

La transplantation intestinale

Olivier Goulet
Dominique Jan
Nicole Brousse
Danielle Canioni
Sabine Sarnacki
Claude Ricour
Yann Révillon

L'intestin est un organe complexe dont la transplantation a connu un développement moins important que celle d'autres organes. La qualité de la nutrition parentérale – thérapeutique de l'insuffisance intestinale – rend compte de cette situation. Les résultats actuels de la transplantation intestinale, nettement améliorés depuis l'utilisation du FK-506, justifient d'envisager plus largement cette thérapeutique. L'analyse de la survie actuarielle des greffons après transplantation intestinale, d'après les données du registre international, doit tenir compte des différences dans les protocoles thérapeutiques utilisés par les équipes. Elle atteint 60 % à quatre ans chez l'enfant, dans l'équipe qui en a la plus grande expérience. La transplantation intestinale ne peut être envisagée qu'en cas de complications vasculaires, métaboliques ou hépatiques limitant la poursuite de la nutrition parentérale. La transplantation combinée du foie et de l'intestin grêle est indiquée en cas d'hépatopathie mettant en jeu le pronostic vital.

ADRESSES

O. Goulet: *professeur des universités, praticien hospitalier*. Service de gastroentérologie pédiatrique. D. Jan: *professeur des universités, praticien hospitalier*, service de chirurgie viscérale. N. Brousse: *professeur des universités, praticien hospitalier*. D. Canioni: *maître de conférences des universités, praticien hospitalier*. Service d'anatomie pathologique. S. Sarnacki: *assistante*. Service de chirurgie viscérale. C. Ricour: *professeur des universités, praticien hospitalier*, service de gastroentérologie pédiatrique. Y. Révillon: *professeur des universités, praticien hospitalier*. Service de chirurgie viscérale, hôpital Necker-Enfants Malades, 149, rue de Sèvres, 75743 Paris Cedex 15, France.

La transplantation intestinale a connu un développement différent de celui des autres transplantations d'organes [1, 2]. Cette situation est liée aux caractéristiques immunologiques et bactériologiques de l'intestin grêle et à la qualité des résultats cliniques obtenus grâce à la thérapeutique de substitution que constitue la nutrition parentérale dans les situations d'« insuffisance intestinale ».

L'intestin grêle est un organe complexe possédant de multiples fonctions: sécrétion, digestion-absorption, motricité. En outre, il présente certaines spécificités: la présence d'une flore bactérienne intraluminaire abondante, source possible de complications infectieuses par translocation

bactérienne, une grande richesse en cellules immuno-compétentes situées au niveau de la *lamina propria*, ainsi que des plaques de Peyer et des ganglions mésentériques. Ces propriétés font de l'intestin grêle un véritable organe lymphoïde susceptible de déterminer à la fois une réaction du greffon contre l'hôte (*graft versus host*, GvH) et d'être, plus que tout autre organe, la cible d'une réaction de rejet.

La nutrition parentérale, développée depuis 25 ans, a permis la prise en charge de nombreux patients présentant des affections digestives graves [3]. La qualité de la nutrition parentérale, même lorsqu'elle est prolongée, ne justifie pas d'envisager la transplantation intestinale de façon

RÉFÉRENCES

1. Révillon Y, Jan D, Sarnacki S, Goulet O, Brousse N, Ricour C. Intestinal transplantation in the child: experimental and clinical studies. *J Pediatr Surg* 1993; 28: 292-8.
2. Schraut W. Current status of small bowel transplantation. *Gastroenterology* 1988; 94: 525-35.
3. Ricour C, Gorski AM, Goulet O, et al. Home parenteral nutrition in children: 8 years of experience with 112 patients. *Clin Nutr* 1990; 9: 65-71.
4. Lillehei RC, Goott B, Miller FA. The physiological response of the small bowel of the dog to ischemia including prolonged in vitro preservation of the bowel with successful replacement and survival. *Ann Surg* 1959; 150: 543-60.
5. Fortner JG, Sichuk G, Litwin SD, Beattie EK. Immunological response to an intestinal allograft with HLA identical donor-recipient. *Transplantation* 1972; 14: 531-5.
6. Ricour C, Révillon Y, Arnaud-Battandier D, et al. Successful small bowel allografts in piglets using cyclosporine. *Transplant Proc* 1983; 15: 3109-26.
7. Deltz E, Ulrichs K, Schack T, et al. Graft-versus-host reaction in small bowel transplantation and possibilities or its circumvention. *Am J Surg* 1986; 151: 379-86.
8. Schroeder P, Goulet O, Lear P. Small bowel transplantation: European experience. *Lancet* 1990; 336: 110-1.
9. Goulet O, Révillon Y, Brousse N, et al. Successful small bowel transplantation in an infant. *Transplantation* 1992; 53: 940-3.
10. Grant D, Wall W, Mimerault R. Successful small bowel-liver transplantation. *Lancet* 1990; 335: 181-4.
11. Todo S, Tsakis A, Abu-Elurggd K, et al. Cadaveric small bowel and small bowel-liver transplantation in humans. *Transplantation* 1992; 53: 369-76.
12. Grant D. Current results of intestinal transplantation registry. *Lancet* 1996; 347: 1801-3.

prioritaire. De plus, il est souvent difficile d'affirmer le caractère définitif de la dépendance vis-à-vis d'une nutrition parentérale.

Ces deux facteurs n'ont cependant pas empêché le développement de cette transplantation qui s'est nettement accéléré durant ces cinq dernières années. L'analyse de la situation actuelle nécessite un bref rappel chronologique des principales phases de la transplantation intestinale.

Historique de la transplantation intestinale

Les premières transplantations de l'intestin grêle ont été réalisées, chez l'animal, au début du siècle par Alexis Carrel. Il précisait dès cette époque que l'application clinique d'une telle transplantation dépendrait de la possibilité de contrôler les phénomènes de rejet. En 1959, les travaux de Lillehei et al. [4] chez le chien ont permis de montrer la survie et la fonction de l'intestin grêle autotransplanté après quatre heures de conservation hypothermique. Dans les années 1960, les cliniciens, confrontés au problème de la prise en charge thérapeutique après résection étendue de l'intestin grêle, entreprirent les premières transplantations intestinales et percurent les limites de cette thérapeutique. Sept transplantations ont alors été réalisées en utilisant un traitement immunosuppresseur associant corticoïdes, sérum antilymphocytaire et azathioprine [2]. Les suites ont été dominées par des complications liées au rejet et à l'infection. La survie la plus longue a été de 76 jours chez une femme qui avait reçu un greffon HLA identique [5]. Durant la décennie suivante, l'intérêt porté à cette transplantation a transitoirement diminué, faisant place au développement de la nutrition parentérale. L'apparition de la cyclosporine A, au début des années 1980, a constitué un progrès décisif pour les transplantations hépatique et cardiaque. L'allotransplantation intestinale expérimentale a permis de montrer l'efficacité de la cyclosporine, administrée par voie intramusculaire chez le chien et intraveineuse chez le porcelet, dans la prévention du rejet et/ou le contrôle de la GvH [2, 6, 7].

Les résultats expérimentaux et la perception des limites de la nutrition parentérale prolongée ont conduit à aborder une nouvelle phase clinique. Cependant, les premiers résultats en transplantation isolée de l'intestin grêle sous ciclosporine ont été décevants ne permettant qu'à un seul adulte et un seul enfant d'être durablement autonomes grâce à leur greffon intestinal [8, 9].

Deux événements importants sont survenus depuis 1990. Le premier est dû à D. Grant et al. qui transplantèrent simultanément et en « monobloc » le foie et le grêle chez une femme de 41 ans ayant subi une résection étendue de l'intestin grêle en raison d'une thrombose mésentérique liée à un déficit en antithrombine III [10]. Cette patiente, traitée par corticoïdes et ciclosporine, a survécu plusieurs années. La réalisation de transplantations combinées du foie et de l'intestin grêle est devenue, depuis, l'unique thérapeutique chez les patients, en particulier à l'âge pédiatrique, ayant développé une cirrhose terminale alors même qu'ils restent dépendants d'une nutrition parentérale.

En outre, l'utilisation, dès 1990 par l'équipe de T. Starzl à Pittsburgh (MA, USA), d'un nouvel immunosuppresseur de la famille des macrolides, le tacrolimus ou FK506, a permis une survie prolongée après transplantation isolée de l'intestin grêle [11].

Résultats cliniques actuels

Le registre international de la transplantation intestinale permet d'analyser les résultats cliniques [12]. Depuis 1985, plus de 180 transplantations intestinales ont été réalisées dans le monde, essentiellement aux États-Unis, en France et au Canada. Environ les deux tiers des receveurs avaient moins de 20 ans (moins de 5 ans, 46 % et 5-20 ans, 18 %). Il s'agit de transplantations isolées de l'intestin grêle (TIG) avec ou sans le côlon (38 %), de transplantations combinées foie-grêle (TFG) (46 %) ou de transplantations multiviscérales (TMV) (16 %) incluant l'estomac, le pancréas, le foie et l'intestin grêle. Les principales indications sont un syndrome d'intestin grêle court

RÉFÉRENCES

13. Abu-Elmagd K, Todo S, Tzakis A, *et al.* Three years clinical experience with intestinal transplantation. *J Am Coll Surg* 1994; 179 : 385-400.
14. Furukawa H, Abu-Elmagd K, Reyes J, Starzl T, Todo S. Intestinal transplantation in 30 adults. *Transpl Proc* 1997 (sous presse).
15. Langnas AN, Shaw BW, Antonson DL, *et al.* Preliminary experience with intestinal transplantation in infants and children. *Pediatrics* 1996; 97; 443-8.
16. Morris J, Johnson D, Rimmer J, *et al.* Identical twin small bowel transplant after resection of abdominal desmoid tumor. *Transplant Proc* 1997 (sous presse).
17. Grant D, Hurlbut D, Zhong R, *et al.* Intestinal permeability and bacterial translocation following small bowel transplantation in the rat. *Transplantation* 1991; 52: 221-4.
18. Ettinger SL, McLoughlin MG, Scudamore CH, Miller RR, Keown PA. Effect of recovery from ischaemic injury on Class I and Class II MHC antigen expression. *Transplantation* 1990; 49: 641-4.
19. Katz SM, Sun S, Schechner RS, Tellis VA, Alt ER, Greenstein SM. Improved small intestinal preservation after lazaroid U74389G treatment and cold storage in university of Wisconsin solution. *Transplantation* 1995; 59: 694-8.
20. Asfar S, Zhong R, Grant DR. Small Bowel Transplantation. *Surg Clin North Am* 1994; 74: 1197-210.
21. Sindhi R, Fox IJ, Heffron T, Shaw BW Jr, Langnas AN. Procurement and preparation of human isolated small intestinal grafts for transplantation. *Transplantation* 1995; 60: 771-3.
22. Stangl MJ, Lee KW, Moynihan HL, Shraut WH. Graft pretreatment with monoclonal antibodies prior to small bowel transplantation. *Transplant Proc* 1990; 22: 2483-4.
23. Wang M, Qu W, Stepkowski SM, Chou TC, Kahan BD. Beneficial effect of graft perfusion with anti-T cell receptor monoclonal antibodies on survival of small bowel allografts in rat recipients treated with brequinar alone or in combination with cyclosporine and sirolimus. *Transplantation* 1996; 61: 458-64.

Tableau I				
SURVIE DES GREFFONS ET DES PATIENTS À UN ET TROIS ANS APRÈS TRANSPLANTATION, D'APRÈS LES DONNÉES DU REGISTRE INTERNATIONAL POUR LA PÉRIODE 1985-1995 [12]				
Type de transplantation	Traitement immuno-suppresseur	Nombre	Survie (%) greffons/patients à 1 an	Survie (%) greffons/patients à 3 ans
Grêle	Tacrolimus	49	60/83	30/47
Grêle	Ciclosporine	20	17/57	11/50
Foie + grêle	Tacrolimus	65	60/66	40/40
Foie + grêle	Ciclosporine	18	44/44	28/28
Multiviscérale	Tacrolimus	17	59/59	43/43
Multiviscérale	Ciclosporine	11	41/41	41/41

(64 %), une diarrhée grave rebelle (13 %), une tumeur abdominale (13 %), un syndrome de pseudo-obstruction intestinale chronique (8 %). Globalement, 51 % des patients survivent deux ans après la transplantation. Les décès sont principalement liés à des infections (42 %), des défaillances multiviscérales (30 %) ou des lymphomes (11 %). Parmi les survivants, 80 % des patients ont un greffon intestinal fonctionnel et sont sevrés de toute nutrition parentérale. La survie des patients et des greffons dépend du type de traitement immunosuppresseur, ciclosporine ou FK506 (Tableau I). Pour les transplantations isolées de l'intestin grêle, la survie de 68 greffons, 49 sous FK506 et 20 sous ciclosporine, est à 1 an respectivement de 60 % et 17 % ($p < 0,001$). Ces résultats doivent être interprétés avec prudence car ils concernent les 10 premières années de la transplantation intestinale à travers l'expérience d'un grand nombre de centres, sous des protocoles d'immunosuppression très différents, et hors de toute étude contrôlée avec échantillonnage aléatoire (*randomisée*). Les résultats des principaux centres reflètent mieux la situation actuelle. Dans la série rapportée par l'équipe de Pittsburgh, la survie actuarielle des patients à 18 mois est de 62 % pour les transplantations foie-grêle, 64 % pour les transplantations de l'intestin grêle et 86 % pour les transplantations multiviscérales [13]. Leurs plus récents résultats concernent 37 enfants transplantés, 27 associant foie et intestin grêle et 10 de l'intestin grêle seul, et font état respectivement de 40 % et

60 % de survies des patients à quatre ans [14]. Vingt-six transplantations, 17 associant foie et intestin grêle et 9 de l'intestin grêle seul, ont été réalisées chez l'enfant par l'équipe d'Omaha avec des survies respectives de patients à un an de 73 % et 100 % [15]. Seules quatre transplantations intestinales intrafamiliales ont été réalisées durant cette période. Ce très petit nombre contraste avec la relative simplicité de ce type de transplantation et s'explique probablement par les très médiocres résultats observés à la phase initiale sous ciclosporine. La survie après transplantation intrafamiliale est difficile à comparer à celle suivant les transplantations avec des intestins de cadavre. Un certain nombre de données importantes peuvent être dégagées des premières transplantations de l'intestin grêle réalisées durant ces dix dernières années initialement sous ciclosporine puis actuellement sous FK 506.

Modalités de la transplantation intestinale

Phase prétransplantation

• **Prélèvement et conservation de l'intestin**
La plupart des greffons intestinaux sont prélevés chez des sujets adultes ou enfants en état de mort cérébrale. L'identité dans le groupe ABO est nécessaire. Il n'est guère possible d'exiger une compatibilité dans les groupes HLA pour des raisons essentiellement logistiques liées à la tolérance des greffons à l'ischémie. Cependant, la plus longue survie

RÉFÉRENCES

24. Price BA, Cumberland NS, Ingham Clark CL, *et al.* Evidence that orthotopic transposition following rat heterotopic small bowel transplantation corrects overgrowth of potentially pathogenic bacteria. *Transplantation* 1996; 61 : 649-51.

25. Gianotti L, Bergamo C, Braga M, *et al.* *In vivo* evaluation of timing, degree, and distribution of bacterial translocation following experimental small bowel transplantation. *Transplantation* 1995; 60 : 891-6.

26. Todo S, Tzakis A, Reyes J, *et al.* Small intestinal transplantation in humans with or without colon. *Transplantation* 1993; 57 : 840-8.

27. The US multicenter FK 506 liver study group. A comparison of tacrolimus (FK 506) and cyclosporine for immunosuppression in liver transplantation. *N Engl J Med* 1994; 331 : 1110-5.

28. Iwaki Y, Starzl TE, Yagihashi A, *et al.* Replacement of donor lymphoid tissue in small bowel transplantation. *Lancet* 1991; 337 : 818-9.

29. Todo S, Tzakis AG, Abu-Elmagd K, *et al.* Intestinal transplantation in composite visceral grafts or alone. *Ann Surg* 1992; 216 : 223-34.

30. Brousse N, Sarnacki S, Canioni D, Cerf-Bensussan N. Immunology of intestinal transplantation in humans and animals. In: MacDonald TT, ed. *Immunology of gastrointestinal disease*. Londres: Kluwer, 1992 : 87-103.

31. Schade RR, Soldevilla-Pico C, Tabasco-Mingvillan J, *et al.* Endoscopy is essential for early detection of rejection in small bowel transplant recipients. *Transplant Proc* 1994; 26 : 1414-5.

32. Goulet O, Brousse N, Révillon Y, Ricour C. Pathology of human intestinal transplantation. In: R Grant, RFM Wood, eds. *Small bowel transplantation*. Londres: Edouard Arnold, 1993 : 112-20.

33. Lee RG, Nakamura K, Tsamandas AC, *et al.* Pathology of human intestinal transplantation. *Gastroenterology* 1996; 110 : 1820-34.

34. Watson CJEE, Wraight EP, Neale G, *et al.* Radioisotope studies in intestinal transplantation. *Transplantation* 1996; 61 : 155-7.

35. Lee KKW, Heeckt PF, Halfter WM, Schraut WH, Bauer AJ. Functional impairment of enteric smooth muscle and nerves caused by chronic intestinal allograft rejection regresses after FK 506 rescue. *Transplantation* 1995; 59 : 159-64.

avant l'avènement de la ciclosporine a été observée au décours d'une transplantation intrafamiliale [5]. Depuis, plusieurs transplantations intrafamiliales ont été réalisées [8, 16]. Actuellement, seule la négativité du *cross-match* est exigée, dans le but de prévenir la survenue de rejets suraigus.

Les travaux expérimentaux ont permis d'étudier la conservation hypothermique de l'intestin grêle dans des solutions comme le Ringer ou l'Eurocollins [2], avec une préservation satisfaisante de la morphologie et des activités enzymatiques intestinales après huit heures d'ischémie froide. L'ischémie du greffon intestinal majore le risque de translocation bactérienne par rupture de la barrière muqueuse et augmente le risque de rejet précoce [17, 18]. Les méthodes de prélèvement et de conservation permettent actuellement une préservation optimale des greffons intestinaux. La solution de l'université du Wisconsin plus ou moins modifiée est la plus utilisée [19]. Au plan chirurgical, les techniques de prélèvement varient selon les équipes, en fonction des conditions de l'intervention et de la nécessité de prélever l'intestin grêle isolément ou avec le foie et d'autres organes intra-abdominaux. Le lavage intraluminal du greffon intestinal, ayant en particulier pour objectif de le décontaminer, n'est pas pratiqué par toutes les équipes [1, 11]. Lorsque le receveur a subi une résection étendue de l'intestin grêle, le volume réduit de la cavité abdominale impose d'utiliser des greffons issus de donneurs ayant un poids corporel nettement inférieur à celui du receveur. La longueur d'intestin grêle peut d'autre part être réduite en fonction de la taille de la cavité abdominale. Dans de nombreux cas, la totalité de l'intestin grêle a été transplantée [13, 14]. Il n'a pas été montré que le rejet et/ou la GvH étaient plus fréquents si l'iléon était transplanté. La transplantation d'un segment iléal a un intérêt fonctionnel évident.

• Aspects immunologiques

Compte tenu de l'importance des populations de cellules immunocompétentes au sein du greffon, la plupart des travaux expérimentaux se

sont focalisés sur la prévention de la GvH. En utilisant des combinaisons semi-allogéniques chez le rat, il a été montré que la GvH peut être prévenue par le traitement immunosuppresseur, l'exérèse des ganglions mésentériques ou par l'irradiation du greffon [7]. Cette dernière est impossible à réaliser en transplantation humaine.

Les cellules dendritiques, et l'expression naturelle des antigènes d'histocompatibilité de classe II au niveau des entérocytes des cryptes rendent compte de l'immunogénicité du greffon et du risque élevé de réaction de rejet. L'utilisation, en prétraitement du greffon, d'anticorps monoclonaux anticlasse II ou antileucocytes, comme cela avait été proposé en transplantation rénale, pourrait diminuer l'antigénicité du greffon et augmenter sa tolérance [22, 23]. La perfusion *ex vivo* d'intestins de rats dans les 24 heures précédant la greffe avec un anticorps spécifique des cellules dendritiques et des macrophages et un anticorps dirigé contre les antigènes HLA-DR a permis un allongement de la survie des greffons. Malgré ces résultats, une telle perfusion *ex vivo* ne peut être envisagée chez l'homme.

Intervention chirurgicale

En cas de transplantation isolée de l'intestin grêle, l'anastomose de la veine mésentérique dans le système porte a des avantages physiologiques et probablement immunologiques [2]. Cependant, lorsqu'il y a eu résection étendue de l'intestin grêle, le pédicule mésentérique du receveur peut être difficile à disséquer ou encore, du fait de son calibre réduit, il peut être exposé à une thrombose de la veine mésentérique. Des anastomoses vasculaires hétérotopiques sont alors réalisées, d'une part, entre la veine mésentérique et une veine iliaque ou la portion initiale de la veine cave inférieure et, d'autre part, entre l'artère mésentérique supérieure et l'aorte sous-rénale (figure 1A).

En cas de transplantation combinée du foie et de l'intestin grêle, les organes prélevés en bloc sont reliés par le pédicule portal et comportent un segment aortique comprenant le tronc cœliaque et l'artère mésentérique supérieure. Le tronc porte du

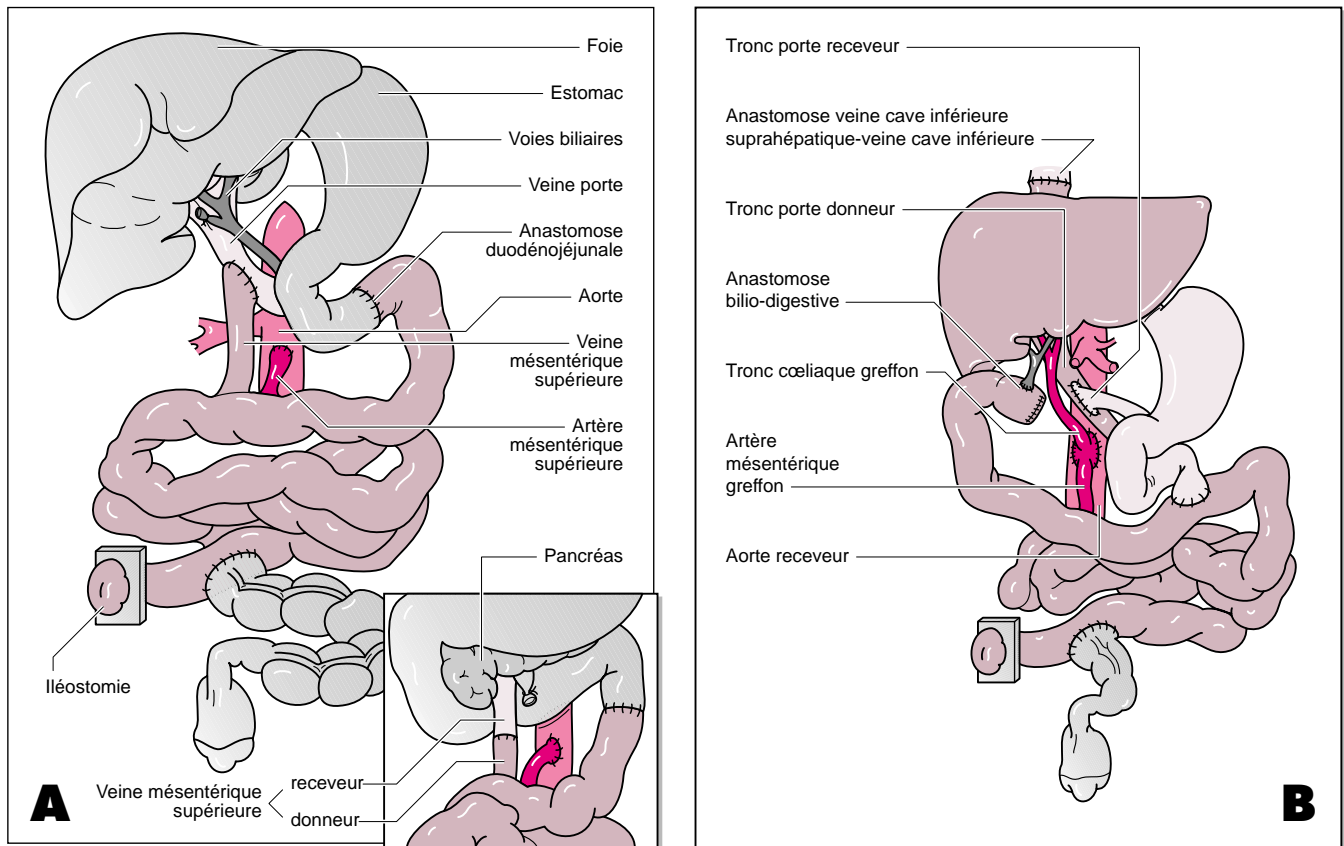


Figure 1. **Transplantation intestinale : protocole chirurgical. A : transplantation isolée de l'intestin grêle.** Les anastomoses vasculaires concernent la veine mésentérique supérieure du greffon et la veine porte du receveur, l'artère mésentérique supérieure du greffon et l'aorte du receveur. L'anastomose digestive proximale est duodéno-jéjunale ou jéjuno-jéjunale, avec iléostomie. L'anastomose iléo-colique n'est pas toujours réalisée à la phase initiale. Une variante (**encart**) fait anastomoser entre elles les veines mésentériques supérieures du greffon et du receveur. **B : greffon hépato-intestinal.** Les organes prélevés en bloc sont reliés par le pédicule portal et comportent un segment aortique comprenant le tronc cœliaque et l'artère mésentérique supérieure. Le tronc porte du receveur est anastomosé latéralement sur la veine porte du bloc transplanté. Le segment aortique du greffon donnant naissance à l'artère mésentérique supérieure et au tronc cœliaque est anastomosé à la portion sous-rénale de l'aorte du receveur. L'anastomose biliaire est habituellement bilio-digestive (anse de Roux en Y représentée ici).

receveur est anastomosé latéralement sur la veine porte du bloc transplanté. Le segment aortique est anastomosé dans la portion sous rénale de l'aorte du receveur [20]. L'anastomose biliaire est cholédoco-cholédocienne ou bilio-digestive (anse de Roux en Y) (figure 1B).

Les anastomoses digestives font l'objet de nombreuses variantes. Deux principes doivent être respectés : (1) l'extériorisation du greffon au niveau d'une entérostomie permet sa vision et un accès facile pour réaliser endoscopies et biopsies ; deux entérostomies sont parfois pratiquées, proximale selon un montage

de type Bishop Koop et distale, terminale ; (2) l'irrigation permanente du greffon par les sécrétions digestives gastrique et biliopancréatique prévient la stase intraluminaire, source de pullulation et de translocation bactérienne [24, 25]. Elle permet, en outre, l'utilisation précoce des greffons si un rejet évolutif ne la contre-indique pas.

La transplantation simultanée du côlon est parfois nécessaire. Elle est techniquement possible mais expose à des risques infectieux liés à la flore colique [26]. Il est préférable de limiter la transplantation colique au cæcum et au côlon ascendant.

Immunosuppression et traitements associés

• Traitement immunosuppresseur

Les traitements immunosuppresseurs ont considérablement évolué au cours des dix premières années de développement de la transplantation intestinale. Initialement fondée sur la ciclosporine, cette immunosuppression n'a pas transformé l'évolution de la transplantation intestinale comme ce fut le cas en transplantation cardiaque ou hépatique. Elle a donc été remplacée pour toutes les équipes par le FK506 ou tacrolimus (Prograf®).

RÉFÉRENCES

36. Cerf-Bensussan N, Brousse N, Jarry A, *et al.* Role of *in vivo* activated T cells in the mechanisms of villous atrophy in humans: study of allograft rejection. *Digestion* 1990; 46: 297-301
37. Mac Donald TT, Spencer J. Evidence that activated mucosal T cells play a role in the pathogenesis of enteropathy in human small intestine. *J Exp Med* 1988; 167: 1341-9.
38. Fromont G, Cerf-Bensussan N, Patey N, *et al.* Small bowel transplantation in children: an immunohistochemical study of intestinal grafts. *Gut* 1995; 37: 783-90.
39. Fromont G, Peuchmaur M, Devergne O, *et al.* Small bowel transplantation in children: *in situ* cytokine and serine esterase B gene expression in allograft rejection. *Histopathology* 1993; 22: 503-5.
40. Manez R, Kusne S, Green M, *et al.* Incidence and risk factors associated with the development of cytomegalovirus disease after intestinal transplantation. *Transplantation* 1995; 59: 1010-4.
41. Reyes J, Tzakis A, Bonet H, *et al.* Lymphoproliferative disease after intestinal transplantation under primary FK 506 immunosuppression. *Transplant Proc* 1994; 26: 1426-7.
42. Houssin D. La tolérance des greffes du foie. *Med Sci* 1988; 4: 420-6.
43. Kamada N, Wight DGD. Antigen-specific immunosuppression induced by liver transplantation in the rat. *Transplantation* 1984; 38: 217-21.
44. Fung JJ, Makowka L, Griffion M, *et al.* Successful sequential liver-kidney transplantation in patients with preformed lymphocytotoxic antibodies. *Clin Transpl* 1987; 1: 187-92.
45. Murase N, Demetris AJ, Kim DG, *et al.* Rejection of the multivisceral allografts in rats: a sequential analysis with comparison to isolated orthotopic small bowel and liver grafts. *Surgery* 1990; 108: 880-9.
46. Zhong R, He G, Sakai Y, *et al.* Combined small bowel and liver transplantation in the rat: possible role of the liver in preventing intestinal allograft rejection. *Transplantation* 1991; 52: 550-2.
47. Sarnacki S, Révillon Y, Cerf-Bensussan N, *et al.* Long term small bowel graft survival induced by spontaneously tolerated liver allograft in inbred rat strains. *Transplantation* 1992; 54: 383-5.
- Initialement, chez l'homme, le FK506 a montré son efficacité dans le traitement de rejets multiples et résistants aux traitements conventionnels. Il a été utilisé comme immunosuppresseur principal en transplantation hépatique chez l'adulte et chez l'enfant. Les survies d'allogreffes sont supérieures à celles obtenues sous ciclosporine, avec moins d'épisodes de rejet et des doses cumulatives de corticoïdes inférieures [27].
- Le FK506 est administré en perfusion veineuse continue dès la transplantation, à des doses de 0,05 à 0,1 mg/kg/jour, pour obtenir une concentration de 15 à 20 ng/ml de sang total. Dès la reprise du transit intestinal, le FK506 est administré par voie orale à des doses de 0,2 à 0,3 mg/kg/jour en deux prises quotidiennes pour maintenir, au-delà du quinzième jour, des concentrations sanguines de 10 à 15 ng/ml. La méthylprednisolone est toujours associée selon des modalités variables. L'azathioprine est parfois utilisée, mais souvent remplacée par le mycophénolate. L'efficacité du FK506 et les risques de syndrome lymphoprolifératif liés à une immunosuppression trop profonde ont fait abandonner l'administration d'anticorps monoclonaux antiCD3 (OKT3®-Orthoclone®) ou polyclonaux (anti-thymoglobulines) au décours immédiat de la transplantation.
- **Traitement anti-infectieux**
Compte tenu de l'importante contamination du greffon et des conséquences de l'ischémie sur la muqueuse intestinale, une antibiothérapie systémique à large spectre, non néphrotoxique, est administrée à la phase péri-opératoire. Elle est systématiquement associée à une décontamination digestive. Celle-ci, en réduisant la stimulation antigénique d'origine bactérienne, pourrait diminuer le risque de rejet du greffon intestinal [17]. En cas de donneur et/ou de receveur contaminé par le cytomégalovirus (CMV), un traitement par aciclovir est systématiquement institué dans la plupart des équipes [13, 15, 20].
- Phase-post-transplantation**
- **Réaction du greffon contre l'hôte**
La réaction du greffon contre l'hôte (GvH) était considérée comme un
- risque majeur en raison de l'importance quantitative et qualitative du tissu lymphoïde présent dans l'intestin grêle. En transplantation intestinale humaine, avec un greffon non irradié, des études en cytométrie de flux ont permis de montrer que chez des receveurs, 5% à 40% des lymphocytes circulants provenaient du donneur au cours des premières semaines après la transplantation; on notait cependant l'absence de toute manifestation clinique de GvH, [10, 28]. En outre, il a été montré chez l'animal, et plus récemment chez l'homme [28], que la tolérance de la greffe s'accompagnait du repeuplement du greffon par des cellules provenant du receveur. Des manifestations cliniques de GvH, d'évolution toujours favorable, n'ont été qu'exceptionnellement rapportées au décours de transplantations combinées du foie-grêle [10, 29, 32]. Dans notre expérience de transplantation isolée de l'intestin grêle, en l'absence de signe clinique ou biologique de GvH, l'existence de quelques glandes coliques isolées, nécrotiques, entourées par un infiltrat lymphoïde T, témoignait d'une GvH intestinale discrète chez deux enfants au dixième jour après la transplantation [30]. La GvH ne doit donc pas être considérée comme une complication grave dans les limites d'une transplantation intestinale.
- **Rejet de greffe intestinale**
Une immunosuppression précoce et large ne permet pas toujours de prévenir un rejet aigu précoce ou retardé après deux à six mois. Sa rapidité d'installation et sa gravité, qui peuvent compromettre le pronostic vital, justifient la recherche d'un rejet par des biopsies itératives qui sont d'autant plus faciles à réaliser que l'extrémité distale du greffon est accessible par l'entérostomie. Les signes cliniques de rejet sont d'apparition tardive par rapport aux signes immunohistochimiques; le plus précoce est l'augmentation du débit d'iléostomie, alors que fièvre, douleurs abdominales et modifications de l'aspect de l'entérostomie sont retardées et inconstantes, témoignant déjà d'un rejet évolué et de lésions histologiques importantes. Les biopsies de la muqueuse du greffon sont réalisées à la pince à succion

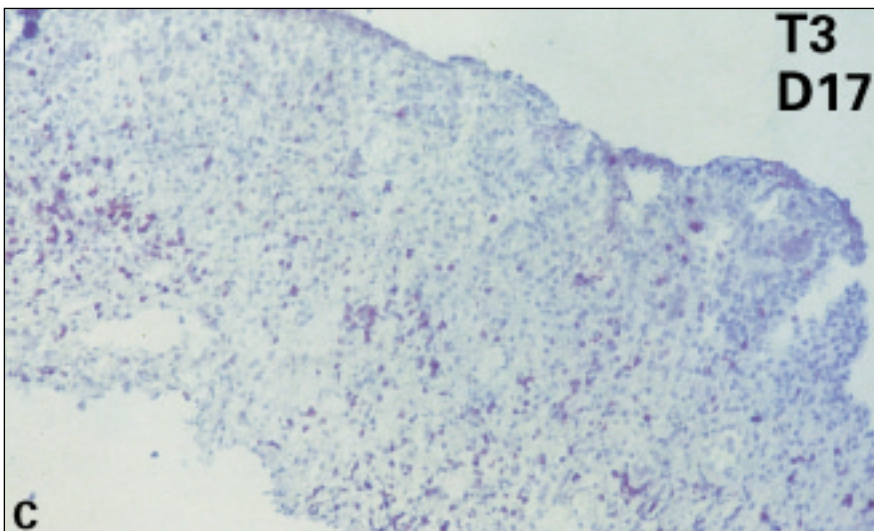
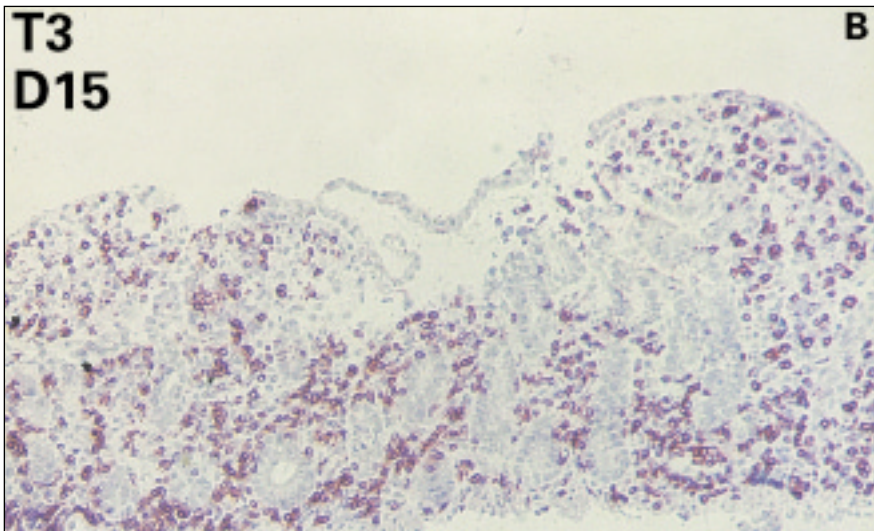
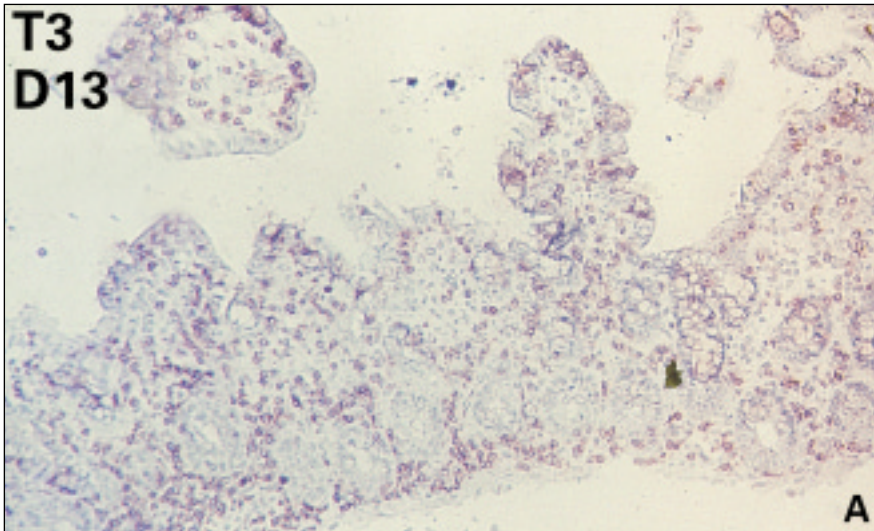


Figure 2. *Images histologiques d'une biopsie du greffon intestinal au cours du rejet aigu. A: iléon en cours de rejet à J13 post-transplantation. Il faut noter l'atrophie villositaire et l'infiltration par les lymphocytes T. B: même greffon après 48 h de traitement par méthylprednisolone à fortes doses. Les signes initiaux sont majorés. C: même greffon après 48 h de traitement par le sérum antilymphocytaire. On peut noter la régression de l'infiltration lymphocytaire. (Clichés Dr N. Cerf-Bensussan.)*

d'H. Noblett ou au cours d'une endoscopie. Lorsque cette dernière met en évidence des lésions, elles correspondent à un rejet déjà évolué [31]. Les toutes premières modifications liées au rejet ne sont observées que sur des biopsies et par des techniques immunohistochimiques (figure 2A) [30, 32]. Les lésions sont strictement localisées à la muqueuse et se caractérisent par la majoration de l'infiltrat lymphocytaire du chorion dont le siège péricryptique est particulièrement évocateur de rejet. L'identification des cellules composant cet infiltrat ($CD4^+$, $CD8^+$) est associée à la recherche de cellules T activées, activation dont témoigne la synthèse du récepteur de l'interleukine 2 ($CD25^+$); l'expression des molécules HLA-DR sur les entérocytes des cryptes, témoigne de la sécrétion accrue d'interféron γ par les cellules T activées. L'infiltration par des macrophages ($CD68^+$, $CD25^+$), la baisse du renouvellement des cellules entérocytaires et les altérations des activités enzymatiques de la bordure en brosse entérocytaire (saccharase, phosphatases alcalines) constituent également des signes précoces de rejet, mais moins spécifiques. Une nécrose focale des entérocytes des cryptes et un œdème villositaire, détectés deux à cinq jours après les premières modifications immunohistochimiques, sont les premières lésions morphologiques du rejet [32, 33].

RÉFÉRENCES

48. Sarnacki S, Révillon Y, Calise D, Goulet O, Brousse N, Cerf-Bensussan N. Study of graft infiltrating cells in a rejection model of small bowel transplantation in rats. *Transplant Proc* 1994; 26: 1523-4.
49. Satoh S, Thomson AW, Nakamura K, Warty V, Todo S. Circulating Icam-1, E-Selectin, IL-2 Receptor, and HLA class I in human small bowel, liver, and small bowel-plus-liver transplant recipients. *Transplantation* 1995; 60: 558-62.
50. McAlister V, Wall W, Ghent C, et al. Successful small intestine transplantation. *Transplant Proc* 1992; 24: 1236-7.
51. Kusunoki M, Ishii H, Nakao K, Fujiwara Y, et al. Long-Term effects of small bowel transplantation on intestinal motility. *Transplantation* 1995; 60: 897-9.
52. Goulet O, Ricour C. The short bowel syndrome. In: JP Buts, Sokal EM, eds. Amsterdam: Elsevier Science Publishers BV; 1993: 307-18.
53. Thompson JS, Lagnas AN, Pinch LW, et al. Surgical approach to short-bowel syndrome. Experience in a population of 160 patients. *Ann Surg* 1995; 222: 600-5.
54. Goulet O, Kedinger M, Brousse N, et al. Intractable diarrhea of infancy with epithelial and basement membrane abnormalities. *J Pediatr* 1995; 127: 212-9.
55. Clark I, Lear PA, Wood S, et al. Potential candidates for small bowel transplantation. *Br Med Surg* 1992; 79: 676-9.
56. Messing B, Lemann M, Landais P, et al. Prognosis of patients with chronic intestinal failure receiving long-term home parenteral nutrition in France and Belgium. *Gastroenterology* 1995; 108: 1005-10.
57. Chen H, Qi S, Xu D, Wu J, Daloz P. The immunosuppressive effect of Rapamycin on mouse small bowel transplantation. *Transplantation* 1996; 61: 523-6.
58. Blakely ML, Shaffer D, Ohzato H, et al. Indefinite survival following small intestinal transplantation after intrathymic injection of the donor with recipient-type splenocytes in a rat model. *Transplantation* 1995; 59: 309-11.
59. Shapiro R, Rao AS, Fontes P, et al. Combined kidney/bone marrow transplantation. Evidence of augmentation of chimerism. *Transplantation* 1995; 59: 306-9.

Le rejet aigu est traité par l'augmentation des doses afin d'obtenir une élévation de la concentration sanguine de FK506 et, si nécessaire, un bolus de méthylprednisolone trois jours de suite. La persistance ou l'aggravation du rejet nécessite l'administration de sérum antilymphocytaire ou d'anticorps anti-CD3. Un traitement approprié peut rapidement contrôler l'évolution de celui-ci. Le nombre des cellules CD3⁺ et CD25⁺ du chorion diminue et les entérocytes des cryptes synthétisent de nouveau le Ki67, marqueur des cellules en mitose. L'expression des antigènes HLA-DR sur les entérocytes des cryptes disparaît quant à elle, plus lentement. En l'absence d'un traitement immunosuppresseur efficace, l'infiltration du chorion par des cellules T et des macrophages CD68⁺ activés augmente rapidement. Parallèlement, la nécrose des cryptes devient plus importante et s'associe à un élargissement des villosités intestinales (figure 2BC). Des polynucléaires s'accumulent dans la lumière des vaisseaux de la sous-muqueuse puis infiltrent le chorion et enfin la lumière des cryptes. Dans les cas les plus sévères, l'atrophie villositaire est totale et les structures épithéliales de la muqueuse sont totalement détruites et remplacées par un infiltrat constitué de lymphocytes, de macrophages activés, et de polynucléaires [32, 33]. Malgré la sévérité de ces lésions, une restitution *ad integrum* de la muqueuse peut être observée en quelques semaines [32]. La distribution irrégulière des lésions histologiques de rejet a conduit à proposer de nombreuses méthodes diagnostiques: tests d'absorption intestinale, mesure de l'acide hyaluronique ou cytotogie de l'effluent du greffon, mesure de l'activité électrique de l'intestin transplanté, ou divers dosages biologiques tels que l'activité procoagulante du sérum ou les taux sériques de N-acétyl hexosaminidase. En dehors des études de perméabilité intestinale, dont la fiabilité n'est pas totale, et plus récemment des scintigraphies avec des leucocytes marqués au technetium⁹⁹ [34], il n'existe, en fait, pas de test facilement réalisable renseignant sur l'état et/ou la fonction de l'ensemble du greffon. Cela justifie la pratique de biopsies répétées aux extrémités

proximale et distale du greffon aux fins d'analyse histologique et surtout immunohistochimique.

Le rejet subaigu prolongé ou chronique d'allogreffe intestinale se manifeste cliniquement par des douleurs abdominales, des signes de malabsorption (diarrhée, entéropathie exsudative) et des troubles de la motricité intestinale pouvant aboutir à un véritable syndrome occlusif. Histologiquement, il s'accompagne d'une atrophie villositaire totale, associée à des anomalies de l'épithélium de surface, d'une fibrose de la muqueuse, de la sous-muqueuse et des couches musculaires, ainsi que d'une fibrose intinale des vaisseaux sous-muqueux (figure 3) [32, 33, 35]. L'épithélium, le chorion, la sous-muqueuse et les couches musculaires sont infiltrés par des cellules lymphoïdes, surtout CD8⁺, et des macrophages [32]. La présence de quelques cellules mononucléées CD25⁺ et l'expression intense des antigènes HLA-DR sur l'épithélium reflètent l'activation persistante des cellules T infiltrant le greffon. L'importante synthèse du Ki67 par les entérocytes des cryptes et la présence inhabituelle d'entérocytes de surface synthétisant le Ki67 suggèrent une accélération du renouvellement épithélial [30, 32].

• Mécanismes du rejet

Les lymphocytes T, sensibilisés dans les plaques de Peyer et réactivés dans la muqueuse intestinale par les antigènes allogéniques d'histocompatibilité (exprimés sur les macrophages, les cellules épithéliales et l'endothélium), induisent des lésions épithéliales de rejet par des mécanismes qui ne sont pas totalement élucidés [36]. Certaines données provenant, soit d'autres types de greffe d'organe, soit de modèles expérimentaux de lésions intestinales induites par les cellules T, comme la GvH, permettent de suggérer différentes hypothèses physiopathologiques [37].

Au cours du rejet aigu, la destruction précoce des cellules épithéliales des cryptes pourrait être liée à une cytotoxicité directe des cellules T ou aux lymphokines [38]. Une étude d'hybridation *in situ* a montré l'expression accrue de monokines, interleukine-1 β et interleukine-6, de lymphokines telles que l'interféron γ et de protéines toxiques telles la sérine estérase

B au cours du rejet aigu de greffe intestinale, suggérant un mécanisme immunitaire relayé par les macrophages et les cellules T [39]. Ces cellules sécrètent, en réponse à un allo-antigène, des cytokines et des protéines cytotoxiques responsables de l'apparition des lésions épithéliales caractéristiques du rejet.

• **Complications infectieuses**

L'importance de l'immunosuppression, majeure le risque d'infections qui peuvent être de plusieurs origines. Elles peuvent être liées au cathéter veineux placé à l'intérieur de la veine cave avant la transplantation et nécessaire au cours de la période d'adaptation du greffon. La recolonisation bactérienne du tube digestif après l'arrêt de la décontamination digestive et/ou les épisodes de rejet, exposent au risque d'accidents infectieux par translocation bactérienne [24, 25].

Les infections virales sont fréquentes, en particulier à cytomégalovirus (CMV), qu'il s'agisse de primo-infections ou de réactivation que l'aciclovir ne prévient pas toujours [40]. Compte tenu de ce risque, la sélection devrait permettre d'écartier les donneurs porteurs de CMV.

Des syndromes lymphoprolifératifs induits par l'EBV ont été rapportés avec une incidence particulièrement élevée (15 %) après transplantation intestinale par l'équipe de Pittsburgh [41]. Ils sont d'autant plus fréquents que l'immunosuppression est plus profonde. Au début de l'utilisation du FK506, les doses élevées administrées par voie veineuse, avec une surveillance limitée des concentrations plasmatiques, ont sans doute contribué à cette complication.

Autres transplantations

• **Transplantation combinée hépatique et intestinale**

Au-delà de sa justification dans certaines situations d'hépatopathie évoluée, la transplantation combinée du foie et de l'intestin grêle a soulevé la question de la tolérance induite par le foie. Chez l'animal, il existe, dans certaines combinaisons de souches de donneurs et de receveurs, une tolérance spontanée du foie sans immunosuppression [42]. Il a été montré en outre que le foie était

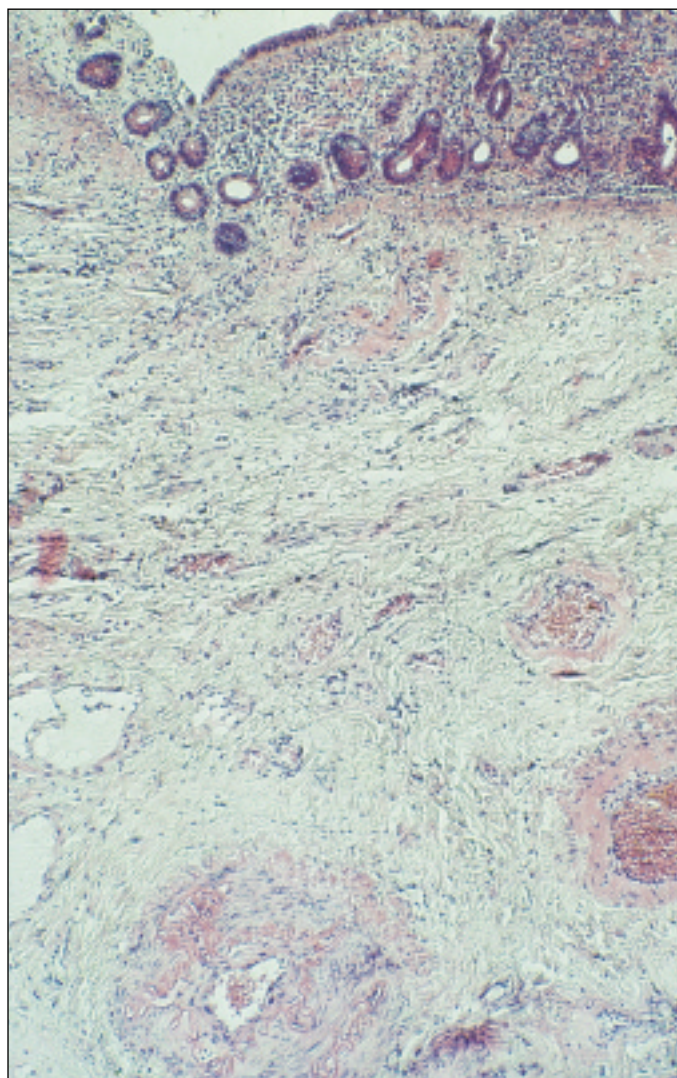


Figure 3. **Greffon intestinal en rejet chronique 17 mois après transplantation.** *A t r o p h i e villositaire, infiltrat mononucléé du chorion. Il faut noter la fibrose et les lésions vasculaires de la sous muqueuse (pièce de détransplantation).* (Cliché Pr N. Brousse.)

capable d'induire la tolérance d'autres tissus ou d'autres organes issus du même donneur comme la peau, le rein ou le cœur [43]. Chez l'homme, la transplantation combinée foie-rein, semble entraîner moins d'épisodes de rejet du rein [44]. Les premières survies prolongées après transplantation de l'intestin grêle sous ciclosporine ont été observées chez des patients ayant eu une transplantation combinée foie-grêle [10]. En fait, les travaux expérimentaux chez le rat, en transplantation combinée foie-grêle ou en transplantation multi-organes, ont donné des résultats controversés [45, 46]. Chez le rat de race PVG ayant reçu le foie d'un donneur de race DA, l'intestin grêle, d'un autre don-

neur DA, transplanté 17 jours plus tard est spontanément toléré [47]. Histologiquement, il existe une infiltration importante de la *lamina propria* par des cellules mononucléées, maximale entre le 45^e et le 70^e jour après la transplantation. L'absence de lésions épithéliales suggère que, chez les animaux tolérant spontanément une greffe hépatique, les cellules alloréactives seraient capables d'infiltrer le greffon intestinal sans pouvoir le rejeter [48]. Le foie pourrait, ainsi, libérer des facteurs solubles, ou provoquer la délétion ou une anergie de clones de lymphocytes alloréactifs. Aucun de ces mécanismes n'est actuellement démontré. Des données récentes, chez l'homme, après une transplantation

de l'intestin grêle ou une transplantation combinée foie-grêle montrent que des molécules d'adhérence (ICAM-1, E-sélectine) circulantes sont à des concentrations plus élevées chez les patients ayant reçu un greffon intestinal isolé [49].

Depuis 1990, plus de 70 transplantations combinées foie-grêle ont été effectuées chez des patients traités par FK506. L'incidence du rejet n'est pas significativement plus basse lorsqu'on la compare à celle survenant après transplantation isolée de l'intestin grêle [12]. La survie des greffons et des patients n'est pas différente à deux ans [12]. En réalité, ces résultats sont également difficiles à analyser en raison du nombre de centres où ont été réalisées ces transplantations. En outre, l'état clinique des patients adultes ou surtout enfants est sensiblement différent suivant qu'ils requièrent une transplantation isolée de l'intestin grêle ou une transplantation combinée foie-grêle en raison d'une insuffisance hépatique. La transplantation combinée foie-grêle n'est en effet justifiée que lorsqu'il existe une hépatopathie cirrhogène liée à la nutrition parentérale prolongée ou une autre maladie hépatique la justifiant.

• *Transplantations multiviscérales*

La transplantation « en grappe » des organes de la région cœliaque (foie, estomac, duodeno-pancréas, intestin grêle) ne représente que 16 % de l'ensemble des transplantations intestinales actuellement rapportées [12]. Le traitement immunosuppresseur n'est pas différent mais il pose des problèmes techniques spécifiques. Les transplantations multiviscérales ne sont envisagées, en particulier chez l'adulte, que si la situation anatomique l'impose, notamment en présence d'une tumeur envahissant la région cœliaque.

Fonctions du greffon intestinal

Les études, chez l'animal, ont montré que la transplantation intestinale entraîne des perturbations de l'absorption des hydrates de carbone, des lipides, de l'eau et des électrolytes. De nombreux facteurs peuvent en rendre compte : dénervation, interruption du drainage lymphatique,

lésions liées à l'ischémie et traitement immunosuppresseur. L'utilisation de l'axe digestif doit débiter précocement, soit en utilisant la voie orale, soit en nutrition entérale pour assurer une trophicité optimale de la muqueuse et réduire les phénomènes de stase digestive source de pullulation bactérienne intraluminaire. Des anomalies de l'absorption du D-xylose et des graisses ont été observées en transplantation humaine justifiant de limiter l'apport lipidique [50]. L'étude radiologique du transit intestinal met en évidence un péristaltisme normal voire hyperactif [20]. Les enregistrements manométriques révèlent en revanche une désorganisation des complexes myomigrateurs interprandiaux en rapport avec l'interruption de l'innervation extrinsèque de l'intestin grêle [51]. En l'absence de côlon chez le receveur, la transplantation colique associée présente des avantages physiologiques en termes de réabsorption d'eau et d'électrolytes, de ralentissement du transit intestinal et de présence de facteurs trophiques grâce à la synthèse colique d'acides gras à courte chaîne.

On peut considérer actuellement que la transplantation intestinale permet la restitution d'un axe entéral capable d'assurer les fonctions de digestion et d'absorption permettant l'arrêt de toute nutrition parentérale.

Indications de la transplantation intestinale

• **Chez l'enfant.** Les résections étendues de l'intestin grêle responsables d'un syndrome dit de « grêle court » ont, logiquement, représenté la première indication à la transplantation intestinale. Chez le nouveau-né, les syndromes de grêle court sont la conséquence d'une atrésie étendue de l'intestin grêle parfois associée à un laparoschisis*, d'un volvulus du grêle** postnatal, d'une entérocolite ulcéro-nécrosante. Après résection étendue de l'intestin grêle, la plupart des nouveau-nés peuvent acquérir une autonomie digestive après un délai qui dépend de la longueur et de la nature (jéjunum ou iléon) de l'intestin grêle restant et de la présence de la valvule iléo-cæcale et/ou du côlon [52]. Cependant, un petit

nombre d'enfants (environ 10 % à 15 %) n'acquiert pas d'autonomie digestive après plusieurs années de nutrition parentérale. Cette évolution est liée, soit à la brièveté de l'intestin grêle restant (moins de 10 à 20 cm) soit à sa mauvaise fonction motrice lorsqu'il se situe en amont d'une atrésie ou lorsqu'il est inclus dans une péritonite plastique secondaire à un laparoschisis ou à des interventions chirurgicales multiples. Une résection étendue de l'intestin grêle est parfois effectuée chez l'enfant ou l'adolescent, pour une nécrose ischémique secondaire à un volvulus ; cet accident mécanique peut être dû à une bride péritonéale, un mésentère commun ou une tumeur mésentérique. Chez ces enfants, l'adaptation intestinale, et donc une absorption intestinale suffisante pour assurer les besoins de croissance, ne peut être obtenue que si la longueur du grêle restant est supérieure à 40 cm au-delà de l'angle de Treitz [52]. Un certain nombre d'enfants, qui sont dans cette situation anatomique n'acquiert pas d'autonomie, même après 6 à 12 ans de nutrition parentérale à domicile. Dans toutes ces situations d'intestin grêle court, la transplantation ne peut être envisagée qu'après avoir formellement prouvé l'incapacité de l'intestin grêle restant de s'adapter et/ou après une tentative d'allongement chirurgical de l'intestin grêle, d'interposition d'anse ou de montage d'une anse intestinale à l'envers [53]. En dehors de ces indications purement anatomiques, la transplantation intestinale peut aussi être indiquée, chez l'enfant, dans deux autres types d'affections à l'origine d'une dépendance définitive vis-à-vis de la nutrition parentérale : les troubles primitifs de la motricité intestinale (pseudo-obstruction intestinale chronique ou maladie de Hirschsprung étendue à l'intestin grêle), et les anomalies constitutives de la muqueuse intestinale telles que l'atrophie microvillositaire et la dysplasie épithéliale [54].

* Agénésie localisée de la paroi abdominale latéro-ombilicale, créant un orifice par lequel se produit une évagination fœtale des viscères.

** Torsion du grêle autour d'un axe représenté par son pédicule.

• Chez l'adulte

Les indications de la transplantation intestinale, sont les intestins grêles très courts non adaptables après résection subtotale ou totale. Ils sont secondaires à des accidents vasculaires, d'origine mécanique, traumatique ou athéromateuse, ayant conduit à une nécrose d'une partie ou de tout l'intestin grêle. Les tumeurs ou infiltrations du mésentère, comme le syndrome de Gardner, et les séquelles d'intestin grêle radique ou les syndromes de pseudo-obstruction intestinale chronique sont également des indications à la transplantation intestinale chez l'adulte [20]. La maladie de Crohn étendue à l'intestin grêle doit être considérée à part, bien que des transplantations aient été effectuées dans ce contexte [13]. La maladie de Crohn pose le problème de sa récurrence sur le greffon. Chez des patients en nutrition parentérale prolongée, le nombre de candidats potentiels à une transplantation intestinale est évalué dans une étude britannique à deux par an et par million d'habitants, qu'il s'agisse d'adultes ou d'enfants [55].

Au-delà des indications ainsi définies, se pose le problème de l'heure de la transplantation. En effet, la prise en charge des patients présentant une insuffisance intestinale anatomique ou fonctionnelle a bénéficié depuis une vingtaine d'années des progrès de la nutrition parentérale et du développement de la nutrition parentérale à domicile [3]. La survie actuarielle de patients adultes en nutrition parentérale prolongée a été récemment analysée [56]. La survie à deux ans chez l'adulte ayant un intestin grêle court (90 %) s'avère très supérieure à celle observée après transplantation intestinale. Cette analyse ne tient pas compte de la qualité de vie et des complications de la nutrition parentérale qui peuvent constituer des indications à une transplantation intestinale. La comparaison de la survie en nutrition parentérale et de celle obtenue après transplantation de l'intestin grêle, avec ou sans le foie, rend donc compte de la difficulté de poser l'indication d'une transplantation intestinale. Le faible nombre de transplantations effectuées à ce jour est lié à la qualité des résultats obtenus

en nutrition parentérale même prolongée et aux difficultés de la transplantation intestinale, surtout à la période initiale où seule la ciclosporine était disponible. Cependant, la transplantation permet, grâce à un greffon fonctionnel, une autonomie digestive (sevrage de la nutrition parentérale) tout en maintenant un état nutritionnel satisfaisant et, chez l'enfant, une croissance normale [13]. Elle est donc théoriquement indiquée dans toutes les situations de dépendance prolongée ou définitive d'une nutrition parentérale. Cependant, la bonne tolérance actuelle de la nutrition parentérale, même prolongée, [3, 56], justifie de peser chaque indication à la transplantation en termes de risque iatrogène et de qualité de vie. La nutrition parentérale est, actuellement, une thérapeutique efficace permettant d'attendre, avec une morbidité réduite, que la transplantation intestinale soit en mesure d'assurer une survie durable et de qualité [56]. A l'inverse, lorsque, les limites de la nutrition parentérale sont atteintes, notamment du fait de complications vasculaires, infectieuses, hépatiques, métaboliques ou psychologiques, la transplantation intestinale doit être envisagée. La transplantation isolée de l'intestin grêle reste la première option. La transplantation foie-grêle est, quant à elle, formellement indiquée en cas d'hépatopathie cirrhotique évolutive mettant en jeu le pronostic vital.

Perspectives et conclusions

L'immunosuppression nécessaire en transplantation intestinale justifie le développement de nouveaux médicaments immunosuppresseurs. La rapamcyne ou la 15-désoxyspergualine ont été utilisées en transplantation intestinale chez l'animal mais il n'existe pas de résultats actuellement publiés chez l'homme [57]. Des survies très prolongées de greffons intestinaux ont été observées chez des animaux ayant reçu des injections intrathymiques de cellules spléniques provenant du même donneur [58]. Les premiers résultats de la transplantation simultanée de moelle osseuse au cours de la greffe rénale chez l'homme confirment l'installa-

tion d'un microchimérisme mais ne mettent pas en évidence de différences dans la survie des greffons à plus long terme [59]. La transplantation de moelle osseuse simultanée à la transplantation intestinale s'est développée, mais le recul est insuffisant pour juger son efficacité.

La transplantation intestinale est donc devenue une réalité clinique, en particulier depuis l'utilisation du FK506. Un peu plus de cinq ans après l'introduction de cet immunosuppresseur, les survies actuarielles des greffons et des patients dépassent celles qui sont observées après transplantation pulmonaire. L'avenir de la transplantation intestinale dépend, d'une part, du développement de nouveaux traitements immunosuppresseurs et, d'autre part, de la sélection des patients justifiant une telle approche thérapeutique. Il est nécessaire de définir des critères précis permettant de considérer une insuffisance intestinale comme définitive et d'apprécier les complications possibles de la nutrition parentérale ■

À PARAÎTRE

n° 4 - vol. 13

Avril 1997

Médecine

et

Science

à l'Université

McGill

de Montréal

TIRÉS À PART

O. Goulet.

Summary

Small intestinal transplantation

The management of patients with intestinal failure has benefited from progress in parenteral nutrition (PN), especially home-based PN. Intestinal transplantation is henceforth possible and appears now, under certain conditions, the logical therapeutic option. Since 1985, more than 180 small-bowel grafts have been performed, involving the isolated small bowel with or without the colon (38%), the liver plus the small bowel (46%) or several more organs (16%). Two thirds of the recipients were under 20 years of age, and indications were short-bowel syndrome (64%), severe intractable diarrhea (13%), abdominal cancer (13%) or chronic intestinal pseudo-obstruction syndrome (8%). Fifty one per cent of the patients survived more than two years after graft. Patient and graft survival depend on the type of immunosuppression, *i.e.* CyA or FK506. The results must be carefully interpreted as they represent the first experience in numerous centers using different immunosuppression protocols, without any randomization. Results obtained in the largest of these centers are more indicative of the current situation. This article reviews the main aspects of human intestinal transplantation with special focus on graft rejection in terms of immunohistochemical expression which is decisive for diagnosis and specific treatment. Functional grafts lead to gastrointestinal autonomy (weaning of PN) while maintaining satisfactory nutritional status and normal growth in childhood. Intestinal transplantation is theoretically indicated for all patients permanently or lengthily dependent on PN. However, as PN is generally well tolerated, even for long periods, each indication of transplantation must be carefully weighed up in terms of iatrogenic risk and quality of life. When PN has reached its limits, especially those associated with vascular, infectious, hepatic or metabolic complications, intestinal transplantation must be considered. Transplantation of the small bowel alone remains the first option, as combined liver-small bowel grafting is indicated only in case of life-threatening progressive cirrhotic liver disease.

Centre des
Sciences
de l'Environnement

ESSAIS D'ÉCOTOXICITÉ
ET DE CANCÉROGÉNÉCITÉ
DES PRODUITS CHIMIQUES

Université de Metz
UFR Sci. F.A.

du 10 au 14 mars 1997
au Centre des Sciences de l'Environnement
Cloître des Récollets - Metz

Thèmes principaux :

- Réglementation concernant les substances chimiques
 - Écotoxicologie : concepts et approches
- Devenir des substances dans l'environnement
 - Essais d'écotoxicité
 - Écotoxicologie des effluents
 - Mutagénicité et cancérogénicité

Ces journées sont placées sous le Haut Patronage du Ministère de l'Environnement
de la Commission des Communautés Européennes et de la Société d'Écotoxicologie Fondamentale et Appliquée

Renseignements et inscriptions :

Centre des Sciences de l'Environnement : Professeur J.-F. Ferard/FC97
1, rue des Récollets - BP 94025 - 57040 Metz Cedex 1, France.
Tél. : (33) 03 87 75 81 81 - Fax : (33) 03 87 75 81 89

SÉMINAIRE D'IMMUNO- DERMATOLOGIE

Lyon

Lundi 5 et Mardi 6 mai 1997

Organisé par le Groupe de Recherche
en Auto-immunité de Lyon (GRAAL)
Inserm Unité 80 et Faculté RTH Laennec

Les Séminaires d'Immuno-Dermatologie sont une mise au point régulière des progrès réalisés en immunologie fondamentale et clinique indispensables à la compréhension de la physiologie et de la pathologie dermatologique. Les Séminaires durent 2 jours et comportent une succession de cours sur des sujets modernes d'immunologie dermatologique qui associent des rappels de bases, des mises au point sur des notions plus récentes et des revues sur des maladies dermatologiques, des techniques diagnostiques ou des méthodes thérapeutiques. Les Séminaires d'Immuno-Dermatologie s'adressent aux médecins, scientifiques, internes de spécialité, étudiants du 3^e cycle ainsi qu'à toute personne qui s'intéresse à la physiologie de la peau, à l'immunologie ou à la dermatologie. Les conférences auront lieu tous les ans. Le Séminaire 1997 s'intéressera plus particulièrement à la physiologie du système immunitaire cutané et muqueux, aux phénomènes de tolérance immunologique cutanée, aux mécanismes de présentation d'haptènes et d'allergènes aux lymphocytes T, à la détection des cytokines dans les tissus et dans le sérum, aux techniques d'immunothérapie de contact et à l'intérêt des modèles animaux pour comprendre la physiopathologie des dermatoses inflammatoires et auto-immunes.

Organisation

Jean-François NICOLAS
Inserm U. 80 et Université Claude-Bernard Lyon 1

Adresse

SÉMINAIRE
D'IMMUNODERMATOLOGIE/SIV

Inserm U. 80, 7^e Étage, Faculté Laennec,
69372 Lyon Cedex, France.

Secrétariat

Mme Rose Doroumian

Renseignements

Tél. : +33 4 72 11 01 71 - Fax : +33 4 78
77 87 70

E-mail : jfnicola@cimac-res.univ-lyon.fr
Internet : http://laennec1.univ-lyon1.fr
(actualisation du programme)