuffisance ventriculaire droite, CEC : circulation extra-corporelle, CI : contre-indications)

c) Syndrome de reperfusion :

- La revascularisation hépatique peut s'accompagner de modifications hémodynamiques importantes, avec hypotension artérielle, bradycardie, hypertension artérielle pulmonaire, arythmie supraventriculaire et parfois arrêt cardiaque.
- Le « syndrome de reperfusion » est défini comme une diminution de la pression artérielle moyenne d'au moins 30 % par rapport à la valeur de base pendant au moins 1 minute dans les 5 minutes suivant la reperfusion du greffon [118]. La fréquence de ce syndrome est très variable selon les études et les techniques chirurgicales (8 à 30 %). On observe une vasodilatation périphérique majeure. Le débit cardiaque est souvent maintenu, mais, selon les cas, une dysfonction myocardique peut être associée.
- La physiopathologie reste mal déterminée et est probablement multifactorielle. La reperfusion du greffon s'accompagne vraisemblablement d'un relargage systémique de substances vasoactives participant à la vasodilatation et/ou à une dysfonction myocardique. La durée d'ischémie du foie pourrait intervenir, sans que cela soit démontré. Une augmentation brusque et intense de la kaliémie peut s'intégrer dans les troubles du rythme et les arrêts cardiocirculatoires observés. L'acidose métabolique et une hypocalcémie potentielle peuvent participer à une dysfonction myocardique, qui peut être majorée ou révélée par un remplissage massif peropératoire.

- L'optimisation de l'état biologique du patient durant les étapes antérieures de l'intervention, visant à limiter l'acidose métabolique, l'hyperkaliémie ou l'hypercalcémie avant la reperfusion, peut permettre de limiter les troubles métaboliques observés lors de la reperfusion. Sur le plan de la coagulation, la reperfusion est marquée par une activité fibrinolytique augmentée. Enfin, l'hypothermie peut se majorer rapidement lors de cette phase.
- La gestion de ce syndrome de reperfusion comprend une optimisation des pressions de remplissage, l'utilisation de vasoconstricteurs en bolus (néosynéphrine) puis le recours aux vasoconstricteurs et/ou inotropes en perfusion continue si nécessaire (Tableau 14). Dans un contexte d'hyperkaliémie sévère avec acidose majeure, une alcalinisation par bicarbonate de sodium peut être utilisée, bien qu'il n'y ait pas de recommandation concernant l'utilisation des bicarbonates dans ce contexte. L'hypocalcémie sera corrigée. La surcharge fait appel aux diurétiques et aux agents inotropes. Les cas d'œdème pulmonaire observés sont probablement multifactoriels. Selon une étude récente, la cause majeure serait principalement représentée par la transfusion massive (TRALI : *transfusion-related acute lung injury*), le syndrome de reperfusion pouvant intervenir comme facteur contributif [128].

Tableau 15 : Gestion du syndrome de reperfusion

| | |
|---|--|
| Optimisation du remplissage en fonction du tableau hémodynamique (attention à ne pas entrainer une surcharge) | Si vasoplégie : – néosynéphrine bolus de 125 à 250 µg/5 min – puis, si instabilité persistante, noradrénaline à la SAP (début à 0,125 µg/kg/min puis en fonction de l'effet) Si défaillance cardiaque associée : noradrénaline/dobutamineou adrénaline |
| Correction des troubles métaboliques | Alcalinisation Perfusion de calcium |
| Correction des troubles de l'hémostase (si syndrome hémorragique associé) | PFC, Plaquettes, fibrinogène chez un patient en normothermie |

- Dans la majorité des cas, les modifications hémodynamiques et métaboliques sont transitoires et s'amendent progressivement dans les heures suivant la reperfusion.
- Une étude a mis en évidence une corrélation entre la qualité de la tolérance hémodynamique au clampage cave et une moindre fréquence du syndrome de reperfusion. Les auteurs suggèrent même, chez les patients identifiés « à risque », de réaliser un traitement préventif utilisant des vasoconstricteurs avant la survenue du syndrome de reperfusion [129]. Dans cette étude, chez les patients présentant une tolérance correcte au clampage cave (augmentation des résistances vasculaires systémiques > 50 % dans les 10 minutes après clampage), la fréquence du syndrome de reperfusion est faible. Il n'existe pas d'étude comparant des patients traités de façon préventive et des patients non traités.

-
- La mise en charge du foie peut également se compliquer d'embolie pulmonaire gazeuse ou cruorique et d'un syndrome hémorragique.
 - Enfin, il n'est pas rare d'observer une augmentation brutale de la glycémie, qui se maintient élevée pendant quelques heures. Cette hyperglycémie peut résulter de plusieurs facteurs :
 - réaction neuroendocrinienne au stress ;
 - hypothermie peropératoire réduisant l'utilisation du glucose ;
 - apports de glucose ;
 - corticothérapie pour l'immunosuppression ;
 - solution de conservation du greffon contenant des dextroses.
 - Certains auteurs ont évoqué l'existence d'une corrélation entre hyperglycémie après reperfusion et reprise fonctionnelle précoce du greffon [130]. En dehors de cas particuliers, il n'y a pas lieu d'instituer d'insulinothérapie dans les premières heures suivant la reperfusion.

d) Phase post-revascularisation

- Cette période présente généralement moins de modifications hémodynamiques. Il convient de rester vigilant, et de ne pas négliger les pertes sanguines durant cette période, car des problèmes d'hémostase de cause chirurgicale et/ou biologiques peuvent persister, participant à la poursuite de la spoliation sanguine et à l'entretien de troubles de la coagulation. Durant cette phase, on continuera de traiter les troubles métaboliques survenus à la revascularisation. Le temps des anastomoses biliaires ne pose pas de problème anesthésique spécifique.

3. Stratégie transfusionnelle et stratégie d'épargne sanguine :

Les transfusions de CG, de PFC et de plaquettes ont chacune été associées à une majoration de la mortalité ou de la morbidité postopératoire [131]. Bien qu'il ne soit pas toujours possible d'affirmer un lien de causalité direct, ces constatations soulignent l'importance de rationaliser l'administration des produits sanguins labiles, d'une part, et de tenter de limiter les pertes sanguines peropératoires, d'autre part.

3.1. Stratégie transfusionnelle :

- Plusieurs éléments influencent le saignement peropératoire : la technique chirurgicale, la gestion de l'éventuelle coagulopathie, la gestion de l'hémodynamique et du remplissage. Différents facteurs de risque de saignement ou de transfusion massive ont été décrits [132]. La technique de « piggy-back » et la confection d'une APC temporaire pourraient diminuer les pertes sanguines.
- La gestion des troubles de coagulation est un sujet de débat majeur. Comme déjà évoqué, les troubles de coagulation du cirrhotique sont complexes. Trois approches d'administration de PFC, de plaquettes et de fibrinogène sont décrites :
 - L'administration de PSL guidée par les tests de laboratoire (maintient d'un TP > 50%, de plaquettes > 50000 à 80000/mm³, et d'un fibrinogène > 1g/l [132]). Rappelons que les tests de coagulation usuels (TP, TCA, facteurs de coagulation et numération plaquettaire) ne sont un reflet qu'imparfait de la formation du caillot chez le cirrhotique, ne prenant pas en compte l'équilibre coagulation-anticoagulation ou l'activité plaquettaire in vivo. Cela explique que ces tests ne soient pas

prédictifs des pertes sanguines peropératoires ou des besoins transfusionnels. Cette gestion est donc actuellement largement remise en cause.

- L'administration de PSL guidée par la clinique, c'est-à-dire la non correction systématique des troubles de l'hémostase biologique préopératoire et peropératoire en l'absence d'un saignement non chirurgical. Cette approche subjective est actuellement privilégiée.
- Certaines équipes suggèrent l'utilisation du thromboélastogramme (TEG) lors des différentes phases de l'intervention pour rationaliser la stratégie transfusionnelle [133]. Le TEG présente en théorie plusieurs avantages par rapport aux tests biologiques classiques : il s'agit d'un test global, de l'activité plaquettaire à la formation du caillot en passant par la fibrinolyse, et c'est un test fonctionnel rapide (première évaluation de la coagulation en une dizaine de minutes). Une récente étude randomisée comparant un protocole transfusionnel guidé par les examens de laboratoire et un protocole guidé par les résultats du TEG montre, à saignement égal, une moindre transfusion de PFC dans le groupe TEG [133].

3.2. Stratégie d'épargne sanguine :

- L'utilisation des antifibrinolytiques au cours de la TH a été largement étudiée. L'acide tranexamique (AT) reste utilisable. Une méta-analyse évaluant contre placebo l'efficacité de l'AT montre une diminution des besoins transfusionnels en CG. La posologie minimale ayant montré son efficacité est de 10mg/kg/h, de l'induction à la reperfusion. L'utilisation d'AT reste contre-indiquée chez les patients aux antécédents

thrombotiques (artériels, accident vasculaire cérébral ou infarctus du myocarde, ou veineux, notamment thrombose de la veine porte), et d'insuffisance rénale sévère (risque d'accumulation).

- L'administration prophylactique du facteur VII activé (Novoseven®) n'a pas montré d'efficacité claire au cours de la transplantation hépatique.
- L'utilisation du récupérateur de sang (Cell Saver™) est souhaitable en l'absence de contre-indication, notamment carcinologique ou infection du site opératoire. En cas d'antécédent d'infection du liquide d'ascite, un prélèvement d'ascite peropératoire avec examen direct et compte leucocytaire permet de s'assurer de l'absence d'infection évolutive.
- Par ailleurs, il convient dans tous les cas de lutter contre l'hypothermie (réchauffeur de perfusion, couverture chauffante ...) et contre l'acidose.

4. Remplissage périopératoire :

4.1. Stratégie de gestion du remplissage :

- La stratégie de remplissage lors de TH est soumise à controverse. Le saignement lors des TH est en grande partie contemporain de la dissection, lié à la section du dense réseau de collatérales portosystémiques en contexte d'HTP. Il peut être majoré par la coagulopathie complexe déjà évoquée et par une fibrinolyse peropératoire.
- Ainsi, un lien entre expansion volémique excessive, pouvant majorer une hyperémie portale et engendrer une coagulopathie de dilution, et saignement est évoqué. Une gestion volémique restrictive a donc été proposée afin de diminuer les pertes sanguines peropératoires.

Néanmoins, la stratégie « PVC basse » pourrait pour certains auteurs augmenter le risque d'insuffisance rénale postopératoire [134].

- Le contexte actuel de diminution importante des besoins transfusionnels peropératoires liés aux progrès des techniques anesthésiques et chirurgicales incite à proposer une approche individuelle du remplissage peropératoire, en tenant compte des comorbidités.

4.2. Solutés de remplissage :

- Parmi les cristalloïdes, l'administration massive de sérum salé isotonique comparée à l'administration de solutions « balancées » expose à la survenue d'acidose hyperchlorémique qui peut majorer une hyperkaliémie. Aucune conséquence clinique délétère de l'acidose hyperchlorémique n'est cependant clairement établie.
- Parmi les colloïdes, le débat est double : colloïde de synthèse d'une part, albumine d'autre part. L'administration d'albumine chez le cirrhotique a montré son intérêt dans certaines circonstances (paracentèses de haut volume ou infections spontanées du liquide d'ascite), en diminuant alors la survenue de SHR et la mortalité. Sa place en peropératoire de TH n'est cependant pas définie et son utilisation reste très variable en fonction des centres. L'hydroxyéthyl-amidon de dernière génération et l'albumine 5% ont été récemment comparés comme produits de remplissage per et postopératoire, sans qu'aucune différence en termes de fonction rénale postopératoire ou de transfusion de PSL ne soit mise en évidence.

5. Prise en charge postopératoire simple :

- L'extubation précoce est facilitée par l'emploi d'agents anesthésiques de courte durée (desflurane, atracurium ou cisatracurium). Les bénéfices attendus de l'extubation précoce seraient une diminution de la survenue de certaines complications postopératoires (notamment les pneumopathies), de la durée d'hospitalisation en réanimation et du coût de la procédure. Son succès dépend d'une bonne sélection des patients et de l'élaboration d'un protocole clair de prise en charge.
- En cas de survenue de défaillance respiratoire postextubation, le bénéfice de la VNI dans cette population est démontré.

VI. Temps opératoires et technique chirurgicale :

- La transplantation hépatique peut se diviser schématiquement en quatre étapes successives :
 - L'hépatectomie : phase de dissection du foie malade, se terminant par son ablation ;
 - L'anhépathie : phase durant laquelle la fonction hépatique est supprimée car le foie natif est retiré et le foie greffé n'est pas encore raccordé au système circulatoire. Pendant cette phase, le transplant est mis en place
 - La revascularisation : phase de reperfusion du transplant ;
 - La phase post-revascularisation : réalisation des anastomoses biliaires.
- Classiquement, la transplantation hépatique nécessite la résection du foie natif avec le segment de veine cave inférieure qui lui est adhérent. Cette technique implique une dissection rétro-cave et un clampage cave inférieur total [135]. Depuis une dizaine d'années, des techniques chirurgicales permettant de préserver la veine cave inférieure du receveur ont été introduites [136-137], permettant de conserver le flux cave. C'est actuellement la procédure la plus utilisée en France, avec 80 % des centres la pratiquant dans une étude de Navarro *et coll.* de 1999 [138].

1. Technique chirurgicale « classique »:

- L'incision chirurgicale est bi-sous-costale (type « Mercedes »).
- L'hépatectomie consiste en une dissection soignée du foie natif : le foie est libéré de toutes ses attaches ligamentaires, les éléments vasculaires et biliaires sont isolés et contrôlés. Le pédicule hépatique (veine porte, artère hépatique, voie biliaire) est disséqué (*Figure 32*). La veine cave inférieure va être réséquée dans le même temps que le foie natif [139]. La dissection rétro-cave est parfois difficile et hémorragique [137].

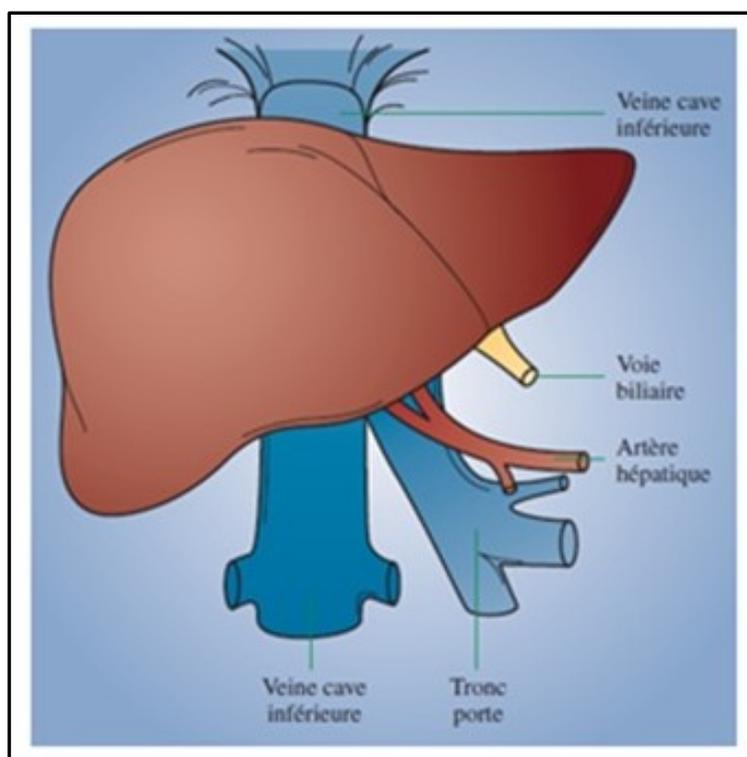


Figure 32 : Vascularisation hépatique

- Au moment de l'ablation du foie natif et pendant l'anhépatie, on aura recours à un clampage cave inférieur total sus- et sous-hépatique (*Figure 33*), parfois mal toléré hémodynamiquement, ce qui conduit certaines équipes à réaliser un shunt veino-veineux. La phase d'anhépatie commence quand le foie natif est exclu de la circulation et enlevé. Tout

d'abord, on procède au clampage du pédicule hépatique. La veine cave inférieure est ensuite clampée et sectionnée, d'une part en sous-hépatique, au-dessus des veines rénales, et, d'autre part, au niveau sus-hépatique, en position sous-diaphragmatique. Le foie natif est retiré et le foie du donneur, comprenant un segment de veine cave, est placé dans la cavité abdominale.

- Les anastomoses cave sus-hépatique puis cave sous-hépatique sont effectuées, suivies de l'anastomose porte. Une fois cette étape terminée, le foie est remis en charge par déclampage cave puis porte. Avant revascularisation, le foie est rincé par une solution cristalloïde et par purge rétrograde à partir de la veine cave. Le retentissement hémodynamique du clampage est variable selon les patients. Chez certains, quand la tolérance est mauvaise, un shunt veino-veineux peut s'avérer nécessaire. Après revascularisation du transplant par la veine porte, la dernière anastomose vasculaire est réalisée (artère hépatique) et ouverte.

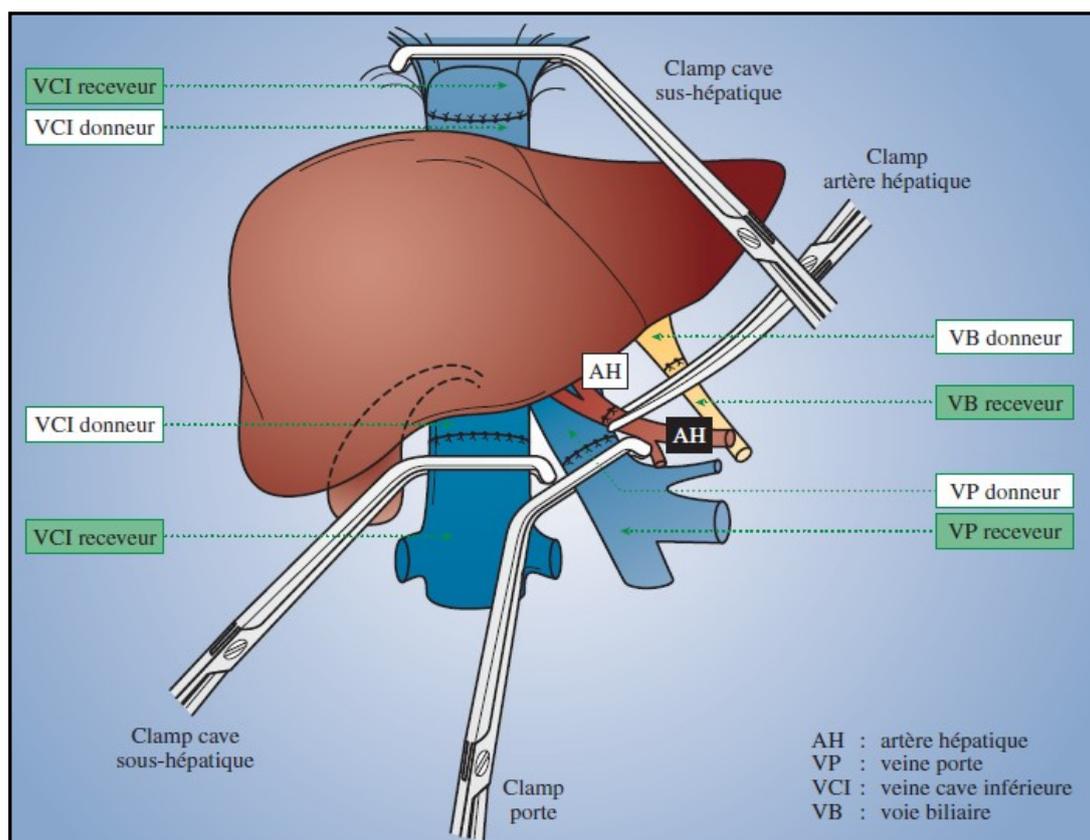


Figure 33 : Transplantation hépatique avec clampage cave total

- Puis on pratique la cholécystectomie du transplant et les anastomoses biliaires. Lorsque les voies biliaires sont normales, il s'agit d'une anastomose bilio-biliaire. Parfois, il est nécessaire de pratiquer une anastomose bilio-digestive sur anse en Y : atrophie des voies biliaires, cholangite sclérosante ou pathologie de la voie biliaire principale, inadéquation entre la voie biliaire du receveur et du transplant.

2. Technique avec préservation de la VCI du receveur :

- La technique respectant la veine cave inférieure (VCI) a été introduite afin de simplifier la procédure. Décrite en 1968 par Calne [136] puis par Tzakis *et coll.*, en 1989 [140], elle nécessite un clampage cave latéral respectant ainsi le flux cave inférieur (*Figure 34*).

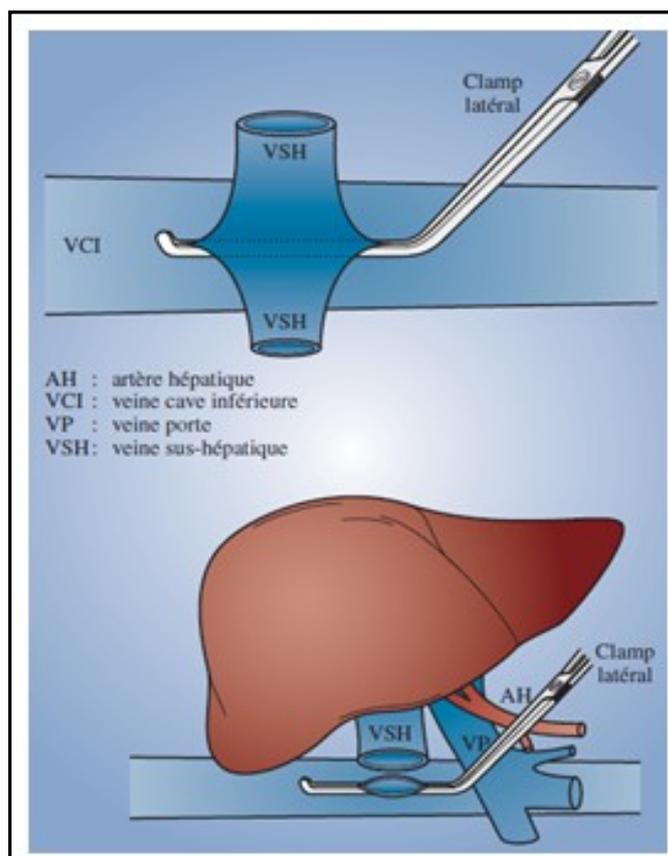


Figure 34 : Clampage latéral de la veine cave

- Dans la technique initiale (type « piggy-back ») [136, 140], une anastomose termino-terminale est réalisée entre la veine cave du donneur et les sus-hépatiques du receveur. Cette technique a été modifiée par Belghiti *et coll.*, en 1992 [135], qui proposent une anastomose cavo-cave latéro-latérale, variante qui diminuerait les complications vasculaires (notamment hémorragique et syndrome de Budd-Chiari) [138].

- L'intervention débute de la même façon, par la libération du foie. La veine cave rétrohépatique est exposée par dissection rigoureuse et les veines sus-hépatiques sont contrôlées. Le foie est libéré de la veine cave, sauf à l'abouchement des trois veines sus-hépatiques.
- Pendant l'anhépathie, seul un clampage cave latéral, respectant le flux cave, sera nécessaire. De plus, la plupart des équipes mettent en place une anastomose porto-cave temporaire afin d'améliorer la tolérance du clampage cave et de diminuer le saignement relatif à l'hypertension portale. Cette anastomose est réalisée pendant la phase de dissection [141]. L'anhépathie débute par le clampage du pédicule hépatique. Un clamp est mis en place sur les veines sus-hépatiques droites, médiane et gauche au niveau de leur abouchement cave (fermé par un surjet) et le foie natif est enlevé. On réalise un clampage latéral sur la face antérieure de la veine cave inférieure, au-dessous de l'origine des veines sus-hépatiques, afin de réaliser l'anastomose cavo-cave à partir des veines sus-hépatiques gauche et moyenne le plus souvent. Ce clampage ne réduit que peu le flux cave.
- Le greffon est placé dans la cavité abdominale en position orthotopique, et on effectue l'anastomose cavo-cave, termino-latérale (« piggy-back ») ou latéro-latérale (Belghiti). Dans ce dernier cas, la veine cave du donneur est fermée aux deux extrémités, et l'anastomose cavo-cave est pratiquée après cavotomie du transplant. Le plus souvent, l'anastomose porte est alors réalisée, permettant la revascularisation du foie, après suppression de l'anastomose porto-cave temporaire, par déclampage cave puis porte. Certaines équipes proposent de faire l'anastomose de l'artère hépatique

avant l'anastomose porte, et de rétablir le flux sanguin par l'artère hépatique, ce qui entraînerait un syndrome de revascularisation moins marqué [142].

- Une fois les anastomoses vasculaires terminées, le reste de l'intervention ne diffère pas de la technique classique (figure 35).

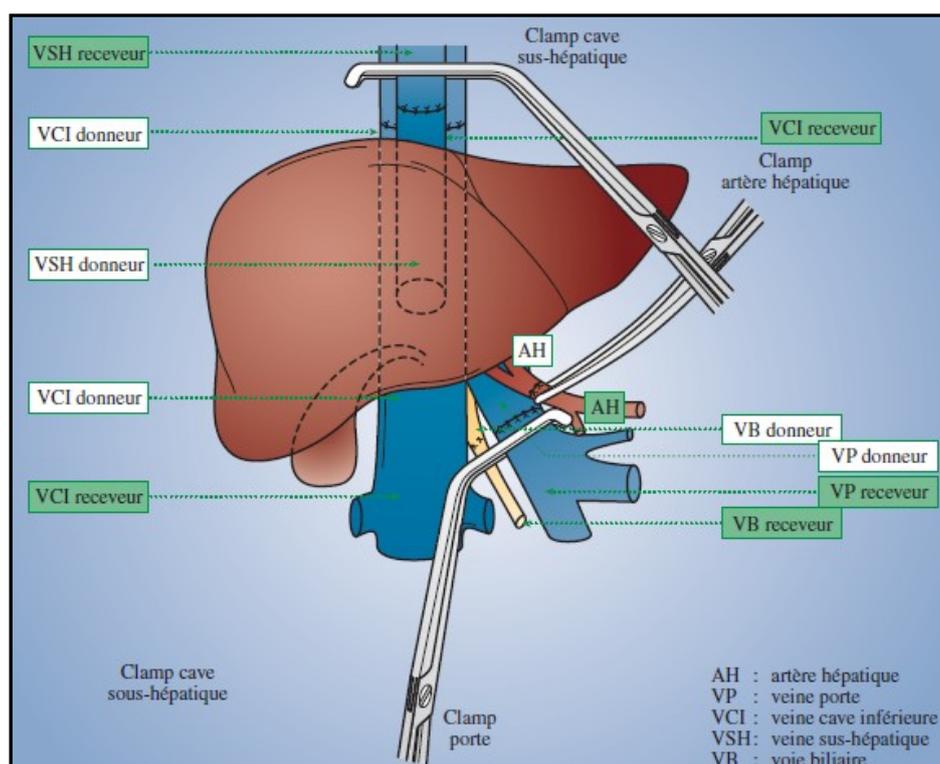


Figure 35 : TH avec préservation de la VCI du receveur

- Le clampage cave latéral est utilisable chez la majorité des patients [137, 143], et semble être, pour certains, associé à un temps d'anhépatie plus court et à une diminution des besoins en produits sanguins. En cas de retransplantation ultérieure, le geste chirurgical sera facilité [143].
- Les complications spécifiques [138] apparaissent dans les 10 jours postopératoires (au 1er jour dans 89 % des cas). Il s'agit de complications hémorragiques (3 %), particulièrement en cas de difficultés anatomiques et vasculaires, avec des obstructions au retour cave (syndrome de Budd-

Chiari), en cas de taille inadéquate du greffon. Les complications vasculaires peuvent être prévenues par l'anastomose cavo-cave latéro-latérale (préférable au « piggy-back »). La TH standard est à privilégier, pour certains, en cas de greffon volumineux ou de conditions anatomiques défavorables (anomalie cave). Enfin, un clampage cave inférieur total bref peut être nécessaire dans quelques cas, pour l'hépatectomie lors de difficultés de dissection (hépatomégalie), ou lors de la réalisation de l'anastomose cavo-cave, afin de pratiquer d'emblée une anastomose large.

3. Clampage cave et shunt veino-veineux :

3.1. Clampage de la veine cave inférieure :

- Dans la transplantation orthotopique classique, un des problèmes posés est la mauvaise tolérance hémodynamique du clampage cave inférieur. En effet, pendant toute la phase d'anhépathie, la VCI est interrompue.
- Le retentissement hémodynamique est majeur, en rapport avec la suppression du retour veineux cave inférieur (équivalent à 60 % du retour veineux total) : on observe une chute du débit cardiaque de 40 à 60 % [144], une chute de la PAP (25 %). La réponse adrénergique tend à compenser ces modifications (chute retour veineux) et on observe une tachycardie et une majoration des résistances vasculaires systémiques (80%). La pression artérielle chute initialement, puis se rétablit progressivement en 3 à 5 minutes, en fonction de la qualité des mécanismes compensateurs (qualité de la réponse adrénergique) [145].
- Le clampage est plus ou moins bien toléré, selon que :
 - le patient est porteur d'une dysautonomie (diabète, cirrhose) ;

- le patient peut mettre en action l'intégrité de ses mécanismes de compensation [146] dans lesquels l'anesthésie générale a sa part [147] ;
 - et en fonction de l'importance de la circulation veineuse collatérale.
- Avant d'envisager le geste chirurgical sous clampage cave total, il est nécessaire de pratiquer une épreuve de clampage durant 5 min. Si la pression artérielle à l'équilibre reste inférieure à la moitié des valeurs initiales, plusieurs causes peuvent être évoquées : l'hypovolémie, une dysfonction myocardique systolique ou diastolique, un clampage incomplet avec engorgement du foie ou une réponse cardiovasculaire inadaptée.
- Par ailleurs, en l'absence de cause identifiée, et malgré l'optimisation de l'expansion volémique, 10 à 15 % des patients, selon les études, n'ont pas la réponse cardiovasculaire suffisante pour tolérer le clampage cave inférieur total [145, 148]. Cette mauvaise tolérance est imprévisible en préopératoire et peut s'observer chez des patients indemnes de toute pathologie cardiovasculaire [149].
- Pour réduire les conséquences hémodynamiques du clampage et diminuer le saignement relatif à l'engorgement du système porte, le shunt veino-veineux est utilisé par de nombreuses équipes.

3.2. Shunt veino-veineux :

- Il s'agit d'une dérivation fémoro-porto-axillaire ou fémoro-cavo-jugulaire, permettant de drainer le retour cave inférieur vers le territoire cave supérieur. On utilise une pompe non occlusive, sans héparinisation systémique, mais avec purge héparinique des canules et des lignes. Deux canules inférieures sont placées respectivement dans la veine porte et

dans la veine cave inférieure (par la veine fémorale). La troisième canule est placée dans la veine axillaire. Le sang est drainé par l'intermédiaire de la pompe, depuis le système cave inférieur vers le système cave supérieur [150].

- Ce type de dérivation à l'avantage de diminuer les modifications hémodynamiques observées lors du clampage cave inférieur total et les pertes sanguines en cas d'hypertension portale. Cependant, aucune étude n'a pu mettre en évidence un réel bénéfice tant sur la fonction rénale postopératoire [151] que sur les besoins transfusionnels, la diminution du syndrome de reperfusion [152], la fonctionnalité du greffon, la morbidité ou la mortalité [153].
- Les complications potentielles sont : l'embolie pulmonaire fibrino-cruorique ou gazeuse, le risque de décanulation intempestive, l'infection, l'hypothermie, les lésions vasculaires, les lésions du plexus brachial ou le lymphocèle postopératoire.

Tableau 16 : Avantages et inconvénients d'un shunt veino-veineux

| | |
|----------------------|--|
| Avantages | Diminution des modifications hémodynamiques induites par le clampage cave inférieur Diminution des pertes sanguines en cas d'hypertension portale majeure, par drainage du flux porte Amélioration de la fonction rénale ? |
| Inconvénients | Procédure plus lourde Embolie pulmonaire fibrino-cruorique ou gazeuse Décanulation accidentelle Infection Lésions vasculaires et lésion du plexus brachial Hypothermie Pour certains, majorations des pertes sanguines |

4. Dérivation porto-cave temporaire :

- Dans la technique de transplantation avec préservation de la veine cave inférieure, la plupart des équipes utilisent une anastomose porto-cave termino-latérale temporaire entre la branche gauche de la veine porte native et la veine cave. Cette anastomose reste fonctionnelle durant toute la phase d'anhépathie car le clampage cave latéral conserve le flux cave [141]. On conserve donc le flux porte. Cela améliore la tolérance du clampage latéral cave et diminue le saignement en cas d'hypertension portale sévère. Cette anastomose s'avère généralement inutile quand le flux portal initial est très diminué.
- L'anastomose, réalisée au cours de la phase de dissection hépatique, nécessite un clampage porte et un clampage cave latéral minime.
- Le retentissement du clampage porte consiste en une diminution du retour veineux de 20 %, compensée par une réponse adrénérgique, la résultante étant une tachycardie et une hypertension artérielle. Les paramètres hémodynamiques se stabilisent en quelques minutes.
- L'anastomose porto-cave temporaire est supprimée avant la revascularisation de la veine porte. Cette technique préserve les flux cave et porte durant la majeure partie de la procédure, avec diminution des modifications hémodynamiques [141, 154].

VII. Prise en charge post-opératoire :

Trois périodes peuvent être individualisées: une période initiale passée en unité de réanimation, une période transitoire en unité de soins conventionnelle et une période de surveillance en collaboration avec le médecin traitant.

1. Séjour en réanimation :

- La période initiale est la plus critique et la surveillance doit y être particulièrement vigilante et méthodique, car la symptomatologie des différentes complications est peu spécifique, et certaines d'elles peuvent s'associer, comme par exemple l'infection et le rejet, ce qui rend les décisions thérapeutiques particulièrement difficiles.
- En effet quatre complications sont redoutées durant cette période :
 - Un mauvais fonctionnement initial du greffon (5%), pouvant conduire à la retransplantation en urgence
 - Un rejet suraigu (20% des cas) que l'on maîtrise par des bolus de corticoïdes ou des anticorps monoclonaux (OKT3)
 - Une infection bactérienne, fongique ou virale; souci constant de cette période
 - Et surtout une thrombose de l'artère hépatique.

2. La période intermédiaire :

- Cette période est mise à profit pour équilibrer le traitement immunosuppresseur.
- Trois complications sont particulièrement redoutées durant cette période:
 - Le rejet qui est toujours possible
 - L'infection à cytomégalovirus
 - Une complication biliaire

3. La surveillance à moyen et à long terme

Après sa sortie de l'hôpital, la surveillance médicale, d'abord hebdomadaire puis mensuelle, est allégée. La corticothérapie est progressivement diminuée puis passée un jour sur deux, ce qui permet à la croissance de reprendre un rythme régulier.

VIII. Immunosuppression après transplantation hépatique

De nombreux médicaments immunosuppresseurs ont été développés (figure 1), et ont permis de réduire l'incidence du rejet aigu, actuellement inférieur à 20% après transplantation hépatique, du rejet grave ou réfractaire, et du rejet chronique [155].

1. Protocole standard d'immunosuppression après transplantation hépatique :

- La prophylaxie du rejet repose sur une immunosuppression, dont le standard est en TH une association anti-calcineurine (ACN) (tacrolimus - Prograf® ou ciclosporine - Néoral®), mycophénolate mofétil (MMF) (Cellcept®) et corticoïdes.
 - Le but de ce type d'immunosuppression est de supprimer la réponse allogénique de façon non spécifique :
 - les ACN, en inhibant la production de cytokines, en particulier celle de l'interleukine (IL)-2 et de son récepteur,
 - les corticoïdes en inhibant celle d'IL-1 et d'IL-6,
 - le MMF et l'azathioprine en inhibant l'entrée en cycle cellulaire.
- Ces 3 médicaments sont synergiques

1.1. Les anti-calcineurines : Tacrolimus et Ciclosporine :

- De nombreux essais ont comparé la ciclosporine et le tacrolimus en TH. Dans la majorité des essais, ni la survie des patients ni celle des greffons n'était différente à court terme. De même, ces deux immunosuppresseurs

peuvent être considérés aujourd'hui comme étant de puissance comparable.

- Le choix entre ces deux molécules est souvent guidé soit par un impératif d'efficacité (traitement de rejet), soit par leur spectre d'effets indésirables.
- Le tacrolimus a été utilisé pour le traitement de rejets aigus minimes ou modérés, plutôt que les classiques bolus de corticoïdes, ainsi que dans le traitement des rejets réfractaires ou chroniques débutants.
- A part les inconvénients cosmétiques (hirsutisme et hypertrophie gingivale pour la ciclosporine, alopecie pour le tacrolimus), deux complications métaboliques retiennent l'attention : l'hyperlipidémie et le diabète. La proportion de patients hypercholestérolémiques 1 an après greffe rénale s'élève à 67% sous ciclosporine, versus 26 % sous tacrolimus [156]. En revanche, l'incidence du diabète de novo apparaissant après transplantation est plus élevée sous tacrolimus que sous ciclosporine [157].

1.2. Mycophénolate mofétil (MMF, Cellcept®) :

- C'est un inhibiteur de la synthèse des bases puriques qui inhibe relativement sélectivement la prolifération des lymphocytes T.
- Il permet la prévention du rejet lorsqu'il est administré en association avec la ciclosporine. Son adjonction chez les patients ayant des effets indésirables des ACN, combiné à la réduction des doses d'ACN voire à leur arrêt, pourrait permettre de stabiliser voire de faire régresser certains effets secondaires [158].
- Les effets secondaires principaux du MMF sont la leucopénie et la diarrhée. Ainsi la dose de MMF doit être réduite chez 25% des patients, on pourra

également fractionner la dose en plusieurs prise. Le MMF est dépourvu des effets secondaires tels l'hypertension, l'hyperlipémie, le diabète, la néphrotoxicité ou les complications osseuses.

- L'acide mycophénolique (MPA) est le métabolite actif du MMF. Le risque de rejet aigu est inversement corrélé à l'exposition au MPA. Il semble donc préférable d'avoir un taux résiduel de MPA $> 2\text{mg/L}$ au cours des 3 premiers mois chez les patients à plus haut risque immunologique [159]. A noter que les doses de MMF requises lors de l'administration concomitante de ciclosporine sont de 2 à 3g/j, contre 1 à 2g lorsqu'il est associé au tacrolimus.

1.3. Les corticoïdes :

- Les corticoïdes utilisés sont la prednisolone ou prednisone, précédés pendant la phase péri-opératoire de la méthylprednisolone.
- Il est possible d'interrompre les corticoïdes après un délai de quelques mois, ce qui est réalisé en pratique entre 6 et 12mois en France.
- Il est recommandé de maintenir des faibles doses de corticoïdes (de l'ordre de 5mg/j) chez les patients transplantés pour une maladie auto-immune.

2. Limites de l'immunosuppression actuelle :

- La survie des patients et celle des greffons n'a pas augmenté de façon aussi nette, en particulier au-delà d'un an. Ceci peut être expliqué par 2 facteurs :
 - Les immunosuppresseurs conventionnels ont un effet puissant sur le rejet aigu.
 - Ces médicaments ont des effets indésirables graves : insuffisance rénale, complications métaboliques, cancers et infections, en particulier, qui réduisent la survie des patients et des greffons. Les ACN et les corticoïdes sont particulièrement délétères[160].
- L'objectif du suivi des transplantés hépatiques est donc de maintenir le plus faible niveau d'immunosuppression possible, compatible avec l'absence d'agression immune du greffon. Chez environ 25 % des transplantés hépatiques, l'interruption totale du traitement immunosuppresseur est probablement possible. L'identification des malades devenus tolérants spontanément n'est cependant pas actuellement réalisable.
- Les principaux enjeux actuels sont :
 - Le développement de nouveaux médicaments dénués si possible de ces effets indésirables, et possédant des effets inhibiteurs sur la maladie du greffon.
 - Le développement de médicaments capables d'induire une tolérance, au moins partielle, du greffon.
 - La caractérisation génétique des patients transplantés chez lesquels une interruption du traitement immunosuppresseur a pu être effectuée.

IX. Les complications de la transplantation hépatique :

1. Rejet du greffon:

1.1. Rejet hyperaigu :

- Le rejet hyperaigu est exceptionnel et survient dans les quelques heures à quelques jours après la greffe presque uniquement en cas de transplantation en groupe sanguin ABO incompatible (dans le cadre de l'hépatite fulminante).
- Il s'agit d'un rejet à médiation humorale entraînant une nécrose hémorragique du greffon avec des thromboses vasculaires. Les lésions histologiques sont représentées par une infiltration hémorragique des espaces portes et des lobules avec dépôts endothéliaux d'IgM, de complément et de fibrinogène.
- Ce rejet se traduit par une insuffisance hépatique aiguë grave et nécessite une retransplantation hépatique en urgence [161].
- Le pronostic est péjoratif : le rejet entraîne une défaillance précoce du greffon conduisant au décès du patient ou à la retransplantation.

1.2. Rejet aigu :

- Le risque de rejet aigu de greffe est maximal au septième jour.
- Biologiquement, il est suspecté devant toute modification du bilan hépatique : augmentation des transaminases et/ou apparition ou majoration d'une cholestase. Cliniquement, il peut exister une fièvre. Un écho-Doppler hépatique permet d'éliminer un problème biliaire ou vasculaire.

- Le diagnostic doit toujours être prouvé histologiquement avant tout traitement car les perturbations du bilan hépatique sont trop peu spécifiques. L'analyse de la biopsie hépatique permet de confirmer et de coter l'intensité du rejet et élimine d'autres lésions.
- Classiquement, le rejet associe trois types de lésions histologiques situées dans l'espace porte avec des degrés variables cotés de 1 à 3 :
 - une inflammation portale lymphocytaire : œdème portal
 - une agression des canaux biliaires : prolifération ductulaire où des polynucléaires réalisent un pseudo-tableau de pathologie d'obstacle biliaire.
 - une agression des petites veines centrales ou portes.
- Dans les cas les plus graves, des signes histologiques identiques à ceux observés en cas de forme hyperaiguë associant une infiltration hémorragique des espaces portes, des dépôts de fibrine intrasinusoïdaux, une nécrose de coagulation hépatocellulaire, une nécrose des canaux biliaires et une thrombose vasculaire [162].
- Le rejet est alors coté selon le score de Banff en léger, modéré ou sévère.
- Le traitement du rejet aigu se discute en fonction des anomalies biologiques et de l'histologie en tenant compte du risque infectieux, et consiste à faire un bolus d'une à trois injections d'1g de méthylprednisolone à 24-48 heures d'intervalle.
- 80% des rejets sont corticosensibles. On parle de rejet aigu corticorésistant en cas d'absence de réponse après bolus, avec confirmation histologique.

Une conversion au tacrolimus ou une augmentation de ses doses permettent dans la majorité des cas de contrôler le rejet, sinon on optera pour l'ajout d'un autre immunosuppresseur.

1.3. Rejet chronique :

- Le rejet chronique a une définition histologique, il est caractérisé par une disparition de plus de 50 % des canaux biliaires interlobulaires (ductopénie). Le rejet chronique précoce est caractérisé par une ductopénie entre 30 et 50 %.
- Biologiquement, il se manifeste par une cholestase progressive associée éventuellement à un prurit. L'apparition d'un ictère est un signe de gravité et peut faire craindre l'évolution vers un *vanishing bile duct syndrome* ou syndrome de raréfaction des canaux biliaires.
- Le rejet chronique peut survenir précocement au cours de la première année et conduit à la perte du greffon dans moins de 5 % des cas conduisant à une retransplantation.

2. Complications chirurgicales :

2.1. Hémorragie intrapéritonéale :

- L'hémorragie intrapéritonéale survient dans 5 à 15 % des cas et elle est en nette diminution au cours des dernières années.
- Elle est souvent secondaire à une dissection difficile d'un tissu très adhérentiel et favorisée par des troubles de l'hémostase (fonction médiocre du greffon, coagulation intravasculaire disséminée, fibrinolyse).
- La décision de réintervention et le moment de la réintervention dépendent de l'état hémodynamique du patient, de la fonction du greffon et de la

présence ou non de troubles de l'hémostase. Une simple surveillance peut parfois suffire.

2.2. Complications vasculaires :

- Elles sont dépistées par une échographie-doppler hépatique systématique les premiers jours et répétée en cas d'anomalies du bilan hépatique ou d'une fièvre. En cas de doute sur la perméabilité vasculaire, un angioscanner ou une artériographie sera effectuée.

a) La thrombose de l'artère hépatique

- Elle peut être précoce ou tardive, sa fréquence est d'environ 1 à 6 % chez l'adulte. Elle est plus fréquente chez les enfants et en cas de foie partiel (2 à 16 %).
- Elle peut se manifester par une insuffisance hépatique aiguë nécessitant une retransplantation hépatique en urgence. Il peut se discuter une désobstruction artérielle en cas de thrombose récente.
- Le plus souvent, la thrombose de l'artère hépatique est découverte tardivement par une augmentation des transaminases ou par l'apparition de complications biliaires dans 80% des cas. Le traitement de ces conséquences biliaires (drainage biliaire, réparation biliaire, hépatectomie partielle) dépendra de l'étendue et du degré de la souffrance des voies biliaires et de la qualité de la revascularisation artérielle du greffon. Dans les cas de cholangite destructrice diffuse ischémique, une retransplantation est nécessaire.

b) La rupture artérielle :

- Elle est rare, souvent secondaire à la rupture de l'artère hépatique sur un faux anévrisme infectieux, révélée par un état de choc.
- Des anévrysmes de l'artère hépatique ou splénique sont parfois découverts lors d'un écho-Doppler.
- Leur résection chirurgicale dépendra du risque de rupture.

c) La thrombose de la veine porte et de la VCI :

- Elles sont rares et peuvent se manifester par une insuffisance hépatique aiguë.
- La thrombose portale peut être asymptomatique et se compliquer secondairement par un cavernome portal et la constitution de varices œsophagiennes.

2.3. Complications biliaires

- Les complications biliaires représentent la moitié des complications techniques avec une fréquence de 10 à 20 %. Elles sont plus fréquentes en cas de foie réduit ou de foie partiel. Elles peuvent être isolées ou secondaires à une thrombose de l'artère hépatique, précoces ou à distance de la TH.
- Elles se manifestent par une cholestase isolée, par une angiocholite ou un cholépéritoine. Le diagnostic est affirmé par une bili-IRM. Les principales lésions sont : la fistule biliaire, la sténose anastomotique avec ou sans lithiase, les formes de cholangite « destructrices ».
- Le traitement est fonction de l'étendue et du type des lésions.

3. Complications non chirurgicales :

3.1. Complications générales :

- En postopératoire immédiat, la surcharge vasculaire, l'épanchement pleural droit (quasi constant de régression souvent spontanée), les troubles ioniques, les troubles hématologiques et l'insuffisance rénale (favorisée par des troubles hémodynamiques, le clampage de la veine cave inférieure, les transfusions massives, l'hémolyse postopératoire, l'emploi des drogues néphrotoxiques) sont fréquents. La nécessité d'une hémodialyse est peu fréquente en transplantation hépatique isolée, probablement expliquée par le fait que les taux résiduels sanguins de ciclosporine et de tacrolimus sont plus faibles que dans les autres greffes d'organes.
- Les autres complications générales sont essentiellement le diabète (corticoïdes, tacrolimus), l'hypertension artérielle et l'ostéoporose.

3.2. Dysfonctionnement du greffon :

- La souffrance du greffon est constante, et biologiquement se traduit par une élévation des transaminases.
- Une cholestase « fonctionnelle » probablement secondaire à l'ischémie froide est assez fréquente après TH. Elle se traduit par une cholestase biologique de durée variable de quelques jours à quelques mois, d'évolution favorable.
- Le non-fonctionnement primaire du greffon (PNF), complication grave qui survient dans 1 à 5 % des cas, peut être secondaire à une ischémie froide prolongée, une ischémie chaude, un foie très stéatosique, un greffon de mauvaise qualité. La stéatose macrovésiculaire massive est la seule lésion

histologique associée à un risque élevé de dysfonctionnement primaire du greffon. Biologiquement, elle se traduit par une insuffisance hépatique grave, souvent associée à une insuffisance rénale, une acidose métabolique et une hypoglycémie. Elle nécessite une retransplantation d'urgence, la mortalité demeure élevée.

3.3. Troubles neurologiques et psychiatriques :

- Les troubles neurologiques et psychiatriques sont fréquents et souvent multifactoriels (préexistence d'une encéphalopathie hépatique, traitement immunosuppresseur, stress opératoire, sepsis, greffe d'un organe étranger).
- La crise comitiale apparaît liée à l'administration de l'inhibiteur de la calcineurine et survient le plus souvent lors d'un surdosage. Elle est favorisée par une hypertension artérielle et semble être majorée par l'hypomagnésémie ou l'hypocholestérolémie.
- Les troubles psychiatriques sont fréquents sous forme d'euphorie ou de délires vécus. Ils sont presque toujours régressifs, cependant les patients en gardent le souvenir.
- Les trémulations des extrémités, l'exacerbation d'une polyneuropathie et des céphalées sont observées aussi bien avec la ciclosporine que le tacrolimus et peuvent parfois témoigner d'un surdosage médicamenteux.

4. Infections :

Les infections représentent la première cause de mortalité en TH. Le risque infectieux dépend de la gravité de la maladie initiale, du statut immunitaire et de l'état général du patient, et de la nature et de l'intensité du traitement immunosuppresseur. Il peut s'agir d'agents infectieux transmis par le greffon, les transfusions sanguines, l'environnement ou la réactivation d'infections latentes favorisée par le traitement immunosuppresseur.

4.1. Infections bactériennes :

- Les infections bactériennes sont fréquentes (43 %) [163] et précoces à point de départ intra-abdominal, biliaire ou pulmonaire.
- Les germes le plus souvent rencontrés sont des staphylocoques (2/3 des cas) puis les bacilles à Gram négatif (*Enterobacter cloacae*, *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*).
- Des prélèvements multiples sont effectués 1 à 2 fois par semaine durant toute la durée de l'hospitalisation et répétés en cas de survenue de fièvre : hémocultures, examen cytobactériologique des urines, prélèvements de liquides des drains abdominaux et biliaires et ponction de collections en particulier abdominales qui sont à rechercher systématiquement en cas de sepsis. Devant le moindre doute sur une infection pulmonaire, une fibroscopie bronchique avec un lavage bronchoalvéolaire à visée bactériologique, virologique et mycologique sera réalisée.
- Une antibiothérapie prophylactique de 24-48 heures est recommandée. Pas de consensus sur le choix de cette antibiothérapie qui est souvent fonction de l'écologie du service.

4.2. Infections fongiques :

- Les infections fongiques systémiques notamment à *Candida* (6 à 15 %) et *Aspergillus* (2 %) sont graves. La moindre suspicion impose un traitement antifongique systémique. Le traitement doit tenir compte du risque élevé, notamment des azolés, d'interaction médicamenteuse avec les traitements immunosuppresseurs. Une prophylaxie ciblée des patients à haut risque (insuffisance hépatique grave, insuffisance rénale, dialyse, retransplantation, hépatite fulminante) par du fluconazole ou les formulations lipidiques est recommandée.
- L'infection parasitaire due au *Pneumocystis carinii* est devenue très rare. Cette infection était favorisée par un traitement immunosuppresseur puissant, et par un rejet chronique. Elle peut survenir à tout moment, se manifeste par une fièvre isolée ou une pneumopathie parfois hypoxémiante, souvent associée à une infection à CMV. Le diagnostic est fait sur l'analyse du produit de lavage broncho-alvéolaire. Le traitement repose sur le sulfaméthoxazole-triméthoprime (Bactrim®).

4.3. Infections à cytomégalovirus :

- L'infection à cytomégalovirus (CMV) est l'infection virale la plus fréquente après une greffe hépatique. Il peut s'agir de primo-infection (transmise par le donneur ou par les transfusions) ou de réactivation.
- L'infection à CMV se manifeste par une fièvre souvent associée à une leucopénie et les localisations les plus fréquentes sont pulmonaires et hépatiques, plus rarement digestives.
- Le traitement curatif repose sur le ganciclovir intraveineux ou le valganciclovir pendant 2 à 3 semaines.

- Pour les patients n'ayant pas d'anticorps anticytomégalovirus (CMV-) qui reçoivent un greffon dont le donneur a été en contact avec le CMV (greffon CMV+), le risque de primo-infection à CMV est élevé de 70 % à 90%; un traitement prophylactique pendant 3 mois par du valganciclovir est fortement recommandé [164].
- La prophylaxie pour les patients CMV+ et qui reçoivent un greffon CMV+ ou CMV- est controversée. Deux attitudes sont proposées : soit le traitement préemptif qui consiste à surveiller 1 fois par semaine jusqu'à 3 mois un marqueur d'infection à CMV (antigénémie sanguine, PCR) et de traiter alors d'une manière curative en cas d'infection, soit un traitement préventif systématique par le valaciclovir ou le valganciclovir pendant 3 mois.

5. Suivi spécifique en fonction de la nature de l'hépatopathie :

Le risque de récurrence de la maladie hépatique initiale est variable et fonction de l'étiologie. Nous n'aborderons que le risque de la récurrence virale B et C.

5.1. Risque de récurrence virale B :

- Pour les patients porteurs de l'antigène HBs, le risque de la récurrence virale B a diminué depuis l'utilisation dès le peropératoire puis au long cours d'immunoglobulines anti-HBs afin de maintenir un taux d'anticorps anti-HBs entre 100 et 500 mUI/ml [165].
- La persistance d'une répllication virale B au moment de la transplantation expose néanmoins à un risque de récurrence virale B de l'ordre de 90 % à 2 ans malgré ce protocole d'immunoprophylaxie. L'utilisation des nouveaux antiviraux, comme la lamivudine ou l'adéfovir préalablement à la greffe

pour négativer la charge virale B et puis en association avec les immunoglobulines anti-HBs en post-greffe permet de diminuer le risque de réinfection virale B.

- Les hépatites virales B sur le greffon apparemment *de novo* existent avec une prévalence de 3,5 %. Dans la moitié des cas, il s'agit d'infections transmises par le donneur. Ces hépatites virales B *de novo* sont plus fréquentes lorsque le receveur ou le donneur ont des anticorps anti-HBc ou des anticorps anti-HBc et anti-HBs; une protection du receveur par les Ig anti-HBs s'avère nécessaire.

5.2. Risque de récurrence virale C :

- L'ARN du virus C persiste dans 90 % des cas après transplantation et 75 % des patients feront une hépatite aiguë C. Le risque d'évolution vers l'hépatite chronique C dépasse les 60 % à 5 ans.
- La survie à 5 ans des patients transplantés pour cirrhose virale C reste bonne de l'ordre de 70 % mais la fréquence des récurrences peut compromettre à plus long terme la survie du greffon.
- Des traitements antiviraux (interféron pégylé + ribavirine) sont souvent nécessaires; leur efficacité et leur tolérance sont moins bonnes que chez le patient non transplanté.

Tableau 17 : Complications de la transplantation hépatique

| Période | Complications fréquentes | Complications rares |
|-----------------------------|---|--|
| 3 premières semaines | Hémorragie intrapéritonéale Rejet aigu de greffe Cholestase fonctionnelle Infections bactériennes, fongiques Complications biliaires Troubles neurologiques et psychiatriques | Dysfonctionnement primaire du greffon Complications vasculaires (thrombose de l'artère hépatique, thrombose porte, obstruction de la VCI) Rejet hyperaigu |
| 3 semaines à 3 mois | Infections bactériennes, virales (CMV), parasitaires Rejet aigu Récidive de la maladie virale C Complications biliaires Complications générales | Complications vasculaires (thrombose de l'artère hépatique) Rejet chronique |
| Après 3 mois | Complications biliaires Complications générales (effets secondaires du traitement immunosuppresseur : insuffisance rénale, diabète, hypertension artérielle, hypercholestérolémie, ostéoporose) Récidive de la maladie virale C | Rejet chronique Récidive de la maladie initiale Syndrome lymphoprolifératif Cancers <i>de novo</i> Hépatites <i>de novo</i> (auto-immune) Rejet aigu Infections bactériennes, virales, fongiques, parasitaires |

X. Qualité de vie à long terme après transplantation hépatique :

- La survie est actuellement de 80 % à 1 an et de 74 % à 10 ans de la TH, pour un enfant [166]. Alors que les complications médicales et physiques sont largement étudiées et reconnues, le retentissement sur la qualité de vie (QV) est moins bien appréhendé.
- L'OMS définit la qualité de vie comme « un concept très large, influencé de manière complexe par la santé physique du sujet, son état psychologique, son niveau d'indépendance, ses relations sociales, ainsi que sa relation aux éléments essentiels de son environnement » [167].

1. Qualité de vie des patients :

- La transplantation hépatique ne semble pas marquer une rupture dans la vie des patients et paraît être un événement de vie bien intégré à leur quotidien.
- Après de nombreuses études, il a été décrit que la vie quotidienne et la qualité de vie globale des patients transplantés est semblable à celle des enfants de leur âge [168,169,170]. Aussi, on a observé une amélioration de la QV avec l'âge comme ça a pu être rapporté par plusieurs auteurs [171,172,173]. Le processus maturatif qui s'opère à l'adolescence ainsi que les capacités de résilience de ces patients sont probablement 2 des explications principales à ce résultat. Ainsi dans une population homogène, transplantée très tôt dans la vie, nous montrons que l'amélioration de la QV se poursuit sur le long terme.

- Des difficultés émotionnelles sont rapportées chez plus de 20 % des jeunes transplantés hépatiques [174]. Et près d'un enfant sur cinq nécessite un suivi psychologique. Ces observations se confirment à l'âge adulte : plus de la moitié des patients présentent des troubles psychologiques nécessitant un suivi psychiatrique ou psychologique [175].
- Selon la littérature, les jeunes transplantés ont des résultats scolaires inférieurs à ceux de la population générale en particulier lorsque la cause de la TH est une atrésie des voies biliaires et lorsque le taux de bilirubine est élevé [168]. Ces observations amènent à discuter à la fois du rôle délétère de l'hyperbilirubinémie chronique sur les performances cognitives mais aussi de celui de l'absentéisme dû aux consultations médicales et aux hospitalisations plus fréquentes chez ces patients.

2. Qualité de vie des parents et de la famille :

- Même après avoir acquis une certaine autonomie, la cellule familiale demeure une ressource essentielle pour les patients et leurs parents et il semble que la TH renforce la cohésion de ces familles.
- Alonso et al. ont mis en évidence l'impact négatif des complications biliaires sur le fonctionnement familial. En effet, ces complications majorent le risque d'intervention chirurgicale, d'hospitalisation et de difficultés d'observance et créent des consultations supplémentaires.
- De plus, quels que soient l'âge de l'enfant et le délai depuis la TH, il persistait un impact négatif de la maladie sur le quotidien des parents. Plusieurs études, avec un recul maximal de 9 ans, confirment l'impact

émotionnel significatif et négatif de la TH sur la QV des parents [172]. Ces observations montrent la nécessité de rester attentif aux difficultés et à la QV des parents sur le très long terme.

XI. Aspects éthiques et coût de la transplantation hépatique :

1. Aspects religieux :

1.1. L'islam :

- Dans l'islam, on ne trouve ni dans le Coran, ni dans les Hadiths, ou dans les écritures des anciens savants et philosophes islamiques, des lois ou des réflexions concernant ce sujet.
- Face a ce problème, le théologien musulman est obligé de se référer à sa conscience éclairée par les principes de l'Islam pour analyser les différents problèmes qu'implique sa pratique, apprécier leur compatibilité ou non avec l'esprit et les principes de la religion islamique.
- L'Islam impose le respect absolu de la vie et du corps humain. Dieu est le seul juge de l'heure de la mort, le médecin n'a aucun droit d'abrèger la vie d'un malade. Cependant les théologiens se basent sur le principe suivant pour tolérer la pratique des transplantations d'organes : « les nécessités transgressent les interdits ».
- A partir de 1949, une fatwa formulée par le comité supérieur de l'université de théologie Al Azhar au Caire légalise la greffe de cornée à partir de cadavres. En 1982, une première fatwa légalise la transplantation d'organe à partir de cadavres. Cependant cette autorisation est subordonnée à plusieurs impératifs :
 - Assurance formelle de toutes les preuves scientifiques de la mort avant tout prélèvement post-mortem. Cette mort doit être constatée par un

comité de plusieurs médecins dont un au moins est un médecin musulman

- Le consentement libre est éclairé du donneur ou de sa famille après sa mort (si le donneur durant sa vie n'avait pas exprimé son refus ou son consentement au prélèvement)
 - La transplantation d'organes n'est permise que si elle constitue le seul moyen thérapeutique efficace capable de sauver la vie d'un malade ou d'améliorer son avenir fonctionnel
 - Le résultat attendu de la transplantation doit être supérieur au risque encourus par le malade et au pronostic spontané de la maladie
 - Le consentement libre est éclairé du receveur (ou de sa famille dans le cadre de la transplantation pédiatrique) est impératif
 - Le receveur peut être musulman ou non
 - Le don doit être gratuit, anonyme et bénévole.
- Par ailleurs, s'il a été clairement établi que le don du « cadavre » n'est pas interdit, le don du vivant l'est encore moins. Il reste assujetti aux principes suivants :
- Donneurs et receveurs doivent être dûment éclairés sur les implications de la transplantation
 - Le don ne peut pas être imposé, il doit être volontaire et gratuit
 - La greffe doit être la seule alternative pour le receveur et sans conséquences fâcheuses pour le donneur.

1.2. Christianisme et Judaïsme :

- Pour les religieux catholiques et protestants, les prélèvements d'organes sont autorisés.
- Alors que la religion juive est beaucoup plus réticente, elle impose le respect du cadavre et interdit toute profanation du corps. Cependant, cette transplantation pourra être réalisée si elle souscrit aux conditions exigées pour un tel acte (conditions identiques aux autres religions) surtout celle d'enterrer le corps et tous les fragments prélevés (y compris les lames histologiques).

2. Aspects juridiques :

- La TH est soumise à un encadrement juridique commun aux autres greffes d'organes, qui définit précisément l'organisation des activités de prélèvement et de greffe. Elle pose cependant des questions spécifiques sur le plan éthique, liées notamment au fait qu'il s'agit de la principale greffe d'organe vital pour laquelle le don à partir du vif est possible.
- Le cadre juridique du prélèvement et de la greffe, tel qu'on le connaît aujourd'hui, a pour but de garantir l'application de principes fondamentaux dans le domaine du respect de la personne, de l'éthique et de l'équité face aux soins.
- Il s'agit tout particulièrement :
 - D'affirmer la protection du corps humain et prévenir toute pratique mercantile
 - De faciliter l'expression du consentement libre et éclairé des donneurs vivants apparentés ;

- D'organiser l'activité de greffe de manière à garantir l'équité dans l'accès au greffon ;
 - D'assurer la sécurité sanitaire de ces activités
- Au Maroc, ces grands principes sont réunis dans un texte de loi : loi n°16-98 relative au don d'organe, au prélèvement et à la transplantation d'organes et de tissus humains (BO du 2 janvier 2013).
- Le cadre juridique et organisationnel actuel prévoit aussi bien des dispositions s'appliquant aux individus, receveurs et donneurs, qu'aux structures concernées par le prélèvement et la greffe.
- Ces lois stipulent que :
- Le don, le prélèvement ou la transplantation d'organes humains ne peut avoir qu'un but thérapeutique ou scientifique.
 - Le prélèvement sur une personne vivante incluse : les ascendants, les descendants, les frères, les sœurs, les tentes du donneurs ou leurs enfants.
 - Aucun prélèvement ne peut être sur une personne vivante mineure Ou sur une personne vivante faisant l'objet d'une mesure de protection légale.
 - Le donneur doit exprimer son consentement au prélèvement devant le président du tribunal de première instance.
- En ce qui concerne le prélèvement à partir de cadavre, la déclaration du donneur potentiel de sa volonté ou de son refus d'être prélevé en post-mortem est enregistrée auprès du président du tribunal de première instance

- Si celui-ci n'a pas fait connaître son refus ou son acceptation d'être prélevé, la décision dépendra de la famille :
 - Lorsque le défunt est un mineur ou un majeur faisant l'objet d'une protection légale, le prélèvement ne peut être effectué qu'après accord de son représentant légal
 - Le prélèvement est effectué dans les hôpitaux agréés dont la liste est fixée par le ministère de la santé après avoir établi un constat de la mort cérébrale par deux médecins de l'établissement hospitalier désigné par le ministère après avis du président du conseil national de l'ordre
 - Le constat de la mort cérébrale est établi à partir des signes cliniques et para-cliniques fixés par le ministère de la santé
 - La transplantation d'organes humains ne peut avoir lieu que dans des hôpitaux publics agréés par le ministère de la santé
 - L'importation et l'exportation des organes humains sont interdites, sauf autorisation délivrée par le ministère de la santé
- En France, parallèlement aux textes de loi, afin de garantir la bonne organisation des activités de prélèvement aussi bien d'organes, que de tissus et de cellules hématopoïétiques, et d'en assurer la sécurité sanitaire, s'est traduite par la création d'un établissement public national, l'Etablissement français des Greffes (EfG), devenu l'agence de la biomédecine en mai 2005.

3. Le cout : exemple français.

- Qu'il s'agisse de prélèvement sur donneur décédé ou sur donneur vivant, le principe adopté en France a pour objectif que les frais des prélèvements ne puissent en aucun cas incomber même partiellement, au donneur ou sa famille.
- Le décret N°2000-409 du 11 Mai 2000, relatif « au remboursement des frais engagés à l'occasion du prélèvement d'éléments ou de la collecte de produits de corps humain à des fins thérapeutiques », traite aussi bien des prélèvements effectués sur une personne vivante que des prélèvements effectués sur une personne décédée, ainsi que des flux financiers entre établissements préleveurs et établissements greffeurs ou organismes de conservation.
- Les frais de la prise en charge en cas de prélèvement sur un donneur vivant comprennent tous les examens médicaux et les analyses visant à assurer la sécurité du donneur et du receveur, l'indemnisation des frais de transport et d'hébergement, les pertes de rémunération subies, la prise en charge des frais de déplacement liés à l'expression du consentement et le suivi postopératoire. Ces frais sont pris en charge même si le donneur n'est pas retenu pour le don et que la greffe ait ou non-lieu.
- La période d'hospitalisation du donneur ne doit donner lieu à aucune demande de prise en charge, ni à aucune transmission d'information aux caisses d'assurance maladie, quelque soit sa nationalité et ce pour préserver son anonymat.
- Les frais pris en charge en cas de prélèvement sur un donneur décédé comprennent les frais du personnel de coordination, de transfert des

donneurs, les frais générés par le constat de la mort et la sélection du donneur, par l'assistance médicale avant le prélèvement, par le conditionnement et le transport des organes et, enfin, les frais de restauration et de conservation du corps.

- Dans tous les cas, lorsque l'établissement de santé, publique ou privé, qui a assuré le prélèvement n'est pas celui qui greffe, il facture l'intégralité des frais afférents au prélèvement lors de la session du greffon à l'établissement de santé qui effectue la greffe. En cas de prélèvement multi-organes, ces frais sont répartis entre les différents établissements greffeurs.
- Le coût de la transplantation hépatique a été estimé aux Etats- Unis à 154000\$ pour une hospitalisation de 22 à 28 jours. Le coût de la transplantation hépatique est estimé en France au cours de la première année à 59599€.

CONCLUSION

- Les résultats de la chirurgie hépatique ont considérablement progressé du fait d'une amélioration des techniques chirurgicales, du développement de stratégies de prise en charge anesthésique peropératoire et d'une meilleure connaissance des complications postopératoires.
- Le succès de la TH dépend également d'une collaboration multidisciplinaire lors des différentes phases de la gestion périopératoire.
- Grâce à l'amélioration globale de cette prise en charge, la survie post-TH est en constante amélioration. C'est aujourd'hui un traitement efficace assurant une bonne qualité de vie aux enfants atteints de maladies hépatiques létales.
- Les indications pédiatriques sont dominées par les maladies cholestatiques avec comme chef de file l'atrésie des voies biliaires ; les maladies métaboliques et les hépatites fulminantes.
- Comme toute autre procédure aussi lourde, la TH expose à des complications chirurgicales dont les principales sont la dysfonction du greffon, les complications vasculaires et biliaires. Les complications médicales sont surtout le rejet, l'infection et l'insuffisance rénale.
- La nécessité d'augmenter le nombre de greffons disponibles a fait s'élargir l'origine ou la nature des greffons (donneurs à cœur arrêté, hémigreffons) et a ouvert la discussion sur la possibilité de prélèvements sur donneurs à cœur arrêté en contexte d'arrêt de soins programmé (critères de Maastricht III).
- Le Maroc est à la traîne en termes de don d'organes. Malgré tous ces progrès : des équipes médicales spécialisées, des centres hospitaliers répertoriés et un plan d'action national du ministère de la Santé ; les dons

et la motivation des citoyens manquent toujours à l'appel alors que les patients nécessitant une transplantation ne cessent d'augmenter.

ANNEXES

ANNEXE 1 : Fiche anesthésique de M.T

| Anesthésiste: | Chirurgien: | | Per opératoire: | | Chirurgien: | | Per opératoire: | | Anesthésiste: | |
|--------------------------|---|----------------|-----------------|--------|-------------|--------|-----------------|--------|---------------|--------|
| | IADE: | Date: 10/10/05 | 36/40 | 36/40 | 36/40 | 36/40 | 36/40 | 36/40 | 36/40 | 36/40 |
| température | 36.5 | 36.5 | 36.5 | 36.5 | 36.5 | 36.5 | 36.5 | 36.5 | 36.5 | 36.5 |
| PVC / VPP | 10/10 | 10/10 | 10/10 | 10/10 | 10/10 | 10/10 | 10/10 | 10/10 | 10/10 | 10/10 |
| Indicateurs transcutané: | Facile | Facile | Facile | Facile | Facile | Facile | Facile | Facile | Facile | Facile |
| Notes: | 150 | 100 | 50 | 150 | 100 | 50 | 150 | 100 | 50 | 150 |
| SpO2 / FiCO2 | 98% | 98% | 98% | 98% | 98% | 98% | 98% | 98% | 98% | 98% |
| A. Subcuta | 1.8 | 2.0 | 2.2 | 2.4 | 2.6 | 2.8 | 3.0 | 3.2 | 3.4 | 3.6 |
| G. nitrobox | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 |
| N. Ketamine / Propofol | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 |
| S. THAZOLINE | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 |
| GENTA | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 |
| S. NOCARDRE | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 |
| O. VECTEUR SOL. | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 |
| L. Somnolative | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 |
| U. Calcium | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 |
| S. Diurèse | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 |
| R. FURAZOL | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 |
| U. F. E. SE | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 |
| SOLVENDRAL | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 |
| CC. VERIFICATION | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 |
| SIRULEET | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 |
| EVENEMENTS | <p>GCR 2x Transfusion 100cc Début</p> <p>AUB 2x Transfusion 100cc Début</p> | | | | | | | | | |

ANNEXE 2 : Compte rendu opératoire de la TH de l'enfant M.T

Hépatectomie :

- Sous anesthésie général, en décubitus dorsal, petit billot sous les dernières côtes, bras relevés, sonde urinaire, VVC et cathéter artériel, sonde nasogastrique, reprise de l'incision transversale droite prolongée à gauche et vers la xyphoïde
- A l'ouverture du péritoine, il existe de nombreuses adhérences serrées en péri et sous-hépatique. Libération progressive des adhérences du dôme permettant de mettre en place deux écarteurs sous-costaux.
- Libération ensuite du foie gauche après section d'adhérences postérieures et du ligament triangulaire gauche, la VCI sus-hépatique est disséquée (en fait un cloaque veineux du fait de l'absence de VCI) puis section du ligament triangulaire droit et mobilisation du foie droit en avant.
- Libération progressive par la droite et la gauche d'anses intestinales agglutinées sur la face inférieure du foie. L'anse jéjunale montée est repérée et sectionnée dans le hile, puis son orifice latéral est fermé par un surjet de PDS 5/0.
- Les volumineux kystes biliaires situés principalement au niveau de la face postérieure du foie droit sont ouverts au bistouri électrique permettant d'évacuer un liquide bilieux trouble avec prélèvements à visée bactériologique.
- Au cours de la libération des anses de la face postérieure du foie droit sont sectionnés entre ligatures le tronc distal de la veine porte, l'artère hépatique propre et une artère postérieure.
- A l'exploration de l'abdomen, on constate l'existence d'un mésentère commun et la veine porte est retrouvée et disséquée plus en amont jusqu'à la convergence spléno-mésaraïque et clampée.
- Entérolyse progressive à la recherche de plaies séreuses ou de perforations, plusieurs points en X de PDS 5/0 sont passés.

- Arrêt temporaire de l'intervention en attente du greffon (1h)

Anhépathie :

- Reprise chirurgicale : clampage du cloaque veineux au niveau du diaphragme et section de celui-ci contre le foie qui est enlevé et adressé pour examen histologique (1200gr)
- Vérification de l'hémostase dans la cavité péritonéale
- Plastie d'agrandissement du cloaque veineux en effondrant des ponts.

Implantation du greffon :

- Anastomose sus-hépatique entre la VSH gauche du greffon et le cloaque veineux par un surjet de PDS 5/0 avec une anastomose large et congruente. Pendant toute cette suture, le greffon est purgé par voie portale par environ 100ml de sérum albumine 4% à température ambiante. Pas de ligature immédiate du surjet
- Anastomose porto-porte termino-terminale par un surjet de PDS 6/0, après plastie d'agrandissement en V sur le bord antérieur de la VP du receveur (diamètre : R = 6mm, D = 9mm). Purge du greffon par 50ml de sang portal récupéré au niveau de l'anastomose sus-hépatique. Déclampage sus-hépatique puis porte. La revascularisation du greffon est rapide et homogène, l'enfant ne présente pas de syndrome de reperfusion et la production de bile surviendra précocement.
- Contrôle de l'hémostase qui est rapidement satisfaisante
- Anastomose artérielle termino-terminale à points séparés de prolène 8/0 entre l'artère hépatique propre du receveur, plus large (4mm de diamètre) et la branche gauche de l'artère hépatique du greffon (4mm). Au déclampage artériel, la pulsatilité est de bonne qualité dans l'artère du greffon. L'AHG présente un bon back flow et est liée par un nœud de vicryl 3/0

- Echographie doppler peropératoire permettant de constater la perméabilité de tous les axes vasculaires ainsi que des signaux doppler satisfaisants.
- Anastomose bilio-digestive hépatico-jéjunale termino-latérale à points séparés de PDS 6/0 avec mise en place d'un drain type transcystique trans-anastomotique n°5 fixé à l'anastomose par un point de PDS 6/0 et sortant de l'anse montée à 3cm en aval à la Witzal (diamètre du canal hépatique gauche : 4mm). Contrôle de la biliostase par injection sous pression de sérum par le drain. Ligature du canal biliaire du segment 4 par un point de PDS 5/0
- Vérification ultime de l'hémostase au niveau de toutes les zones de dissection et de la tranche de section.
- Biopsie hépatique au niveau du segment III.
- Mise en place de deux drains abdominaux en sous-phrénique droit et gauche.
- Extériorisation du drain biliaire au dessus de l'incision sous-costale droite
- Fermeture pariétale sans tension par des surjets aponévrotiques de Vicryl
- Surjet intradermique Monocryl 4/0

Annexe 3 : Protocoles de TH – équipe Lyonnaise

| | | | |
|---|--|--|------|
|  Hôpitaux de Lyon | SURVEILLANCE POST-OPERATOIRE TRANSPLANTATION HEPATIQUE EN REANIMATION | | |
| | Greffe | Version n°4 - du 28/02/2014 | G 10 |
| Emetteur : C BOUCAUD, C RIVET, D STAMM | | Validation : réunion de service du //201. | |
| Destinataire : réanimation - anesthésie | | | |

Récupérer la fiche de prétransplantation de l'enfant concerné

A - ELEMENTS DE SURVEILLANCE POST-OPERATOIRE

Surveillance clinique :

Pas d'isolement : précautions standards

SAUF isolement contact pour

- 1) les enfants déprimés par une chimiothérapie
l'isolement sera levé lors du taux normal de GB et PN.
- 2) les insuffisances hépatiques fulminantes et les dysfonctions primaires.
retransplantation
l'isolement sera levé lors du fonctionnement normal hépatique

1 VVC et 1 à 2 VVP

Etat hémodynamique = RC, PA sanglante, ETT ou PICCO à envisager si instable

Diurèse horaire

Drainages chirurgicaux : bilan horaire

Température par 4 à 6 h

SNG en siphonnage : aspiration systématique avant nouvelle injection et **clampage 1 h avant et 1 h après prise** par voie orale ou injection par SNG de tout traitement.

Périmètre abdominal / 8 h

Bilan global des entrées et sorties par 4 heures le premier jour, puis à adapter (par 6, 8 ou 12 h) en fonction de l'état hémodynamique et de l'évolution.

Pas de rinçure héparinée sur les voies centrales

Surveillance biologique et prélèvements : cf feuille spécifique à la fin du protocole

En retour de bloc, faire en systématique **des prélèvements virologiques s'ils n'ont pas été réalisés avant le bloc**

Radiographies : **pas de RP-ASP quotidiens systématiques sauf en retour de bloc**

RP face selon besoins.

ASP face le premier jour puis tangeantiel au moindre doute de perforation.

Echographie abdominale + Doppler : la première dans les 6h suivant le retour du bloc et tous les jours, **si possible le matin**, jusqu'à normalisation du bilan. A renouveler en cas de déglobulisation, augmentation des transaminases, ou en cas de douleurs abdominales.

B - TRAITEMENTS

1 - COMPENSATION DES PERTES

- **Drains** abdominaux à relever (traire si absence d'écoulement) toutes les heures. Si les pertes nécessitent une compensation, compenser pendant les premières 24 h avec du remplissage utile uniquement :

| | |
|---------------|---------------------------------|
| Albumine à 4% | volume pour volume |
| Albumine 20% | si hypoalbuminémie ou surcharge |

- **En cas d'hémorragie** active dans les redons, surveillance biologique (NFP, bilan coagulation avec facteurs, ROTEM) et correction adaptée aux résultats.

Si le bilan cumulé / 4 h des drains est proche de 40 ml/kg demander une NFP en urgence

Fibrinogène (100 mg/kg) à passer en priorité.

Plaquettes si hémorragie et thrombopénie < 50 G/L.

Exacyl en bolus de 20 mg/kg en 30 minutes si fibrinolyse affirmée sur le ROTEM

Facteurs de coagulation : PFC ou Kanokad selon ROTEM

CGR phénotypées CMV adapté au statut D/R (cf A - 2-4)

Maintenir l'hématocrite < 40 % (risque majoré de thrombose vasculaire)

- Eventuellement:

- si drain biliaire et fuite biliaire importante (débit > 200 ml) avec retentissement ionique, correction selon réserve alcaline avec

du bicarbonate 4.2% sur VVC. Dès que possible, donner le bicarbonate per os

- si besoin compenser les pertes digestives de la SNG (> à 10 ml/kg/j) et/ou diarrhées quantifiée perfuser sur 24 h du Ringer lactate (pour info Na : 130 et K : 4 à 5 mmol/l) à volume identique aux pertes digestives

- si ascite drainée : compenser les pertes par Albumine 4 % ou 20% (en tenant compte des apports sodés de l'Albumine) en fonction de l'état d'hydratation

2 - TRAITEMENTS PROPHYLACTIQUES

A - Traitements discontinus

1 - Antibiothérapie générale

- si foyer infectieux et germes connus : antibiothérapie adaptée

- dans les autres cas : pipéracilline - tazobactam 300 mg/kg/j en 3 injections pendant 48heures

2 - Prévention de la thrombose de l'artère hépatique :

- acétylsalicylate de DL-lysine (Aspegic) 2.5 mg/kg sans dépasser 50 mg une fois / jour en IV en l'absence d'hémorragie et si Plaquettes > 50 G/L

Passer par voie orale dès que possible.

- ou Héparinothérapie **sur demande chirurgicale uniquement**
et selon syndrome hémorragique : attendre de préférence un facteur V > à 50 %
Héparine sodique au retour du bloc : 100 à 200 U/kg/24h à partir de H6 au PS, les
seringues étant changées toutes les 12 heures au minimum
relais par énoxaparine sodique (Lovenox®) dès que possible (0,05 ml soit 500 UI
pour 10 kg – 1 fois/ j)
HBPM à éviter ou adapter si insuffisance rénale

- 3 – Vitamines :**
- Vitamine K si dysfonction primaire
1 mg/kg/j pendant 3 jours sans dépasser 10 mg chez le grand enfant
 - Vitamine C, Vitamine E, Selenium selon feuille transmission
pendant 5 j

4 – Prévention de l'infection à CMV

| QUI ? | Risque | INDICATIONS |
|--|--|--|
| R+ | Infection secondaire - Réactivation : D+/R+ et D-/R - Surinfection: D+/R+ | GANCICLOVIR pendant 10 jours (adapter à la fonction rénale) relais VALGANCICLOVIR en cp ou sirop Prophylaxie 3 mois |
| D - et R - | Primoinfection | Traitement préemptif : Prévention par transfusions CMV négatif phénotypées |
| D+/R- | Primoinfection | GANCICLOVIR pendant 21j (adapter à la fonction rénale) relais VALGANCICLOVIR en cp ou sirop Prophylaxie pendant 6 mois |
| Ou si . thymoglobulines . hépatite fulminante . retransplantation -dénutrition importante | | |

GANCICLOVIR (CYMEVAN®) : 5 mg/kg 2 fois par jour en perfusion.
Adapter à la fonction rénale et si CVVH

VALGANCICLOVIR (ROVALCYTE®) per os en sirop 9 mg/kg 2 fois par jours pendant
3 mois : 9 mg/kg 2 fois par jour pendant 3 mois
Adapter à la fonction rénale et à la NFP

B – Traitements en continu

1 – Analgésie post-opératoire

Si l'enfant est intubé SUFENTANIL 0,2 microgr/kg/heure - adapter selon douleurs, arrêt dès que possible ou relai par morphine ou nalbuphine

Si l'enfant est en ventilation spontanée ou qu'il va être rapidement extubé : morphine ou nalbuphine

PARACETAMOL IV (per os dès que possible) 15 mg/kg 4 fois par jour en systématique si > 10 kg ou 1 an (7,5 mg/kg si < 10 kg ou 1an)
sauf non fonctionnement hépatique

2 – Sédation

Dans la majorité des cas le traitement antalgique devrait être suffisant mais, chez l'enfant intubé, si nécessité absolue et seulement après constatation du réveil de l'enfant, témoin du bon fonctionnement hépatique (en cas de dysfonction primaire, le MIDAZOLAM est à proscrire du fait d'une élimination retardée et d'interactions cytochrome P450 dépendantes)

MIDAZOLAM : 0,2 mg/kg en flash de préférence (continu que si agitation importante et nécessité de maintien de l'assistance ventilatoire. Penser à la possibilité d'un effet paradoxal (10 %))

Pas de curare en continu, flash si agitation extrême (évite la tension des sutures)

3 – Surveillance stricte de la diurèse

Maintenir une diurèse ≥ 2 ml/kg/h les premières 24 h. +++

Utiliser du Furosemide 3 à 5 mg/kg/j et éventuellement une restriction hydrique (3^e secteur et ascite), à fortiori si transfusions importantes en per ou post opératoire (prévention du SDRA)

Introduire rapidement de l'ALDACTONE® si ascite et/ou maintien d'un diurétique à la posologie de 3 à 4 mg/kg/j en 2 fois

4 - En cas d'HTA : à corriger absolument

NICARDIPINE (LOXEN®) 0,5 à 1,5 µg/kg/min, (30 à 100 µg/kg/heure).

Attention interfère avec le tacrolimus (PROGRAF®) : **majoration des TR** sous Loxen. Se méfier de la chute des TR lors de l'arrêt du Loxen

5 - Protection hépatique

ACETYLCYSTEINE (FLUIMUCIL®) selon données chirurgicales

100 mg/kg/j dilué dans 6 ml/kg/j de SG 5 % pendant 5 jours (volume important)

C – Traitements par voie orale**1 - Traitement local**

Ne concerne que les enfants dont l'intubation va être maintenue longtemps ou en cas de dysfonction primaire

NYSTATINE (MYCOSTATINE®) chez le petit enfant

10 ml de solution 4 fois par jour

AMPHOTERICINE B (FUNGIZONE®) 50 mg/kg/j en 2 à 3 prises chez le grand

en cas de dysfonction primaire discuter de l'utilité d'un antifongique IV

Soins de bouche standard : 4 fois par jour et jusqu'à extubation avec
250 cc bicar 1.4% + ½ flacon de nystatine + 1 bouchon d'éludril
à chaque soin de bouche .

A préparer toutes les 24 heures.

dès alimentation possible :

AMPHOTERICINE B (FUNGIZONE®) 50 mg/kg/j en 2 à 3 prises

et

BACTRIM® 10 mg/kg le soir en 1 prise sans dépasser 400 mg/jour

2 - Systématiquement :

OMEPRAZOLE (MOPRAL®) 80 mg/1,73 m² à J0, puis 40 mg/1,73 m² 2 fois/j

ACIDE URSODESOXYCHOLIQUE (URSOLVAN® - gelules de 200 mg)
25mg/kg/j en 2 prises

3 - PERFUSION +++

De base pour les premières 24 h

à adapter éventuellement toutes les 8 heures selon le ionogramme sanguin.

tenir compte des apports associés (médicaments, flex, pousées seringues...) +++

Apports hydriques en Sérum glucosé (**déduire autres apports IV**)

Glucose : 3 à 4g/kg/j le 1^e jour

< 10 kg 100 ml/kg/j

10 à 20 kg 1 litre + 50 ml par kg > à 10 kg

> 20 kg 1,5 litre + 25 ml par kg > à 20 kg

NaCl 20 % 2 mmol/kg

KCl 10 % selon ionogramme

Gluconate Ca selon ionogramme

Cernevit ½ flacon si <10 kg, 1 flacon si >10 kg

Oligo éléments 2 ml/kg si <10 kg, 1 ml/kg si >10 kg

Discuter de l'inutilité pour 24-48 h du cernevit et des OE si évolution rapidement favorable

Restriction hydrique ou recours à la CVVHDF si insuffisance rénale, MARS si dysfonctionnement hépatique

Après 24 - 48 heures, si état hémodynamique stable, alimentation parentérale (pharmacie ou industrielle) rapidement énergétique : cf protocole N03 : Prescrire une NP éviter un apport excessif ou exclusif en glucose responsable de polypnée++ ions : Na adapté aux pertes urinaires (éviter les apports excessifs cause de maintien ou d'apparition d'ascite)

Vitamines

(important si l'évolution n'est pas rapidement normale – inutile dans autres cas)

B12 : 10 µg/kg IM si la coagulation le permet)

Folate : 100 µg/kg IV,) une fois par semaine

Biotine : 0.1 mg/kg IV une fois par semaine,)

Oligo-éléments (important si l'évolution n'est pas rapidement normale)

Zinc sulfate 10 à 25 mg/j (0,3 mg.kg)

Sélénium 10 microg.kg/j (tenir compte de l'apport de base)

Alimentation orale ou par SNG dès que possible

Régime hyposodé, hypoglycémique.

Pour les petits dont l'entérolyse a été longue (en pratique souvent les petits de moins de 2 ans avec des antécédents chirurgicaux) démarrer en AEC hydrolysats type **Peptijunior**

4 – TRAITEMENTS IMMUNOSUPPRESSEURS

Pour les premières 24 heures instituer l'immunodépression demandée sur la **feuille de transmission** de sortie de bloc.

Les autres documents (document spécifique C RIVET) n'interviennent que pour la suite de la prise en charge.

La prescription des dosages des immunosuppresseurs **IMPOSE de préciser l'horaire du prélèvement**



Le **Prograf** doit être donné seul 1 heure avant les autres traitements.

Aspiration systématique avant nouvelle injection et **clampage 1 h avant et 1 h après prise**.

En cas de vomissement dans l'heure suivant la prise d'un immunosuppresseur, prévenir le Médecin présent

5 - SOINS POST-OPERATOIRES

suravis des chirurgiens

Pansements quotidiens de la cicatrice, des redons, drains, après l'échographie

Ablation des redons, drains

Ablation des agrafes (pas avant 2-3 semaines en pratique)

EXAMENS DES GREFFES DE FOIE

| Examens | Tube | Bon | | Laboratoire |
|---|----------------------------------|--------------------|-----------------|-------------------------|
| A L'ENTREE | | | | |
| Prélèvements viraux | Ecouvillon nez-gorge | Bon rose virologie | | Virologie par curseur |
| TROIS FOIS PAR JOUR : 6h - 14h - 22h | | | | |
| Ionogramme sanguin, bilirubine totale et conjuguée, TGO, TGP, CPK, γ GT, PAL | Tube vert hépariné | Bon blanc | Un bon par labo | Biochimie par curseur |
| TP, TCA, fibrinogène, cofacteurs | Tube bleu citrate | Bon blanc | | Hémostase par curseur |
| NFP | Tube violet EDTA | Bon blanc | | Hématologie par curseur |
| GDSA+acide lactique selon évolution, tant que l'enfant est intubé | Seringue GDS | Bon blanc | | Biochimie par curseur |
| TOUS LES MATINS | | | | |
| D-dimères jusqu'à J2 ou si problème | avec bilan coagulation | | | |
| Amylase, lipases, magnésium | avec le iono | | | |
| Taux résiduel Prograf : avant prise du matin, dès le lendemain de la 1ère prise | Tube violet EDTA | Bon jaune | | Pharmaco par curseur |
| Acide lactique | avec le GDS | | | |
| CRP | avec le iono | | | |
| Ionogramme urinaire | monovette jaune | Bon blanc | | Biochimie par curseur |
| BU (jours impairs) (+CBU si +) tant que l'enfant est sondé | Bandelette Monovette stérile +/- | Bon vert | | Bactério par curseur |
| Radio pulmonaire ALD | | Bon radio | | |
| ASP ALD | | Bon radio | | |
| VARIABLE | | | | |
| Cholestérol le lendemain du bloc puis 1 fois par semaine | Tube jaune + gel | Bon blanc | | Biochimie par curseur |
| Bactériologie liquide drain + orifices le lendemain du bloc puis si besoin | Poudrier rouge + écouvillon | Bon vert | | Bactério par curseur |
| Sérologie CMV si receveur CMV-, le lendemain du bloc puis stop | 3ml tube sec rouge | Bon rose virologie | | Virologie par curseur |
| LE LUNDI ET LE JEUDI | | | | |
| Virémie | 2ml tube vert dans la glace | Bon rose virologie | | Virologie par curseur |
| PCR CMV | 2ml tube violet EDTA | Bon rose virologie | | Virologie par curseur |

| UNE FOIS TOUS LES 15 JOURS SI receveur EBV- ET donneur EBV+ | | | |
|--|--------------------------|---------------------------|--------------------------|
| La première fois le plus tôt possible | | | |
| PCR EBV | 2,5ml tube sec | Bon rose virologie | Virologie par curseur |
| A J10 - J18 | | | |
| Aire sous la courbe Cellcept (T0 T1 T3 T6) | 1 à 2ml tube violet EDTA | Bon jaune pharmaco toxico | HEH pharmaco spécialisée |

Les horaires des examens seront espacés en fonction des prescriptions médicales

Auteurs : C BOUCAUD, C RIVET, D STAMM

Date de 1^{ère} version : mars 1995

RESUMES

RESUME

- La transplantation hépatique est l'unique traitement curatif des hépatopathies aux stades très avancés de la maladie, chez l'enfant il s'agit de la transplantation d'organe ayant l'un des meilleurs résultats. Les indications varient selon l'âge des patients, chez l'enfant on remarque une forte prédominance des maladies cholestatiques chroniques.
- Le nombre d'enfant transplantés avant l'âge de 16ans représente plus de 6 à 8% des transplantations hépatiques réalisées en France.
- Chez l'adulte, elle concerne majoritairement mais non exclusivement des patients atteints de cirrhose dont l'impact sur les fonctions systémiques est à évaluer (coagulopathies, retentissement cardio-vasculaire, pulmonaire et rénal).
- Ce travail a pour but de présenter le rôle de l'anesthésiste-réanimateur au cours d'une transplantation hépatique, les principes fondamentaux de la prise en charge postopératoire des patients ainsi que les facteurs pronostiques de morbi-mortalité liés à cette intervention. Elle permettra d'établir un protocole propre aux conditions actuelles (médicaments disponibles, techniques chirurgicales, complications les plus fréquentes)
- Il s'agit d'une étude rétrospective à propos de deux cas, réalisée dans le service de réanimation pédiatrique du centre hospitalier universitaire Hassan II de Fès.

La première transplantation à donneur cadavérique a été réalisée en 2016. Elle concernait un enfant âgé de 13ans atteint de maladie de Wilson dont le donneur était en état de mort encéphalique.

La deuxième observation concernait un enfant de 4ans, suivi pour atrésie des voies biliaires, ayant bénéficié d'une transplantation à partir d'un donneur vivant, sa mère.

- La transplantation hépatique est un traitement efficace pour un très grand nombre de maladies létales ou invalidantes du foie, donnant un espoir de survie de plus de 70% à 10ans. La mise au point de nouveaux protocoles d'immunosuppression devrait permettre de réduire l'incidence de rejet chroniques. Le problème majeur est celui de l'inobservance thérapeutique responsable de dysfonctions tardives du greffon.

ABSTRACT

- Hepatic transplantation is the only curative treatment of hepatopathies in the very advanced stages of the disease, in the child it is organ transplantation having one of the best results. The indications vary according to the age of the patients, in the child one notices a strong predominance of the chronic cholestatic diseases.
- The number of children transplanted before the age of 16 represents more than 6 to 8% of liver transplants carried out in France.
- In adults, it concerns mainly but not exclusively patients with cirrhosis whose impact on systemic functions is to be evaluated (coagulopathies, cardiovascular, pulmonary and renal effects).
- This work aims to present the role of anesthetists during a liver transplant, the fundamentals of the postoperative management of patients and the prognostic factors of morbidity and mortality related to this intervention. It will establish a protocol specific to current conditions (available drugs, surgical techniques, most frequent complications).
- This is a retrospective study of two cases, carried out in the pediatric intensive care department of Hassan II Hospital in Fez.
- The first cadaveric donor transplant was performed in 2016. It involved a 13 year old boy with Wilson's disease.
- The second observation concerned a 4 year old child, followed for biliary atresia, who received a transplant from a living donor, his mother.
- Liver transplantation is an effective treatment for a very large number of lethal or disabling liver diseases, giving a hope of survival of more than

70% at 10 years. The development of new immunosuppression protocols is expected to reduce the incidence of chronic rejection. The major problem the therapeutic nonobservance responsible for late dysfunctions of the graft.

ملخص

- الزرع الكبدي هو العلاج الشافي الوحيد لعلاج اعتلال الكبد في المراحل المتقدمة جدا من المرض. تتباين المؤشرات وفقا لعمر المرضى، عند الطفل يلاحظ وجود غلبة من الأمراض المزمنة.
- يمثل عدد الأطفال الذين تمت زراعتهم قبل سن 16 أكثر من 6 إلى 8% من عمليات زرع الكبد التي أجريت في فرنسا.
- تتعلق بشكل رئيسي ولكن ليس بشكل حصري بالمرضى الذين يعانون من تليف الكبد الذي يتم تقييم تأثيره على وظائف النظامية (تجلط الدم، القلب والأوعية الدموية، والتأثيرات الرئوية والكلية).
- يهدف هذا العمل إلى تقديم دور الرعاية المكثفة للتخدير خلال عملية زراعة الكبد، وأساسيات إدارة المرضى بعد العملية الجراحية والعوامل النذير للمراضة والوفيات المرتبطة بهذا التدخل. سوف ينشئ بروتوكولاً محدداً للظروف الحالية (الأدوية المتاحة، التقنيات الجراحية، المضاعفات الأكثر شيوعاً)
- هذه دراسة استعادية لحالتين، أجريت في قسم إنعاش الأطفال في مستشفى الحسن الثاني الجامعي في فاس.
- تم إجراء أول عملية زرع الكبد من متبرع في حالة موت دماغي في عام 2016.
- واستفاد منها فتى يبلغ من العمر 13 عاماً يعاني من مرض ويلسون.
- الملاحظة الثانية تتعلق بطفل يبلغ من العمر أربع سنوات، يتبعه رتق القناة الصفراوية، الذي تلقى عملية زرع من متبرع حي، أمه.
- زرع الكبد هو علاج فعال لعدد كبير جدا من أمراض الكبد القاتلة أو المعطلة، مما يعطي الأمل في البقاء على قيد الحياة أكثر من 70 ٪ في 10 سنوات. من المتوقع أن يحد تطوير بروتوكولات مناعة جديدة من حالات الرفض المزمن.

BIBLIOGRAPHIE

1. **Richardson PDI, Withrington PG.**
Physiologic regulation of the hepatic circulation. *Annu Rev Physiol* 1982;41:57-65.
2. **Richardson PDI, Withrington PG.**
Effects of intraportal infusions of hypertonic solutions on hepatic hemodynamics in dog. *J Physiol* 1980;30:82-6.
3. **MacLaren R, Wilson SJ, Campbell A, Anderson D, Rocker G.**
Evaluation and survey of intravenous vitamin K1 for treatment of coagulopathy in critically ill patients. *Pharmacotherapy* 2001;21:175-82.
4. **Mion F, Minaire Y.**
Physiologie gastrique, hépatique, du grêle et du côlon. *Physiologie humaine*. Paris, Pradel, 1994:430-57.
5. **Labaune JP. In: Labaune JP, ed.**
Pharmacocinétique. Principes fondamentaux. Paris, Masson, 1988:172-232.
6. **Gascon MP, Dayer P, N, Benhamou JP, Bircher J, eds.**
Oxford textbook of clinical hepatology. Oxford, Oxford Medical Publication, 1991:247-59.
7. **Kharasch ED, Thummel KE.**
Identification of cytochrome P450 2E1 as the predominant enzyme catalyzing human liver microsomal defluorination of sevoflurane, isoflurane and methoxyflurane. *Anesthesiology* 1993;79:795-807.
8. **Kharasch ED, Armstrong AS, Gunn K, Artru A, Cox K, Karol MD.**
Clinical sevoflurane metabolism and disposition. II. The role of cytochrome P450 2E1 in fluoride and hexafluoroisopropanol formation. *Anesthesiology* 1995;82:1379-88.
9. **Veroli P, O'Kelly B, Bertrand F, Trouvin JH, Farinotti R, Ecoffey C.**
Extrahepatic propofol metabolism in man during an anhepatic phase of orthotopic liver transplantation. *Br J Anaesth* 1992;68:183-6.
10. **Kang Y, Marin D, Marquez J et al.**
Intraoperative changes in blood coagulation and thromboelastographic monitoring in liver transplantation. *Anesth analg* 1985 ; 64(9) : 888.

11. Ferro D, Basili S, Lattuada A *et al.*

Systemic clotting activation by low-grade endotoxemia in liver cirrhosis : a potential role for endothelial procoagulant activation. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1997 ; 29(5) : 434.

12. Albornoz L, Alvarez D, Otero J *et al.*

Von Willebrand factor could be an index of endothelial dysfunction in patients with cirrhosis : relationship to degree of liver failure and nitric oxide levels. *J Hepatol* 1999 ; 30(3) : 451.

13. Kemkes-Matthes B, Bleyl H, Matthes K.

Coagulation activation in liver diseases. *Thrombosis Res* 1991 ; 64 : 253.

14. Robson S, Kahn D, Kruskal J, Bird A, Kirsch R.

Disordered hemostasis in extrahepatic portal hypertension. *Hepatology* 1993 ; 18 : 853.

15. Violi F, Ferro D, Basili S *et al.*

Hyperfibrinolysis resulting from clotting activation in patients with different degrees of cirrhosis. *Hepatology* 1993 ; 17 : 78.

16. Laffi G, Marra F.

Complications of cirrhosis : is endothelium guilty? *J Hepatol* 1999 ; 30(3) : 532.

17. Carr J.

Disseminated intravascular coagulation in cirrhosis. *Hepatology* 1989;10:103.

18. Kang Y, Lewis J, Navalgund A *et al.*

Epsilon-aminocaproic acid for treatment of fibrinolysis during liver transplantation. *Anesthesiology* 1987 ; 66 : 766.

19. Braillon A, Cales P, Valla D, Gaudy D, Geoffroy P, Lebrec D.

Influence of the degree of liver failure on systemic and splanchnic haemodynamics and on response to propranolol in patients with cirrhosis. *Gut* 1986 ; 27 : 1204.

20. Henriksen J, Moller S, Schifter S, Bendtsen F.

Increased arterial compliance in decompensated cirrhosis. *J Hepatol* 1999 ; 31 (4) : 712.

21. Liu H, Lee S.

Cardiopulmonary dysfunction in cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* 1999 ; 14(6) : 600.

22. Isobe H, Sakai H, Sakamoto S, Nawata H.

Decreased variation of electro- cardiographic R-R interval in patients with liver cirrhosis. J Gastroenterol Hepatol 1994 ; 9(3) : 232.

23. Ma Z, Lee S.

Cirrhotic cardiomyopathy : getting to the heart of the matter. Hepatology 1996 ; 24(2) : 451.

24. Myers R, Lee S.

Cirrhotic cardiomyopathy and liver transplantation. Liver Transplantation 2000 ; 6 (4) (suppl. 1) : S44.

25. Panos M, Williams R.

Ascites in cirrhosis : pathophysiology and manage- ment. Br J Hosp Med 1988 ; 40(4) : 256.

26. Bataller R, Gines P, Guevara M, Arroyo V.

Hepatorenal syndrome. Semin Liver Dis 1997 ; 17(3) : 233.

27. Moreau R, Asselah T, Condat B, et al.

Comparison of the effect of terlipressin and albumin on arterial blood volume in patients with cirrhosis and tense ascites treated by paracentesis : a randomised pilot study. Gut 2002 ; 50(1) : 90.

28. Guevara M, Gines P, Bandi J, et al.

Transjugular intrahepatic portosystemic shunt in hepatorenal syndrome : effects on renal function and vasoactive systems. Hepatology 1998 ; 28(2) : 416.

29. Krowka M, Dickson E, Cortese D.

Hepatopulmonary syndrome. Chest 1993 ; 104 : 515.

30. Vachieri F, Moreau R, Hadengue A, et al.

Hypoxemia in patients with cirrhosis : relationship with liver failure and hemodynamic alterations. J Hepatol 1997 ; 27 : 492.

31. Krowka M.

Hepatopulmonary syndrome : recent litterature (1997 to 1999) and implications for liver transplantation. Liver Transpl 2000 ; 6(4 suppl. 1) : S31.

32. Battaglia S, Pretto J, Irving L, Jones R, Angus P.

Resolution of gas exchange abnormalities and intrapulmonary shunting following liver transplantation. *Hepatology* 1997 ; 25(5) : 1228.

33. Krowka M, Porayko M, Plevak D, et al.

Hepatopulmonary syndrome with progressive hypoxemia as an indication for liver transplantation : case report and literature review. *Mayo Clin Proc* 1997 ; 72 : 44.

34. Pilatis N, Jacobs L, Rerkpattanapipat P, et al.

Clinical predictors of pulmonary hypertension in patients undergoing liver transplant evaluation. *Liver Transpl* 2000 ; 6(1) : 85.

35. Ramsay M, Simpson B, Nguyen A, Ramsay K, East C, Klintmalm G.

Severe pulmonary hypertension in liver transplant candidates. *Liver Transpl Surg* 1997 ; 3(5) : 494.

36. Auletta M, Oliviero U, Iasiuolo L, Scherillo G, Antonello S.

Pulmonary hyper- tension associated with liver cirrhosis : an echocardiographic study. *Angiol- ogy* 2000 ; 51(12) : 1013.

37. Prager M, Cauldwell C, Ascher N, Roberts J, Wolfe C.

Pulmonary hyperten- sion associated with liver disease is not reversible after liver transplantation. *Anesthesiology* 1992 ; 77(2) : 375.

38. Krowka M, Plevak D, Findlay J, Rosen C, Wiesner R, Krom R.

Pulmonary hemodynamics and perioperative cardiopulmonary-related mortality in patients with portopulmonary hypertension undergoing liver transplanta- tion. *Liver Transpl* 2000 ; 6(4) : 443.

39. Krowka M, Edwards W. A

Spectrum of pulmonary vascular pathology in portopulmonary hypertension. *Liver Transpl* 2000 ; 6(2) : 241.

40. Kim W, Krowka M, Plevak D, et al.

Accuracy of doppler echocardiography in the assessment of pulmonary hypertension in liver transplant candidates. *Liver Transpl* 2000 ; 6(4) : 453.

41. Krowka M.

Pulmonary hypertension : diagnostics and therapeutics. Mayo Clin Proc 2000 ; 75(6) : 625.

42. Hoeper M, Olschewski H, Ghofrani H, et al.

A comparison of the acute hemodynamic effects of inhaled nitric oxide and aerosolized iloprost in primary pulmonary hypertension. German PPH study group. J Am Coll Cardiol 2000 ; 35(1) : 176.

43. Findlay J, Harrison B, Plevak D, Krowka M.

Inhaled nitric oxide reduces pulmonary artery pressures in portopulmonary hypertension. Liver Transpl Surg 1999 ; 5(5) : 381.

44. Mandell M, Duke J.

Nitric oxide reduces pulmonary hypertension during hepatic transplantation. Anesthesiology 1994 ; 81(6) : 1538.

45. Lunzer M, Newman S, Bernard A, Manghani K, Sherlock S, Ginsburg J.

Impaired cardiovascular responsiveness in liver disease. Lancet 1975 ; 2(7931) : 382.

46. Gimson A.

Fulminant and late onset hepatic failure. Br J Anaesth 1996 ; 77:90.

47. Bernuau J.

Insuffisance hépatocellulaire aiguë. *In* : Réanimation et médecine d'urgence. Paris : Française ES, 1987.

48. Bass N.

Monitoring and treatment of intracranial hypertension. Liver Transplantation 2000 ; 6 (4) Suppl. 1 : S21.

49. Ellis A, Wendon J.

Circulatory, respiratory, cerebral, and renal derangements in acute liver failure : pathophysiology and management. Semin Liver Dis 1996;16:379.

50. Rolando N, Harvey F, Brahm J, et al.

Prospective study of bacterial infection in acute liver failure : an analysis of fifty patients. Hepatology 1990 ; 11 : 49.

51. Rolando N, Harvey F, Brahm J, et al.

Fungal infection : a common, unrecog- nised complication of acute liver failure. J Hepatol 1991 ; 12 : 1.

52. Klop P., Sarda M., Malcus C., Kobler C.

Immunologie de la transplantation : rejet et infections en transplantation d'organes solides. s.l. : Revue francophone des laboratoires Volume 2008, Juin 2008, p : 23-30 .

53. Firestone, L.

Transplantation d'organes. In. Anesthésie. Réanimation. Volume 2. 1984, p : 445-452.

54. Starzl T. M., Marchioro T. L., Von Kaulia K. N. et al.

Homotransplantation of the liver in humans. Surg. Gynecol. Obstet. 1963; 117:659-676.

55. Starzl T. E.

The puzzle people: Memoirs of a transplant surgeon. Pittsburgh: University of Pittsburgh Press; 1992

56. Starzl T. E., with assistance of Putnam C. W.

Experience in hepatic transplantation. Philadelphia: WB Saunders; 1969.

57. Calne R. Y., Roles K., White D. J. G. et al.

Cyclosporine A initially as the only immunosuppressant in 34 recipients of cadaveric organs: 32 kidneys, 2 pancreases and 2 livers. Lancet. 1979; 2:1033-6.

58. Starzl T. E., Klintmalm G. B. G., Porter K. A. et al.

Liver transplantation with the use of Cyclosporin A and Prednisone. N. Engl. J. Med. 1981; 305:266-9.

59. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement:

Liver transplantation, Bethesda, June 20-23, 1983. S-110S. Hepatology. 1984; 4:107.

60. Consensus statement on indications for liver transplantation:

Paris, June 22-23, 1993. Hepatology. 1994 Jul.; 20 (1 Pt 2):63S-68S. Review.

61. Jamieson N. V., Sundberg R., Lindell R. et al.

Preservation of the canine liver for 24-48 h using simple cold storage with UW solution. Transplantation. 1988; 46:517-22.

62. Starzl T. E., Todo S., Fung J. et al.

FK 506 for liver, kidney, and pancreas transplantation. Lancet. 1989; 2:1000-4.

63. Jain A., Reyes J., Starzl T. E. et al.

Long-term survival after liver transplantation in 4,000 consecutive patients at a single centre. *Ann. Surg.* 2000 Oct.; 232 (4):490–500.

64. Wiesner R, Edwards E, Freeman R et al.

Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. *Gastroenterology* 2003, 124 : 91–96.

65. Samuel D, Bismuth H.

Indications et résultats de la transplantaion hépatique. *Encyclopédie Médico-Chirurgicale, Traité d'Hépatologie*. Elsevier, Paris, 1996 : 7– 043–A–10.

66. Dominique Debray, Olivier Bernard, Frédéric Gauthier.

Transplantation hépatique chez l'enfant, *Presse Med.* 2009; 38: 1299–1306

67. Bernard.D

Traité d'anesthésie générale, Arnette, 2004

68. Collège national des enseignants de réanimation médicale. Réanimation médicale,

Masson, Paris, 2009

69. B. Riou.

Prélèvement d'organes chez les patients en état de mort encéphalique et à cœur arrêté, *Médecine d'urgence*, Elsevier Masson, 2009, 25–210–C–10

70. Wijdicks EF.

The diagnosis of brain death. *N Engl J Med* 2001;**344**: 1215–21.

71. Hutteman E, Schelenz C, Chatzinikolaou K, Reinhart K.

Left ventricular dysfunction in lethal severe brain injury: impact of transesophageal echocardiography on patient management. *IntensiveCare Med* 2002;**28**:1084–8.

72. Nicolas-Robin A, Salvi N, Medimagh S, Amour J, Le Manach Y, Coriat P, et al.

Combined measurements of N-terminal pro-brain natriuretic peptide and cardiac troponins in potential heart transplant donors. *Intensive Care Med* 2007;**33**:986–92.

73. Novitsky D, Rose AG, Cooper DK.

Injury of myocardial conduction tissue and coronary artery smooth muscle following brain death in the baboon. *Transplantation* 1988;**45**:964–6.

74. Finkelstein I, Toledo-Pereyra LH, Castellanos J.

Physiologic and hormonal changes in experimentally induced brain dead dogs.

TransplantProc 1987;19:4156-8.

75. Novitsky D, Cooper DK, Rose AG, Reichart B.

Prevention of myocardial injury by pretreatment with verapamil hydrochloride prior to experimental brain death total. *Am J Emerg Med* 1987;5:11-8.

76. Novitsky D, Wicomb WN, Cooper DK, Rose AG, Reichart B.

Prevention of myocardial injury during brain death by total cardiac sympathectomy in the Chacma baboon. *Ann Thorac Surg* 1986;41: 520-4.

77. Riou B, Dreux S, Roche S, Arthaud M, Goarin JP, Léger P, et al.

Circulating cardiac troponin T in potential heart transplant donors.

Circulation 1995;92:409-14.

78. Nicolas-Robin A, Amour J, Ibanez-Esteve C, Coriat P, Riou B, Langeron O.

Effects of glucose-insuline-potassium in severe acute heart failure after brain death. *Crit Care Med* 2008;36:2740-5.

79. Langeron O, Couture P, Matéo J, Riou B, Pansard JL, Coriat P.

Oxygen consumption and delivery relationship in brain-dead organ donors. *Br J Anaesth* 1996;76:783-9.

80. Riou B, Guesde R, Jacquens Y, Duranteau R, Viars P.

Fiberoptic bronchoscopy in brain dead patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150:558-60.

81. Novitsky D, Cooper DK, Morrell D, Isaacs S.

Change from aerobic to anaerobic metabolism after brain death, and reversal following triiodothyronine therapy. *Transplantation* 1988;45:32-6.

82. Riou B, Kalfon P, Arock M, Goarin JP, Saada M, Viars P.

Cardiovascular consequences of severe hypophosphataemia in brain-dead patients. *Br J Anaesth* 1995;74:424-9.

83. Fulgencio JP, Riou B, Devilliers C, Guesde R, Saada M, Viars P.

Plasma ionized calcium in brain-dead patients. *Intensive Care Med* 1995;21: 832-7.

84. Valdivia M, Chamorro C, Romera MA, Balandin B, Perez M.

Effect of posttraumatic donor's disseminated intravascular coagulopathy in intrathoracic organ donation and transplantation. *Transplant Proc* 2007;**39**:2427–8.

85. Saposnik G, Bueri JA, Maurino J, Saizar R, Garetto NS.

Spontaneous and reflex movements in brain death. *Neurology* 2000;**54**:221–3.

86. Pottecher T.

Réanimation du sujet en état de mort encéphalique en vue de prélèvement d'organes.

Paris: Elsevier; 1998.

87. Marks SJ, Zisfein J.

Apneic oxygenation in apnea tests for brain death. *Arch Neurol* 1990;**47**:1066–8.

88. Vivien B, Amour J, Nicolas–Robin A, Vesque M, Langeron O, Coriat P, et al.

An evaluation of capnography monitoring during the apnoea test in brain–dead patients.

Eur J Anaesth 2007;**24**:868–75.

89. Bruce DL.

Blood gas values change slowly in apneic organ donors. *Anesthesiology* 1985;**65**:128.

90. Orliaguet G, Catoire P, Liu N, Beydon L, Bonnet F.

Transesophageal echocardiographic assessment of left ventricular function during apnea testing for brain death. *Transplantation* 1994;**58**:655–8.

91. Braum M, Ducrocq X, Huot JC, Audibert G, Anxionnat R, Picard L.

Intravenous angiography in brain death: report of 140 patients. *Neuradiology* 1997;**39**:400–5.

92. Dupas B, Gayet–Delacroix M, Villers D, Antonioli D, Veccherini MF, Soullillou JP.

Diagnosis of brain death using two–phase spiral CT. *AJNR Am J Neuradiol* 1998;**19**:641–7.

93. Leclerc X.

Groupe de relecture. Diagnostic par angioscanner de la mort encéphalique : recommandations de la Société française de neuroradiologie (SFNR). *J Neuradiol* 2007;**34**:217–9.

94. Karantanas AH, Hadjigeorgiou GM, Paterakis K, Sfiras D, Komnos A.

Contribution of MRI and MR angiography in early diagnosis of brain death. *Eur Radiol* 2002;**12**:2710–6.

95. Payen D, Lamer C, Pilorget A, Moreau T, Beloucif S, Echter E.

Evaluation of pulsed Doppler common carotid blood flow as a noninvasive method for brain death diagnosis: a prospective study. *Anesthesiology* 1990;**72**:222–9.

96. Guesde R, Barrou B, Leblanc I, Ouramah S, Riou B, Viars P.

Administration of desmopressin in brain–dead donors and renal function in kidney recipients. *Lancet* 1998;**352**:1178–81.

97. Raia S, Nery JR, Mies S.

Liver transplantation from live donors. *Lancet* 1989;**2**:497.

98. Strong RW, Lynch SV, Ong TH, Matsunami H, Koido Y, Balderson GA.

Successful liver transplantation from a living donor to her son. *N Engl J Med* 1990;**322**:1505–7

99. HAS.

Conférence de consensus, Indications de la transplantation hépatique, texte des recommandations 19 et 20 janvier 2005, Lyon. *Gastroenterol Clin Biol*, Masson, Paris, 2005, **29**:577–589.

100. Urata K, Kawasaki S, Matsunami H, Hashikura Y, Ikegami T, Ishizone S, et al.

Calculation of child and adult standard liver volume for liver transplantation. *Hepatology* 1995;**21**:1317–21

101. Makuuchi M, Kawazaki S, Nogushi T, Hashikura Y, Matsunami H, Hayashi K, et al.

Donor hepatectomy for living related partial liver transplantation. *Surgery* 1993;**113**:395–402.

102. Yamaoka Y, Morimoto T, Inamoto T, Tanaka A, Honda K, Ikai I, et al.

Safety of the donor in living–related liver transplantation. An analysis of 100 parental donors. *Transplantation* 1995;**59**:224–6.

103. Broelsch CE, Whittington PF, Emond JC, Heffron TG, Thislethwaite R, Stevens L, et al.

Liver transplantation in children from living related donors. *Ann Surg* 1991;**214**:428–39.

104. Kitai T, Higashiyama H, Takada Y, Yamamoto Y, Nakamura Y, Ikai I, et al.

Pulmonary embolism in a donor of living–related liver transplantation : estimation of donor’s operative risk. *Surgery* 1996;**228**:214–9.

- 105. Boillot O, Dawahara M, Porcheron J, Houssin D, Boucaud C, Cille D, et al.**
Transplantation hépatique pédiatrique et donneur vivant apparenté. Considérations techniques et éthiques. *Ann Chir* 1993 ;47 :577-85
- 106. Child C, Turcotte J. Surgery and portal hypertension.**
The liver and portal hypertension. Philadelphia : Saunders, 1964 ; 50.
- 107. Kamath P, Wiesner R, Malinchoc M *et al.***
A model to predict survival in patients with end-stage-liver-disease. *Hepatology* 2001 ;33 (2) : 464.
- 108. Forman L, Lucey M.**
Predicting the prognosis of chronic liver disease : an evolution from child to MELD. *Hepatology* 2001 ; 33(2) : 473.
- 109. Barron D, Gelman S.**
Débit sanguin hépatique, effet de l'anesthésie et de la chirurgie. *In* : Duvaldestin P, ed. Foie et Anesthésie. Paris : Masson, 1993 ; 13.
- 110. Ahlgren I, Aronsen F, Bjorkman I, Wetterlin S.**
The hemodynamic effect of halothane in the normo-volemic dog. *Acta Anaesthesiol Scand* 1978 ; 22 : 83.
- 111. Kakenchi J, Kubo T, Yoshida H, Kitagaxa T, Tueno T.**
Hemodynamics in the dog liver after carbon tetrachloride injury. *J Appl Physiol* 1972 ; 32 : 320.
- 112. Gelman S, Ernst E.**
Hepatic circulation during sodium nitroprusside infusion in the carbon tetrachloride-treated dog. *Gastroenterology* 1981 ; 1981 : 1154.
- 113. Hubbard A, Gandolfi A, Brown B.**
Immunological basis of anesthetic-induced hepatotoxicity. *Anesthesiology* 1988 ; 69 : 814.
- 114. Stoelting R, Blitt C, Cohen P, Merin R.**
Hepatic dysfunction after isoflurane anesthesia. *Anesth Analg* 1987 ; 66 : 147.

115. Chauvin M, Ferrier C, Haberer J *et al.*

Sufentanyl pharmacokinetics in patients with cirrhosis. *Anesth Analg* 1989 ; 68 : 1.

116. Haberer J, Schoeffler P, Couderc E, Duvaldestin P.

Fentanyl pharmacokinetics in anesthetized patients with cirrhosis. *Br J Anaesth* 1982 ; 54 : 1267.

117. Ferrier C, Marty J, Bouffard Y, Haberer J, Levron J, Duvaldestin P.

Alfentanyl pharmacokinetics in patients with cirrhosis. *Anesthesiology* 1985 ; 62 : 480.

118. Raucoules-Aimé M, Kaidomar M, Levron J *et al.*

Hepatic disposition of alfentanyl and sufentanyl in patients undergoing orthotopic liver transplantation. *Anesth Analg* 1997 ; 84 : 1019.

119. Findlay JY, Fix OK, Paugam-Burtz C, Liu L, Sood P, Tomlanovich SJ, et al.

Critical care of the end-stage liver disease patient awaiting liver transplantation

120. Tremelot L, Restoux A, Paugam-Burtz C, Dahmani S, Massias L, Peuch C, et al.

Interest of BIS monitoring to guide propofol infusion during the anhepatic phase of orthotopic liver transplantation. *Ann Fr Anesth Reanim* 2008;27:975-8

121. Paugam-Burtz C, Chatelon J, Follin A, Rossel N, Chanques G, Jaber S.

Prise en charge anesthésique des transplantations hépatiques : evolution des pratiques périopératoires en France entre 2004 et 2008. *Ann Fr Anesth Reanim* 2010 ;29 :419-24

122. Gwak MS, Kim JA, Kim GS, Choi SJ, Ahn H, Lee JJ, et al.

Incidence of severe ventricular arrhythmias during pulmonary artery catheterization in liver allograft recipients. *Liver Transpl* 2007;13:1451-4

123. Apinyachon W, Tan WF, Steadman RH, Xia VW.

Upper gastrointestinal bleeding following transoesophageal echocardiography during liver transplantation. *Liver Transpl* 2012;18(5 Suppl. 1)

124. Biancofiore G, Critchley LA, Lee A, Bindi L, Bisa M, Esposito M, et al.

Evaluation of an uncalibrated arterial pulse contour cardiac output monitoring system in cirrhotic patients undergoing liver surgery. *Br J Anaesth* 2009;102:47-54

125. Gouvea G, Diaz R, Auler L, Toledo R, Martinho JM.

Evaluation of the pulse pressure variation index as a predictor of fluid responsiveness during orthotopic liver transplantation. *Br J Anaesth* 2009;103:238-43

- 126. Ammori JB, Sigakis M, Englesbe MJ, O'Reilly M, Pelletier SJ.**
Effect of intraoperative hyperglycemia during liver transplantation. *J Surg Res* 2007;140:227–33
- 127. Xia VW, Ghobrial RM, Du B, Chen T, Hu KQ, Hiatt JR, et al.**
Predictors of hyperkalemia in the prereperfusion, early postreperfusion, and late postreperfusion periods during adult liver transplantation. *Anesth Analg* 2007;105:780–5
- 128. Yost C, Matthay M, Gropper M.**
Etiology of acute pulmonary edema during liver transplantation. *Chest* 2001 ; 119 : 219.
- 129. Martinez I, Olmedilla L, Perez-Pena J, Zaballos M, Sanz J, Vigil M.**
Response to clamping of the inferior vena cava as a factor for predicting postreperfusion syndrome during liver transplantation. *Anesth Analg* 1997 ; 84 : 254.
- 130. Carton E, Plevak D, Kranner P, Rettke S, Geiger H, Coursin D.**
Perioperative care of the liver transplant patient: Part 2. *Anesth Analg* 1994 ; 78 : 382.
- 131. De Boer MT, Christensen MC, Asmussen M, Van der Hilst CS, Hendriks HG, Slooff MJ et al.**
The impact of intraoperative transfusion of platelets and red blood cells on survival after liver transplantation. *Anesth Analg* 2008;106:32–44
- 132. McCluskey SA, Karkouki K, Wijeyesundera DN, Kakizawa K, Ghannam M, Hamdy A, et al.**
Derivation of a risk index for the prediction of massive blood transfusion in liver transplantation. *Liver transpl* 2006;12:1583–93.
- 133. Wang SC, Shieh JF, Chang KY, Chu YC, Liu CS, Loong CC, et al.**
Thromboelastography-guided transfusion decreases intraoperative blood transfusion during orthotopic liver transplantation: randomized clinical trial. *Transplant Proc* 2010;42:2590–3.
- 134. Schroeder RA, Collins BH, Tuttle-Newhall E, Robertson K, Plotkin J, Johnson LB, et al.**
Intraoperative fluid management during orthotopic liver transplantation. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2004;18:438–41.

135. Starzl T, Iwatsuki S, Shaw B.

Techniques of liver transplantation. *In* : Living- stone C, ed. Surgery of the liver and the biliary tract. Edinburgh : Blumgart LH, 1988.

136. Calne R, Williams R.

Liver transplantation in man : observation technique and organization in 5 cases. *Br Med J* 1968 ; 4(630) : 535.

137. Belghiti J, Sauvanet A, Panis Y, Gayet B, Fekete F.

Transplantation hépatique sans clampage de la veine cave inférieure. *La Presse Médicale* 1992 ; 21 : 569.

138. Navarro F, Le Moine M, Fabre J *et al.*

Specific vascular complications of orthotopic liver transplantation with preservation of the retrohepatic vena cava : review of 1361 cases. *Transplantation* 1999 ; 68 : 646.

139. Starzl T, Groth C, Brettschneider L, Penn I, Fulginiti V, Moon J.

Orthotopic homotransplantation of the human liver. *Ann Surg* 1968 ; 168(3) : 392.

140. Tzakis A, Todo S, Starzl T.

Orthotopic liver transplantation with preservation of the inferior vena cava. *Ann Surg* 1989 ; 210(5) : 649.

141. Belghiti J, Noun R, Sauvanet A.

Temporary porto caval anastomosis with preservation of caval flow during orthotopic liver transplantation. *Am J Surg* 1995 ; 169 : 277.

142. Ducerf C, Mechet I, Landry J, *et al.*

Hemodynamic profiles during piggyback liver grafts using arterial or portal revascularization. *J Am Coll Surg* 2000 ; 190 (1) : 89.

143. Busque S, Esquivel C, Concepcion W, So S.

Experience with the piggyback technique without caval occlusion in adult orthotopic liver transplantation. *Transplantation* 1998 ; 65 : 77.

144. Huguet C, Addario-Chieco P, Gavelli A, Arrigo E, Harb J, Clement R.

Technique of hepatic vascular exclusion for extensive liver resection. Am J Surgery 1992 ; 163 : 602.

145. Delva E, Barberousse J, Nordlinger B, et al.

Hemodynamic and biochemical monitoring during major liver resection with the use of hepatic vascular exclusion. Surgery 1984 ; 95 : 309.

146. Borie D, Adam R.

Les clampages vasculaires du foie. Indications et limites. Ann Chir 1997 ; 51 : 617.

147. Marty J, Reves J.

Cardiovascular control mechanisms during anesthesia. Anesth Analg 1989 ; 69 : 273.

148. Belghiti J, Noun R, Zante E.

Portal triad clamping or hepatic vascular exclusion for major liver resection. Ann Surg 1996 ; 224 : 155.

149. Belghiti J.

Vascular isolation techniques in liver resection. In : Blumgart LH, Fong Y eds. Surgery of the liver and biliary tract, vol. 2. Saunders W, 2000 : 1715.

150. Paulsen A, Whitten C, Ramsay M, Klintmalm G.

Considerations for anesthetic management during veno-venous bypass in adult hepatic transplantation. Anesth Analg 1989 ; 68(4) : 489.

151. Grande L, Rimola A, Cugat E, et al.

Effect of venovenous bypass on perioperative renal function in liver transplantation : results of a randomized controlled trial. Hepatology 1996 ; 23 : 1418.

152. Jugan E, Albaladejo P, Jayais P, Ecoffey C.

The failure of venovenous bypass to prevent graft liver postreperfusion syndrome. Transplantation 1992 ; 54:81.

153. Kelley S.

Venovenous bypass during liver transplantation. Anesth Analg 1992;75:481.

154. Gerunda G, Merenda R, Neri D *et al.*

Liver transplantation with vena cava in situ and selective use of temporary portocaval shunt or portal clamping. *Hepatogastroenterology* 2001 ; 48(38) : 486.

155. Conti F, Morelon E, Calmus Y.

Immunosuppressive therapy in liver transplantation. *J Hepatol* 2003;39:664-78.

156. Satterthwaite R, Aswad S, Sunga V.

Incidence of new-onset hypercholesterolemia in renal transplant patients treated with FK506 or cyclosporine. *Transplantation* 1998;65:446-9.

157. Levy G, Schmidli H, Punch J, Tuttle-Newhall E, Mayer D, Neuhaus P *et al.*

Safety, tolerability, and efficacy of everolimus in de novo liver transplant recipients: 12- and 36-month results. *Liver Transpl* 2006;12: 1640-8.

158. Créput C, Blandin F, Deroure B, Roche B, Saliba F, Charpentier B *et al.*

Long-term effects of calcineurin inhibitor conversion to mycophenolate mofetil on renal function after liver transplantation. *Liver Transpl* 2007;13:1004-10.

159. Tredger JM, Brown NW, Adams J, Gonde CE, Dhawan A, Rela M *et al.*

Monitoring mycophenolate in liver transplant recipients: toward a therapeutic range. *Liver Transpl* 2004;10:492-502.

160. Duvoux C.

De novo tumours after liver transplantation in adults. What is the actual risk ? *J Hepatol* 2001;34:161-4

161. Samuel D, Bismuth H.

Signes et traitement du rejet en transplantation hépatique. *Encyclopédie Médico-Chirurgicale, Traité d'Hépatologie*. Elsevier, Paris, 1997 : 7-043-A-20.

162. Filomena C, Christophe D.

Le rejet humoral après transplantation hépatique : mythe ou réalité. *Le Courrier de la Transplantation* – Vol. XIV – n° 1 – Janvier-Février-Mars 2014.

163. Paya C, Humar A, Dominguez E et al.

Efficacy and safety of valganciclovir vs. Oral ganciclovir for prevention of cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant* 2004, 4 : 611–620.

164. Samuel D, Muller R, Alexander G et al.

Liver transplantation in European patients with the Hepatitis B surface antigen. *N Engl J Med* 1993, 329 : 1842– 1847.

165. Agence de la biomédecine

Rapport annuel de l'agence de la biomédecine 2010 [en ligne]. Site disponible sur : [http:// www.agence-biomedecine.fr/annexes/bilan2010](http://www.agence-biomedecine.fr/annexes/bilan2010)

166. WHOQOL Group.

Study protocol for the World Health Organization project to develop a quality of life assessment instrument (WHOQOL). *Qual Life Res* 1993;2:153–9.

167. Bucuvalas JC, Britto M, Krug S, et al.

Health-related quality of life in pediatric liver transplant recipients: a single-centre study. *Liver Transpl* 2003;9:62–71.

168. Manificat S, Cochat P, Plainguet F, et al.

Qualité de vie de l'enfant après transplantation d'organe. *Arch Pediatr* 2000;7(Suppl. 2):238–41.

169. Alonso EM.

Quality of life for pediatric liver recipients. *Liver Transpl* 2009;15(Suppl. 2):57–62.

170. Sanchez C, Eymann A, De Cunto C, et al.

Quality of life in pediatric liver transplantation in a single-center in South America. *Pediatr Transplant* 2010;14:332–6.

171. Sundaram SS, Landgraf JM, Neighbors K, et al.

Adolescent health-related quality of life following liver and kidney transplantation. *Am J Transplant* 2007;7:982–9.

172. Manificat S, Dazord A, Cochat P, et al.

Quality of life of children and adolescents after kidney or liver transplantation: child, parents and caregiver's point of view. *Pediatr Transplant* 2003;7:228–35.

173. Taylor RM, Franck LS, Gibson F, et al.

Study of the factors affecting health-related quality of life in adolescents after liver transplantation. *Am J Transplant* 2009;9:1179-88.

174. Dommergues JP, Letierce A, Gravereau L, et al.

Current lifestyle of young adults after liver transplantation during childhood. *Am J Transplant* 2010;10:1643-51.

175. Alonso EM, Neighbors K, Barton FB, et al.

Health-related quality of life and family function following pediatric liver transplantation. *Liver Transpl* 2008;14:460-8.