



Première greffe réussie d'une trachée «réensemencée»

C'est à la fois une histoire exemplaire et une double première, à la fois chirurgicale et biologique, ouvrant de nouvelles perspectives thérapeutiques que vient de rapporter *The Lancet*.¹ L'hebdomadaire britannique publie sur son site les détails de la première greffe humaine de trachée n'ayant pas nécessité la mise en œuvre ultérieure d'une thérapie immunosuppressive. La malade – Claudia Castillo, une mère de famille colombienne âgée de 30 ans – souffrait d'une bronchomalacie d'origine tuberculeuse parvenue à un stade terminal. Le diagnostic d'infiltration de la trachée cervicale et de l'ensemble de la bronche souche gauche avait été porté en 2004 et s'était développé en dépit du traitement antituberculeux.

En mars 2008, la dyspnée de la patiente s'était aggravée du fait d'une forte sténose de la bronche souche avec un diamètre résiduel de 4 mm. Une équipe internationale (Espagne, Italie, Royaume-Uni) dirigée par le Pr Paolo Macchiarini (Hospital Clinico, université de Barcelone) a décidé, pour prévenir l'ablation du poumon gauche de tenter une greffe de trachée d'un nouveau type. L'intervention a été pratiquée le 12 juin 2008.

Dans un premier temps, l'équipe a prélevé 7 centimètres d'une trachée chez une femme décédée de 51 ans. Cette trachée a ensuite été totalement décellularisée et colonisée par des chondrocytes et des cellules épithéliales trachéales provenant de la patiente, pour remplacer la bronche souche sténosée.

Cette technique qui avait au préalable été développée sur des modèles animaux (souris et porcs) consiste schématiquement à ensemencer des cellules épithéliales et des chondrocytes autologues sur une matrice trachéenne décellularisée de donneur. L'objectif était ici l'obtention d'un greffon aux propriétés mécaniques idéales et dépourvu d'antigénicité.

Les auteurs de la publication précisent qu'il leur aura fallu procéder à 25 cycles de décellularisation, par détersion enzymatique, pour assurer l'élimination des cellules épithéliales et glandulaires du tissu de la donneuse sans pour autant mettre à mal l'architecture de la trachée. Cette procédure complexe était indispen-

sable pour assurer l'élimination de toute expression des antigènes du complexe majeur d'histocompatibilité. Le greffon ainsi préparé a alors permis de remplacer la bronche souche gauche sténosée.

L'ensemencement cellulaire a été réalisé après deux types de prélèvements préalables. Tout d'abord celui des cellules souches de moelle osseuse (cellules mésenchymateuses) capables de se différencier en chondrocytes. Ensuite celui de cellules épithéliales sur une partie saine de sa trachée. Ces cellules ont alors été triées, purifiées et mises en culture. Une fois obtenues, ces préparations de cellules épithéliales et de chondrocytes ont été ensemencées dans la trachée du donneur et le tout installé dans un «bioréacteur» où le greffon tourne sur lui-même pendant 96 heures dans un milieu de culture. Ces cellules ont ainsi tapissé l'armature trachéale pour protéger par la suite cette néotrachée de tout phénomène de rejet.

Le bilan apparaît à tous égards remarquable. A un mois, la fusion du greffon était complète et les voies aériennes libres, parallèlement à une bonne revascularisation à la biopsie. A deux mois, les tests fonctionnels respiratoires étaient revenus dans les limites de la normale. Aucun anticorps HLA anti-donneurs n'a été retrouvé ce qui, selon les auteurs de la publication, rend fort improbable l'apparition ultérieure d'une réaction de rejet chronique. Un Doppler laser a permis d'objectiver un lit microvasculaire adjacent relativement fourni. Enfin, les voies aériennes étaient libres. Quatre mois après l'intervention la patiente bénéficie d'une amélioration considérable de sa qualité de vie. Elle est capable de monter deux étages et dispose d'un périmètre de marche de 500 mètres.

Ce succès thérapeutique doit, toutefois, pouvoir être confirmé à plus long terme. Il faudra, en particulier, vérifier le maintien des propriétés biomécaniques du greffon et s'assurer d'une ostéogenèse satisfaisante à partir des chondrocytes ensemencés sur la matrice trachéale soulignent pour leur part, dans un commentaire du *Lancet*, les Drs Toshihiko Sato et Tatsuo Nakamura (Institut des sciences médicales, université de Kyoto). Ils rappellent aussi que la première transplantation de trachée avec donneur avait été décrite dans la revue britannique il y aura bientôt trente ans.² La publication avait

alors été faite neuf semaines après l'intervention et aucune donnée n'avait ensuite été communiquée quant au succès ou non de cette intervention.

«La possibilité, offerte par cette technique, d'éviter l'ablation de mon poumon a représenté pour moi une occasion unique de retrouver une vie normale, avec mes enfants et ma famille. J'étais effrayée, tout d'abord, parce que j'étais la première à subir ce type d'intervention,

mais j'ai fait confiance à mes médecins. Je suis maintenant très heureuse que ma maladie ait pu être traitée» a déclaré la patiente, citée par *The*

Lancet. Comme curieusement saisi d'une volonté de faire parler de lui bien au-delà du monde médico-chirurgical (à dire le vrai ce n'est pas le premier symptôme de ce type de nouvelle mise en scène des publications) l'hebdomadaire a par ailleurs largement aidé à la diffusion de films numérisés réalisés «avant, durant et après» l'intervention.^a

«Jusqu'à présent, les seuls essais de reconstitution d'une trachée avaient été fait en France à l'hôpital Marie-Lannelongue (Hauts-de-Seine) par le Pr Philippe Darteville et le Dr Frédéric Kolb avec succès sur plusieurs malades. Il s'agissait alors de prélever sur le malade un lambeau de peau muni de son système vasculaire, pour le coudre "en portefeuille" en lieu et place de la trachée, puis d'y glisser des morceaux de cartilage costal dans son épaisseur» précise le Dr Jean-Michel Bader dans les colonnes du *Figaro*.

Cette série d'innovations pourrait à l'avenir ouvrir de nouvelles perspectives et être mises en œuvre pour soigner d'autres pathologies (malformatives ou cancéreuses) des voies respiratoires supérieures ne pouvant bénéficier de la chirurgie classique.

Jean-Yves Nau
jynau@orange.fr

Bibliographie

¹ www.thelancet.com Published online November 19, 2008. DOI:10.1016/S0140-6736(08)61598-6 online/comment DOI:10.1016/S0140-6736(08)61599-8

Macchiarini P, Jungebluth P, Go T, et al. Clinical transplantation of a tissue-engineered airway.

² Rose K-G, Sesterhenn K, Wustrow F. Tracheal allotransplantation in man. *Lancet* 1979;1:433.

^a Dans son édition du 22 novembre, un autre célèbre hebdomadaire britannique d'audience planétaire (*The Economist*) illustre (page 86) un article intitulé «Breathe in deeply, please» avec une photographie de la malade greffée accompagnée de ses deux enfants dans un jardin public (légende: «Ms Castillo relaxes»).