

Survie à 5 ans après transplantation abdominale multi-viscérale pour thrombose des axes vasculaires artériels digestifs : à propos d'une observation

5 years Survival after a Multivisceral Transplant following a Total Enterectomy for Mesenteric and Celiac Arteries Thrombosis: A case report

JY Mabrut [1], B Darnis [1], M Boncompain-Gérard [2], C Chambrier [2], S Duperret [3], JC Souquet [4], S Radenne [4], B Bancel [5], J Baulieux [1], S Mezoughi [1], C Ducerf [1]

1. Service de chirurgie digestive et générale et de la transplantation hépatique.

2. Service de nutrition Clinique intensive.

3. Service de réanimation.

4. Service de gastro-entérologie.

5. Service d'anatomopathologie.

Hôpital de la Croix Rousse, 103 grande rue de la Croix Rousse, 69317 Lyon Cedex 04.

Mots clés

- ◆ Transplantation multiviscérale
- ◆ Transplantation intestinale
- ◆ Nutrition parentérale
- ◆ Rejet aigu
- ◆ Entérectomie totale

Résumé

La transplantation abdominale multiviscérale est une intervention rarement pratiquée en France, qui peut être indiquée en cas d'insuffisance intestinale associée à l'insuffisance d'au moins un autre organe abdominal. Cette technique peut permettre, chez des patients sélectionnés, une survie prolongée à long terme et une amélioration fonctionnelle importante. Nous rapportons le premier cas français adulte d'une patiente à plus de cinq ans de survie d'une transplantation multiviscérale abdominale et nous discutons à propos de ce cas les principaux points techniques et les complications pouvant survenir dans les suites post-opératoires.

Keywords

- ◆ Multivisceral transplant
- ◆ Intestinal transplant
- ◆ Parenteral nutrition
- ◆ Acute rejection
- ◆ Total enterectomy

Abstract

A multivisceral abdominal transplantation could be required in case of intestinal insufficiency associated with another abdominal organ insufficiency, especially the liver. This procedure can improve the survival and the quality of life in selected patients. We report the case of an adult patient with a survival exceeding 5 years after multivisceral transplantation. We focused the discussion on the main technical points and the postoperative complications, especially intestinal acute rejection which represents a life-threatening complication.

La transplantation abdominale multi-viscérale comporte la greffe de tout ou partie de l'intestin grêle, du foie et d'autres organes digestifs. Il s'agit d'une véritable transplantation « en grappe » des organes abdominaux vascularisés par les axes vasculaires artériels du tronc cœliaque et de l'artère mésentérique supérieure. Le premier cas chez l'homme a été rapporté par Starzl de l'équipe de Pittsburg en 1989 (1) et des survies prolongées ont par la suite pu être obtenues grâce au développement de protocoles d'immunosuppression plus efficaces à base de tacrolimus (2,3). Le succès de ce type de transplantation est en effet extrêmement corrélé au contrôle du rejet aigu secondaire à la transplantation d'intestin grêle. En France et chez l'adulte, un nombre limité de patients ont pu bénéficier d'un tel type de transplantation et nous rapportons le premier cas à notre connaissance de survie supérieure

à 5 ans en France chez l'adulte après transplantation multiviscérale abdominale.

Observation

Une patiente âgée de 46 ans a été prise en charge en urgence en juillet 2006 pour un syndrome douloureux abdominal aigu en rapport avec une ischémie mésentérique. Dans ses antécédents, on notait un tabagisme, une grossesse extra-utérine et un traitement par contraception orale oestro-progestative. Depuis quatre mois, elle présentait des douleurs abdominales postprandiales associées à un amaigrissement qui a postérieurement évoqué un angor mésentérique. En urgence, compte tenu d'une ischémie diffuse du territoire mésentérique supérieur

Correspondance :

Jean-Yves Mabrut, PU-PH

Université Claude Bernard Lyon I, 43 bd du 11 Novembre 1918, 69100 Villeurbanne

E-mail : jean-yves.mabrut@chu-lyon.fr - Tél : 04 72 07 11 00 - Fax : 04 72 07 29 27

avec nécrose de la totalité de l'intestin grêle et du colon droit, une entérectomie totale, une hémicolectomie droite et une duodénostomie étaient réalisées. Il existait une thrombose complète de l'artère mésentérique supérieure et du tronc cœliaque. La patiente a bénéficié d'un traitement anticoagulant par héparine permettant une reperméabilisation partielle du tronc cœliaque à pu être obtenue. Les suites opératoires, chez cette patiente qui a été mise sous nutrition parentérale totale, ont été marquées par le développement d'une sténose ischémique duodénale au niveau de la duodénostomie et du deuxième duodénum qui ont justifié la réalisation d'une gastrostomie de décharge. La patiente a présenté une nécrose hépatique avec abcès hépatiques multiples traités par antibiothérapie et drainages percutanés radiologiques multiples. Sous nutrition parentérale totale, la patiente a développé une hépatopathie métabolique avec une fibrose F2 à la biopsie et une hyperbilirubinémie à plus de 50 $\mu\text{mol/l}$. La patiente était hospitalisée régulièrement sans possibilité d'alimentation orale, et avait une qualité de vie très dégradée. Elle a bénéficié d'un bilan pré-transplantation qui n'a pas mis en évidence de contre-indication à un projet de transplantation même s'il existait une insuffisance rénale modérée. D'un point de vue étiologique, il a été retrouvé un anticorps anti-phospholipide alors que le reste du bilan de coagu-

lation ne retrouvait pas d'autre anomalie. La patiente présentait finalement une insuffisance intestinale chronique après entérectomie totale, une défaillance duodénale avec sténose duodénale ischémique, une défaillance hépatique avec hépatopathie métabolique et nécrose ischémique, si bien qu'un projet de transplantation abdominale multi-viscérale a été proposé et accepté par la patiente.

La transplantation a eu lieu le 12 septembre 2007. Un prélèvement multi-organes a été réalisé chez un donneur de moins de 45 ans, isogroupe avec prélèvement en monobloc des organes abdominaux depuis l'estomac jusqu'au colon droit emportant le bloc duodéno-pancréatique la rate et le foie (Fig.1). Une reconstruction artérielle a été réalisée à l'aide d'un greffon iliaque interposé entre le tronc cœliaque et l'artère mésentérique supérieure au cours de la préparation du greffon (Fig.2).

L'intervention chez le receveur a consisté en une éviscération abdominale avec conservation de la partie supérieure de l'estomac, hépatectomie avec conservation de la veine cave inférieure (Fig.3). Les ostia du tronc cœliaque et de l'artère mésentérique supérieure ont été liés à leur origine, il existait un aspect artéritique et un épaississement de la paroi artérielle pathologique au niveau de l'artère mésentérique supérieure. La revascularisation du greffon multi-viscéral a été réalisée après anastomose veineuse cavo-sus-hépatique et anastomose artérielle entre l'aorte abdominale sous-rénale de la receveuse et le greffon iliaque interposé du donneur après une ischémie totale (froide et chaude) du greffon de 600 mn (Fig.4). Un rétablissement de la continuité digestive haute était réalisé par anastomose gastro-gastrique associée à une pyloroplastie et à une gastrostomie de décharge. Une jéjunostomie d'alimentation sur la première anse était réalisée pour assurer la mise en charge précoce du greffon intestinal. La fermeture de la paroi abdominale a pu être réalisée sans plastie pariétale chez cette patiente qui a été greffée avec un donneur de morphologie plus petite. Distalement, une caecostomie était réalisée en fosse iliaque droite. La patiente a bénéficié d'une immunosuppression associant bolus de corti-

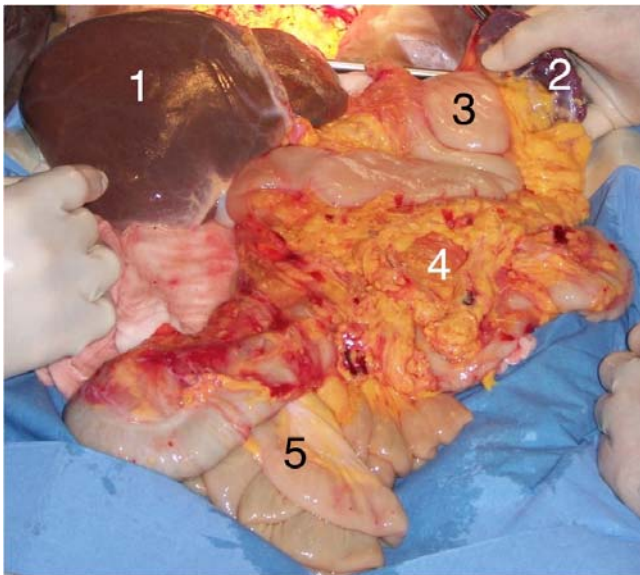


Figure 1. Greffon multiviscéral. 1) Foie, 2) Rate, 3) Estomac, 4) Mésentère, 5) Intestin grêle.

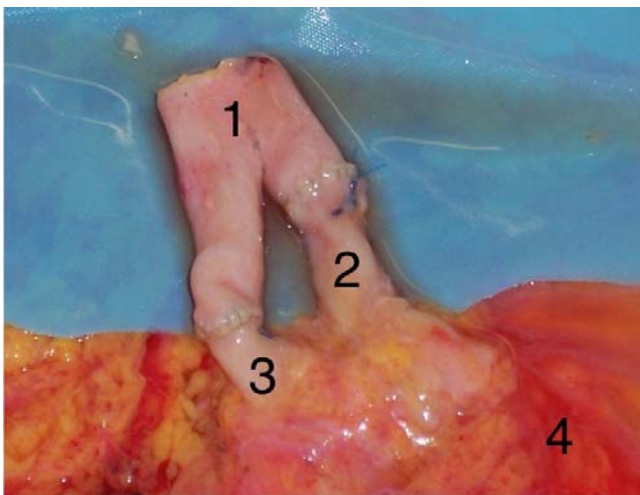


Figure 2. Reconstruction artérielle sur la back-table. 1) Greffon artériel iliaque, 2) Tronc cœliaque, 3) Artère mésentérique supérieure, 4) Mésogastrie.

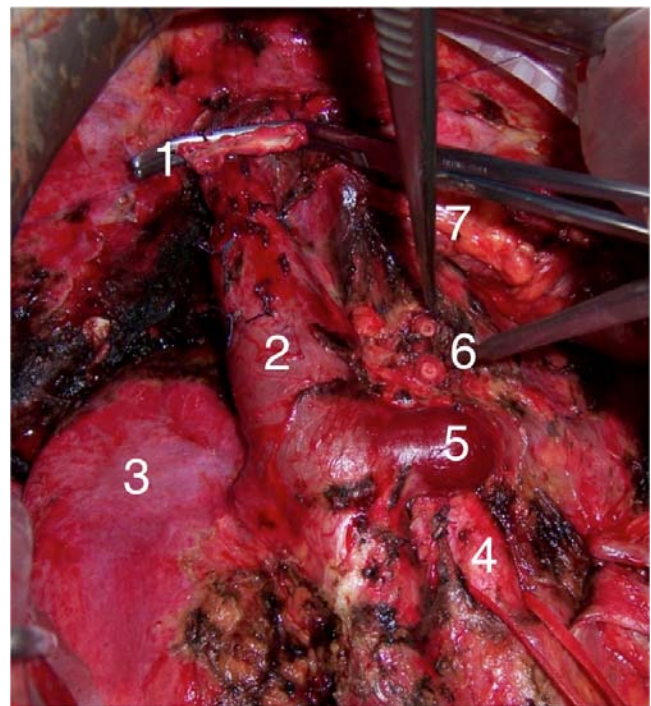


Figure 3. Éviscération abdominale. 1) Clamp sur l'ostium des veines sus-hépatiques, 2) Veine cave inférieure, 3) Rein droit, 4) Aorte lombaire sur lacette, 5) Veine rénale droite, 6) Ostia du tronc cœliaque et de l'artère mésentérique supérieure, 7) Moignon gastrique.

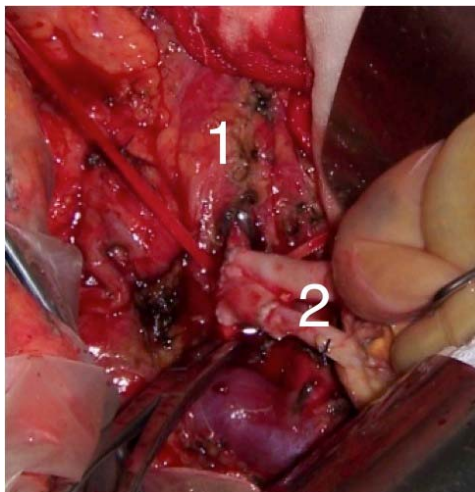


Figure 4a : Anastomose artérielle entre l'aorte sous rénale (1) et le greffon artériel iliaque (2).

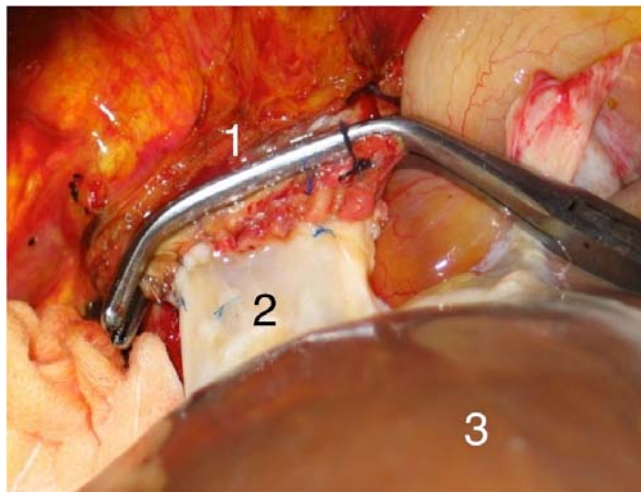


Figure 4b : Anastomose veineuse entre la veine cave-inférieure du receveur (1) et du donneur (2). 3) Greffon hépatique.

Figures 4. Revascularisation du greffon multiviscéral.

Figures 5. Tomodensitométrie avec injection de produit de contraste à J9 post-opératoire.

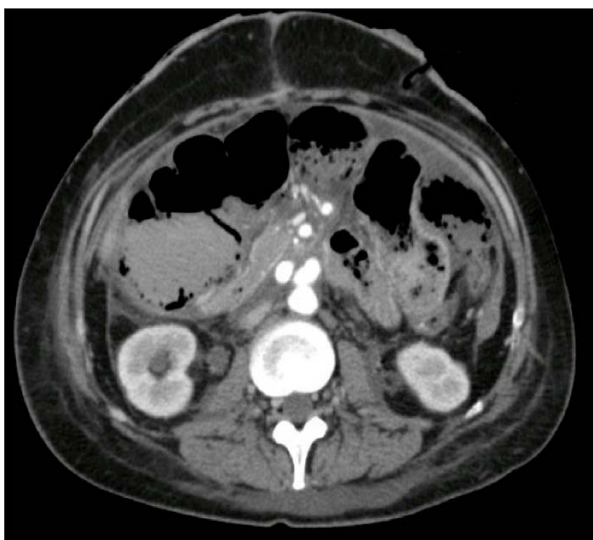


Figure 5a. Pneumatose pariétale diffuse.



Figure 5b. Aéroportie.

coïdes et Tacrolimus après induction par anti CD-25 de type Basiliximab.

Les suites opératoires ont justifié la réalisation d'un décaillotage au premier jour post-opératoire puis ont été simples la première semaine. Malgré une surveillance par endoscopie et biopsie intestinale tous les deux jours, la patiente a présenté au neuvième jour, un rejet cellulaire sévère avec souffrance digestive majeure, pneumatose digestive diffuse et aéroportie (Fig.5). L'évolution après traitement du rejet par Muromonab CD3 a été lentement favorable évitant la réalisation d'une détransplantation mais avec des séquelles digestives puisqu'il persistait une dilatation de la première anse jéjunale qui s'est perforée à la peau à J90 avec une fistule entéro-cutanée qui a justifié une réintervention chirurgicale (Fig.6). Il existait une véritable fusion inflammatoire de l'anse grêle avec la paroi abdominale antérieure (Fig.7) si bien qu'une résection intestinale avec jéjunostomie haute a été réalisée laissant en place 120 cm d'intestin grêle et le *caecum* du donneur. Les autres organes du greffon ont pu être conservés. Au 8ème mois post-opératoire, une courte résection segmentaire de grêle pour une sténose séquellaire de la deuxième anse jéjunale a été réalisée en même temps qu'un rétablissement de la continuité digestive colique par anastomose caeco-colique gauche sous couvert de la jéjunostomie haute qui a pu être fermée définitivement au 16^{ème} mois post-opératoire. Au total, il a pu

être conservé 110 cm d'intestin grêle ainsi que le *caecum* du donneur et l'ensemble du côlon gauche de la receveuse. Après un sevrage initial de la nutrition parentérale, et en raison d'une intolérance digestive avec douleurs abdominales,

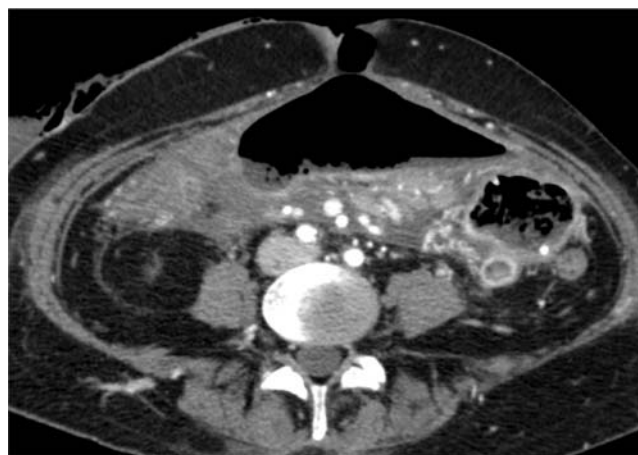


Figure 6. Tomodensitométrie avec injection de produit de contraste à J90 post-opératoire. Perforation de la première anse jéjunale, fistule entéro-cutanée.

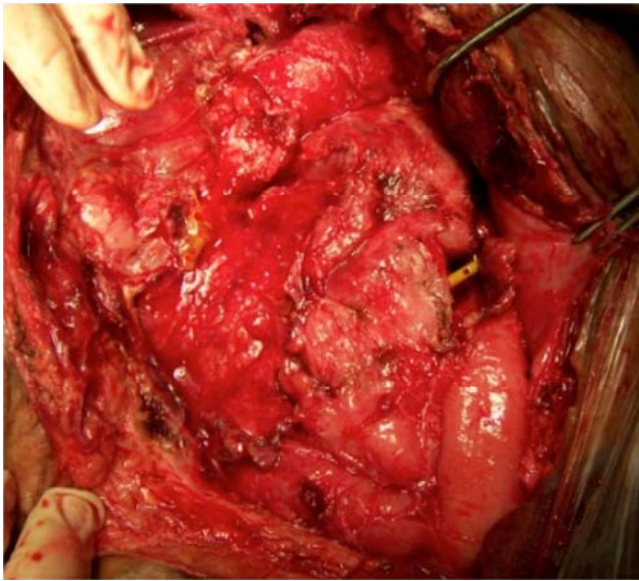


Figure 7. Vue peropératoire après adhésiolyse difficile entre l'intestin grêle et la paroi abdominale antérieure. Grêle très inflammatoire.

un complément de nutrition parentérale a été nécessaire. Actuellement, cinq ans et demi après l'intervention, la patiente est en excellent état général, présente toujours des douleurs abdominales au moment de l'alimentation et a une nutrition parentérale de 1 900 kcal par jour trois fois par semaine. Elle vit à domicile, a repris son poids initial de 52 kg pour 1m59. Elle présente une insuffisance rénale de stade IV avec une clairance de l'Inuline à 25 ml/min/1,73m² SC. Sous monothérapie immunosuppressive par tacrolimus, le dernier bilan endoscopique n'a pas mis en évidence de signe de rejet intestinal.

Discussion

Indications

La transplantation abdominale multi-viscérale est une intervention potentiellement indiquée chez les patients qui présentent une insuffisance intestinale définitive associée à une défaillance fonctionnelle ou anatomique d'autres organes abdominaux (4). Il s'agit d'une intervention codifiée sur le plan technique, qui consiste en la greffe des organes en grappe autour des axes vasculaires du tronc cœliaque et de l'artère mésentérique supérieure. En France, les indications sont extrêmement limitées chez l'adulte dans la mesure où la prise en charge de l'insuffisance intestinale par nutrition parentérale totale est de très grande qualité avec une organisation autour de centres de référence qui ont une grande expertise. Actuellement, la suppléance nutritionnelle artificielle intraveineuse définitive autorise des survies prolongées avec plus de 85 % de survie à cinq ans (5). Cependant, certains patients présentent des complications infectieuses mais surtout thrombotiques des accès veineux profonds ou des complications hépatiques métaboliques secondaires à la nutrition artificielle prolongée qui mettent en jeu leur pronostic vital. D'autres patients présentent une qualité de vie effondrée parfois sans alimentation possible en cas de troubles de la motricité (pseudo-obstruction intestinale chronique), d'excrès digestives majeures imposant la réalisation d'une duodénostomie comme dans notre observation ce qui peut justifier d'évaluer un tel projet de transplantation. Le but est alors de remplacer les organes défaillants sur le plan fonctionnel ou anatomique afin de rendre aux patients une autonomie alimentaire et nutritionnelle la plus complète possible. Une

sélection très importante des patients est justifiée compte tenu des bons résultats de la nutrition parentérale et de la faible expérience de ce type de greffe chez l'adulte en France. L'expérience des centres américains a mis en évidence que les patients non infectés, sans hépatopathie majeure et non hospitalisés au moment de la transplantation, avaient les meilleurs résultats (2). Nous nous étions basés sur ces critères pour sélectionner notre candidate. Seuls des greffons de bonne qualité peuvent être utilisés.

Aspects techniques

La sélection des greffons comporte certaines spécificités. Des greffons de bonne qualité doivent être prélevés. Un âge limité du donneur (45-50 ans), stable d'un point de vue hémodynamique (pour limiter la souffrance intestinale notamment en cas de recours à des drogues vasopressives à des doses importantes) doit être privilégié. Une sélection morphologique du donneur est également des plus importantes notamment chez des receveurs multi opérés au ventre déshabité après excrès digestives multiples qui peuvent laisser un abdomen rétracté ne pouvant admettre qu'un greffon de petite taille. Un appariement anatomique donneur - receveur est donc nécessaire afin d'éviter de réduire le greffon qui exposerait à une transplantation de longueur d'intestin grêle insuffisante n'autorisant pas à terme une autonomie nutritionnelle au patient. Certaines équipes ont proposé la réalisation de plastie pariétale (6) en cas d'inadéquation morphologique voir même l'utilisation de greffons composites de paroi abdominale antérieure issus du même donneur et pédiculisés sur les vaisseaux épigastriques (7). L'éviscération abdominale peut être une phase hémorragique de l'intervention chez ces patients souvent multi-opérés avec des adhérences multiples compliquées d'hypertension portale. Un contrôle artériel premier est à préférer dans cette situation. La revascularisation du greffon de fort volume impose un remplissage vasculaire avant déclampage et un déclampage progressif ou intermittent pour éviter tout collapsus circulatoire.

Afin de limiter ce risque de rejet, plusieurs éléments doivent être discutés quant aux choix des organes à transplanter. La conservation de la rate chez le receveur, et la transplantation éventuelle de la rate à partir du donneur sont des éléments qui peuvent avoir un rôle dans l'apparition du rejet (2,8). Actuellement la tendance serait d'essayer de conserver la rate chez le receveur ce qui n'était pas possible dans notre observation avec une patiente qui présentait une thrombose de la veine splénique et chez laquelle une pancréatectomie était nécessaire compte tenu de la sténose duodénale. Concernant la transplantation associée du colon droit associé, la tendance actuellement serait d'éviter d'ajouter le colon droit lors de la transplantation (9). Toujours est-il qu'il est capital d'avoir un accès endoscopique facile à l'intestin grêle afin de réaliser des biopsies régulières en postopératoire pour dépister un éventuel rejet intestinal. En effet, si rejet il y a, il concernera toujours au moins l'intestin grêle.

Rejet aigu intestinal

La limite actuelle et le risque d'échec de ce type de transplantation sont essentiellement liés à la transplantation d'intestin grêle qui expose à un risque élevé de rejet qui met en jeu le pronostic du greffon et du patient. Une importante immunosuppression initiale associée à un protocole d'induction est nécessaire essentiellement à base d'Alemtuzumab et de thymoglobulines (3). Les modalités idéales restent à préciser avec un équilibre à trouver entre le risque de rejet et le risque infectieux (10). Notre observation illustre tout à fait la problématique du rejet après transplantation d'intestin grêle qui comporte énormément de matériel immunogène avec possiblement une induction insuffisante qui a

conduit à un rejet sévère. Les images impressionnantes de souffrance digestive ont fait évoquer le problème de la dé-transplantation chez cette patiente qui finalement a pu bénéficier avec succès d'un traitement par Muromonab CD3. Notre observation illustre également les séquelles digestives après rejet avec des difficultés majeures lors des réinterventions pour la prise en charge de sténose et de perforation séquelénaire du rejet.

Résultats

À notre connaissance, d'après les données de l'Agence de Biomédecine, depuis 2000, seulement huit transplantations de ce type ont été réalisées en France chez l'adulte et cette observation est la première avec survie au-delà de cinq ans. Dans les centres références aux États-Unis, la survie à cinq ans est actuellement estimée à 50 % (2,11). Les résultats initiaux n'ont pas encore atteint cet objectif en France. Cette différence de résultats peut être expliquée par une orientation plus précoce vers la greffe d'intestin aux États-Unis, pays au sein duquel la prise en charge par nutrition parentérale est moins développée. Actuellement, il existe une balance dans l'indication entre les bons résultats obtenus par la nutrition parentérale, la sélection des patients, et le choix du donneur. En effet, il conviendrait d'obtenir des résultats au moins équivalents aux centres de référence afin d'utiliser au mieux les greffons, notamment les greffons hépatiques puisqu'en transplantation hépatique isolée pour d'autres patients, l'objectif est d'avoir une survie de plus de 60 % à 10 ans. Cependant, notre observation montre la possibilité de survie à long terme et doit donc justifier une discussion de l'indication potentielle de transplantation multi-viscérale chez les patients en insuffisance intestinale chronique. La majorité des patients ne sont pas candidats et ont une qualité de vie et une espérance de vie tout à fait favorables sous nutrition parentérale totale. Par contre, ceux qui présentent des complications vasculaires ou métaboliques hépatiques, ou ceux qui ont une qualité de vie très altérée sont des candidats potentiels.

Conclusion

Cette observation illustre les possibilités de survie au long cours après transplantation abdominale multi-viscérale chez l'adulte. Elle illustre également la nécessité de réaliser cette intervention dans des centres qui ont une expertise en chirurgie digestive de recours en transplantation hépatique, en immunologie, et dans les centres de référence de nutrition clinique artificielle. Cette observation illustre également la limite et les risques liés au rejet secondaire à la transplantation d'intestin grêle. Une sélection rigoureuse des patients, les progrès des protocoles d'immunosuppression sont autant

d'espairs pour améliorer les résultats de ce type de transplantation chez l'adulte.

Références

1. Starzl TE, Rowe MI, Todo S, Jaffe R, Tzakis A, Hoffman AL et al. Transplantation of multiple abdominal viscera. *JAMA* 1989;261:1449-57.
2. Tzakis AG, Kato T, Levi DM, Defaria W, Selvaggi G, Weppler D et al. 100 Multivisceral Transplants at a Single Center. *Ann Surg* 2005;242:480-90.
3. Abu-Elmagd KM, Costa G, Bond GJ, Wu T, Murase N, Zeevi A et al. Evolution of the immunosuppressive strategies for the intestinal and multivisceral recipients with special reference to allograft immunity and achievement of partial tolerance. *Transplant Int* 2009;22:96-109.
4. Beyer-Berjot L, Joly F, Dokmak S, Bretagnol F, Corcos O, Bouhnik Y et al. Intestinal transplantation: indications and prospects. *J Visc Surg* 2012;149:380-4.
5. Pironi L, Joly F, Forbes A, Colomb V, Lyszkowska M, Baxter J et al. Long-term follow-up of patients on home parenteral nutrition in Europe: implications for intestinal transplantation. *Gut* 2011;60:17-25.
6. Zanfi C, Cescon M, Lauro A, Dazzi A, Ercolani G, Grazi GL et al. Incidence and management of abdominal closure-related complications in adult intestinal transplantation. *Transplant* 2008;85:1607-9.
7. Levi DM, Tzakis AG, Kato T, Madariaga J, Mittal NK, Nery J et al. Transplantation of the abdominal wall. *Lancet* 2003;361:2173-6.
8. Kato T, Tzakis AG, Selvaggi G, Gaynor JJ, Takahashi H, Mathew J et al. Transplantation of the Spleen. *Ann Surg* 2007;246:436-46.
9. Kato T, Selvaggi G, Gaynor JJ, Takahashi H, Nishida S, Moon J et al. Inclusion of Donor Colon and Ileocecal Valve in Intestinal Transplantation. *Transplant* 2008;86:293-7.
10. Selvaggi G, Gaynor JJ, Moon J, Kato T, Thompson J, Nishida S et al. Analysis of Acute Cellular Rejection Episodes in Recipients of Primary Intestinal Transplantation: A Single Center, 11-Year Experience. *Am J Transplant* 2007;7:1249-57.
11. Abu-Elmagd KM, Kosmach-Park B, Costa G, Zenati M, Martin L, Koritsky DA et al. Long-term survival, nutritional autonomy, and quality of life after intestinal and multivisceral transplantation. *Ann Surg* 2012;256:494-508.