

REMPACEMENT ŒSOPHAGIEN PAR ALLOGREFFE AORTIQUE CHEZ LE PORC: RESULTATS PRELIMINAIRES

Gaujoux S^{1,2}, Le Baleur Y^{2,3}, Lambert B^{2,4}, Bruneval P⁵, Larghero J¹, Ravary-Plumioën B¹, Zohar S¹, Chrysostallis A^{2,3}, Prat F^{2,3}, Cattan P^{1,2}

Association Française de l'Atresie de l'Œsophage

1: Service de Chirurgie Générale, Hôpital Saint Louis
2: Ecole de Chirurgie du Fer à Moulin, APHP
3: Service de Gastroentérologie, Hôpital Cochin
4: Service de Chirurgie Générale, Hôpital du Kremlin Bicêtre
5: Service d'Anatomopathologie, Hôpital Européen Georges Pompidou
6: Département de Biostatistiques, Hôpital Saint-Louis



RESUME: *But du travail.* Le succès du remplacement trachéal par allogreffe aortique chez l'homme nous a conduit à évaluer ce mode de remplacement au niveau de l'œsophage chez le porc. *Méthodes.* Le remplacement de 2 cm d'œsophage cervical par de l'aorte allogénique a été réalisé chez 21 mini-pigs. Les animaux étaient répartis en 2 groupes avec et sans endoprothèse extractible POLYFLEX®. Aucun traitement immunosuppresseur n'était administré. L'alimentation était libre dès le lendemain de l'intervention. Le retrait de l'endoprothèse était effectué à 1 mois. En cas de migration prothétique ou de sténose après retrait de la prothèse, une nouvelle prothèse était mise en place. L'analyse du greffon était réalisée après sacrifice des animaux à 1 et 3 mois. L'objectif principal de l'étude était l'analyse de la survie des animaux à 1 mois.

Résultats. Le bras sans endoprothèse a été interrompu du fait du décès précoce de tous les animaux (n=3) par désunion anastomotique. Dans le bras avec endoprothèse (n=18), 6 animaux sont décédés avant 1 mois. Parmi les 12 survivants (66%), 4 granulomes obstructifs sus-prothétiques et 6 migrations de prothèse ont été observés. Le retrait de l'endoprothèse à 1 mois entraînait systématiquement le retrait d'un greffon aortique nécrosé et la constitution d'une sténose (délai médian 5 j). L'analyse histologique de la zone de greffe à 1 mois mettait en évidence une réépithélialisation de type malpighienne et une fibrose extensive avec infiltrat inflammatoire. La recherche d'îlots musculaires était négative à 3 mois. *Conclusions.* Après remplacement œsophagien par allogreffe aortique chez le porc, la survie à 1 mois est de 66%. La mise en place d'une endoprothèse pendant au moins 3 mois est indispensable à la survie des animaux. La nécrose du greffon aortique laisse place à une fibrose extensive, sans cellules musculaires individualisables à 3 mois.

Problématique: Le remplacement trachéal par allogreffe aortique permet la formation en 6 à 9 mois d'une néo-trachée avec la formation d'anneaux cartilagineux dans différents modèles animaux.^{1,2,3} Ce type de remplacement a récemment été réalisé chez l'homme.⁴ Le remplacement œsophagien, après œsophagectomie pour tumeur, maladie bénigne, ou pour atresie de l'œsophage, fait habituellement appel à des gastroplasties ou des coloplasties dont la morbi-mortalité n'est pas négligeable, et les résultats fonctionnels sont imparfaits. Il existe donc un rationnel clinique à la mise au point d'autres substituts œsophagiens qui idéalement conduiraient à la reconstitution *ad integrum* de l'œsophage. Cela nous a conduit à évaluer la possibilité de remplacement œsophagien par allogreffe aortique.

Méthodes: Par un abord pré-sterno-cleido-mastoïdien gauche, le remplacement de 2 cm d'œsophage cervical a été réalisé par un segment d'aorte allogénique de même longueur. Les 21 porcs de race mini-pigs opérés étaient initialement répartis en 2 groupes avec et sans pose en fin de geste d'une endoprothèse extractible (Polyflex®-Boston Scientific) protégeant les 2 anastomoses. Aucun traitement immuno-suppresseur n'était donné. L'alimentation libre en post-opératoire, était semi-liquide pendant le premier mois. Les prothèses étaient systématiquement retirées sous contrôle fibroscopique à 1 mois. En cas de migration prothétique avant le 1^{er} mois, ou de sténose après le retrait de la prothèse, une nouvelle prothèse était mise en place. Les animaux étaient sacrifiés séquentiellement sur une période de 12 mois, après contrôle fibroscopique. L'analyse histologique du greffon était systématiquement réalisée avec un colorant à l'Hématoxyline Eosine Safran (HES) et à l'orcéine et la recherche de cellules musculaire était réalisée par marquage par un anti-corps anti-desmine.

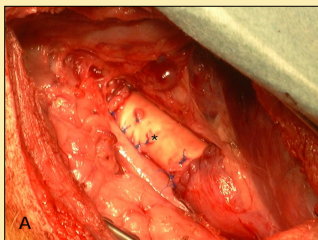
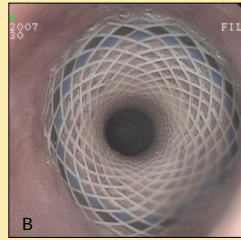


Image A: Vue per-opératoire du greffon aortique (*) anastomosé
Image B: Vue endoscopique après pose de prothèse



Résultats (suite): Le retrait de l'endoprothèse à 1 mois entraînait systématiquement le retrait d'un greffon aortique nécrosé et non intégré à la zone de cicatrisation puis la constitution rapide d'une sténose (5-7j). L'analyse histologique de la zone de greffe mettait en évidence une rétraction importante, une réépithélialisation de type malpighienne, et une fibrose sous jacente avec un important infiltrat inflammatoire. Parmi les cochons sacrifiés à 1 (n=3) et 3 (n=3) mois il n'était pas retrouvé d'îlots musculaire au sein de la fibrose.

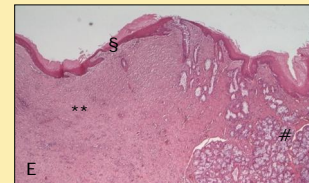
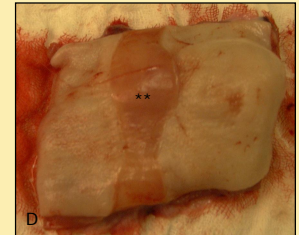
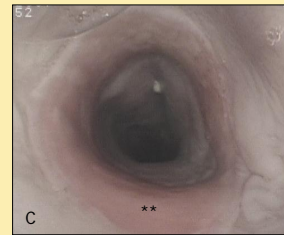


Image C: Vue endoscopique à 75 jours, au retrait de la prothèse

Image D: Aspect macroscopique de la zone de greffe à 75 jours (**)

Image E: Aspect histologique de la zone de greffe (**) réépithélialisée (S) et de l'œsophage normal (#) à 75 jours

Discussion: Les résultats de cette étude préliminaire établissent la faisabilité technique du remplacement œsophagien par allogreffe aortique, à la condition de l'emploi systématique d'une endoprothèse couvrant les anastomoses. Si une réépithélialisation de la zone de greffe est observée, celle-ci est le siège d'une fibrose intense, sans îlots musculaires individualisables en son sein à 3 mois. Si l'on compare ces résultats à ceux obtenus dans le remplacement trachéal, où les îlots cartilagineux apparaissent en moyenne au 6^{ème} mois, il est nécessaire d'attendre l'analyse de la zone de greffe à 6, 9 et 12 mois pour conclure à l'échec de la recolonisation par des cellules musculaires de la zone de greffe. Le taux important de migration prothétique et l'apparition systématique d'une sténose au retrait de la prothèse limitent pour le moment l'application de cette technique en pratique clinique. D'autres voies de recherche et notamment la création d'un substitut œsophagien par ingénierie tissulaire, utilisant une matrice biocompatible et des cellules mésenchymateuses et musculaires sont actuellement explorées.

Conclusions: Après remplacement œsophagien par allogreffe aortique chez le porc, la survie à 1 mois est de 66%. La mise en place d'une endoprothèse pendant au moins 3 mois est indispensable à la survie des animaux pour éviter la constitution d'une sténose. Le greffon aortique n'est pas intégré au tissu de remplacement, qui est le siège d'une intense fibrose sans cellules musculaires individualisables à 3 mois. Les résultats à plus long terme sont en attente pour évaluer la possibilité de régénération musculaire au sein de ce tissu cicatriciel, et sa capacité à ne pas sténoser en l'absence d'endoprothèse.

Bibliographie:

- 1: Seguin A, Martinod E, Kambouchner M, Campo GO, Dhote P, Bruneval P, Azorin JF, Carpentier A. Carinal replacement with an aortic allograft. Ann Thorac Surg. 2006 Mar;81(3):1068-74.
- 2: Azorin JF, Bertin F, Martinod E, Laskar M., Tracheal replacement with an aortic autograft. Eur J Cardiothorac Surg. 2006 Feb;29(2):261-3.
- 3: Jaillard S, Holder-Espinasse M, Hubert T, Copin MC, Duterque-Coquillaud M, Wurtz A, Marquette CH. Tracheal replacement by allogenic aorta in the pig. Chest. 2006 Nov;130(5):1397-404.