

1323

ECHOS DE L'ACADÉMIE NATIONALE  
DE MEDECINE

**TRANSPLANTATION EN MASSE DES ORGANES ABDOMINAUX**

par

T. STARZL

(Pittsburgh USA)

**RÉSUMÉ**

Les transplantations multi-organes, comprenant les blocs foie-duodénum-pancréas, foie-estomac-duodénum-pancréas, et foie-intestin sont réalisées avec un succès croissant. Ces techniques et leurs combinaisons variées de transplantation monobloc ne sont pas de pratique courante. Les techniques de prélèvement, de conservation et de soins post-opératoires sont décrites pour la transplantation multi-organes complète ainsi que pour les variantes incomplètes. Le problème particulier à ce type de transplantation est celui de la transplantation intestinale, c'est-à-dire la transplantation d'un organe à composante lymphoréticulaire complexe ce qui peut provoquer un syndrome greffon contre hôte. Par erreur de conception, et un peu par esprit de système, les efforts par le passé étaient dirigés sur la modification et la destruction des systèmes lymphoréticulaires grâce au traitement préalable du donneur ou des organes transplantés, par médicaments, radiation ou autres moyens. Actuellement, l'idée directrice est de garder intacte les systèmes lymphoréticulaires qui deviennent alors le site d'une circulation à double sens après transplantation. Avec la puissante immunodépression que fournit le FK 506, les cellules lymphoréticulaires du donneur peuvent circuler chez le receveur sans créer de syndrome du greffon contre hôte clinique et les cellules de la greffe s'assimilent à celles du receveur (chimérisme local) sans provoquer de rejet. Même si l'on évite le rejet ou le syndrome greffon contre hôte, il existe, à côté de ces entités, des relations métaboliques entre les organes greffés ainsi qu'entre les organes greffés et les viscères du receveur laissés en place, qui peuvent influencer l'avenir soit des organes greffés, soit des organes laissés en place. Parmi les échanges métaboliques les mieux connus actuellement, il y a les facteurs splanchniques hépatotropes endogènes, dont l'insuline est la mieux étudiée. Une meilleure compréhension de ces facteurs, d'origine immunologique ou non immunologique, combinés avec la puissante immunodépression dont nous disposons à présent, doit être une stimulation à la transplantation des organes abdominaux et en particulier, des viscères creux qui, jusqu'à présent, ont fait obstacle aux efforts des chirurgiens et cliniciens s'intéressant à la transplantation d'organes.

**Mots clés :** Transplantation - Immunologie transplantation - Intestins - Intestin grêle - Côlon - Immunodépresseurs.

**SUMMARY**

**Composite organs grafts.** The transplantation of multiple abdominal viscera including liver-duodenum-pancreas, liver-stomach-duodenum-pancreas, and liver-intestine is being performed with increasing frequency and success. These procedures and other variations are derived from a seldom used multi-visceral operation in which all of the foregoing organs are transplanted in bloc. It is described here how the full multivisceral transplantation and its less extensive derivatives are based on the same principles of procurement, preservation, and postoperative management. With all of these multiple organ permutations and with intestinal transplantation alone, management is complicated by inclusion in the grafts of a large lymphoreticular component which is capable of causing graft versus host disease (GVHD). Because of a systematic error in therapeutic philosophy, past efforts have been directed at altering or damaging the lymphoreticular cells by pretreatment or of the donor of the organs with drugs, irradiation or other means. From recent observations, the alternative approach is suggested of keeping these lymphoid depots intact which then become the site of 2 way cell traffic after transplantation. Under powerful immunosuppression such as that provided with FK 506, the donor lymphoreticular cells can circulate in the recipient without causing clinical GVHD, and the lymphoreticular cells in the graft become those of the recipient (local chimerism) without causing rejection. Even with avoidance of rejection and GVHD, metabolic interrelations between the grafted organs, and also between the graft organs and retained recipient viscera can affect the fate of the individual transplanted organs or retained recipient organs. The best delineated of these metabolic influences are mediated by the endogenous splanchnic hepatotropic factors of which insulin has been the most completely studied. An understanding of these various immunologic and non-immunologic factors combined with the more potent immunosuppression which is now available is sure to stimulate efforts at transplantation of abdominal organs and particularly of the hollow viscera which heretofore have resisted such clinical efforts.

**Index terms :** Transplantation - Transplantation immunology - Intestines - Intestine, small - Colon - Immunosuppressive agents.

Il y a vingt-six ans, quand je vins en France pour la première fois pour participer au Congrès d'Hépatologie qui se tenait à Lyon le 3 juin 1965, mon propos était consacré à la transplantation du foie. Je croyais alors être le père d'un nouveau-né ; je me trompais. En réalité, la transplantation avait pris naissance en Europe

au début du XX<sup>e</sup> siècle avec Alexis Carrel [1, 3]. En France, Mathieu Jaboulay [2] avait procédé, en 1906, à la transplantation d'un rein d'un mammifère à un homme. Ces tentatives de xénogreffes se multiplièrent principalement en Allemagne mais également ailleurs, sans succès ; la semence était cependant plantée.

Department of Surgery, 3601 Fifth Avenue, 5C Falk Clinic, PITTSBURGH, PA 15213, USA.

Tirés à part : Dr T. Starzl, à l'adresse ci-dessus.

Extrait du Bull. Acad. Natie Méd., 1991, 175, n° 6, 835-848, séance du 11 juin 1991.

STARZL T. — Transplantation en masse des organes abdominaux. Ann. Gastroentérol. Hépatol., 1992, 28, n° 1, 39-43.

NOTICE: THIS MATERIAL MAY BE PROTECTED BY COPYRIGHT LAW (TITLE 17 U.S. CODE)

Le champ de la transplantation resta stérile jusqu'en 1951. Cette année-là, de remarquables travaux français furent effectués. Durant le premier trimestre 1951, Marceau Servelle [4] et Charles Dubost [5], puis René Küss [6], réalisèrent les premières transplantations rénales à partir d'organes de cadavres. A la fin de 1952, le professeur Jean Hamburger confia à Jean Vaysse, chirurgien vasculaire de l'école de Broussais, et à Louis Michon, urologue de l'hôpital Necker, la tâche de réaliser une transplantation rénale à partir du rein d'un donneur vivant : le rein d'une mère fut ainsi greffé à son fils [7].

La France devint le centre mondial indiscutable de la transplantation. De nombreux visiteurs vinrent dans votre pays, en particulier John Merrill de Boston, pour étudier la nouvelle technique et s'en inspirer avant de la développer aux Etats-Unis. Les contributions ultérieures de Küss et d'Hamburger furent mémorables. Ces pionniers de la transplantation, confrontés aux problèmes alors non résolus de l'immunosuppression, de la conservation du rein et de l'appariement tissulaire, publièrent en anglais, en 1962, des travaux fondamentaux témoignant d'une perception aiguë des vastes problèmes posés par la transplantation [9, 10].

L'immunologie de la transplantation est aussi née en France avec Jean Dausset, Georges Mathé et d'autres scientifiques français.

Les concepts des auteurs français s'imposèrent, du fait de leur logique implacable, à la communauté scientifique malgré les échecs encourus et les critiques exprimées. L'opération de la transplantation rénale devint l'opération de Küss. Hamburger fut le père d'une nouvelle spécialité, la néphrologie ; Dubost fonda la chirurgie vasculaire contemporaine. Vous comprendrez ma modestie quand j'évoque le nom de ces pères fondateurs et ma fierté de les avoir connus personnellement.

### TRANSPLANTATION DU FOIE

Il était naturel que les principes de la transplantation rénale s'étendent à d'autres viscères. Dès 1958, je me consacrais à une série de transplantations hépatiques chez le chien [11]. Cinq ans plus tard, en 1963, je procédais aux premières tentatives de greffes du foie chez l'homme [12]. La transplantation du foie est devenue maintenant une opération courante. Il est inutile de m'y attarder. Cependant, la greffe du foie à son tour a été le point de départ de la transplantation autrement plus difficile de l'intestin et des autres viscères creux. En 1991, ces transplantations en sont à leurs débuts comme la transplantation du rein était à ses débuts quand je vins en France en 1965. A la fin des années 1950, lors de mes travaux initiaux [10] sur la transplantation multiviscérale chez le chien, bien évidemment sans l'emploi d'immunosuppresseurs, cette opération complexe ne parut pas pouvoir être appliquée à l'homme. Elle l'est aujourd'hui.

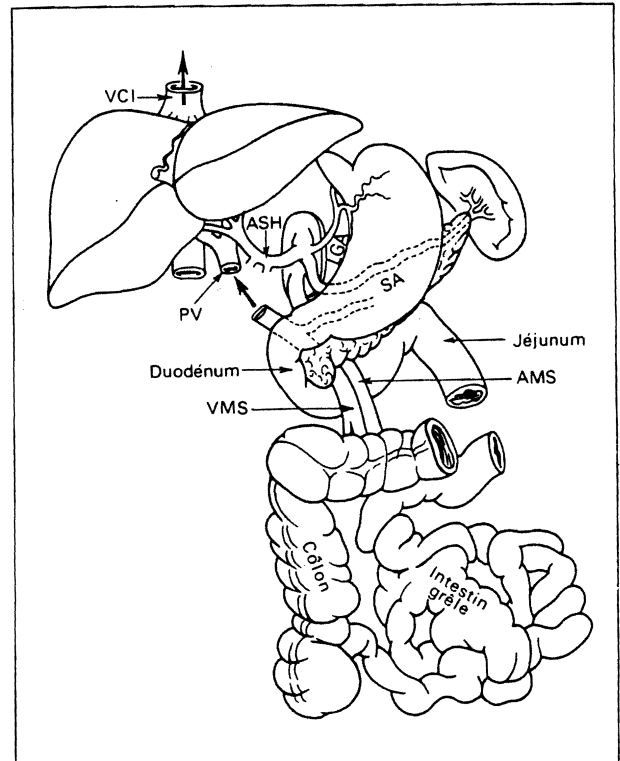


Fig. 1. —, Transplantation multiviscérale abdominale complète : prélevement.

### TRANSPLANTATION MULTIVISCÉRALE

La transplantation multiviscérale abdominale complète [13] consiste en la transplantation de tous les organes abdominaux à l'exclusion de la rate, du côlon gauche et du rectum, c'est-à-dire en la transplantation du foie, du pancréas, de l'estomac, de l'intestin grêle et du côlon droit. La greffe complète peut être considérée comme la greffe d'une grappe d'éléments possédant un double axe vasculaire : le tronc cœliaque d'une part, l'artère mésentérique supérieure d'autre part. Chaque élément peut être retiré ou conservé en fonction du type de transplantation envisagé, les deux axes vasculaires étant respectés afin d'assurer une bonne revascularisation des greffons (fig. 1).

L'importance du groupe viscéral à greffer est définie à la fois par le chirurgien chargé du prélevement et celui chargé de la greffe mais le principe fondamental à respecter est de refroidir les organes à greffer grâce à la perfusion, dans l'axe artériel de solutés adaptés : habituellement, la solution U.W. (Université de Wisconsin). Une canule est placée dans le segment distal de l'aorte abdominale. Dès que le segment proximal de celle-ci est clampé, la perfusion est démarrée, le lit veineux étant décomprimé par une incision veineuse de la veine cave suprahépatique. Si nécessaire, le foie peut être également perfusé par une canule introduite dans une collatérale de la veine porte et poussée délicatement dans celle-ci (fig. 2).

NOTICE: THIS MATERIAL MAY BE PROTECTED BY COPYRIGHT LAW (TITLE 17 U.S. CODE)

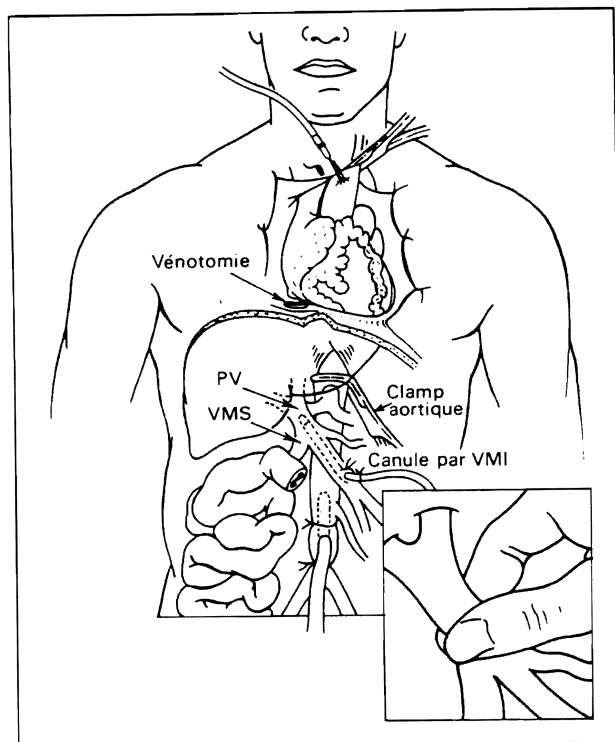


Fig. 2. — Transplantation multiviscérale abdominale complète : perfusion hépatique.

La transplantation abdominale multi-organes complète n'a été effectuée que chez quelques malades. A mon sens, d'autres tentatives de transplantation multi-organes complète chez l'homme mériteraient d'être entreprises. J'en veux pour preuve la survie dans des conditions normales de rats greffés que j'ai traités avec le nouvel agent FK 506.

### TRANSPLANTATION EN GRAPPES (CLUSTER GRAFTS)

La transplantation en grappe d'organes [14] de la partie supérieure de l'abdomen après ablation de l'estomac et de l'intestin est également possible (fig. 3).

Depuis plus d'un an 21 transplantations multi-organes abdominaux ont été effectuées à Pittsburgh. D'autres opérations de ce type ont été certainement pratiquées ailleurs mais n'ont pas été rapportées.

Notre mortalité péri-opératoire (trois premiers mois) est de 24 p. cent. La pancréatite du greffon constitue la première cause de morbidité et de léthalité dans notre série. La survie actuarielle pour une période variant de douze à vingt-neuf mois est de 40 p. cent.

Des faits notés chez deux de nos patients présentent un intérêt majeur et doivent être soulignés.

La première malade présentait un sarcome du duodénum avec métastases hépatiques massives. Les biopsies endoscopiques du duodénum greffé ont

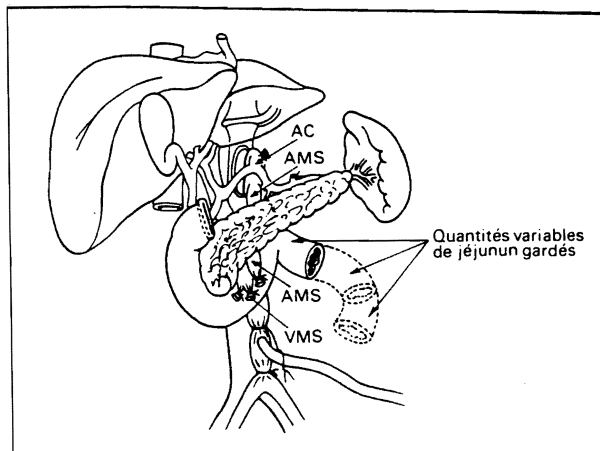


Fig. 3. — Transplantation multi-organes en grappes.

d'abord montré des phénomènes de rejet trois semaines après la transplantation ; deux mois plus tard les biopsies objectivaient le remplacement de la muqueuse duodénale par du tissu de granulation ; deux ans après la transplantation une structure histologique normale a été retrouvée. La patiente est actuellement en bonne santé vingt-six mois après l'opération.

La seconde malade qui présentait un cancer du cœcum et de nombreuses métastases hépatiques eut des suites opératoires compliquées par un dysfonctionnement vaterien de la voie biliaire principale greffée, ce qui nécessita une réintervention pour pratiquer une anastomose bilio-jéjunale à l'aide d'une anse jéjunale montée en Y. Elle décéda de récurrence huit mois et quinze jours après l'opération.

### TRANSPLANTATION DU FOIE ET DE L'INTESTIN

Le foie et l'intestin peuvent être transplantés simultanément en bloc après prélèvement en masse des organes intra-abdominaux, l'intestin grêle et le foie étant isolés après l'ablation des autres organes en conservant les axes vasculaires (fig. 4).

La première transplantation du foie et du grêle en continuité fut effectuée par Grant et Wall de l'Université de London (Ontario, Canada). Deux ans plus tard, les fonctions des organes transplantés demeuraient normales. Nous-mêmes avons procédé à deux opérations de ce type, les deux bénéficiaires étant un enfant et un adulte. Les résultats sont bons à trois, sept mois et quinze jours respectivement.

### TRANSPLANTATION ISOLÉE DE L'INTESTIN

La transplantation isolée de l'intestin peut être effectuée en suivant les mêmes principes après ablation successive de tous les autres organes. Techniquement, il convient de conserver de longs segments de l'artère mésentérique supérieure afin de procéder faci-

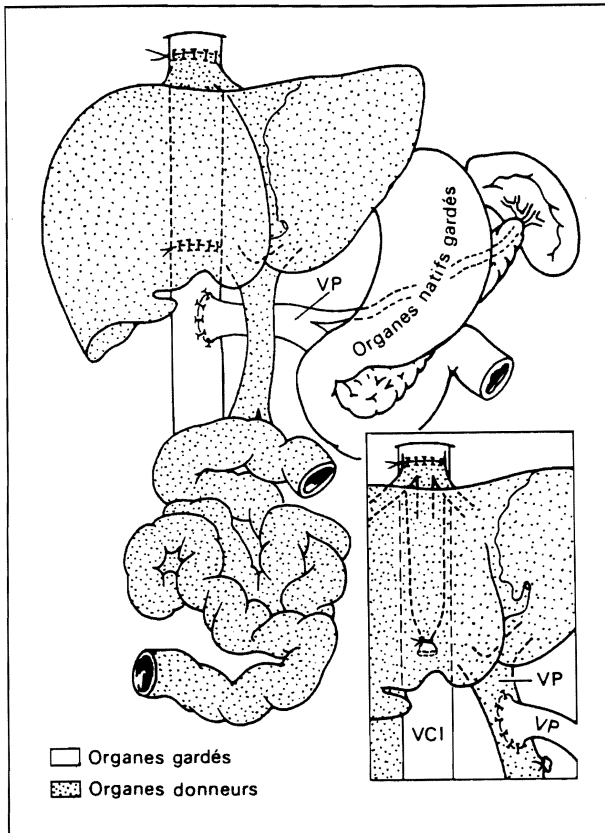


Fig. 4. — Transplantation simultanée du foie et du grêle.

lement à la revascularisation, le rétablissement de la continuité intestinale dépendant de la nature de l'allo-greffe. Si l'intestin grêle n'est qu'une partie de la greffe, il est recommandé d'aboucher les parties supérieures et inférieures de celui-ci à la peau dans le but de les décompresser longtemps. C'est seulement lorsque la greffe est acceptée, que la continuité intestinale est rétablie.

### « CHIMÈRE »

En fait, la composante intestinale constitue le talon d'Achille de toutes les transplantations multiples d'organes abdominaux, l'intestin paraissant plus vulnérable au rejet que le foie et les autres organes abdominaux. Quand un rejet a lieu, la flore bactérienne intestinale risque de franchir la barrière muqueuse intestinale et d'être à l'origine d'une infection générale ou septicémie. En dépit de ces difficultés, le nombre des greffes intestinales segmentaires fonctionnelles croît lentement. Il en est ainsi actuellement à Paris à l'Hôpital des Enfants-Malades. Pour ma part, j'ai déjà rapporté un nombre relativement important de greffes dont quatre comportent une greffe complète de l'intestin grêle. La transplantation du grêle est devenue possible chez l'homme depuis que le nouvel agent immunosuppres-

seur, le FK 506, est employé. Il a donné des résultats supérieurs à ceux de la cyclosporine chez des animaux de laboratoire. Nos quatre opérés, dont la survie varie de deux à huit mois et quinze jours, ont été traités par ce nouveau médicament.

Le FK 506 n'a aucune relation avec la cyclosporine mais, comme cette dernière, il inhibe l'activation des lymphocytes T « helper » et empêche la production et la sécrétion de certaines cytokines dont l'interleukine 2. En expérimentation animale (rats, cochons, chiens), le FK 506 permet d'obtenir d'excellents résultats. Ces animaux sont en parfait état, que la transplantation pratiquée chez eux ait été limitée à la transplantation de l'intestin ou ait concerné des transplantations multi-organes. De plus, le FK 506 semble capable de prévenir aussi bien la réaction de rejet que la réaction du greffon contre l'hôte. Chez le rat, une observation essentielle a été faite grâce à l'utilisation des techniques de détection des phénotypes cellulaires par anticorps monoclonaux. En effet, deux semaines après la greffe, on note le remplacement des cellules lymphoréticulaires de l'intestin du donneur, par des cellules dendritiques et lymphoïdes du receveur [15, 16]. L'épithélium original du donneur, certes, persiste mais il repose sur un lit lymphoréticulaire du receveur développé dans la lamina propria et ailleurs. Ce phénomène est constaté également au niveau des plaques de Peyer et des ganglions lymphatiques mésentériques. Nous avons créé systématiquement et d'une manière fortuite, grâce au FK 506, un greffon chimérique sans altérer en aucune façon le tissu épithélial du donneur et en éliminant la réaction du greffon contre l'hôte.

Ces observations nous ont conduits à changer notre stratégie thérapeutique vis-à-vis de la réaction du greffon contre l'hôte. Dans nos premiers cas de greffes multiviscérales, où nous avons employé la cyclosporine comme immunosuppresseur, nous avons eu également recours à l'OKT3 ou à l'irradiation de l'intestin greffé afin d'éliminer la population lymphoïde du greffon. Depuis nos observations expérimentales chez le rat, nous avons employé le FK 506 lors des quatre dernières greffes (greffes intestinales isolées ou greffes foie-intestin). Chez ces quatre patients, des cellules lymphoïdes du donneur ont été retrouvées en circulation au cours du premier mois de la greffe sans qu'elles suscitent de réaction du donneur vis-à-vis du receveur. Ces cellules disparaissent quelques jours à quelques semaines plus tard. Dans ces observations, la distinction entre cellules du donneur et cellules du receveur dans le sang est effectuée grâce à un immunomarquage par anticorps monoclonaux spécifiques des différents antigènes HLA de Dausset. On a démontré ainsi que la population lymphoréticulaire de la lamina propria de l'intestin du donneur est remplacée par les cellules du receveur. Par conséquent, le rapide développement de cette greffe intestinale chimérique est un événement essentiel chez l'homme aussi bien que chez les rats. Ce phénomène semble lié au pouvoir immunosuppresseur du FK 506.

NOTICE: THIS MATERIAL MAY BE PROTECTED BY COPYRIGHT LAW (TITLE 17 U.S. CODE)

## FACTEURS HÉPATOTROPHIQUES

Avant de conclure, je voudrais souligner l'importance des facteurs non immunologiques dans le succès ou l'échec des greffes d'organes abdominaux. Normalement, le sang veineux afférent de tous les organes abdominaux contribue à l'irrigation hépatique et apporte au foie les nutriments intestinaux en particulier les substances hépatotropiques nécessaires au maintien de la structure des fonctions et des capacités de régénération des hépatocytes. Ces facteurs sont multiples, l'insuline endogène en est cependant le plus important. Quand des greffes multiviscérales partielles sont réalisées : greffe foie-intestin par exemple, il est préférable de dériver le sang provenant de l'estomac, du duodénum et du pancréas laissés en place chez le receveur vers la circulation portale du greffon plutôt que d'établir un shunt porto-cave de décompression. Ne pas respecter ce concept peut conduire à une altération du parenchyme hépatique ; nous avons pu le constater chez un de nos malades chez qui nous avons eu recours à l'anastomose porto-cave. Il en résulte, au niveau du foie greffé, des altérations comparables à celles observées après constitution d'une fistule d'Eck.

## CONCLUSION

Pour me résumer, ma présence devant vous aujourd'hui a pour but de rendre hommage aux pionniers français de la greffe d'organes, la plupart encore de ce monde. Je les ai connus il y a déjà quarante ans quand, jeune homme, je suis venu visiter le pays où est née la transplantation. Jouant devant un théâtre presque vide, faisant front à la critique et à l'adversité, ces hommes ont été à l'origine d'une véritable saga en réalisant en premier la greffe rénale, greffe qui s'est étendue progressivement à tous les organes à l'exception de l'intestin. Maintenant, il est certain que l'intestin peut aussi être greffé grâce à l'utilisation du puissant agent immunosuppresseur qu'est le FK 506. Les problèmes concernant cette greffe semblent bien différents de ceux qu'on supposait ; je pense en particulier au repeuplement du stroma lymphoréticulaire du greffon par les cellules du greffé. Ce phénomène concerne probablement les autres greffes mais n'a pas encore été démontré.

Pour conclure, c'est un véritable plaisir pour moi de voir que nombre de mes amis qui ont débuté le « long voyage » de la greffe sont ici présents et peuvent constater que la voie qu'ils ont ouverte continue à progresser.

## RÉFÉRENCES

1. Carrel A. — La technique opératoire des anastomoses vasculaires et de la transplantation des viscères. *Lyon Méd.*, 1902, 98, 859.
2. Jaboulay M. — Greffe du rein au pli du coude. *Lyon Méd.*, 1906, 107, 573.
3. Carrel A. — Transplantation en masse des reins. *J. Exp. Méd.*, 1908, 10, 98.
4. Servelle M., Soulié P., Rougeuille J. — Greffe d'un rein de supplicié à une malade avec rein unique congénital atteinte de néphrite chronique hypertensive azotémique. *Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1951, 67, 99-104.
5. Dubost C., Oeconomos N., Vaysse J., Hamburger J., Milliez P., Lebrigand J. — Note préliminaire sur l'étude des fonctions rénales de reins greffés chez l'homme. *Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1951, 67, 105-106.
6. Küss R., Teinturier J., Milliez P. — Quelques essais de greffe du rein chez l'homme. *Mém. Acad. Chir.*, 1951, 77, 755-764.
7. Dubost C., Oeconomos N., Nenna A., Milliez P. — Résultat d'une tentative de greffe rénale. *Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1951, 67, 1372-1382.
8. Michon L., Hamburger J., Oeconomos N., Delinotte P., Richet G., Vaysse J., Antoine B. — Une tentative de transplantation rénale chez l'homme. Aspects médicaux et biologiques. *Presse Méd.*, 153, 61, 1419.
9. Küss R., Legrain M., Mathé G., Nedey N., Camey R. — Homology human transplantation. Expérience with six patients. *Postgrad Med. J.*, 1962, 38, 528-531.
10. Hamburger J., Vaysse J., Crosnier J., Auvert J., Lalanne C.M., Hopper J. — Renal homotransplantation in man after radiation of the recipient. *Am. J. Med.*, 1962, 32, 854-871.
11. Starzl T.E., Kaupp H.A. Jr., Brock D.R., Lazarus R.E., Johnson R.V. — Reconstructive problems in canine liver homotransplantation with special reference to the postoperative role of hepatic venous flow. *Surg. Gynecol. Obstet.*, 1960, 111, 733-743.
12. Starzl T.E., Marchioro T.L., Von Kaula K.N., Hermann G., Brittain R.S., Waddell W.R. — Homotransplantation of the liver in humans. *Surg. Gynecol. Obstet.*, 1963, 117, 659-676.
13. Starzl T.E., Rowe M., Todo S., Jaffe R., Tzakis A., Hoffmann A., Esquivel C., Porter K., Venkataraman R., Makowka L., Duquesnoy R. — Transplantation of multiple abdominal viscera. *JAMA*, 1989, 261, 1449-1457.
14. Starzl T.E., Todo S., Tzakis A., Podesta L., Mieleles L., Demetris A., Teperman L., Selby R., Stevenson W., Stieber A., Gordon R., Iwatsuki S. — Abdominal organ cluster transplantation for the treatment of upper abdominal malignancies. *Ann. Surg.*, 1989, 210, 374-386.
15. Iwaki Y., Starzl T.E., Yagihashi A., Taniwaki S., Abu-Elmagd K., Tzakis A., Fung J., Todo S. — Replacement of donor lymphoid tissue in human small bowel transplants under FK 506 immunosuppression. *Lancet*, 1991, 337, 818-819.
16. Hoffman A.L., Makowka L., Banner B., Cai X., Cramer D.V., Pascualone A., Toso S., Starzl T.E. — The use of FK 506 for small intestine allotransplantation : inhibition of acute rejection and prevention of fatal graft-versus-host disease. *Transplantation*, 1990, 49, 483-490.