

Transplantation hépatique chez l'enfant

Le nombre de transplantations hépatiques (TH) réalisées chez l'enfant âgé de moins de 16 ans représente environ 6 à 8 % du nombre total de TH réalisées chaque année en France, soit en moyenne 65 greffes par an (nombre relativement constant depuis 10 ans). Les deux tiers de ces greffes sont réalisés dans le groupe de transplantation hépatique pédiatrique à l'Hôpital Bicêtre. Les spécificités de la transplantation hépatique chez l'enfant tiennent essentiellement aux indications, au jeune âge des enfants, aux diverses techniques de prélèvement exposant à un risque accru de complications vasculaires et biliaires, et à la fréquence du syndrome lymphoprolifératif EBV-induit.

Indications de la transplantation hépatique chez l'enfant

Les indications de TH sont caractérisées par la forte prédominance des maladies cholestatiques chroniques le plus souvent de début néonatal évoluant vers la cirrhose biliaire, par la nécessité d'une TH le plus souvent avant l'âge de 5 ans (médiane 2,5 ans) (figure 1), et enfin par la très faible proportion de maladies exposant à un risque de récurrence sur le greffon.

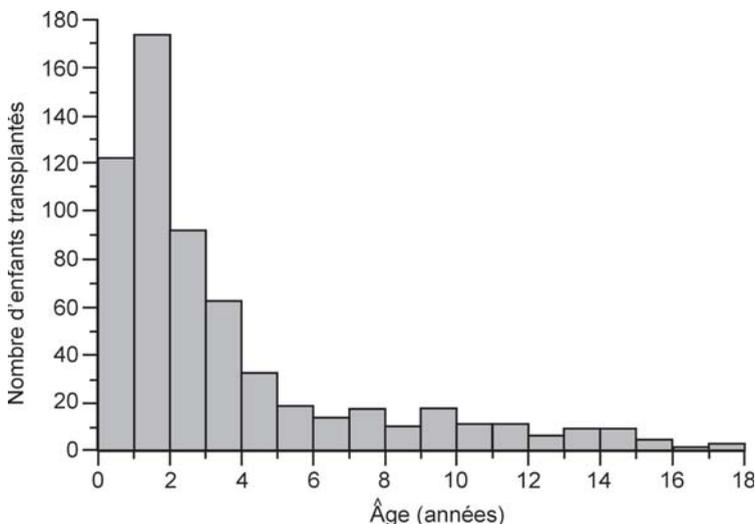


Figure 1 : Répartition selon l'âge à la transplantation hépatique (n = 527 enfants greffés par l'équipe de l'Hôpital Bicêtre de janvier 1988 à décembre 2007)

Les indications de transplantation hépatique chez l'enfant peuvent être classées en 3 groupes principaux (figure 2) : les maladies cholestatiques chroniques (dont l'atrésie des voies biliaires), l'hépatite fulminante et les maladies métaboliques.

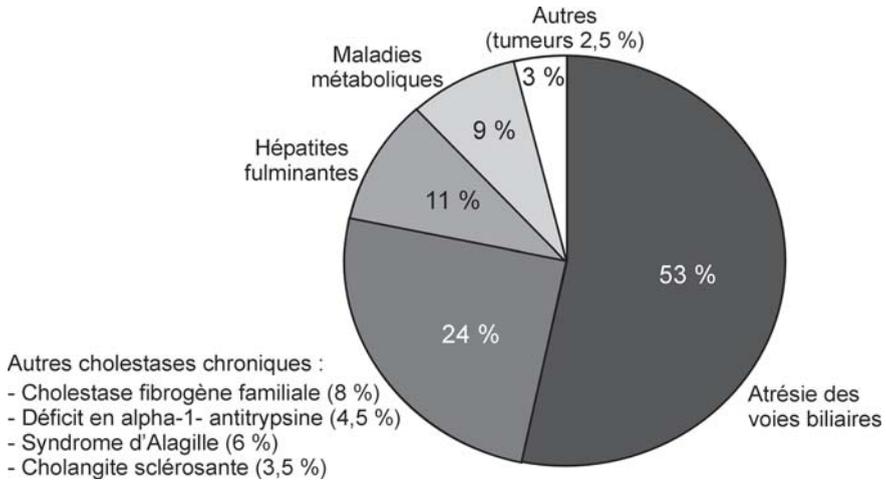


Figure 2 : Principales indications de transplantation hépatique chez l'enfant à l'Hôpital Bicêtre

Alpha-1-AT : déficit en alpha-1-antitrypsine ; AVB : atrésie des voies biliaires ; CFF : cholestase fibrogène familiale ; CS : cholangite sclérosante

Maladies cholestatiques chroniques

La principale indication de TH chez l'enfant est l'atrésie des voies biliaires (AVB) qui représente à elle seule plus de 50 % des indications (Chardot et coll., 1999). 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 une indication de TH soit en raison de complications liées à la cirrhose biliaire secondaire, soit en raison des conséquences de la cholestase (prurit invalidant, retard de croissance, fractures osseuses) même en l'absence de cirrhose, notamment dans le cas du syndrome d'Alagille (Debray et coll., 1994 ; Filipponi et coll., 1994 ; Cardona et coll., 1995 ; Baussan et coll., 2004).

Hépatite fulminante

Lorsqu'elle est reconnue, la cause est d'origine virale le plus souvent (virus A essentiellement chez le grand enfant, virus B ou herpès hominis virus-6 chez

le nourrisson), auto-immune ou plus rarement toxique (Devictor et coll., 1992 ; Debray et coll., 1997 ; Durand et coll., 2001). Cependant, la cause reste fréquemment indéterminée (40 à 75 % des cas selon les études).

Maladies métaboliques

Deux groupes de maladies métaboliques peuvent conduire à poser l'indication d'une TH :

- les maladies responsables d'une atteinte grave du foie (insuffisance hépatique aiguë, cirrhose, cancer du foie) telles que la maladie de Wilson, la tyrosinémie héréditaire, les anomalies de la chaîne respiratoire mitochondriale, les glyco-génoses de type I, III ou IV (Dubern et coll., 2001 ; Tissières et coll., 2003 ; Davis et coll., 2008 ; Masurel-Paulet et coll., 2008) ;
- les maladies dont le déficit enzymatique hépatique expose à des complications extra-hépatiques graves : neurologiques (maladie de Crigler-Najjar, déficit des enzymes du cycle de l'urée), rénales (oxalose de type I), cardiovasculaires (hypercholestérolémie familiale).

Indications diverses

L'indication de TH peut être retenue en cas de tumeur du foie inextirpable chirurgicalement, soit bénigne mais exposant à un risque de dégénérescence secondaire (adénomes), soit maligne strictement limitée au foie (hépatocarcinome lié au virus de l'hépatite B, carcinome fibrolamellaire, hépatoblastome). 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 chez l'enfant.

Préparation de l'enfant à la transplantation

Les maladies cholestatiques chroniques entraînent rapidement un retard de croissance staturo-pondérale chez l'enfant. La malnutrition est un mauvais élément pronostique pour le succès de la TH, d'où la nécessité de prendre des mesures symptomatiques (suppléments caloriques oraux, nutrition entérale à débit continu, parfois nutrition parentérale) et d'envisager précocement l'indication de TH avant les signes de décompensation d'une cirrhose afin de réaliser la greffe dans les meilleures conditions. À tout moment, une complication grave (hémorragie digestive, aggravation brutale des fonctions hépatiques, sepsis) peut survenir pouvant conduire au décès de l'enfant avant la transplantation ou à la nécessité d'une greffe urgente.

Aspects techniques de la transplantation hépatique spécifiques à l'enfant

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

Choix du greffon

Compatibilité ABO

La greffe hépatique est réalisée en compatibilité de groupe sanguin selon les règles de la transfusion sanguine. Néanmoins, les résultats de la greffe hépatique réalisée en situation d'incompatibilité de groupe sanguin donneur-receveur apparaissent satisfaisants lorsque le receveur est âgé de moins de 1 an (Yandza et coll., 1997 ; Egawa et coll., 2004). Cette situation mérite d'être considérée dans les situations de greffe extrêmement urgente chez le nourrisson (hépatite fulminante notamment).

Âge du donneur

Il n'y a pas de limite d'âge du donneur en deçà et au-delà de laquelle la greffe n'est pas réalisable. Cependant, l'utilisation de greffons de donneurs âgés de moins de 1 an (ou de poids < 10 kg) expose à un risque accru de thrombose artérielle et de perte du greffon (Cacciarelli et coll., 1999). Une diminution de la survie est également rapportée pour les greffons de donneurs âgés de plus de 50 ans (Hoofnagle et coll., 1996 ; Busuttill et coll., 2005). L'âge moyen des donneurs de foie en France est actuellement de 50 ans. Cependant, du fait des règles de répartition des greffons qui offrent en priorité les greffons de donneurs de moins de 30 ans aux receveurs de moins de 18 ans, la majorité des greffes réalisées chez l'enfant le sont avec des greffons de jeunes donneurs.

Volume du greffon

La greffe du foie entier est la technique la plus simple mais nécessite une adéquation de taille entre greffon et receveur et ne représente que 15 à 20 % du nombre total de greffes hépatiques pédiatriques depuis 2000. La relative rareté des prélèvements d'organes chez l'enfant et surtout la pénurie globale de greffons hépatiques ont conduit au développement de techniques chirurgicales particulières pour accroître les possibilités de greffe des enfants mais également des adultes et limiter les décès en liste d'attente. La réduction du foie au foie gauche ou au lobe gauche, après hépatectomie droite ou lobectomie droite, permet d'atteindre des disparités de poids donneur/receveur respectivement de 2 à 4 et de 4 à 10. La technique de bipartition hépatique (« greffon partagé » ou *split*) permet de créer 2 greffons à partir d'un foie d'adulte : le foie ou le lobe droit pour un receveur adulte et le foie ou le plus souvent le lobe gauche pour un jeune enfant. Enfin, le prélèvement du lobe

gauche du foie peut être réalisé chez l'un des 2 parents. Ce mode de prélèvement à partir d'un donneur vivant permet de programmer l'intervention chez un enfant encore en bonne condition générale avec un greffon de très bonne qualité et une brève ischémie froide mais n'est pas toujours réalisable sur le plan technique (incompatibilité de groupe sanguin, disparité de poids donneur/receveur > 8, particularités anatomiques, facteurs de risque de morbidité post-opératoire chez le donneur...). Le risque de mortalité du donneur est estimé à 0,5 % tout type de prélèvement confondu, mais ce risque apparaît nettement augmenté dans le cas d'un prélèvement de foie droit par rapport à un prélèvement de lobe gauche (Trotter et coll., 2006). La pénurie de greffons à l'origine d'une augmentation de la mortalité en liste d'attente des plus jeunes enfants, a été la justification principale du recours aux greffons partagés et au développement de la TH à partir d'un donneur vivant parental. Le pourcentage de TH réalisées à Bicêtre à partir d'un greffon partagé et d'un greffon de donneur vivant représente respectivement 50 % et 20 % du nombre total de TH pour la période 2003-2007.

Grefe hépatique

Elle est réalisée habituellement en position orthotopique après ablation du foie malade. La phase d'hépatectomie totale est souvent difficile et hémorragique notamment en cas d'antécédents de chirurgie hépatobiliaire (AVB). L'anastomose artérielle est faite directement sur l'axe artériel du receveur ou sur l'aorte sous-rénale avec un greffon artériel du donneur interposé ; l'anastomose biliaire est dans la majorité des cas réalisée sur une anse jéjunale en Y soit préexistante (antécédent d'hépatoportoentérostomie) soit nouvellement créée.

Complications liées à la transplantation hépatique chez l'enfant

Le jeune âge des receveurs et l'utilisation fréquente de greffons partagés ou de greffons de donneur vivant expliquent la fréquence des complications dans les suites de la greffe hépatique.

Complications « chirurgicales » post-opératoires

Les complications « chirurgicales » post-opératoires sont fréquentes (Fouquet et coll., 2005). Deux complications sont plus particulièrement à redouter en période post-opératoire immédiate : la dysfonction primaire du greffon et les complications vasculaires. Les complications biliaires, souvent retardées, dominant ensuite.

Dysfonction primaire du greffon

Elle est due à une souffrance ischémique du greffon et impose la re-transplantation en urgence. Sa fréquence est de l'ordre de 3 % après greffe d'un foie de donneur en mort encéphalique. Elle est exceptionnelle lorsque le prélèvement du greffon est réalisé chez l'un des 2 parents en raison notamment de la plus courte durée de l'ischémie froide du greffon.

Complications vasculaires

La fréquence de la thrombose de l'artère hépatique après TH chez l'enfant est de 2 % à 20 % selon les publications et de 10 % dans notre expérience personnelle. Elle est plus fréquente lorsque la somme des poids du donneur et du receveur est < 10 kg ou dans le cas de greffe de type « partagé » (figure 3). Les conséquences sont soit une nécrose massive du foie imposant une re-transplantation hépatique en extrême urgence (30 % des cas pour l'équipe de l'Hôpital Bicêtre), soit une nécrose ischémique des voies biliaires pouvant faire poser l'indication d'une re-transplantation à moyen terme en raison de complications infectieuses (cholangites bactériennes itératives) et du développement d'une cirrhose biliaire.

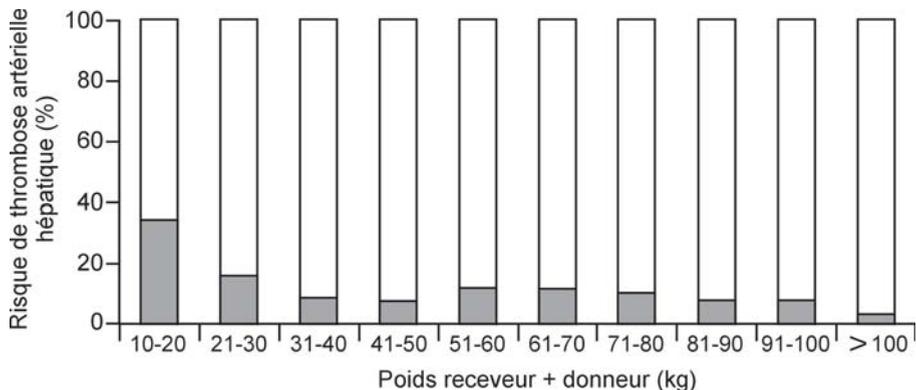


Figure 3 : Risque de thrombose artérielle hépatique selon les poids du receveur et du donneur (610 TH réalisées chez 527 enfants de janvier 1988 à décembre 2007 par l'équipe de l'Hôpital Bicêtre)

La thrombose de la veine porte (4 à 8 % selon les séries) s'observe plus particulièrement chez l'enfant greffé pour une AVB qui présente souvent une hypoplasie de la veine porte (Chardot et coll., 1997 ; Fouquet et coll., 2005). En l'absence de thrombose artérielle associée, elle est rarement à l'origine d'une insuffisance hépatique aiguë (< 10 % des cas), mais expose secondairement aux complications de l'hypertension portale.

La sténose de l'anastomose veineuse sus-hépatique est une complication rare (1 à 2 % des cas) qui concerne essentiellement les enfants ayant reçu un

lobe gauche avec anastomose directe de l'ostium veineux sus-hépatique du greffon sur la veine cave inférieure du receveur. Cette complication se révèle habituellement par une ascite réfractaire parfois dans des délais de plusieurs années après la greffe (syndrome de Budd-Chiari).

Complications biliaires

Elles sont observées dans 15 à 20 % des cas de TH chez l'enfant, plus particulièrement en cas de greffon de type « partagé » (notamment en cas de donneur parental) et en cas de thrombose de l'artère hépatique. Il s'agit le plus souvent de sténoses des voies biliaires intra-hépatiques ou de l'anastomose bilio-digestive, vraisemblablement d'origine post-ischémique associées ou non à une thrombose de l'artère hépatique. Une re-transplantation hépatique peut être indiquée en cas de cholestase sévère, de cholangites bactériennes itératives ou d'évolution vers la cirrhose biliaire.

Complications digestives

Elles sont notées dans moins de 5 % des cas de TH pédiatriques. Elles sont dominées par les perforations digestives qui s'observent plus particulièrement chez les enfants greffés pour une AVB, en raison de l'antécédent de chirurgie hépatobiliaire (Fouquet et coll., 2005).

Principales complications non chirurgicales

Rejet du greffon

L'immunosuppression primaire classique associe, selon les équipes, la ciclosporine (Néoral®), les corticoïdes et le mycophénolate mofétil (Cellcept®) ou le tacrolimus (Prograf®) et les corticoïdes. La tendance actuelle est à l'arrêt précoce des corticoïdes en post-opératoire (3 mois à 6 mois) voire à leur éviction des schémas d'immunosuppression primaire. Un traitement d'induction par les anticorps monoclonaux anti-récepteur de l'interleukine-2 peut permettre d'éviter la corticothérapie et ainsi éviter ses effets secondaires en termes notamment d'ostéoporose et de retard de croissance (Gras et coll., 2008). Selon le type d'immunosuppression primaire, l'incidence du rejet aigu au cours des 3 premiers mois post-greffe varie de 50 % sous ciclosporine à 40 % sous tacrolimus (Kelly et coll., 2004). Le tacrolimus diminue le risque de rejet aigu précoce et surtout prévient plus efficacement que la ciclosporine le risque de rejet aigu cortico-résistant et de rejet chronique (Kelly et coll., 2004). Le taux global de rejet chronique du greffon conduisant à une re-transplantation hépatique est inférieur à 5 % dans la majorité des séries. En revanche, la réalisation d'une biopsie hépatique systématique à 10 ans de la greffe chez plus de 200 patients a révélé l'existence de signes histologiques compatibles avec un rejet chronique débutant chez 30 % d'entre eux (Fouquet et coll., 2005 ; Evans et coll., 2006). L'inobservance du

traitement immunosuppresseur à l'adolescence représente la principale cause (75 % des cas dans notre série) de perte du greffon au-delà de 10 ans post-transplantation.

Complications infectieuses (> 60 % des cas)

Les complications infectieuses surviennent dans plus de 60 % des cas de TH chez l'enfant et représentent la première cause de mortalité de ces enfants. Il s'agit avant tout d'infections bactériennes, d'origine abdominale (favorisées par les complications biliaires, vasculaires et digestives précitées), pulmonaire ou iatrogène (cathéters). Il peut s'agir également d'infections virales. La primo-infection à CMV (cytomégalovirus) est souvent peu symptomatique. La primo-infection à EBV (*Epstein Barr Virus*) est très fréquente (> 60 % des cas). Elle apparaît le plus souvent chez l'enfant séronégatif avant la greffe qui reçoit le greffon d'un donneur séropositif, exposant le jeune transplanté à un risque de syndrome lymphoprolifératif (SLP). La fréquence du SLP EBV-induit varie de 4 % à 11 % selon les études (Cacciarelli et coll., 2001). Le risque de SLP, plus important en cas de primo-infection qu'en cas de réactivation, apparaît plus important sous immunosuppression par le tacrolimus que par la ciclosporine. Le pronostic dépend de la date de survenue du SLP par rapport à la greffe, de la précocité du diagnostic et de la clonalité de la prolifération lymphoïde B. L'arrêt ou la réduction importante de l'immunosuppression permet souvent la régression des SLP précoces au stade d'hyperplasie lymphoïde polyclonale. Des résultats encourageants dans les formes plus sévères ont été obtenus avec l'emploi d'anticorps monoclonaux anti-CD20 (Nathanson et coll., 2002 ; Serinet et coll., 2002). La chimiothérapie est indiquée dans les cas de lymphomes non-hodgkiniens et lymphome de Burkitt dont la prévalence globale est de 1,5 % dans l'expérience de l'équipe de l'Hôpital Bicêtre.

Allergie alimentaire

La survenue d'une allergie alimentaire après transplantation hépatique se manifestant par un œdème des lèvres ou un œdème de Quincke est une complication sévère pouvant mettre en jeu le pronostic vital (1 décès et 1 enfant conservant des séquelles neurologiques graves dans la série de l'Hôpital Bicêtre). Cette complication est survenue chez environ 15 à 20 % des jeunes enfants (âgés de moins de 6 ans) traités par le tacrolimus versus 1,5 % chez ceux traités par la ciclosporine (Lykavieris et coll., 2003). Les mécanismes physiopathologiques de tels événements restent indéterminés.

Insuffisance rénale chronique

Sur une série de 125 patients évalués à 10 ans de la TH, près de 40 % présentent une diminution de la clairance plasmatique à l'EDTA dont la valeur est comprise entre 50 et 80 ml/min/1,73 m² et pour 7 % des patients < 50 ml/min/1,73 m². Les raisons en sont multiples, mais dominées par les

perturbations circulatoires péri-opératoires et le traitement au long cours par les anti-calcineurines (ciclosporine ou tacrolimus). Des kystes rénaux souvent multiples et bilatéraux, associés à une diminution de la clairance rénale ont été découverts fortuitement à l'examen tomodensitométrique des reins chez près de 30 % des 108 enfants explorés à 10 ans de la greffe (Franchi-Abella et coll., 2007).

La prévention de l'insuffisance rénale chronique repose avant tout sur la réduction des doses d'anti-calcineurines sous couvert éventuellement de l'adjonction d'un autre immunosuppresseur non néphrotoxique (mycophénolate mofétil) (Evans et coll., 2005).

Survie et qualité de vie post-transplantation

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

Survie des patients

La plupart des équipes rapportent un taux de survie actuarielle de 80 % à 90 % à un an et de 70 à 80 % à 5 et 10 ans. La figure 4 montre la survie actuarielle des 527 enfants transplantés hépatiques et suivis par notre équipe de janvier 1988 à décembre 2007. La majorité des décès est survenue dans les 3 premiers mois après la transplantation. La dysfonction primaire ou secondaire (après thrombose de l'artère hépatique) du greffon et les complications infectieuses représentent les premières causes de décès précoces.

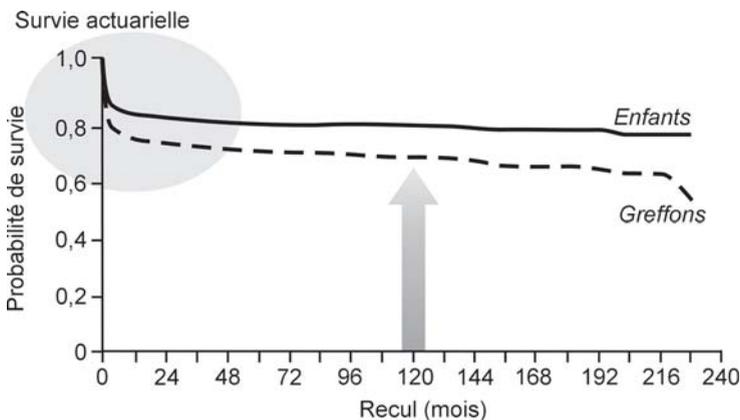


Figure 4 : Survie actuarielle (ou probabilité de survie) après transplantation hépatique chez l'enfant (610 TH réalisées chez 527 enfants de janvier 1988 à décembre 2007 par l'équipe de l'Hôpital Bicêtre)

Survie des greffons

Le taux de survie actuarielle des greffons varie de 60 à 75 % à 1 an et de 50 à 70 % à 10 ans selon les séries (figure 4). Les 3 principales circonstances amenant à une re-transplantation sont : la dysfonction secondaire du greffon après thrombose vasculaire (> 40 % des cas), la dysfonction primaire du greffon, les complications biliaires post-ischémiques, et le rejet chronique du greffon (60 % des causes de perte du greffon au-delà de 10 ans post-TH).

Qualité de vie après transplantation hépatique

La qualité de vie est un élément subjectif qu'il est difficile d'apprécier chez l'enfant. On peut néanmoins tenter d'analyser, par différents indicateurs, si l'objectif d'une amélioration de la qualité de vie et si une insertion socioprofessionnelle satisfaisante sont atteints.

Un excellent rattrapage statural est observé durant les 3 premières années suivant la greffe dans la grande majorité des cas. Des grossesses ont été menées à terme, avec naissance d'enfants normaux après TH dans l'enfance.

Le développement intellectuel des enfants transplantés est normal dans la majorité des cas avec un niveau scolaire en rapport avec l'âge ou juste avec un an de retard chez plus de 60 % d'entre eux (Dommergues et coll., 2008). La qualité de vie après TH chez l'enfant, mesurée par auto-évaluation, a été peu étudiée mais paraît relativement satisfaisante. La plupart des patients vivent, à des degrés variables, des difficultés psycho-sociales en rapport avec la TH (Manificat et coll., 2003). Sur 116 patients (âge moyen de 21 ans) greffés du foie dans l'enfance à l'Hôpital Bicêtre, 81 % ont répondu être satisfaits ou très satisfaits de leur état de santé actuel, et 75 % de leur qualité de vie. Cependant, un grand nombre (53 %) de sujets ont dit être parfois ou souvent anxieux par leur état de santé. En ce qui concerne l'auto-évaluation de ces jeunes sur leur observance médicamenteuse, 55 % ont déclaré prendre leurs médicaments « très sérieusement », 38 % les prendre « juste sérieusement », 7 % « pas très sérieusement » ou « pas du tout » (Dommergues et coll., 2008). La fréquence de la mauvaise observance a été bien soulignée dans la littérature et notamment chez l'adolescent (Stuber et coll., 2008).

En conclusion, l'ensemble de ces résultats indique que la TH est un traitement efficace pour un très grand nombre de maladies létales ou invalidantes du foie de l'enfant donnant un espoir de survie de plus de 70 % à 10 ans. La mise au point de nouveaux protocoles d'immunosuppression devrait permettre de réduire l'incidence du rejet chronique et les effets secondaires à long terme des anticalcineurines, notamment rénaux. Le problème majeur est celui de l'inobservance thérapeutique à l'adolescence responsable de dysfonctions tardives du greffon.

Dominique Debray

*Service d'hépatologie pédiatrique, Pôle adolescent-mère-enfant
AP-HP, Hôpital Bicêtre*

BIBLIOGRAPHIE

BAUSSAN C, CRESTEIL D, GONZALES E, RAYNAUD N, DUMONT M, et coll. Genetic cholestatic liver diseases: the example of progressive familial intrahepatic cholestasis and related disorders. *Acta Gastroenterol Belg* 2004, **67** : 179-183

BUSUTTIL RW, FARMER DG, YERSIZ H, HIATT JR, MCDIARMID SV, et coll. Analysis of long-term outcomes of 3200 liver transplantations over two decades: a single-center experience. *Ann Surg* 2005, **241** : 905-916

CACCIARELLI TV, DVORCHIK I, MAZARIEGOS GV, GERBER D, JAIN AB, et coll. An analysis of pretransplantation variables associated with long-term allograft outcome in pediatric liver transplant recipients receiving primary tacrolimus (FK506) therapy. *Transplantation* 1999, **68** : 650-655

CACCIARELLI TV, REYES J, JAFFE R, MAZARIEGOS GV, JAIN A, FUNG JJ, GREEN M. Primary tacrolimus (FK506) therapy and the long-term risk of post-transplant lymphoproliferative disease in pediatric liver transplant recipients. *Pediatr Transplant* 2001, **5** : 359-364

CARDONA J, HOUSSIN D, GAUTHIER F, DEVICTOR D, LOSAY J, HADCHOUEL M, BERNARD O. Liver transplantation in children with Alagille syndrome--a study of twelve cases. *Transplantation* 1995, **60** : 339-342

CHARDOT C, HERRERA JM, DEBRAY D, BRANCHEREAU S, DE DREUZY O, et coll. Portal vein complications after liver transplantation for biliary atresia. *Liver Transpl Surg* 1997, **3** : 351-358

CHARDOT C, CARTON M, SPIRE-BENDELAC N, LE POMMELET C, GOLMARD JL, AUVERT B. Prognosis of biliary atresia in the era of liver transplantation: French national study from 1986 to 1996. *Hepatology* 1999, **30** : 606-611

DAVIS MK, WEINSTEIN DA. Liver transplantation in children with glycogen storage disease: controversies and evaluation of the risk/benefit of this procedure. *Pediatr Transplant* 2008, **12** : 137-145

DEBRAY D, PARIENTE D, URVOAS E, HADCHOUEL M, BERNARD O. Sclerosing cholangitis in children. *J Pediatr* 1994, **124** : 49-56

DEBRAY D, CULLUFI P, DEVICTOR D, FABRE M, BERNARD O. Liver failure in children with hepatitis A. *Hepatology* 1997, **26** : 1018-1022

DEVICTOR D, DESPLANQUES L, DEBRAY D, OZIER Y, DUBOUSSET AM, et coll. Emergency liver transplantation for fulminant liver failure in infants and children. *Hepatology* 1992, **16** : 1156-1162

DOMMERMUES JP, LETIERCE A, DESCOTS C, DEBRAY D. Suivi médical, vie quotidienne et vécu de jeunes adultes après transplantation hépatique (TH) dans l'enfance. *Arch Pediatr* 2008, **15** : 855-856

DUBERN B, BROUE P, DUBUISSON C, CORMIER-DAIRE V, HABES D, et coll. Orthotopic liver transplantation for mitochondrial respiratory chain disorders: a study of 5 children. *Transplantation* 2001, **71** : 633-637

DURAND P, DEBRAY D, MANDEL R, BAUJARD C, BRANCHEREAU S, et coll. Acute liver failure in infancy: a 14-year experience of a pediatric liver transplantation center. *J Pediatr* 2001, **139** : 871-876

EGAWA H, OIKE F, BUHLER L, SHAPIRO AM, MINAMIGUCHI S, et coll. Impact of recipient age on outcome of ABO-incompatible living-donor liver transplantation. *Transplantation* 2004, **77** : 403-411

EVANS HM, MCKIERNAN PJ, KELLY DA. Mycophenolate mofetil for renal dysfunction after pediatric liver transplantation. *Transplantation* 2005, **79** : 1575-1580

EVANS HM, KELLY DA, MCKIERNAN PJ, HÜBSCHER S. Progressive histological damage in liver allografts following pediatric liver transplantation. *Hepatology* 2006, **43** : 1109-1117

FILIPPONI F, SOUBRANE O, LABROUSSE F, DEVICTOR D, BERNARD O, et coll. Liver transplantation for end-stage liver disease associated with alpha-1-antitrypsin deficiency in children: pretransplant natural history, timing and results of transplantation. *J Hepatol* 1994, **20** : 72-78

FOUQUET V, ALVES A, BRANCHEREAU S, GRABAR S, DEBRAY D, et coll. Long-term outcome of pediatric liver transplantation for biliary atresia: a 10-year follow-up in a single center. *Liver Transpl* 2005, **11** : 152-160

FRANCHI-ABELLA S, MOURIER O, PARIENTE D, FRANK-SOLTYSIAK M, BERNARD O, DEBRAY D. Acquired renal cystic disease after liver transplantation in children. *Transplant Proc* 2007, **39** : 2601-2602

GRAS JM, GERKENS S, BEGUIN C, JANSSEN M, SMETS F, et coll. Steroid-free, tacrolimus-basiliximab immunosuppression in pediatric liver transplantation: clinical and pharmaco-economic study in 50 children. *Liver Transpl* 2008, **14** : 469-477

HOOFNAGLE JH, LOMBARDEO M, ZETTERMAN RK, LAKE J, PORAYKO M, et coll. Donor age and outcome of liver transplantation. *Hepatology* 1996, **24** : 89-96

KELLY D, JARA P, RODECK B, LYKAVIERIS P, BURDELSKI M, et coll. Tacrolimus and steroids versus ciclosporin microemulsion, steroids, and azathioprine in children undergoing liver transplantation: randomised European multicentre trial. *Lancet* 2004, **364** : 1054-1061

LYKAVIERIS P, FRAUGER E, HABES D, BERNARD O, DEBRAY D. Angioedema in pediatric liver transplant recipients under tacrolimus immunosuppression. *Transplantation* 2003, **75** : 152-155

MANIFICAT S, DAZORD A, COCHAT P, MORIN D, PLAINGUET F, DEBRAY D. Quality of life of children and adolescents after kidney or liver transplantation: child, parents and caregiver's point of view. *Pediatr Transplant* 2003, **7** : 228-235

MASUREL-PAULET A, POGGI-BACH J, ROLLAND MO, BERNARD O, GUFFON N, et coll. NTBC treatment in tyrosinaemia type I: long-term outcome in French patients. *J Inherit Metab Dis* 2008, **31** : 81-87

NATHANSON S, DEBRAY D, DELARUE A, DESCHÊNES G. Long-term survival after post-transplant lymphoproliferative disease in children. *Pediatr Nephrol* 2002, **17** : 668-672

SERINET MO, JACQUEMIN E, HABES D, DEBRAY D, FABRE M, BERNARD O. Anti-CD20 monoclonal antibody (Rituximab) treatment for Epstein-Barr virus-associated, B-cell lymphoproliferative disease in pediatric liver transplant recipients. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002, **34** : 389-393

STUBER ML, SHEMESH E, SEACORD D, WASHINGTON J 3rd, HELLEMANN G, MCDIARMID S. Evaluating non-adherence to immunosuppressant medications in pediatric liver transplant recipients. *Pediatr Transplant* 2008, **12** : 284-288

TISSIÈRES P, CHEVRET L, DEBRAY D, DEVICTOR D. Fulminant Wilson's disease in children: appraisal of a critical diagnosis. *Pediatr Crit Care Med* 2003, **4** : 338-343

TROTTER JF, ADAM R, LO CM, KENISON J. Documented deaths of hepatic lobe donors for living donor liver transplantation. *Liver Transpl* 2006, **12** : 1485-1488

YANDZA T, LAMBERT T, ALVAREZ F, GAUTHIER F, JACOLOT D, et coll. Outcome of ABO-incompatible liver transplantation in children with no specific alloantibodies at the time of transplantation. *Transplantation* 1994, **58** : 46-50