



available at www.sciencedirect.com



journal homepage: www.elsevier.com/locate/annpla



Perspectives en immunothérapie des allogreffes de tissus composites

The future of immunotherapy for composite tissues allotransplantation

F. Petit

Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, cabinet médical Saint-Jacques, 46, boulevard Saint-Jacques, 75014 Paris, France

MOTS CLÉS

Allotransplantation de
tissus composites ;
Recherche
expérimentale ;
Rejet ;
Tolérance ;
Chimérisme ;
Hématopoïétique ;
Immunosuppression

KEYWORDS

Composite tissues
allotransplantation;
Experimental research;
Rejection;

Résumé L'allotransplantation de tissus composites (ATC) représente un formidable espoir en chirurgie reconstructrice, mais son développement est actuellement limité par les effets secondaires des agents immunosuppresseurs. L'induction d'une tolérance spécifique, une situation particulière du receveur qui ne développerait pas de réaction immunitaire contre les antigènes du donneur, mais qui resterait parfaitement immunocompétente face à tous les autres antigènes présentés, est la voie de recherche la plus prometteuse. La création d'un chimérisme hématopoïétique mixte par l'infusion du receveur avec des cellules de moelle osseuse du donneur a permis l'induction d'une tolérance sans immunosuppression chronique. L'appariement génétique du donneur et du receveur est une autre voie de transplantation de tissus composites avec seulement une courte période d'immunosuppression. Des études ont déjà montré une survie à long terme de greffons musculosquelettiques entre des porcs appariés par le complexe majeur d'histocompatibilité. Par ailleurs, de nouveaux agents immunosuppresseurs d'action plus spécifique pourront réduire les effets secondaires et prévenir l'éventuelle évolution vers le rejet chronique. L'immunosuppression spécifique du composant cutané serait particulièrement utile en allotransplantation de membre, car la peau – toujours considérée comme le tissu le plus antigénique – est facilement accessible à un traitement local en application ou par irradiation.

© 2007 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Abstract Hand and composite tissue allotransplantation (CTA) holds great potential for reconstructive surgery but its development is currently limited by the side effects of the immunosuppressive drugs. Induction of specific tolerance, a situation where the recipient does not mount an immune response against the allograft but remains fully immunocompetent, holds exciting promise. Generation of mixed hematopoietic chimerism by infusing the recipient with donor bone marrow cells has been shown to induce tolerance without chronic immuno-

Adresse e-mail : docteur.petit@mac.com (F. Petit).

Tolerance;
Chimerism;
Hematopoietic;
Immunosuppression

suppression. Genetic matching of the donor and the recipient is another option for transplanting composite tissues with only an initial course of immunosuppression. Experiments demonstrated long-term survival of musculoskeletal allografts between MHC-matched miniature swine. Finally, new immunosuppressive agents with a more targeted action will reduce side effects and may prevent the development of chronic rejection. Skin-specific immunosuppression is particularly useful for limb transplants since skin, regarded as the most antigenic component, is easily accessible to topical or irradiation therapies.

© 2007 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

L'allotransplantation de tissus composites (ATC) a longtemps été considérée comme une solution d'avenir que les progrès de la recherche expérimentale devaient rendre un jour possible. Les récentes allogreffes de mains, de face et d'autres localisations restées plus discrètes, ont fait entrer plus tôt que prévu l'ATC dans le champ de la pratique humaine [1]. Les premiers résultats de ces interventions sont encourageants, notamment parce que la prévention du rejet immunologique semble plus efficace que prévue, mais ces interventions sont encore considérées comme des solutions extrêmes à des situations exceptionnelles de handicap [2].

Enrichis par de nouvelles molécules, les traitements immunosuppresseurs actuels ont permis d'obtenir ces dernières années une très bonne efficacité dans la prévention du rejet aigu des greffes d'organes. Les mêmes effets ont aussi été observés lors des récentes allogreffes de tissus composites. Trente-cinq allogreffes de main sur 37 (17 unilatérales et dix bilatérales) réalisées depuis neuf ans sont toujours acceptées sans rejet par le receveur. La première main greffée en septembre 1998 a été rejetée après plus de deux ans, lorsque le patient a interrompu son traitement immunosuppresseur. Une autre greffe unilatérale de main réalisée en Chine a été amputée après la thrombose du pédicule vasculaire au cours d'un épisode de rejet. La prévention du rejet repose actuellement sur l'induction d'une immunosuppression globale (non spécifique) suffisante et définitive. Ce traitement fait prendre au patient un risque de complications infectieuses, métaboliques et carcinologiques. De plus, les traitements immunosuppresseurs actuels ne permettent pas toujours de prévenir – et peut-être même induisent – la destruction fonctionnelle à long terme de certains organes greffés, une évolution défavorable appelée « rejet chronique » dont les causes sont mal connues. Il est encore trop tôt pour savoir si ce phénomène sera observé avec les greffons de tissus composites, mais il s'agit d'une menace théorique sérieuse pour la survie et la fonction des greffons à long terme.

Le développement des allogreffes pour un plus grand nombre de patients et d'autres indications de chirurgie reconstructrice dépend de notre capacité à prévenir le rejet des greffons, à assurer une récupération fonctionnelle satisfaisante et à limiter les effets secondaires de l'immunosuppression thérapeutique. *La suppression ou la réduction du traitement immunosuppresseur est l'objectif principal de la recherche en allotransplantation de tissus composites comme en allotransplantation d'organes.* De

nombreux projets de recherche sont en cours d'évaluation, qui reposent sur l'un des trois principes suivants :

- l'induction d'une tolérance spécifique chez le receveur par une reprogrammation ou par un blocage spécifique de son système immunitaire ;
- la recherche d'une compatibilité immunitaire entre le donneur et le receveur par un appariement génétique ;
- le développement de nouvelles molécules et de nouvelles formes d'immunosuppression, de durée limitée ou ciblée sur les tissus les plus antigéniques.

La plupart de ces projets sont réalisés par des chercheurs en transplantation d'organes. L'ATC – comme les greffes de la main, par exemple – pourrait bénéficier de ces avancées, mais elle comporte des contraintes particulières liées à la nature des tissus transférés, à la difficile sélection des greffons et à la nécessité de limiter la morbidité iatrogène, qui justifient la mise au point de solutions spécifiques.

Induction d'une tolérance spécifique

Depuis toujours, l'approche privilégiée par les chercheurs est l'induction d'une tolérance spécifique chez le receveur, définie comme l'absence de réaction immunitaire du receveur restreinte aux seuls antigènes du donneur (présentés par le greffon). Cette situation idéale permettrait de prévenir le rejet du greffon tout en laissant par ailleurs le receveur parfaitement immunocompétent face aux autres antigènes étrangers. L'induction d'une tolérance spécifique chez le receveur nécessite d'intervenir dans le processus de maturation des lymphocytes T dans le thymus (*tolérance « centrale »*) ou de bloquer le processus d'activation des lymphocytes T lors de leur rencontre avec l'antigène (*tolérance « périphérique »*) [3].

Tolérance centrale et chimérisme hématopoïétique

Le projet le plus ambitieux repose sur le principe d'une reprogrammation du répertoire antigénique du receveur par la création d'un être chimérique cellulaire qui intégrerait les cellules du donneur. Cette forme de tolérance spécifique a été suggérée – il y a plus de 50 ans – par les travaux de Billingham et al., qui avaient observé une survie d'allogreffes de peau chez des souris injectées pendant leurs 24 premières heures de vie avec des cellules souches hématopoïétiques provenant de souris adultes (futurs donneuses de greffes de peau) [4]. Cette induction originelle

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3185255>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3185255>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)