

AOR "Recherche et Greffe"

Résumés et résultats

2006 - 2026

Cliquer sur les titres pour accéder au détail des projets

Nom et institution	Titre	Année AOR
MARQUETTE Charles-Hugo - CHRU de Lille	Remplacement trachéal par greffon aortique cryopréservé	2006
DEVAUCHELLE Bernard - Chirurgie Maxillofaciale - CHU d'Amiens	Protocolisation de la restitution du visage du donneur lors des prélèvements des ATC faciaux	2010
MARTINOD Emmanuel - HEGP- APHP	Régénération trachéale par ingénierie tissulaire sur matrice artérielle allogénique cryoconservée	2010
CATTAN Pierre - Saint-Louis - APHP	Intérêt de l'ensemencement d'une matrice acellulaire par des cellules souches mésenchymateuses autologues pour l'ingénierie tissulaire de l'œsophage	2014
ORTONNE Nicolas - Pathologie - Henri Mondor - APHP	Caractérisation des effecteurs cytotoxiques et des mécanismes de mort cellulaire au cours du rejet de transplantation de face	2015
GAUTHIER Tristan - CHU de Limoges	Tolérance à l'ischémie froide prolongée de l'utérus de brebis après auto-transplantation	2016
LAVOUE Vincent - UMR1242, CHU de Rennes	Tolérance de l'Utérus de Truie en fonction du Retour Veineux après Auto-Transplantation (TureVAT)	2017
DEVAUCHELLE Bernard - CHU d'Amiens	FlowVCA :suivi qualitatif et quantitatif de la vascularisation des greffons de mains par IRM 3 TESLA	2018
THAUNAT Olivier - HCL - Lyon	Rôle des anticorps anti-HLA spécifiques du donneur dans le rejet des allogreffes composites vascularisées	2018
DURAND Marlène - CIC 1401 - Bordeaux	Ingénierie Tissulaire de l'œsophage : Cellularisation d'une matrice biologique	2019
DION Ludivine - IRSET INSERM UMR_S 10859 - Rennes	Optimisation des greffons en Transplantation Utérine et perfusion contrôlée du greffon sur machine : un modèle porcin d'allogreffe	2020
THIERRY Briac - UMR976, Saint-Louis - APHP	Bio-ingénierie tissulaire pour le remplacement trachéal pédiatrique : comparaison de substituts trachéaux décellularisés dans un modèle lagomorphe	2020

Nom et institution	Titre	Année AOR
DION Ludivine - IRSET UMR_S 1085 - Rennes	Etude de l'ischémie froide prolongée des greffons utérins issus des Prélèvements Multi-Organes.	2023

Remplacement trachéal par greffon aortique cryopréservé

MARQUETTE Charles-Hugo - CHRU Lille, LILLE

[Retour tableau](#)

Résumé

Les tumeurs étendues de la trachée et de la carène posent un énorme défi au chirurgien. Nombre de ces tumeurs ne sont pas résécables et font l'objet de traitements palliatifs. Aucune des tentatives de remplacement trachéal n'a débouché sur des applications cliniques à ce jour. Il a été récemment montré chez la brebis qu'une allogreffe aortique en position hétérotopique (en lieu et place de la trachée) conduisaient à la formation d'une « néotrachée ». Le conduit respiratoire obtenu comportait après plusieurs mois un épithélium respiratoire et des anneaux cartilagineux suffisamment rigides pour permettre l'ablation de l'endoprothèse mise en place transitoirement pour s'opposer au collapsus de l'aorte transplantée. L'ensemble se produisant sans rejet, en l'absence de tout traitement immunosuppresseur. Nous avons reproduit chez le porc les résultats observés chez la brebis. Après avis favorable du Comité National d'Ethique, deux patients souffrant de tumeurs trachébronchiques étendues ont fait l'objet d'un remplacement trachéal au printemps 2005. Nous n'avons pas observé de rejet, de nécrose ou d'infection et sommes en droit d'espérer une évolution similaire à celle observée dans les modèles expérimentaux. Etudier si un greffon aortique cryopréservé a les mêmes capacités de vitalité, de non rejet et de transformation en une néotrachée qu'un greffon d'aorte fraîche dans un 2ème temps nous envisageons d'étudier l'influence d'une radiothérapie pré ou post transplantation. Moyens : étude expérimentale prospective sur le porc avec allogreffons cryopréservés remplaçant un long segment de trachée intra ou extra-thoracique. Résultats attendus : confirmation de la viabilité des greffons cryopréservés, de leur transformation en une néotrachée, de la viabilité des greffons cryopréservés après radiothérapie post-opératoire, de la faisabilité du remplacement trachéal par allogreffe aortique après irradiation, de la transformation des greffons cryopréservés après radiothérapie pré ou post.

Phases de réalisation : 1/ préparation d'une banque de greffons cryopréservés (accomplie, presque réglé), 2/ fabrication et test in vivo de prothèses en silicones adaptées aux longs remplacements trachéaux chez le porc (accomplie), 3/ étude des greffons cryopréservés (1 an), partiellement réalisé, 4/ étude de l'influence de la radiothérapie sur les greffons cryopréservés (1an), fait l'objet de la présente demande.

Résultats

Wurtz, Alain, Henri Porte, Massimo Conti, Catherine Dusson, Jacques Desbordes, Marie-Christine Copin, et Charles-Hugo Marquette. 2010. « Surgical technique and results of tracheal and carinal replacement with aortic allografts for salivary gland-type carcinoma ». The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery 140 (2): 387-393.e2.

[Retour tableau](#)

Année: 2010

Protocolisation de la restitution du visage du donneur lors des prélèvements des ATC faciaux

DEVAUCHELLE Bernard - Service de chirurgie maxillofaciale

CHU Amiens

[Retour tableau](#)

Résumé

L'obligation légale de restitution du corps du donneur d'organe à la famille impose, en cas de prélèvement d'allogreffe de tissus composites (ATC) du visage, une reconstitution très élaborée.

A partir de l'expérience des deux ATC réalisées par l'équipe porteur du projet, protocoliser cette réhabilitation par une série de 20 dissections et reconstructions prothétiques, dont chaque étape sera analysée et évaluée (en terme de temps et de qualité), constitue l'objectif premier de cette étude. Au-delà, informer les équipes en charge de la coordination des contraintes, possibilités et obligations liées aux ATC du visage facilitera leurs relations avec l'entourage des donneurs potentiels.

Cette étude, initiée par l'Institut Faire Faces (IFF-Pr DEVAUCHELLE), menée en collaboration avec l'UPJV (Laboratoire d'anatomie et d'organogénèse - Pr LE GARS), l'Université Catholique de Louvain (UCL – Laboratoire d'anatomie et de morphogénèse – Pr LENGELE), le Service de Chirurgie Maxillo-Faciale (CHU d'Amiens – Pr DEVAUCHELLE), s'inscrit dans le droit fil du PHRC national consacré aux ATC de la face déposé en 2006 et répond aux objectifs d'IFF à l'égard du handicap. La crédibilité des résultats attendus repose sur la rigueur et la méthodologie mises en œuvre et la possibilité offerte d'effectuer à distance une seconde évaluation grâce à la conservation des documents d'analyse. Elle pourrait conduire à l'élaboration de recommandations concernant la reconstitution de la face du donneur : technique et conditions.

[Retour tableau](#)

Régénération trachéale par ingénierie tissulaire sur matrice artérielle allogénique cryoconservée

MARTINOD Emmanuel - Labo recherches biochirurgicales, Unité « transformations tissulaires induites », HEGP

[Retour tableau](#)

Résumé

Introduction - Malgré les progrès considérables réalisés ces dernières décennies dans le domaine de la transplantation d'organes ou de tissus, le remplacement trachéal n'a pas bénéficié d'une solution satisfaisante et continue de poser un véritable défi. L'auteur de ce projet s'est intéressé aux travaux menés depuis 1997 au sein de l'équipe du Laboratoire d'Etude des Greffes et Prothèses Cardiaques de l'Hôpital Broussais, UPRES 264, Université Paris V, concernant le remplacement trachéal par une allogreffe aortique. Dans la lignée des travaux réalisés au sein du laboratoire depuis maintenant 12 ans, nous proposons un projet de recherche ayant pour fondement l'utilisation d'allogreffe artérielle cryopréservée comme matrice pour la réalisation d'un substitut trachéal issu de l'ingénierie tissulaire chez le mouton.

Matériel et méthodes - Le modèle animal choisi pour cette étude est la brebis. Le groupe expérimental comportera 10 brebis chez lesquelles nous effectuerons une résection trachéale puis un remplacement par allogreffe artérielle cryopréservée transformée par ingénierie tissulaire et stabilisée par une endoprothèse. Le groupe contrôle comportera 10 brebis chez lesquelles nous effectuerons une résection trachéale puis un remplacement par allogreffe artérielle cryopréservée stabilisée par une endoprothèse. La première partie du travail sera le prélèvement puis la culture de cellules épithéliales respiratoires et de chondrocytes dérivés de cellules souches mésenchymateuses autologues. La seconde partie sera l'ensemencement des cellules sur une matrice aortique allogénique cryoconservée au sein d'un réacteur biologique et la génération du substitut trachéal. Enfin, la dernière partie sera l'implantation du greffon chez les brebis qui bénéficieront d'un suivi clinique et fibroscopique régulier. Leur sacrifice aura lieu à 1, 3, 6, 12 et 24 mois pour analyse histologique approfondie.

Résultats attendus - L'étude proposée permettrait une régénération trachéale ex-vivo à partir d'une matrice aortique allogénique cryopréservée. Les résultats attendus sont, outre ceux obtenus par transplantation d'allogreffe artérielle cryopréservée : la colonisation de la matrice par les cellules souches, la ré-épithélialisation du greffon par un épithélium cilié de type respiratoire et continu ainsi que la formation d'anneaux cartilagineux dans des délais inférieurs à ceux observés jusqu'alors, assurant ainsi une restauration fonctionnelle trachéale autorisant notamment le retrait précoce de l'endoprothèse.

Résultats

Makris, Demosthènes, Muriel Holder-Espinasse, Alain Wurtz, Agathe Seguin, Thomas Hubert, Sophie Jaillard, Marie Christine Copin, et al. 2010. « Tracheal Replacement With Cryopreserved Allogenic Aorta ». Chest 137 (1): 60-67.

Poster

Appel d'Offres « Recherche et greffe »

Human Transplantation of a Biologic Airway Substitute in Conservative Lung Cancer Surgery

Martinod E, Radu D, Chouahnia K, Seguin A, Fialaire-Legendre A, Brillet PY, Destable MD, Sebbane G, Beloucif S, Valeyre D, Baillard C and Carpentier A

Departments of Thoracic and Vascular Surgery, Oncology, Pneumology, Anesthesiology and Intensive Care, Geriatric Medicine, and Radiology, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, CHU Avicenne, Pôle Hémato-Onco-Thorax, Université Paris 13, Faculté de Médecine SMBH, Bobigny, France; Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, CHU Henri Mondor, EFS Ile de France, Tissue Bank, Créteil, France; Université Paris Descartes, Fondation Alain Carpentier, EA Laboratoire de Recherches Biochirurgicales, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Hôpital Européen Georges Pompidou, Paris, France

Objectives

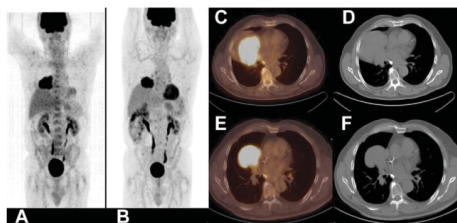
Surgical resection is currently considered to be the best treatment for early-stage non-small cell lung cancer. Central lung tumors often require a pneumonectomy in order to achieve a radical resection. Postoperative mortality rate of pneumonectomies could be as high as 26%. Facing this challenge, bronchial and pulmonary arterial sleeve-lobectomies were proposed in order to preserve the lung parenchyma, but it is used only rarely in the clinical practice.

After bronchial resection, the availability of an airway substitute would be critical to allow for a more anatomic reconstruction. In a sheep model we have shown that aortic autografts, and fresh or cryopreserved allografts could be valuable tracheal or bronchial substitutes with in-situ regeneration of epithelium from the native airways and of cartilage.

In this study we aimed at evaluating this strategy in the clinical setting in a high-risk patient with three predictive factors for increased post-operative mortality.

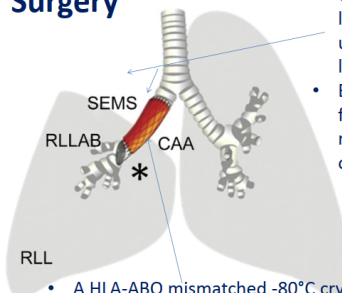
Methods

- A 78-year-old male patient with a past medical history of smoking (50 pack-years), hypercholesterolemia, prostatic adenoma, and resected benign colon polyps diagnosed with a right proximal non-small cell lung cancer.
- CT and PET scans, and fiberoptic bronchoscopy with biopsies showed a large squamous cell carcinoma of the middle lobe extending to the right upper lobe and the left atrium with no distant metastases.



- 3 cycles of neoadjuvant chemotherapy reduced the tumor size by 30%
- The patient gave written consent for a bronchial sleeve-upper bilobectomy and if necessary to the use of a cryopreserved aortic allograft from a certified tissue bank for airway reconstruction.

Surgery



- Complete resection of the lung cancer (intrapercardial upper bilobectomy with lymph node removal).
- Bronchial resection from the first centimeter of the right main bronchus to the origin of the lower lobe

- A HLA-ABO mismatched -80°C cryopreserved aortic graft was removed from dry ice and thawed (10 min at room temp. + 10 min at 37°C)

- At the end of the operation, the sparing right lower lobe reexpanded normally. No immunotherapy was given.

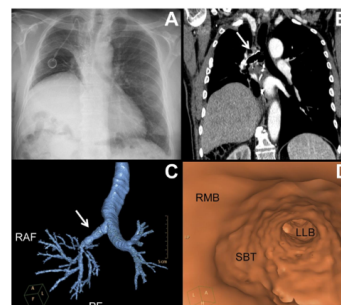
Results

Post-operatively, there was:

- a supraventricular arrhythmia leading to mild pulmonary edema
- A right lower lobe atelectasis
- A urinary retention due to prostatic adenoma

Patient was discharged at day 16.

Chest X-ray, CT and fiberoptic or virtual three-dimensional bronchoscopy up to 1 year found a well functioning reimplanted right lobe



Conclusions

This stage 1 surgical innovation demonstrated the feasibility and the patency of using cryopreserved aortic graft as a biological airway substitute. If confirmed in larger series of selected patients, this approach to airway transplantation could bring new perspectives in conservative lung cancer surgery

Intérêt de l'ensemencement d'une matrice acellulaire par des cellules souches mésenchymateuses autologues pour l'ingénierie tissulaire de l'œsophage

CATTAN Pierre - Hôpital Saint Louis

[Retour tableau](#)

Résumé

Introduction: Dans le traitement des cancers et des pathologies bénignes de l'œsophage, le remplacement œsophagien par gastroplastie ou coloplastie est grevé d'une morbi-mortalité non négligeable et conduit souvent à des résultats fonctionnels imparfaits. Nous avons préalablement analysé chez le porc, la capacité d'un substitut composé d'une matrice acellulaire (SIS, Surgisis®, COOK) ensemencée de myoblastes autologues à favoriser le remodelage tissulaire vers un phénotype œsophagien. Les résultats encourageants mais imparfaits de cette étude nous conduisent à nous tourner vers un autre type cellulaire, les cellules souches mésenchymateuses (CSM), cellules progénitrices non hématopoïétiques multipotentes qui constituent aujourd'hui un outil thérapeutique prometteur pour la régénération et la réparation tissulaire.

Objectif: Dans un modèle porcin, évaluer le succès du remplacement circonférentiel de l'œsophage cervical par un substitut composé d'une matrice acellulaire (SIS, Surgisis®, COOK) ensemencée de CSM autologues.

Méthodologie: Dans un premier temps, les conditions optimales d'ensemencement du SIS par les CSM seront analysées (nombre de CSM ensemencées, durée de culture des CSM sur la matrice). Seront analysés, la viabilité cellulaire, la stabilité phénotypique des CSM sur la matrice et l'architecture du substitut, à l'aide du test au MTT, de la cytométrie en flux, de la RT-qPCR, de tests de différenciation et de l'immunohistochimie. Dans un second temps, il sera réalisé un remplacement circonférentiel de 5 cm d'œsophage cervical chez 20 mini-pig, systématiquement protégé par une endoprothèse couverte extractible (Polyflex Airway Stent® - Boston Scientific). Les animaux seront répartis en 2 groupes: groupe A (n=10) : SIS ensemencée de CSM; groupe B (n=10) : SIS non ensemencée. Avant le remplacement œsophagien, l'implant tubulisé fera l'objet d'une maturation in vivo dans le grand épiploon pendant 14 jours. L'alimentation sera libre dès le surlendemain du remplacement œsophagien. L'endoprothèse sera retirée par voie endoscopique au 3ème mois. En cas d'apparition d'une sténose au retrait de l'endoprothèse ou en cas de migration de l'endoprothèse, une nouvelle endoprothèse sera mise en place. Le succès de la procédure sera défini par la survie de l'animal à 6 mois, sans endoprothèse et sans apport nutritionnel autre qu'une alimentation orale. À partir du 3ème mois, les animaux seront sacrifiés séquentiellement sur une période de 12 mois et la zone de greffe fera l'objet d'une analyse structurelle et par immuno-histochimie.

Résultats attendus: 1. Chez les animaux du groupe A : restauration à 6 mois, sans endoprothèse, d'une autonomie nutritionnelle et apparition d'un phénotype œsophagien de la zone de greffe. 2. Chez les animaux du groupe B, sténose au retrait de l'endoprothèse et absence d'apparition d'un phénotype œsophagien de la zone de greffe.

Résultats

Arakelian, Lousineh, Clémentine Caille, Lionel Faivre, Laurent Corté, Patrick Bruneval, Sara Shamdani, Camille Flageollet, et al. 2019. « A Clinical-Grade Acellular Matrix for Esophageal Replacement ». Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine 13 (12): 2191-2203.

Catry, Jonathan, Minh Luong-Nguyen, Lousineh Arakelian, Tigran Poghosyan, Patrick Bruneval, Thomas Domet, Laurent Michaud, et al. 2017. « Circumferential Esophageal Replacement by a Tissue-Engineered Substitute Using Mesenchymal Stem Cells: An Experimental Study in Mini Pigs ». Cell Transplantation 26 (12): 1831-39.

Les Cellules Souches Mésenchymateuses favorisent la régénération tissulaire après remplacement circonférentiel de l'œsophage par ingénierie tissulaire



Jonathan Catry¹, Lousineh Arakelian², Patrick Bruneval³, Valérie Vanneaux², Laurent Michaud⁴,

Rony Sfeir⁵, Minh Luong Nguyen¹, Thomas Domet², Jérôme Larghero², Pierre Cattani¹

1. Chirurgie Générale, Digestive et Endocrinienne, Hôpital Saint Louis, Paris ; 2. Unité de Thérapie Cellulaire, Hôpital Saint Louis, Paris ; 3. Anatomie-Pathologie, Hôpital Européen Georges Pompidou, Paris ; 4. Gastro-Entérologie Pédiatrique, Hôpital Jeanne de Flandre, CHRU Lille ; 5. Chirurgie infantile, Hôpital Jeanne de Flandre, CHRU Lille



Introduction :

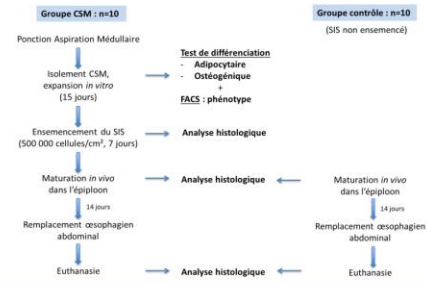
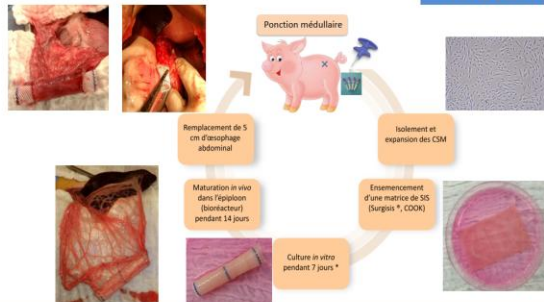
- L'ingénierie tissulaire constitue aujourd'hui l'alternative la plus prometteuse aux techniques actuelles de remplacement après œsophagectomie (gastro/colo-plastie)
- L'utilisation des **Cellules Souches Mésenchymateuses (CSM)** comme cellules d'intérêt en médecine régénérative est en plein essor de par leur multipotence, leurs propriétés pro-angiogénique, anti-inflammatoire, immuno-modulatrice et chimio-attractante particulièrement intéressantes pour la cicatrisation tissulaire.

Leur intérêt pour la régénération œsophagienne après remplacement circonférentiel n'a à notre connaissance jamais été évalué.

Objectif :

Evaluer le remodelage tissulaire vers un phénotype œsophagien après remplacement circonférentiel de l'œsophage par une matrice acellulaire ensemencée de CSM autologues, dans un modèle porcin.

Matériel et Méthode :

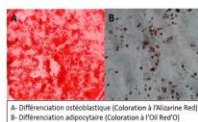
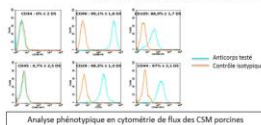


Résultats :

Caractérisation des CSM après expansion cellulaire *in vitro* :

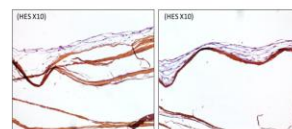
Les cellules isolées présentent les caractéristiques des CSM porcines :

- phénotype membranaire CD29 +, CD44 +, CD90+, CD105 +, CD34 -, CD45-
- différenciation en ostéoblaste et adipocyte



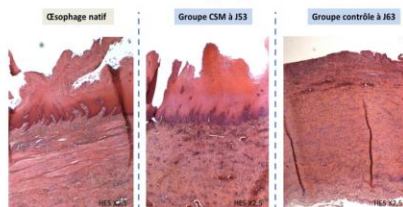
Histologie après 7 jours de culture des CSM sur le SIS *in vitro* (N=10) :

Obtention d'un revêtement uni ou pluri stratifié de CSM à la surface du SIS
Sans pénétration cellulaire dans l'épaisseur de la matrice

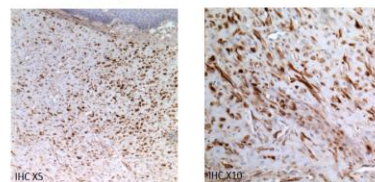


Analyse histologique après euthanasie séquentielle des animaux :

- Ré-épithélialisation** mature comparable à l'œsophage natif :
 - dès 1 mois ½ dans le groupe CSM
 - au-delà de 3 mois dans le groupe contrôle



- Régénération musculaire** au sein de la zone de greffe :
 - uniquement dans le groupe CSM
 - dès 1 mois ½



Immunohistochimie anti-desmine, apparition de cellules musculaires (brun) dans le groupe CSM

Conclusion :

L'utilisation de CSM autologues lors de remplacement circonférentiel œsophagien par ingénierie tissulaire semble favoriser une ré-épithélialisation plus précoce et une régénération musculaire inexistante en leur absence.

Financements : Association Française de l'Atrésie de l'Œsophage, Fondation pour la Recherche Médicale, Agence de BioMédecine, Fondation de l'Avenir

[Retour tableau](#)

Année: 2015

Caractérisation des effecteurs cytotoxiques et des mécanismes de mort cellulaire au cours du rejet de transplantation de face

ORTONNE Nicolas - Dpt pathologie

Hôpital Henri Mondor

Créteil (94)

[Retour tableau](#)

Résumé

Objectifs : L'étude concerne 7 patients transplantés de face au CHU Mondor (délai de suivi de 2 mois à 7 ans). Nos objectifs sont 1) décrire les événements indésirables survenus au décours de la greffe, 2) caractériser les effecteurs cellulaires et moléculaires du rejet aigu et les mécanismes de mort kératinocytaire 2) étudier la validité diagnostique du score de Banff 2007 sur la muqueuse 3) chercher l'existence d'un rejet humoral 4) décrire le rejet cellulaire chronique

Résultats attendus :

1) Le rejet cellulaire implique des lymphocytes T cytotoxiques, exprimant des protéines de cytotoxicité de la voie perforine/granzyme, mais une intervention d'acteur de l'immunité innée, d'autres voies de cytotoxicité, voire de facteurs solubles pro-apoptotiques peut-être envisagée, pouvant à terme dégager de nouvelles perspectives thérapeutiques.

2) La caractérisation des sous-populations lymphocytaire dans les infiltrats de la peau et de la muqueuse, en particulier les cellules effectrices cytotoxiques et les cellules régulatrices exprimant FoxP3 pourrait peut-être améliorer la caractérisation du rejet reposant actuellement sur la seule densité des infiltrats et la mort kératinocytaire (Banff 2007).

3) Le suivi prolongé a permis l'identification histologique de rejets cellulaires chroniques, prenant parfois l'aspect de maladies auto-immunes (aspects vitiligoïde et de type lupus). Leur caractéristiques anatomocliniques et leur signification pronostiques sont actuellement inconnues.

4) Si la mort cellulaire est probablement de nature apoptotique, il est possible que d'autres voies de mort cellulaire plus récemment décrites soient mises en jeu, en particulier le processus de nécroptose, dont les voies d'activations diffèrent de celle de l'apoptose.

5) la prévalence du rejet humoral et sa signification pronostique sont actuellement mal connues, avec seulement quelques cas isolés rapportés.

Méthodologie :

L'étude rétro-prospective comportera :

1) L'inventaire et la description des complications cutané-muqueuses non immunologiques ayant été biopsiées survenues au décours de la greffe chez les 7 patients : infections, lymphoprolifération, récurrence tumorale (NF1).

2) L'analyse des épisodes de rejet :

Elle sera faite dans les biopsies montrant un infiltrat de grade ≥ 2 avec évaluations semi-quantitatives en simple et parfois doubles marquages.

- Les effecteurs cellulaires seront identifiés par immunohistochimie (TCRbeta, CD20, CD3, CD8, CD123, CD138, CD56, CD1a, CD163). La sous-population T régulatrice sera évaluée par marquage du facteur de transcription FoxP3.
- Les effecteurs moléculaires seront étudiés par immuno-histochimie, qPCR et technique Luminex, avec étude de l'expression in situ de granyme, perforine, TWEAK (TNF-like weak inducer of apoptosis), TNFalpha, Fas (CD95), Fas L, TRAIL (tumor-necrosis-factor related apoptosis inducing ligand) et TRAIL-R, granulysine.
- Les mécanismes de mort cellulaire (apoptose et nécroptose) seront étudiés in situ par la méthode TUNEL (apoptose), et immunomarquage spécifique de RIP3 kinase.

3) La recherche de rejet humoral

La recherche de DSA (donor specific antibodies) effectuée dans le sang corrélée au marquage avec l'anticorps anti C4d en immunofluorescence pourrait permettre d'identifier les lésions histologiques de rejet humoral aigu.

4) Etude de corrélations

Nous évaluerons la corrélation entre 1) le rejet et la densité de l'infiltrat (Banff 2007) dans la peau et la muqueuse, 2) le rejet dans la peau et l'expression des marqueurs de cytotoxicité, la proportion de cellules T-régulatrices, et l'expression des marqueurs de morts cellulaires dans la muqueuse 3) la valeur pronostique des sous populations lymphocytaires au cours du rejet

Ces données seront confrontées au suivi clinique et histologique afin de déterminer leur valeur pronostique.

Résultats

Moktefi, Anissa, Mikael Hivelin, Philippe Grimbert, Maryvonnick Carmagnat, Emilie Sbidian, Barbara Papouin, Caroline Suberbielle, et al. 2021. « Face transplantation: A longitudinal histological study focusing on chronic active and mucosal rejection in a series with long-term follow-up ». American Journal of Transplantation 21 (9): 3088-3100.

Poster

Hétérogénéité histopathologique du rejet cutané et muqueux au cours de la transplantation de face : une série de 7 patients avec suivi prolongé

A.Moketfi¹, S.Le Gouvello², M.Hivellin³, M-H Deltau², C.Suberbielle⁴, N.Martin¹, C.Deschod⁵, P.Grimbert⁵, L.Lanteri⁶, N.Ortonne¹

1-Département de Pathologie (hôpital Henri Mondor, Créteil), 2-Service d'Immunologie Biologique (hôpital Henri Mondor, Créteil) 3- Service de chirurgie plastique et reconstructrice (hôpital Européen Georges Pompidou, Paris), 4-Laboratoire d'histocompatibilité (hôpital Saint-Louis, Paris), 5-Service de néphrologie et transplantation (hôpital Henri Mondor, Créteil), 6-

Introduction

Lors de la classification de Banff 2007 sur l'allotransplantation de tissu composite, seules 3 transplantations de face (TF) avaient été effectuées, si bien que les critères reposent surtout sur les résultats des greffes de tissus composites non muqueux (greffe de mains en particulier). Nous présentons une cohorte de 273 biopsies cutanées et muqueuses effectuées pour le monitoring de 7 patients avec TF, couvrant un suivi de 2 mois à 8 ans.

Objectifs

1) caractériser les effecteurs cellulaires du RAC, 2) rechercher l'existence d'un rejet humoral et 3) décrire le rejet cellulaire chronique

Matériel et méthodes

Cent quarante neuf biopsies cutanées et 124 biopsies muqueuses, dont 110 couplées, évaluées selon la classification de Banff 2007. Une caractérisation des effecteurs cytotoxiques et régulateurs (CD3, CD8, CD56, granzymeB-GrB- et FoxP3) a été effectuée sur les biopsies couplées avec rejet muqueux ≥ 2 .

Résultats

Tous les patients, sauf un décédé d'un sepsis 2 mois post-TF, ont connu au moins un RAC. Le délai médian de survenue du premier RAC était de 18,5 (1-75) jours. Le RAC était diagnostiqué sur 66% des biopsies cutanées et 73% des biopsies muqueuses. Le grade moyen du rejet muqueux était plus élevé (2.02 vs 1.21), et il existait des épisodes de rejet muqueux isolé sans traduction clinique.

68 des 110 biopsies couplées montraient un rejet muqueux ≥ 2 , réparties en groupe discordant (GD) avec RAC cutané de grade 0/1 (n=55 ; 80%), et concordant (GC) avec un RAC cutané de grade ≥ 2 (n=13 ; 20%). Les ratios GrB/CD3 et FoxP3/CD3 étaient comparables, mais le nombre absolu de cellules intra-épithéliales GrB+ était significativement plus élevé dans le GC (22.33 vs 10.47 ; p=0.03) (figure 1)

Dix glandes salivaires étaient observées, avec des lésions de sialadénite le plus souvent de faible intensité (grade de Chisholm ≤ 3 : 80%) avec peu ou pas d'expression du GrB et sans syndrome sec rapporté à ce jour (figure 2).

Tous les marquages de C4d étaient négatifs.

Le suivi prolongé a permis l'identification histologique de rejets cellulaires chroniques, prenant parfois aspect de maladies auto-immunes (aspects vitiligoïde et de type lupus) (figure 3).

Rejet concordant
(patient 3 ; 28 mois post TF pour traumatisme balistique)



Rejet discordant
(patient 1 ; 36 mois post TF pour neurofibrome plexiforme de la face)

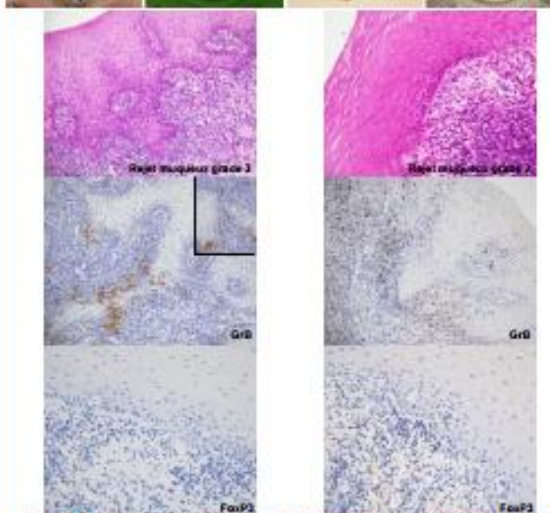


Figure 1 : effecteurs cytotoxiques et T régulateurs dans les GC et GD

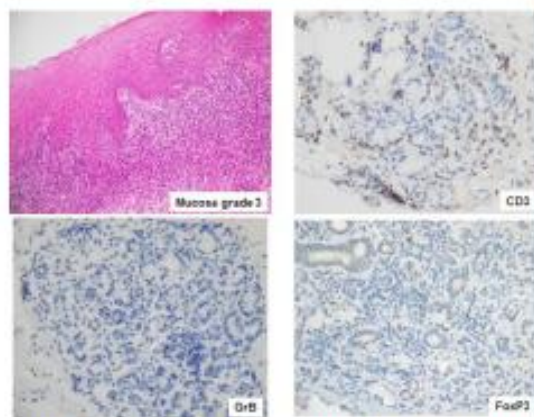


Figure 2 : Rejet muqueux de grade 3 avec sialadénite Chisholm 2 pauvre en effecteurs cytotoxiques Granzyme B+ (patient 4 ; 9 mois postTF)



Figure 3 : Possibles rejets cellulaires chroniques

Conclusion

Il semble que la répartition des cellules GrB+ diffère entre les GC et GD, avec un nombre de lymphocytes GrB+ intra-muqueux plus élevé dans le GC. La sialadénite lymphocytaire apparaît fréquente mais d'intensité modérée et sans répercussion clinique.

La quantification des effecteurs cytotoxiques pourrait être un outil diagnostique plus performant que la densité de l'infiltrat pour identifier le rejet muqueux isolé, que nous proposons de nommer "Infiltrat inflammatoire muqueux de signification indéterminée" (mucosal rejection of unknown significance (MIRUS))

Tolérance à l'ischémie froide prolongée de l'utérus de brebis après auto-transplantation

GAUTHIER Tristan - CHU de Limoges

[Retour tableau](#)

Résumé

En 2014 a eu lieu la première naissance après greffe utérine en Suède avec donneuse vivante. Ce type de don pose un certains nombres de question éthique. L'utilisation de donneuses en état de mort encéphalique aurait l'avantage notamment de ne pas entrainer de risques chirurgicaux chez la donneuse dans le cadre d'un don d'organe non vital. Cependant il existe peu de données sur la tolérance à l'ischémie froide prolongée de l'utérus chez le gros animal ou chez l'humain. Par ailleurs, il n'y a pas de solution de préservation de référence dans le cadre du prélèvement utérin.

A partir du modèle chirurgical standardisé d'auto-transplantation utilisé lors de nos récentes expérimentations chez la brebis nous proposons de comparer l'utilisation de deux solutions de conservation (CELSIOR® et HTK custodiol®) pour la conservation de l'utérus en phase d'ischémie froide prolongée.

Nous avons choisi d'utiliser le CELSIOR® car il s'agit d'un liquide de conservation largement utilisé en transplantation cardiaque, rénale et pancréatique et lors de nos précédentes études. La solution HTK custodiol® quant à elle a été utilisée lors de la réalisation des greffes utérines ayant entrainé les premières naissances en Suède.

Objectif principal:

Evaluer la viabilité macroscopique de l'utérus de brebis après 24h d'ischémie froide et auto-transplantation en fonction du type de solution de préservation utilisée (CELSIOR® et HTK custodiol®). Notre critère de jugement principal sera la présence de contractions utérine à la stimulation lors d'une évaluation chirurgicale à distance de l'auto-transplantation.

Objectifs secondaires :

Evaluer la tolérance de l'utérus à l'ischémie froide sur le plan anatomopathologique, immunohistochimique et biochimique. Evaluer également les possibilités de grossesse après transfert de blastocystes 24 heures d'ischémie froide et auto-transplantation.

Comme critères de jugements secondaires nous étudierons les valeurs du pH et des lactates veineux, la recherche de marquage apoptotique par TUNEL et Caspase 3, d'œdème et de nécrose par analyse anatomopathologique et l'analyse de différents marqueurs du stress oxydatif. Concernant l'évaluation de la procréation nous étudierons le taux de grossesse et de naissance après transfert de blastocystes congelés.

Résultats attendus:

Nous espérons, grâce à cette étude, définir quel est le milieu de conservation le plus adapté en cas de transplantation utérine et obtenir les premières grossesses après ischémie froide prolongée de 24 heures de l'utérus chez le gros animal.

Méthodologie:

Nous prévoyons de réaliser 20 auto-transplantations utérines chez la brebis après 24 heures d'ischémie froide et conservation de l'utérus au sein du Celsior® ou de l'HTK® dans le laboratoire agréé animalier d'analyse et de recherche de Haute-Vienne. Le type de solution sera randomisé avant la procédure chirurgicale. Nous étudierons

la viabilité de l'utérus de manière macroscopique immédiatement après reperfusion, jusqu' 2 heures post reperfusion et à 8 jours de l'auto-transplantation.

Résultats

Tardieu, Antoine, P. Chazelas, P-A. Faye, F. Favreau, L. Nadal-Desbarats, C. Sallée, F. Margueritte, et al. 2019. « Changes in the metabolic composition of storage solution with prolonged cold ischemia of the uterus ». Journal of Assisted Reproduction and Genetics 36 (6): 1169-78.

[Retour tableau](#)

Tolérance de l'Utérus de Truie en fonction du Retour Veineux après Auto-Transplantation (TureVAT)

LAVOUE Vincent - Gynécologie, CHU de Rennes

UMR1242 Rennes

[Retour tableau](#)

Résumé

La première naissance vivante d'un enfant en bonne santé après une transplantation utérine (TU) a été réalisée en Suède en 2014. Cet événement mondial a suscité un énorme espoir pour les patientes atteintes d'infertilité utérine absolue (IU), très souvent dans un contexte d'agénésie congénitale. Ce premier succès (et les 5 suivants) a été développé avec un utérus issu d'une donneuse vivante. La difficulté dans un contexte de donneuse vivante est la chirurgie longue (11 heures) avec un contexte de risque chirurgical non négligeable pour l'uretère. Les enjeux actuels de la TU avec donneuse vivante sont donc de pouvoir simplifier la technique pour diminuer les temps opératoires du prélèvement utérin et de minimiser les risques de plaie urétérale. L'une des possibilités pour atteindre ces deux objectifs est d'utiliser un autre retour veineux de l'utérus que les veines utérines, sans compromettre la vascularisation de l'utérus à greffer, notamment ne pas faire apparaître un état congestif du greffon le rendant impropre à la nidation d'une grossesse. Ce retour veineux alternatif aux veines utérines est le retour veineux ovarique (ou pédicule lombo-ovarien). L'objectif de ce travail est de valider l'hypothèse que le retour veineux ovarique est suffisant au drainage utérin dans le cadre de la TU sur un modèle animal porcin.

Objectifs et méthodologie :

Objectif principal : Evaluer la viabilité de l'utérus de porc (race Yucatan) après auto-transplantation en fonction du retour veineux ovarique ou du retour veineux utérin. Notre critère de jugement principal sera la présence de signes congestifs, de signes d'apoptose et de nécrose en anatomo-pathologie, immuno-histochimie et biologie moléculaire après explantation utérine à J15 de l'auto-transplantation.

Objectifs secondaires : étudier les valeurs du pH et lactates veineux avant transplantation, à 30 minutes et J15 de l'auto-transplantation. Etudier les signes d'ischémie à l'IRM, à l'échographie doppler et au PET-Scan en réalisant chaque examen avant l'auto-transplantation, puis à J1, J8 et J14. Etudier la fonctionnalité utérine par la contractilité utérine avec un test aux ocytociques et mesure électromyographique.

Résultats Attendus

Valider que le drainage veineux ovarique est suffisant pour drainer l'utérus lors d'une transplantation utérine. Ce résultat positif permettra de simplifier la technique de prélèvement chez une donneuse vivante dans le cadre de la TU en diminuant le temps opératoire (gain potentiel de 7 à 8 heures) et en supprimant le risque de plaie urétérale dans le cadre d'un programme de greffe utérine avec donneuse vivante. Ce projet permettra également de décrire la sémiologie radiologique (IRM et échographie doppler) de suivi post-opératoire d'une transplantation utérine. Enfin, ce projet permettra de valider un nouveau modèle animal de greffe utérine facile à utiliser.

[Retour tableau](#)

FlowVCA :suivi qualitatif et quantitatif de la vascularisation des greffons de mains par IRM 3 TESLA

DEVAUCHELLE Bernard - Service de chirurgie maxillo-faciale CHU Amiens avenue Laennec

[Retour tableau](#)

Résumé

Le rejet vasculaire chronique constitue une des principales limites de la transplantation d'organe. Bien que les molécules immunosuppressives contrôlent efficacement les épisodes de rejet aigu, elles n'ont qu'une efficacité très limitée sur le rejet chronique et la perte des greffons à long terme. Définie comme la survenue retardée d'une oblitération progressive des structures vasculaires du greffon, l'artériosclérose du transplant constitue une complication « universelle » de l'ensemble des organes transplantés allogéniques. Cette complication majeure au long cours semble aussi impacter les allotransplantations de tissus composites vascularisés (VCA) sans qu'il n'y ait aujourd'hui d'objectivation scientifique. Le développement d'outils permettant de mieux documenter ce rejet chronique vasculaire est un enjeu majeur en transplantation d'organe et dans les VCA, tout particulièrement dans le cas des transplantations faciales et des membres supérieurs.

Les progrès de l'imagerie par résonance magnétique offrent la possibilité d'une imagerie morphologique, hémodynamique et métabolique objective. Développées initialement pour l'étude des flux des artères de gros calibres (aorte, artère carotide interne) ou du liquide cébrospinal, les séquences par contraste de phase (3D PCA ou 2D CINE IRM-PC) permettent une analyse qualitative et quantitative des flux vasculaires de façon reproductible et non invasive.

Disposant d'une expertise locale (CHU Amiens-Picardie) concernant l'utilisation des séquences par contraste de phase à l'étage encéphalique, la preuve de la faisabilité de l'IRM de flux concernant l'exploration des vaisseaux de petit calibre cervico-faciaux (projet FlowFace CPP n°2013-A00319-36 ; clinical trial.gov n° NCT02829190) et les résultats préliminaires concernant le suivi des patients ayant bénéficié d'une allo-transplantation faciale, il est permis d'envisager la transposition de la technique au membre supérieur et particulièrement à l'allo-transplant des mains.

Dans cette perspective, le projet flowVCA a pour objectif, après développement de séquences spécifiques tenant compte des contraintes anatomiques palmaires et la constitution de cohortes de flux palmaire en situation physiologique et pathologique, de proposer un suivi vasculaire par IRM de flux et par High Frequency Echodoppler de patients ayant bénéficié d'une allo transplantation de membres supérieurs et suivis dans le service de transplantation de l'Hôpital Edouard Herriot, Lyon, France. Ce protocole original pourrait permettre de mieux comprendre et de diagnostiquer plus précocement le rejet vasculaire chronique des VCA.

[Retour tableau](#)

Rôle des anticorps anti-HLA spécifiques du donneur dans le rejet des allogreffes composites vascularisées

THAUNAT Olivier - Service de transplantation, néphrologie et immunologie Hôpital Edouard Herriot

[Retour tableau](#)

Résumé

Les anticorps dirigés contre les molécules HLA spécifiques du donneur (DSA) sont des protéines massives séquestrées dans la circulation sanguine, ce qui explique pourquoi les lésions de rejet humoral (RH) affectent exclusivement les microvaisseaux du transplant. La susceptibilité des différentes transplantations d'organes solides au RH est cependant très variable, le foie étant considéré comme relativement résistant, contrairement au rein, au pancréas et au cœur pour lesquels le RH est considérée comme la première cause de perte des greffons. L'allogreffe d'un greffon composite vascularisé (VCA) est une procédure assez récente visant à remplacer les défauts tissulaires chez les patients pour lesquels aucune autre option reconstructive satisfaisante n'est disponible. Jusqu'à présent, il a été difficile de déterminer la susceptibilité des VCA au RH en raison du petit nombre de patients et de leur suivi relativement court.

La présente étude internationale multicentrique rétrospective vise à i) étudier l'incidence de DSA de novo après la transplantation du membre supérieur ou de la face et à identifier les facteurs de risque associés à cette sensibilisation, et ii) déterminer l'impact histologique et clinique des DSA sur les transplants des membres supérieurs. La transplantation du membre supérieur est en effet la VCA la plus fréquente avec 67 receveurs actuellement inscrits dans le registre international et 30 transplantés de la face. Tous les centres dans le monde effectuant ce type de transplantation (n = 28) ont accepté de participer à cette étude. Tous les receveurs d'un VCA avec i) un sérum de référence pré-transplantation et ii) au moins un sérum post-transplantation seront étudiés. Idéalement, si un sérum est disponible, nous effectuerons pour chaque patient une analyse des DSA chaque année après la transplantation. L'analyse des DSA sera centralisée et réalisée sur le même lot de la même plateforme dans le laboratoire d'immunologie du CHU de Lyon pour assurer une comparabilité optimale. Les données relatives à la sensibilisation seront ensuite confrontées aux données issues du suivi clinique et histologique des receveurs.

Cette étude fournira la première image complète de l'impact de la réponse humorale du receveur dans la VCA. Ces données sont particulièrement importantes pour guider les stratégies thérapeutiques futures dans la VCA, à un moment où les premiers cas de perte de transplant due à un rejet chronique sont rapportés.

[Retour tableau](#)

Ingénierie Tissulaire de l'œsophage : Cellularisation d'une matrice biologique

DURAND Marlène - Centre d'Investigation Clinique pour l'Innovation Technologique en Biomatériaux et Dispositifs Médicaux Implantables - CIC 1401 -PESSAC Bordeaux

[Retour tableau](#)

Résumé

Contexte : Les solutions chirurgicales à l'oesophagectomie, chez les patients atteints d'un cancer ou suite à un trauma de l'œsophage, sont reconnues unanimement comme très insatisfaisantes par la communauté médicale internationale (Luc et al., 2013). Les travaux conduits par les équipes bordelaises (CIC IT, service de chirurgie digestive du CHU de Bordeaux, BIOTIS) ont abouti à la conclusion que la matrice biologique obtenue par décellularisation d'œsophage de porc présentait de nombreux avantages par rapport aux substituts synthétiques déjà envisagés, et était utilisable comme greffe lors de l'ablation d'un segment de l'œsophage (Luc et al., 2013 et Luc et al., 2018). Les résultats in vitro et in vivo chez le porc ont confirmé l'intérêt de cellulariser cette matrice biologique avant son implantation en tant que substitut œsophagien.

Objectifs : Plusieurs méthodes de cellularisation in vitro ont été investiguées et méritent d'être optimisées dans l'objectif d'obtenir un produit d'ingénierie tissulaire tubulaire compatible avec la résection partielle de l'œsophage.

Résultats attendus : Nous visons l'obtention d'un greffon cellularisé, tubulaire, capable d'intégration in situ et aux propriétés mécaniques adaptées à la fonction digestive. Ce projet concerne principalement les patients ayant subi une ablation de l'œsophage suite à un cancer ou un trauma, et donc potentiellement 2000 patients en France chaque année. Mais bien au-delà, la démonstration du succès de l'approche choisie pour cet organe permettra probablement de transposer cette dernière à d'autres organes à la structure tissulaire complexe. Elle pourrait représenter in fine un potentiel thérapeutique majeur pour de nombreux patients aux organes défaillants (cancer, maladies chroniques...).

Méthodologie :

- Transposer le protocole de décellularisation d'œsophage de porc aux œsophages de patients décédés (demande d'autorisation de prélèvement pour la recherche en cours d'instruction à l'Agence de Biomédecine, prélèvements réalisés par le service de chirurgie digestive du CHU de Bordeaux)
- Déterminer une méthode de conservation et stockage adaptée
- Caractériser biologiquement la matrice obtenue (cytotoxicité, biocompatibilité, quantification ADN, structure tissulaire)
- Caractériser mécaniquement cette matrice (tests en traction longitudinale et circonférentielle, pression à l'éclatement, suturabilité)
- Evaluer le caractère inflammatoire et immunogène de la matrice in vivo
- Cellulariser de manière optimale la matrice in vitro : évaluer l'adhésion et la prolifération de cellules souches mésenchymateuses issues du tissu adipeux, de cellules épithéliales et de cellules musculaires lisses.

Pour atteindre ces objectifs, les mêmes collaborateurs seront rassemblés dans ce projet, qui sera principalement réalisé sous l'égide du CIC IT, par un étudiant en doctorat, sélectionné expressément, assisté d'étudiants de niveau Master 2 sur certaines tâches.

Résultats

Drochon, Agnès, Romane Lesieur, et Marlène Durand. 2022. « Fluid Dynamics Characterisation of a Rotating Bioreactor for Tissue Engineering ». Medical Engineering & Physics 105 (juillet): 103831. <https://doi.org/10.1016/j.medengphy.2022.103831>.

[Retour tableau](#)

Optimisation des greffons en Transplantation Utérine et perfusion contrôlée du greffon sur machine : un modèle porcin d'allogreffe

DION Ludvine - IRSET INSERM UMR_S 10859 avenue du Professeur Léon Bernard 35000 RENNES FRANCE

[Retour tableau](#)

Résumé

Introduction :

La transplantation utérine (TU) connaît un essor mondial depuis la 1ère naissance d'un enfant vivant en bonne santé né après TU. À ce jour, environ 76 TU ont été réalisées et ont permis la naissance de 19 enfants. De nombreuses équipes développent leur programme de TU, cependant dans certaines équipes, malgré le succès de la greffe, avec une reprise des règles après transplantation, de nombreuses fausses couches précoces ont été observées. L'endomètre serait devenu impropre à la nidation.

Objectifs :

L'objectif principal de cette étude est de montrer l'intérêt de la machine de perfusion hypothermique en transplantation utérine. Contrairement à la perfusion statique, la perfusion sur machine permettrait d'obtenir une pression de perfusion contrôlée du greffon et ainsi une bonne perfusion au niveau des capillaires. Le critère de jugement sera la viabilité macroscopique du greffon à J7 post-transplantation selon un critère composite macroscopique : couleur du greffon, saignement à l'incision, pulsatilité des artères utérines et absence de plage de nécrose.

Les objectifs secondaires sont de déterminer des paramètres de suivi d'un greffon utérin, de caractériser les lésions d'ischémie reperfusion et d'appréhender des paramètres immunologiques d'implantation embryonnaire. Les critères de jugement seront : les modifications des paramètres biologiques veineux (lactates, myoglobine, CPK et glycémie), les modifications histologiques des prélèvements utérins (HES et expression de caspase 3), de l'expression d'un profil immunologique endométrial pro-inflammatoire (expression des cellules NK et IL-18) et enfin étude du stress oxydatif au niveau du reticulum endoplasmique des cellules endométriales.

Méthodologie :

Nous allons réaliser 14 hétéro-transplantations sur truie de race Yucatan âgées de 2 ans ayant eu 2 portées. Les cycles des truies seront synchronisés par Regumate 5j avant la chirurgie. Une hystérectomie élargie sera réalisée puis les greffons seront randomisées en 2 groupes : soit dans le groupe perfusion statique de HTKcustodiol® soit dans le groupe perfusion hypothermique sur machine avec du HTKcustodiol®. L'ischémie froide sera de 24h.

A J7 de la chirurgie, la laparotomie sera reprise et l'aspect du greffon sera noté. Un prélèvement veineux et une biopsie de l'endomètre seront réalisés avant greffe, à 30 minutes puis à J3 et à J7 post-greffe.

Résultats attendus :

La perfusion hypothermique sur machine permettrait de diminuer les lésions d'ischémie reperfusion en transplantation utérine et optimiser la viabilité du greffon à long terme. Une diminution des paramètres biologiques à 30 minutes de la reperfusion sont attendus (lactates, myoglobine, CPK). Dans le groupe perfusion hypothermique sur machine, une diminution des phénomènes apoptotiques sont attendus (réduction des zones de nécrose sur des coupes HES et réduction de l'activation de la caspase 3). Dans ce groupe, un profil immunologique plus favorable à la nidation est attendu (réduction des cellules NK et IL-18).

Valider l'utilisation de la machine de perfusion hypothermique en transplantation utérine et d'optimiser la viabilité du greffon en cas de donneuse en mort encéphalique.

[Retour tableau](#)

Bio-ingénierie tissulaire pour le remplacement trachéal pédiatrique : comparaison de substituts trachéaux décellularisés dans un modèle lagomorphe

THIERRY Briac - Stem Cell Biotechnology, UMR 976

Hôpital Saint Louis 1 avenue Claude Vellefaux 75 010 Paris

[Retour tableau](#)

Résumé

Nous n'avons pas, à ce jour, de stratégie thérapeutique à proposer aux enfants atteints de pathologies trachéales pédiatriques complexes en échec de traitement chirurgical. Seul le remplacement trachéal pourrait leur être proposé, mais il reste encore au stade expérimental.

Parmi les nombreuses méthodes de remplacement proposées, le remplacement trachéal par matrice décellularisée est une technique de bio-ingénierie tissulaire qui semble adaptée à la pédiatrie. En effet, elle permettrait :

- (i) d'obtenir une matrice cartilagineuse conservant sa structure et son architecture, et donc de bonnes caractéristiques biomécaniques ;
- (ii) elle pourrait également permettre de conserver une capacité de croissance avec l'enfant.

Chez l'animal, de nombreux procédés de décellularisation trachéale ont été étudiés, mais ils n'ont pas fait l'objet d'une comparaison in vivo.

Nous proposons de comparer l'évolution in vivo de deux substituts trachéaux obtenus par deux méthodes d'ingénierie tissulaire différentes. Des trachées (n = 40) de lapins New Zealand, prélevées lors du sacrifice pour d'autres expérimentations, seront traitées soit par décellularisation totale soit par décellularisation partielle.

Les substituts trachéaux ainsi obtenus seront réimplantés, chez le lapin, en discordance de genre, en position hétérotopique dans le fascia latérothoracique utilisé comme bioréacteur de maturation. Les prélèvements des substituts trachéaux enroulés dans le fascia seront échelonnés dans le temps.

Les critères objectifs de comparaison des substituts seront les caractéristiques biomécaniques, notamment de résistance à la compression, et l'histologie : néoangiogenèse, nécrose tissulaire, prolifération fibroblastique endoluminale et colonisation du substitut trachéal par des cellules du receveur. L'étude de la migration cellulaire au sein des substituts trachéaux sera facilitée par la réimplantation en discordance de genre.

Ce projet d'étude comparative in vivo a pour objectif principal le choix d'une seule technique de décellularisation pour les phases ultérieures d'étude du remplacement trachéal.

Résultats

Arakelian, Lousineh, Maëlys Léger, Sabrina Kellouche, et al. 2024. « A Clinical-Grade Partially Decellularized Matrix for Tracheal Replacement: Validation In Vitro and In Vivo in a Porcine Model ». Advanced Biology 8 (12): 2400208. <https://doi.org/10.1002/adbi.202400208>.

Vigouroux, Augustin, Yannis Bonnin, Nicolas Gendron, et al. 2026. « Biointegration of a Partially Decellularized Tracheal Scaffold in a Porcine Model - Preliminary Results ». Scientific Reports 16 (1). <https://doi.org/10.1038/s41598-026-37823-1>.

Étude comparative, avec et sans traitement immunosuppresseur, de la biointégration in vivo d'une matrice trachéale décellularisée par ingénierie tissulaire, sur modèle porcin

Dr Briac THIERRY, Hôpital Necker, AP-HP ORL pédiatrique ; INSERM, UMR976, laboratoire « Stem Cell Biotechnologies », Hôpital Saint-Louis, AP-HP
Dr Lousineh ARAKELIAN, INSERM, UMR976, laboratoire « Stem Cell Biotechnologies », Hôpital Saint-Louis, AP-HP
Augustin Vigouroux, MSc, INSERM, UMR976, laboratoire « Stem Cell Biotechnologies », Hôpital Saint-Louis, AP-HP ; Université Paris Saclay
Pr Jérôme LARGHERO, INSERM, UMR976, laboratoire « Stem Cell Biotechnologies », AP-HP, Hôpital Saint-Louis, Unité de thérapie cellulaire

INTRODUCTION

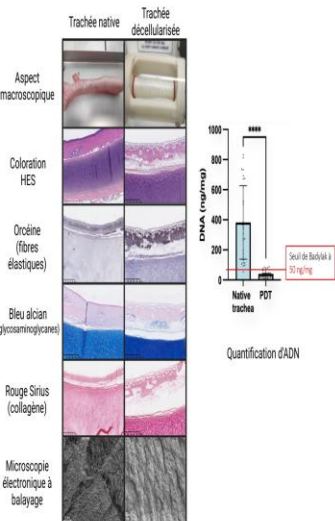
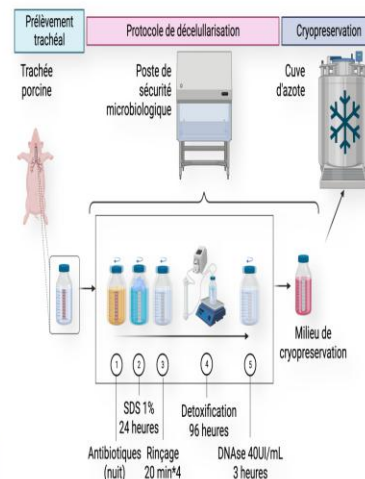
Ce projet de recherche décrit une étude *in-vitro* d'acquisition de matrice trachéale décellularisée. Cette étude s'intègre dans un projet plus large de remplacement trachéal pédiatrique, qui est motivé par notre activité clinique spécifique de prise en charge de pathologies complexes des voies aériennes. L'objectif final serait de pouvoir proposer une chirurgie de remplacement aux patients pour lesquels nous n'avons aujourd'hui pas de prise en charge à proposer, sauf celle de l'accompagnement palliatif. L'objectif initial du projet proposé était de mettre en place et comparer deux méthodes de décellularisation de trachées de lapin : complète et partielle, ensuite de les comparer *in-vitro* et *in-vivo*.



Figure 1. Problématique du remplacement trachéal circonferentiel

La décellularisation partielle de trachée porcine de grade clinique se déroule selon les étapes suivantes :

- 1) Décontamination par antibiotiques et antifongique ;
- 2) Traitement par un détergent ;
- 3) Rinçages et détoxification par cartouche de charbon actif ;
- 4) Traitement par DNase ;
- 5) Cryopréservation.



METHODES ET RESULTATS

Validation d'un protocole de décellularisation trachéale partielle

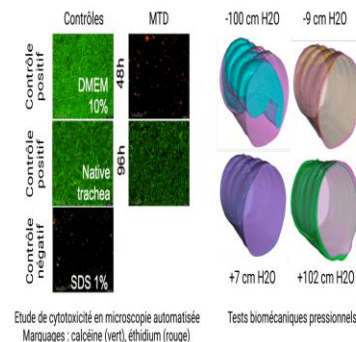
Dès le départ du projet, nous avons remarqué que les trachées de lapin avaient des propriétés biomécaniques bien plus fragiles que celles de l'enfant. Après quelques essais de décellularisation complète et une matrice extrêmement fragilisée, nous avons choisi l'axe de la décellularisation partielle.

Dans un premier temps, le protocole de la décellularisation a été mis au point sur des trachées de lapin, à l'aide d'un traitement par détergent et enzymes. Les cellules de la muqueuse, la sous-muqueuse et l'adventice ont été complètement éliminées, tandis que les anneaux cartilagineux sont moins atteints afin de préserver les propriétés biomécaniques et l'ouverture de la lumière des trachées. De plus, les trachées décellularisées n'étaient pas cytotoxiques et pouvaient être réensemencées avec des cellules stromales mésenchymateuses.

Toutefois, l'anatomie et la taille de la trachée de lapin étant très différentes, nous avons décidé de changer de modèle animal, pour travailler sur des cochons. Une fois validé sur le modèle de lapin, le protocole a été adapté et validé dans un modèle porcin afin de nous rapprocher de la taille de la trachée humaine.

Toutes les étapes de ce protocole ont pris en compte les futures contraintes réglementaires pour un passage en clinique.

Les matrices trachéales décellularisées (MTD) étaient stériles, non-cytotoxiques et présentaient des propriétés biomécaniques similaires à celles de la trachée native. La tunique interne trachéale répond aux critères de décellularisation, et les composants de la matrice extra-cellulaire sont préservés.



Etude de biocompatibilité in vivo

L'étape suivante de notre processus de recherche est l'étude de la biocompatibilité in vivo chez le cochon de la MTD, implantée dans un muscle cervical pour maturation. Nous comparons deux bras de traitement : l'un avec immunosuppresseurs, l'autre sans.



CONCLUSION

Ces résultats ont permis de valider un protocole de fabrication d'une MTD de grade clinique, dans un modèle porcin qui est plus pertinent qu'un modèle de lapin en vue d'une utilisation clinique. Les perspectives sont de valider la biointégration et l'efficacité de cette MTD *in-vivo*, dans un muscle, puis pour un remplacement circonferentiel de trachée. L'objectif final du projet est de développer un essai clinique.

Etude de l'ischémie froide prolongée des greffons utérins issus des Prélèvements Multi-Organes.

DION Ludvine - IRSET INSERM UMR_S 1085 - Rennes

[Retour tableau](#)

Résumé

La transplantation utérine (TU) connaît un essor mondial depuis la première naissance d'un enfant issu d'une transplantation utérine en 2014. Actuellement, plus de 40 enfants sont nés issus d'une TU dans le monde, majoritairement issu d'une TU issue d'une donneuse vivante. L'enjeu de la TU est de pouvoir développer l'approche avec donneuse en état de mort encéphalique (EME) pour permettre d'offrir cette technique à plus de femmes et à moindre risque pour la donneuse. Cependant en cas d'utilisation d'une donneuse en EME, le temps d'ischémie froide est plus long environ 6h30 vs 1h30 en cas d'utilisation d'un greffon issue d'une donneuse vivante.

Dans le cadre de la TU avec donneuse en EME, un enjeu majeur est à la résistance du greffon à l'ischémie froide, ou plus exactement quelle est la durée de tolérance de l'utérus à l'ischémie froide sans altération de celui-ci, en particulier au niveau endométrial pour préserver ses capacités nidatoires. Cette question est d'autant plus importante que le greffon utérin est le dernier organe prélevé dans le cadre d'un prélèvement multi-organe. Le CHU du Rennes a déjà mis en place l'étude POPUTO permettant le prélèvement utérin à visée scientifique permettant de valider la faisabilité de la technique.

L'objectif principal est d'évaluer la tolérance à l'ischémie froide prolongée du greffon utérin issu d'un prélèvement multi-organes chez une donneuse en EME (issue de la base CRISTAL) au CHU de Rennes par la recherche de l'apparition au cours du temps de signes de nécrose/apoptose.

Les objectifs secondaires sont d'analyser l'impact de la durée de l'ischémie froide sur l'implantation embryonnaire via l'étude du profil d'expression protéomique et transcriptomique au niveau de l'endomètre en fonction de la durée de l'ischémie froide et d'identifier des marqueurs du sécrétome endométrial permettant d'anticiper une mauvaise récupération du greffon utérin après transplantation utérine.

Nous nous attendons à observer une apparition des signes d'apoptose et/ou de nécrose au cours du temps et ainsi déterminer un cut-off de temps à ne pas dépasser en terme de durée d'ischémie froide et donc de zone géographique où le prélèvement utérin peut être réalisé.

[Retour tableau](#)