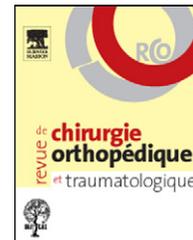




Disponible en ligne sur
 ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
 EM|consulte
www.em-consulte.com



MISE AU POINT

Transplantation de main et allotransplantations vascularisées composites en Orthopédie-Traumatologie[☆]

Hand transplantation and vascularized composite tissue allotransplantations in Orthopaedics and Traumatology

F. Schuind

Service d'orthopédie-traumatologie, hôpital Erasme, cliniques universitaires de Bruxelles, université libre de Bruxelles, 808, route de Lennik, 1070 Bruxelles, Belgique

MOTS CLÉS

Main ;
Transplantation ;
Allotransplantation ;
Orthopédie-traumatologie ;
Microchirurgie ;
Immunosuppression ;
Induction de tolérance

Résumé L'allotransplantation vascularisée composite, dont la transplantation de main constitue le meilleur exemple, est définie comme la transplantation hétérologue d'un complexe associant peau, tissus sous-cutané, neurovasculaire et mésenchymateux. Cette technique est susceptible de permettre des reconstructions complexes par des tissus identiques, sans morbidité au site receveur. Les indications potentielles dépassent largement en Orthopédie-Traumatologie les indications actuelles des transplantations de cœur, poumon, foie, rein et pancréas. L'expérience clinique mondiale démontre clairement que les allotransplantations vascularisées composites sont faisables, tant sur le plan chirurgical que sur le plan immunologique. Cependant le traitement immunosuppresseur reste indispensable, exposant le patient à des risques difficilement acceptables pour une chirurgie à visée fonctionnelle, sauf indications exceptionnelles. Le principal espoir pour l'avenir est l'induction de tolérance.

© 2009 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Introduction

L'allotransplantation vascularisée composite (ou en anglais *composite tissue allotransplantation* [CTA]) est définie comme la transplantation hétérologue d'un complexe

associant peau, tissus sous-cutané, neurovasculaire et mésenchymateux comprenant os, cartilage, muscle et/ou fascia [1,2]. De telles transplantations pourraient à l'avenir s'avérer très intéressantes pour la reconstruction de pertes de substance d'origine traumatique ou oncologique et pour le traitement des différences congénitales. Il est en effet possible par ces techniques de pratiquer des reconstructions complexes par transplantation revascularisée de tissus équivalents, mais normaux, prélevés sur donneur d'organe, sans morbidité au site donneur puisqu'il n'y a pas de site donneur [1,3–5]. Les tissus transplantés sont souples et

[☆] Conférence donnée lors de la journée des spécialités organisée par la Société française d'orthopédie pédiatrique (Sofop) lors du congrès de la Sofcot le 8 novembre 2007.

Adresse e-mail : frederic.schuind@erasme.ulb.ac.be.

bien vascularisés, ce qui est avantageux en terrain irradié ou scléreux [6]. Chez l'enfant, les cartilages de croissance épiphysaires conserveraient leur potentiel de croissance [7–11]. Les allotransplantations vascularisées composites remplissent dès lors pour la première fois parfaitement le cahier des charges de la chirurgie de reconstruction défini par Harold Gillies : « *replace the lost part like with like* ». Si l'on y réfléchit, aucune technique actuelle de reconstruction par autogreffe ou lambeau ne peut procurer un tel résultat. Il serait par exemple possible, chez un jeune policier de 20 ans présentant une destruction par traumatisme balistique du coude, de réaliser une transplantation vascularisée de l'articulation, y compris des structures capsuloligamentaires et des insertions musculaires ; cette reconstruction serait durable dans le temps, contrairement aux allogreffes massives actuelles, non vascularisées. De même, chez une petite fille présentant une amputation des deux membres inférieurs dans les suites d'une méningococcémie, on pourrait pratiquer une reconstruction par allogreffe vascularisée bilatérale, avec le risque cependant de réinnervation insuffisante menant au développement d'ulcères neuropathiques.

Cependant, à l'heure actuelle, le traitement médicamenteux immunosuppresseur reste indispensable (la peau en particulier est très antigénique), exposant le patient à des risques difficilement acceptables pour une chirurgie à visée fonctionnelle, alors que les solutions classiques de reconstruction par greffe, lambeau ou endo- ou exoprothèse permettent dans la toute grande majorité des cas d'obtenir des résultats acceptables. Lorsqu'on pourra se passer de l'immunosuppression ou en réduire de manière significative les risques, les indications de transplantation en Orthopédie-Traumatologie dépasseront largement en fréquence les indications actuelles des transplantations de cœur, poumon, foie, rein et pancréas.

Historique

Selon la légende, les frères martyrs Côme et Damien, patrons des chirurgiens, auraient tenté sous Dioclétien, au III^e siècle après J.-C., une transplantation de la jambe d'un esclave noir au profit du sacristain de l'église Saint-Côme-et-Saint-Damien à Rome, atteint de gangrène gazeuse. Plusieurs tableaux célèbres illustrent cette légende. Le Français Alexis Carrel, père de la chirurgie vasculaire (il a notamment développé les techniques d'anastomose artérielle et de greffe veineuse), lauréat du prix Nobel de physiologie et de médecine en 1912, réalise les premières transplantations expérimentales et notamment, en 1910, une greffe de patte à un chien. Schwind décrit dès 1936 le phénomène de « parabiose » : il pratique une greffe pédiculée d'un rat sur un autre ; les deux rats sont de race différente, mais très jeunes (immunologiquement immatures) ; la période (une dizaine de jours) d'« accouplage » entre animaux via la greffe permet l'échange de cellules sanguines ; après sevrage, l'auteur observe la survie de la patte transplantée, en position ortho- ou hétérotopique, sans signe de rejet [12–14]. La première tentative de transplantation de main a lieu en Equateur en 1964. En l'absence d'immunosuppression moderne, le transplant est rapidement rejeté [3]. La littérature est riche de plus de 100 modèles de transplantation expérimentale de membre chez

l'animal, avec des succès divers [1,4–9,15–48]. Lapchinsky et al. ont notamment réussi à induire des phénomènes de tolérance lors de transplantations chez le chiot nouveau-né [49]. La découverte des agents immunosuppresseurs dans les années 1960 et plus particulièrement de la cyclosporine en 1976, ainsi que l'idée relativement récente d'associer les médicaments immunosuppresseurs pour en accroître l'efficacité et en limiter les effets secondaires, ont révolutionné la chirurgie de transplantation. La première transplantation unilatérale de main de l'« ère moderne » a été pratiquée à Lyon en 1998 [50,51], bientôt suivie de la première transplantation bilatérale de mains, à nouveau à Lyon [52].

Transplantation de main

Depuis mai 2002, les équipes (à l'exception de certains groupes chinois) ayant pratiqué des transplantations de main ont constitué un registre international (International Registry on Hand and Composite Tissue Transplantation [IRHCCT]). Ce registre reprenait, en septembre 2007, 38 transplantations de main (18 transplantations unilatérales, dix bilatérales) et deux transplantations de pouce, chez 30 patients, avec un suivi allant de six mois à neuf ans. Aucun décès et aucun échec précoce n'ont été observés. Les patients ont bénéficié d'une immunosuppression telle celle prescrite après transplantation rénale. À l'exception des patients chinois, la survie de l'allogreffe dépasse 95%. Les échecs ont tous été en relation avec des problèmes de compliance au traitement médicamenteux. Des phénomènes de rejet aigu sont survenus chez 85% des patients, le plus souvent durant la première année, mais ont toujours pu être contrôlés. Tous les patients ont développé au moins une sensibilité de protection et 72% une sensibilité discriminative. Tous les patients ont récupéré une fonction utile de la(des) main(s) transplantée(s), parfois d'ailleurs vraiment excellente. Les complications de l'immunosuppression ont été, dans l'ensemble, peu importantes ; cependant, un patient américain, qui présentait avant l'intervention une intolérance au glucose, a développé un diabète insulino-requérant lié à la prise de tacrolimus, puis plus tard une ostéonécrose de la tête fémorale ayant nécessité une arthroplastie totale. Plusieurs patients ont présenté des infections sévères à cytomégalovirus, compliquées d'épisodes de rejet. Aucune complication mortelle n'a été rapportée [53]. Outre ces cas bien documentés, on relève une série de cas de transplantation de main en Chine, non rapportées au registre international. Chez la plupart de ces patients, il semble que l'immunosuppression et la kinésithérapie aient été arrêtées après environ un an, ce qui s'est soldé par un rejet chronique de l'allogreffe avec atrophie et perte progressive de la fonction de la main transplantée. Plusieurs de ces patients ont dû être réamputés [54]. Cette expérience pour le moins discutable confirme, d'une part, l'importance de l'immunosuppression, au-delà de la première année ; d'autre part, on peut s'étonner de la rareté d'épisodes aigus de rejet à un an, après l'arrêt de la prise médicamenteuse (rôle de la moelle osseuse?).

Nous avons eu l'occasion de pratiquer à Bruxelles en juin 2002 une transplantation unilatérale de main. Nous en avons rapporté, d'une part, les excellents résultats fonctionnels

[55], d'autre part, les problèmes très particuliers de rejet, lorsque ce patient à un certain moment peu compliant a diminué de sa propre initiative les médicaments immunosuppresseurs pendant six mois [56,57]. Cette expérience clinique, actuellement limitée à ce seul cas, est à l'origine d'un programme de recherche original sur l'induction de tolérance, conduit à l'Institut d'Immunologie médicale de Gosselies [58,59].

En conclusion, l'expérience mondiale démontre la faisabilité de la transplantation de main, à la fois sur le plan chirurgical et immunologique, avec l'obtention d'une fonction utile et d'une bonne sensibilité, ce que ne peuvent actuellement offrir les prothèses myoélectriques les plus perfectionnées. La fonction obtenue est probablement meilleure qu'après replantation de main amputée, du fait, d'une part, de la transplantation de tissus non traumatisés, d'autre part, de l'effet bénéfique probable du tacrolimus sur la régénération axonale. En outre, le bénéfice psychologique est énorme [57]. Contrairement au patient bénéficiant de la replantation de sa main amputée, le transplanté de la main a eu l'expérience de vivre sans main(s), en a souffert et a espéré récupérer un jour sa(s) main(s).

Indications et contre-indications

La meilleure indication de transplantation de la main est l'amputation survenant chez un patient déjà sous immunosuppression pour d'autres raisons, circonstance exceptionnelle qui, à notre connaissance, ne s'est jamais produite. L'indication actuellement largement acceptée est l'amputation bilatérale mi-avant-bras, avec de bons moignons, chez un patient hautement motivé. L'amputation unilatérale de la main dominante constitue une indication plus discutable [57]. Les indications actuellement non acceptées sont l'amputation partielle de main (risques de l'immunosuppression, existence de techniques alternatives de reconstruction), la présence des mains, même fortement enraidies et peu sensibles (principe de réversibilité) et l'amputation congénitale (problème éthique de l'absence de consentement éclairé, problème potentiel de réorientation cérébrale après transplantation, incertitude quant au devenir à long terme).

Les contre-indications sont, d'une part, d'ordre général (diabète, antécédent significatif cardiovasculaire, rénal, oncologique ou infectieux), d'autre part, l'âge élevé (au-delà de 50 ans?), enfin et surtout, la motivation insuffisante du patient. Il convient ici de rappeler la fréquence de problèmes psychologiques sérieux chez le blessé de la main [60–65]. Dès lors, une évaluation psychologique prétransplantation est essentielle, de même qu'un support psychologique postopératoire s'impose. Il ne faut pas négliger les aspects financiers. Au-delà des coûts de la transplantation proprement dite, le traitement immunosuppresseur représente une dépense annuelle d'environ 25 000 € dont la prise en charge par la sécurité sociale doit être assurée avant d'envisager l'intervention.

À notre sens, le programme de transplantation de la main doit être institué dans un environnement hospitalier adéquat, avec présence sur le site, outre d'une équipe experte en reconstructions microchirurgicales de la main disposant de l'aide de rééducateurs spécialisés, d'immunologues,

d'anatomopathologistes, de neurologues et de psychologues spécialisés. Il convient également de disposer d'une organisation pour les prélèvements des donneurs. Nous pensons enfin essentiel qu'une recherche fondamentale en transplantation composite soit associée à l'expérience clinique.

Autres allotransplantations vascularisées composites en Orthopédie-Traumatologie

Guimberteau et al. ont présenté en 1992 deux cas de transplantation vascularisée hétérologue de tendons fléchisseurs avec leur système de glissement, sous immunosuppression limitée arrêtée après six mois, menant à de bons résultats fonctionnels [66]. L'équipe de Bordeaux centre actuellement sa recherche sur la transplantation de tissus cryopréservés, une technique potentiellement très intéressante permettant de conserver des segments de tissu, avec revitalisation possible ultérieure après décongélation et revascularisation microchirurgicale [67]. Doi et al. ont rapporté en 1996 la transplantation d'un péroné hétérologue vascularisé [68]. Hofmann et Kischner ont fait état dès 1996 d'une expérience importante de transplantation de genou et de fémur [69,70]. Enfin, Zuker a réalisé en 2006 une transplantation de membre inférieur entre jumeaux siamois [11].

L'expérience d'Hofmann et Kischner est particulièrement intéressante. Ces auteurs considèrent que les pertes de substance extensives du genou et/ou du fémur restent un déficit thérapeutique difficile. La reconstruction par arthroplastie totale est difficile en cas de destruction concomitante de l'appareil extenseur. Les classiques allogreffes non vascularisées cryopréservées présentent une détérioration articulaire rapide et un taux de complication particulièrement élevé. La consolidation d'une arthrodèse est problématique en cas de défaut important. La morbidité est élevée après transport osseux progressif selon Ilizarov, avec un taux d'échec élevé. Beaucoup de cas se soldent finalement par l'amputation mi-cuisse. Hofmann et Kischner ont dans ces conditions proposé une nouvelle approche, la reconstruction par allotransplantation vascularisée de genou et/ou de fémur, après exérèse « carcinologique » de tout l'os infecté. Ils ont ainsi pratiqué trois allotransplantations de diaphyse fémorale (un cas de chondrosarcome, deux cas post-traumatiques infectés) avec des pertes de substance de 12, 14 et 33 cm. Ils ont également réalisé cinq allotransplantations de genou, pour des pertes de substance post-traumatiques touchant l'articulation et l'appareil extenseur (fémur : 10 à 15 cm ; tibia : 5 à 10 cm). Après allotransplantation de fémur, l'immunosuppression a été arrêtée après consolidation osseuse. Dans un cas, il a été nécessaire de pratiquer l'exérèse de l'allogreffe pour récurrence infectieuse. Dans tous les cas, la guérison a fini par être obtenue. Dans les cinq allotransplantations de genou, la consolidation osseuse a été obtenue dans quatre cas, avec récupération d'une bonne fonction articulaire (extension complète, flexion en moyenne de 120°). Les patients ont tous nécessité ultérieurement une arthroplastie totale de genou de resurfaçage, après arrêt de l'immunosuppression. Il y a eu un échec par récurrence infectieuse. Les auteurs rapportent que le suivi des rejets est difficile et proposent la réalisation d'arthroscopies itératives avec biopsies synoviales [69,70]. Un nouveau cas récent a été rapporté par

Diefenbeck et al., ayant présenté tardivement un rejet non contrôlé [71]. À cette occasion les résultats à long terme des patients d'Hofmann et Kischner ont été revus et plusieurs échecs finaux sont rapportés [71]. On peut s'interroger sur les raisons du faible taux de succès de ces allotransplantations vascularisées composites.

À côté de ces expériences cliniques intéressantes, la littérature rapporte les résultats de nombreux protocoles de recherche fondamentale en allotransplantation osseuse vascularisée. Les signes de rejet comprennent un gonflement des tissus mous de voisinage et une diminution de captation du traceur en scintigraphie osseuse. L'arrêt précoce de l'immunosuppression se solde par un rejet avec retard de consolidation [72]. L'immunosuppression prolongée semble en revanche néfaste, engendrant à terme des problèmes d'ostéoporose [73]. L'arrêt de l'immunosuppression après consolidation osseuse est suivi d'une nécrose osseuse rapide, mais sans résorption osseuse ni fracture. En réalité, l'os hétérologue semble progressivement remplacé par de l'os nouveau provenant de l'hôte (*creeping substitution*), comme cela est observé pour les allogreffes « classiques » [73,74].

Autres allotransplantations vascularisées composites en chirurgie générale et en chirurgie plastique

Jones et al. ont publié en 1998 un cas de transplantation d'un lambeau musculaire hétérologue pour reconstruction du scalp chez un transplanté rénal [75]. L'expérience clinique d'allotransplantations vascularisées composites est depuis quelques années foisonnantes, comprenant notamment des transplantations de larynx [76], avec des succès remarquables sous faible immunosuppression [77] et les transplantations très médiatisées de visage [78,79]. On relève également des transplantations de langue, de paroi abdominale après transplantation intestinale [80] et d'utérus, avec des succès divers.

Discussion

L'expérience mondiale démontre clairement que les allotransplantations vascularisées composites sont faisables et offrent des résultats cliniques intéressants. L'immunosuppression (à dose de transplantation rénale) reste à ce jour indispensable. Des épisodes de rejet sont observés mais peuvent être traités. Le débat éthique reste entier : pour restaurer une fonction perdue, avons-nous le droit d'exposer un patient jeune, en bonne santé, aux complications et risques de l'immunosuppression ? Par ailleurs, comment évoluera l'allotransplantation au cours du temps ?

Dans la communauté médicale comme dans le grand public, il y a des partisans et des opposants, avec des arguments souvent peu rationnels. Nous pensons que la décision de réaliser une allotransplantation vascularisée composite est du ressort du patient lui-même, sur base de sa propre perception de balance entre qualité et quantité de vie. Pour prendre sa décision, le patient doit disposer d'une information complète quant aux résultats possibles et aux

risques encourus. Cependant, les données dont nous disposons à ces égards restent parcellaires. Contrairement à l'opinion reçue, les transplantations rénale et pancréatique ne sauvent pas la vie du patient, elles en améliorent essentiellement la qualité. Pourtant, ces transplantations ne suscitent aucun débat éthique. On peut faire le parallèle avec l'arthroplastie totale de hanche : le patient est exposé à des risques immédiats (risque opératoire, infectieux, embolique, instabilité, etc.) et à moyen et à long terme (descellement, infection chronique, etc.). Il choisit librement, après information complète, de prendre ces risques pour restaurer sa qualité de vie, fortement affectée par la coxarthrose. Il est probable que la question doive être renversée : de quel droit pouvons-nous refuser la transplantation à un patient victime d'une amputation bilatérale des mains ?

Les risques auxquels le candidat à une allotransplantation vascularisée composite est exposé sont de trois ordres : sénescence accélérée, risques liés à l'immunosuppression chronique, risque de maladie du greffon contre l'hôte.

Sénescence accélérée

Environ 50% des greffons rénaux cadavériques deviennent non fonctionnels après dix ans, suite à des phénomènes de « rejet chronique » (*chronic transplant dysfunction*) [81–84]. Histologiquement, le rejet chronique est caractérisé par une prolifération myo-intimale au sein des artères de l'allogreffe et par des lésions spécifiques d'organe [82]. Le risque de rejet chronique est accru en cas de forte incompatibilité HLA et si de nombreux épisodes de rejet aigu ont compliqué la transplantation [81,82,85,86]. En transplantation de main, des phénomènes d'onchomadèse et d'adhérences tendineuses ont été observés, qui pourraient peut-être constituer des manifestations précoces de rejet chronique [56].

Risques liés à l'immunosuppression chronique

Les effets secondaires des médicaments immunosuppresseurs sont multiples mais sont réduits par l'association médicamenteuse, qui par ailleurs potentialise leur action immunosuppressive [2,6,16,37,87–94]. Les risques sont surtout cardiovasculaires. Le tacrolimus favorise l'apparition d'un diabète et, à haute dose, est neurotoxique et néphrotoxique. Les corticostéroïdes engendrent des problèmes d'ostéoporose et d'ostéonécrose.

La littérature de transplantation nous enseigne que plus de 80% des patients transplantés rénaux développent au moins une infection opportuniste, en général bénigne ; cependant, 40% des décès sont en relation avec une complication infectieuse. Le risque d'infection opportuniste est surtout élevé durant les six premiers mois [6,85,92,95–97]. Certaines infections virales sont particulièrement sévères, notamment celles occasionnées par le cytomégalo virus et par ailleurs favorisent les épisodes de rejet [29,98,99].

Le risque de néoplasie n'est pas accru concernant les cancers les plus fréquents (cancer bronchique, prostatique, du sein, du côlon) [100–102]. En revanche, l'immunosuppression augmente le risque de développement des cancers causés par un agent oncogène (soleil, virus),

c'est-à-dire surtout les cancers cutanés et les lymphomes. Le risque est chiffré à 3% [103], dont un tiers de cancers cutanés, relativement faciles à prévenir (protection contre les UV lors de l'exposition au soleil), à détecter et à soigner [85,92,100,101,103–106]. Le risque de lymphome est surtout présent la première année, chez le patient négatif pour le virus d'Epstein-Barr et recevant un greffon d'un donneur positif [107,108]. Le risque de lymphome non-Hodgkinien est de 0,3 à 0,4% la première année, se réduisant à 0,06 à 0,09% les années suivantes [103,109,110]. Certains lymphomes guérissent par réduction ou suppression de l'immunosuppression, imposant probablement alors la réamputation du membre greffé. Le sarcome de Kaposi peut être guéri en modifiant l'immunosuppression (suppression du tacrolimus en faveur du sirolimus) [111].

En transplantation rénale, environ 30% des patients (en particulier les adolescents) s'avèrent non compliant au traitement immunosuppresseur, ce qui se solde par de nombreux rejets et pertes du greffon [29,82,93,112]. Notre cas belge de transplantation de main a présenté un tel problème.

Maladie du greffon contre l'hôte

Le risque est probablement très réduit en transplantation de la main, sauf circonstances lymphopéniques. Le risque pourrait être accru en cas de macrotransplantation de membre, avec apport d'un volume important de moelle osseuse [18,26,30,88,94,97,113–115].

Stratégies pour le futur

S'il était possible de réduire ou de supprimer l'immunosuppression, les indications des allotransplantations vascularisées composites deviendraient très nombreuses, en particulier en Orthopédie-Traumatologie [19,29,30,114,116–124]. Trois voies sont possibles: soit une meilleure compatibilité HLA, ce qui semble irréaliste, soit un protocole de minimisation de l'immunosuppression, réduisant sa toxicité – des protocoles de monothérapie d'entretien à base de tacrolimus à faible dose sont développés en transplantation rénale pédiatrique [125] –, soit l'induction de tolérance, définie comme l'acceptation définitive de l'allogreffe avec conservation d'une immunité normale, en l'absence de toute immunosuppression. Le risque potentiel de cette dernière option est bien sûr la maladie du greffon contre l'hôte, ce qui n'a été observé ni en expérimentation animale ni en clinique. Il existe de multiples stratégies d'induction de tolérance mais aucune n'est actuellement applicable en clinique pour une transplantation orthopédique. L'induction de tolérance serait relativement aisée en situation néonatale où le système immunitaire n'est pas encore mûre, ce qui représente un espoir pour le traitement des différences congénitales [2,6,13,14,122,126,127]. Au-delà des problèmes techniques et des dangers évidents d'une telle chirurgie chez le petit bébé, le problème éthique de ces allotransplantations n'est pas résolu. Pathmanathan a réalisé en Malaisie une transplantation de membre supérieur entre jumeaux homozygotes, avec des difficultés opératoires majeures mais un excellent résultat fonctionnel, en l'absence bien sûr de toute immunosuppression. Chez l'adulte, selon l'espèce

animale, et surtout en fonction de l'histoire immunitaire acquise, il s'avère difficile d'induire une tolérance robuste [2,5,21,25,29–31,58,59,98,114,121,128–132]. L'espoir actuel se base sur la présence de cellules souches au sein de la moelle osseuse du greffon, qui migrent au niveau de l'hôte et induisent une tolérance centrale. Siemionow a ainsi pu obtenir chez le rat une tolérance indéfinie à une transplantation de membre, après une courte immunosuppression associant la Cyclosporine A à des anticorps anti-TCR [2,5]. Dans un protocole un peu différent, notre groupe de recherche a, pour sa part, réussi à induire une tolérance robuste chez la souris. Nous avons observé des phénomènes de microchimérisme avec présence de lymphocytes T issus du greffon partout au niveau de l'animal hôte, et notamment au sein du thymus [58,59]. Une telle stratégie pourrait être plus efficace que l'injection intraveineuse de cellules souches du donneur tentée en transplantation de visage.

Conclusion

Les allotransplantations vascularisées composites sont faisables, tant sur le plan chirurgical que sur le plan immunologique. Ces interventions posent une problématique éthique. La meilleure indication, qui reste exceptionnelle, est la large perte de substance osseuse et/ou des tissus mous chez le patient déjà sous immunosuppression. Le principal espoir pour l'avenir est l'induction de tolérance, qui nécessitera probablement la présence au sein de l'allogreffe de moelle osseuse vascularisée, un protocole court d'immunosuppression et un suivi attentif.

Références

- [1] Black KS, Hewitt CW, Howard EB, Fraser LA, Mah BJ, et al. Diagnosis of rejection and functional analysis of composite tissue and skin allografts prolonged with cyclosporine. *Transplant Proc* 1983;15:3069–72.
- [2] Siemionow M, Ozer K. Advances in composite tissue allograft transplantation as related to the hand and upper extremity, clinical perspective. *J Hand Surg* 2002;27A:565–80.
- [3] Barker JH, Francois CG, Frank JM, Maldonado C. Composite tissue allotransplantation. *Transplantation* 2002;15:832–5.
- [4] Doi K. Homotransplantation of limbs in rats. A preliminary report on an experimental study with nonspecific immunosuppressive drugs. *Plast Reconstr Surg* 1979;64:613–21.
- [5] Siemionow M, Ortak T, Izycki D, Oke R, Cunningham B, Prajapati, et al. Induction of tolerance in composite-tissue allografts. *Transplantation* 2002;74:1211–7.
- [6] Lee WPA, Mathes DW. Hand transplantation: pertinent data and future outlook. *J Hand Surg* 1999;24A:906–13.
- [7] Guzman-Stein G, Shons AR. Functional recovery in the rat limb transplant model: a preliminary study. *Transplant Proc* 1987;19:1115–7.
- [8] Halloran PF, Bushuk M, Stewart JA. Effect of cyclosporine on the healing of vascularized and nonvascularized bone allografts in rodents. *Transplant Proc* 1983;15:3053–6.
- [9] Hotokebuchi T, Arai K, Arita C, Miyahara H, Sugioka Y, Kaibara N. Limb allografts in skeletally immature rats with cyclosporin: behavior of the growth plate. *Transplant Proc* 1989;21:3183–5.
- [10] Hotokebuchi T, Arai K, Takagishi K, Arita C, Sugioka Y, Kaibara N. Limb allografts in rats immunosuppressed with cyclosporine: as a whole-joint allograft. *Plast Reconstr Surg* 1989;83:1027–36.

- [11] Zuker RM. Lower extremity transplantation. Microneurovascular repairs and muscle function. Presentation at the 6th Composite Tissue Allotransplantation Symposium, Tucson, AZ, USA, 2006.
- [12] Schwind JV. Successful transplantation of a leg in albino rats with re-establishment of muscular control. *Science* 1936;84:355.
- [13] Schwind JV. Homotransplantation of extremities by parabiosis. *Ann N Y Acad Sci* 1962;99:933–42.
- [14] Schwind JV. Homotransplantation of extremities of rats. *Radiology* 1962;78:806–9.
- [15] Arai K, Hotokebuchi T, Miyahara H, Arita C, Mohtai M, Sugioka Y, et al. Limb allografts in rats immunosuppressed with FK506. I. Reversal of rejection and indefinite survival. *Transplantation* 1989;48:782–6.
- [16] Benhaim P, Anthony JP, Lin LYT, McCalmont TH, Mathes SJ. A long-term study of allogeneic rat hindlimb transplants immunosuppressed with RS-61443. *Transplantation* 1993;56:911–7.
- [17] Black KS, Hewitt CW, Fraser LA, Osborne JG, Achauer BM, Martin DC, et al. Cosmos and Damian in the laboratory. *N Engl J Med* 1982;306:368–9.
- [18] Black KS, Hewitt CW, Hwang JS, Borger RW, Achauer BM. Dose response of cyclosporine-treated composite tissue allografts in a strong histoincompatible rat model. *Transplant Proc* 1988;20(Suppl. 2):266–68.
- [19] Büttemeyer R, Jones NF, Min Z, Rao U. Rejection of the component tissues of limb allografts in rats immunosuppressed with FK-506 and cyclosporine. *Plast Reconstr Surg* 1996;97:139–48.
- [20] Daniel RK, Egerszegi EP, Samulack DD, Skanes SE, Dykes RW, Rennie WRJ. Tissue transplants in primates for upper extremity reconstruction: a preliminary report. *J Hand Surg* 1986;11A:1–8.
- [21] Furnas DW, Black KS, Hewitt CW, Fraser LA, Achauer BM. Cyclosporine and long-term survival of composite tissue allografts (limb transplants) in rats (with historical notes on the role of plastic surgeons in allotransplantation). *Transplant Proc* 1983;15:3063–68.
- [22] Herndon JH. Composite tissue transplantation: a new frontier. *N Engl J Med* 2000;343:503–5.
- [23] Hewitt CW, Black KS, Fraser LA, Osborne JG, Sayles TJ, Achauer BM, et al. Cyclosporin-A is superior to prior donor-specific blood transfusion for the extensive prolongation of rat limb allograft survival. *Transplant Proc* 1983;15:514–7.
- [24] Hewitt CW, Black KS, Fraser LA, Howard EB, Martin DC, Achauer BM, et al. Composite tissue (limb) allografts in rats. I. Dose-dependent increase in survival with cyclosporine. *Transplantation* 1985;39:360–4.
- [25] Hewitt CW, Black KS, Dowdy SF, Gonzalez GA, Achauer BM, Martin DC, et al. Composite tissue (limb) allografts in rats. III. Development of donor-host lymphoid chimeras in long-term survivors. *Transplantation* 1986;41:39–43.
- [26] Hewitt CW, Puglisi RN, Black KS. Current state of composite tissue and limb allo-transplantation: do present data justify clinical application? *Transplant Proc* 1995;27:1414–5.
- [27] Hovius SER, Stevens HPJD, van Nierop PWM, Rating W, van Strik R, van der Meulen JC. Allogeneic transplantation of the radial side of the hand in the rhesus monkey. I. Technical aspects. *Plast Reconstr Surg* 1992;89:700–9.
- [28] Jones JW, Üstüner ET, Zdiclavsky M, Edelstein J, Ren X, Maldonado C, et al. Long-term survival of an extremity composite tissue allograft with FK-506-mycophenolate mofetil therapy. *Surgery* 1999;126:384–8.
- [29] Jones NF. Concerns about human hand transplantation in the 21st Century. *J Hand Surg* 2002;27A:771–87.
- [30] Kann BR, Hewitt CW. Composite tissue (hand) allotransplantation: are we ready? Editorial. *Plast Reconstr Surg* 2001;107:1060–5.
- [31] Lance EM, Inglis AE, Figarola F, Veith FJ. Transplantation of canine hind limb. Surgical technique and methods of immunosuppression for allotransplantation. A preliminary report. *J Bone Joint Surg* 1971;53A:1137–49.
- [32] Lee WPA, Pan YC, Kesmarky S, Randolph MA, Fiala TS, Amarante MTJ, et al. Experimental orthotopic transplantation of vascularized skeletal allografts: functional assessment and long-term survival. *Plast Reconstr Surg* 1995;95:336–49.
- [33] Lipson RA, Kawano H, Halloran PF, McKee NH, Pritzker KPH, Langer F. Vascularized limb transplantation in the rat. I. Results with syngeneic grafts. *Transplantation* 1983;35:299.
- [34] Lipson RA, Kawano H, Halloran PF, Pritzker KPH, Kandel R, Langer F. Vascularized limb transplantation in the rat. II. Results with allogeneic grafts. *Transplantation* 1983;35:300–4.
- [35] Lull R, Beko KR, Black KS, Hewitt CW. Composite tissue allotransplantation: perspectives concerning eventual clinical exploitation. *Transplant Rev* 1992;6:175–88.
- [36] Lull R, Murase N, Ye Q, Manez R, Demetris AJ, Fournier V. Vascularized bone marrow transplantation in rats: evidence for amplification of hemato-lymphoid chimerism and freedom from graft-versus-host-reaction. *Transplant Proc* 1995;27:164–5.
- [37] Muramatsu K, Doi K, Akino T, Shigetomi M, Kawai S. Longer survival of rat limb allograft. Combined immunosuppression of FK-506 and 15-deoxyspergualin. *Acta Orthop Scand* 1997;68:581–5.
- [38] Nolan LM, Bowen V. Extremity transplantation: a review of its current state of development. *J Hand Surg* 1993;18A:153–9.
- [39] Poole M, Bowen JE, Batchelor JR. Prolonged survival of rat leg allografts due to immunological enhancement. *Transplantation* 1976;22:108–11.
- [40] Porter BB, Lance EM. Limb and joint transplantation. A review of research and clinical experience. *Clin Orthop Relat Res* 1974;104:249–74.
- [41] Press BHJ, Sibley RK, Shons AR. Modification of experimental limb allograft rejection with cyclosporine and prednisone: a preliminary report. *Transplant Proc* 1983;15(Suppl. 1):3057–62.
- [42] Samulack DD, Dykes RW, Munger BL. Neurophysiologic aspects of allogeneic skin and upper extremity composite tissue transplantation in primates. *Transplant Proc* 1988;20(Suppl. 2):279–90.
- [43] Siliski JM, Green CJ. More on Cosmos and Damian. *N Engl J Med* 1982;309:1642.
- [44] Stark GB, Swartz WM, Narayanan K, Moller AR. Hand transplantation in baboons. *Transplant Proc* 1987;19:3968–71.
- [45] Tamai S. Editorial – Reflections on human hand allografts. *J Orthop Sci* 1999;4:325–7.
- [46] Üstüner ET, Zdiclavsky M, Ren X, Edelstein J, Maldonado C, Ray M, et al. Long-term composite tissue allograft survival in a porcine model with cyclosporine/mycophenolate mofetil therapy. *Transplantation* 1998;66:1581–7.
- [47] van den Helder TBM, Benhaim P, Anthony JP, McCalmont TH, Mathes SJ. Efficacy of RS-61443 in reversing acute rejection in a rat model of hindlimb allotransplantation. *Transplantation* 1994;57:427–33.
- [48] Yeh LS, Gregory CR, Griffey SM, Lecouter RA, Hou SM, Morris RE. Combination leflunomide and cyclosporine prevents rejection of functional whole limb allografts in the rat. *Transplantation* 1997;64:919–40.
- [49] Lapchinsky AG, Eingorn AG, Uratkov EF. Homotransplantation of extremities in tolerant dogs observed up to 7 years. *Transplant Proc* 1973;5:773–9.
- [50] Dubernard JM, Owen E, Herzberg G, Lanzetta M, Martin X, Kapila H. Human hand allograft: report on first 6 months. *Lancet* 1999;353:1315–20.

- [51] Dubernard JM, Owen E, Herzberg G, Martin X, Guigal V, Dawahra M, et al. Première transplantation de main chez l'homme, résultats précoces. *Chirurgie* 1999;124:358–67.
- [52] Dubernard JM, Henry P, Parmentier H, Vallet B, Vial D, Badet L. Première transplantation des deux mains : résultats à 18 mois. *Ann Chir* 2002;127:19–25.
- [53] Petruzzo P, Lanzetta M, Dubernard JM, Margreiter R, Schuind F, Breidenbach W, et al. The international registry on hand and composite tissue transplantation. *Transplantation* 2008;86:487–92.
- [54] Pei G. Hand transplant patients. Experience in China. Presentation at the 6th Composite Tissue Allotransplantation Symposium, Tucson, AZ, USA, 2006.
- [55] Schuind F, Van Holder C, Mouraux D, Robert Ch, Meyer A, Salvia P, et al. The first Belgian hand transplantation—37 month term results. *J Hand Surg [Br]* 2006;31:371–6.
- [56] Schneeberger S, Gorantla VS, van Riet RP, Lanzetta M, Vereecken P, van Holder C, et al. Atypical acute rejection after hand transplantation. *Am J Transplant* 2008;8:688–96.
- [57] Schuind F, Abramowicz D, Schneeberger S. Hand transplantation: the state-of-the-art. *J Hand Surg Eur* 2007;32:2–17.
- [58] Li Z, Benghiat FS, Kubjak C, Schuind F, Goldman M, Le Moine A, et al. Donor T-cell development in host thymus after heterotopic limb transplantation in mice. *Transplantation* 2007;83:815–8.
- [59] Li Z, Benghiat FS, Charbonnier LM, Kubjak C, Rivas MN, Cobbold SP, et al. CD8+ T-Cell depletion and rapamycin synergize with combined coreceptor/stimulation blockade to induce robust limb allograft tolerance in mice. *Am J Transplantation* 2008;8:2527–36.
- [60] Bachman D, Burloux G. The psychiatrist and the hand transplant. In: Dubernard JM, editor. *Composite tissue allografts*. Paris: John Libbey Eurotext; 2001. p. 85–91.
- [61] Chin KR, Lonner JH, Jupiter BS, Jupiter JB. The surgeon as a hand patient: the clinical and psychological impact of hand and wrist fractures. *J Hand Surg* 1999;24A:59–63.
- [62] Foucher G. Prospects for hand transplantation. *Lancet* 1999;353:1286–7.
- [63] Meyer TM. Psychological aspects of mutilating hand injuries. *Hand Clin* 2003;19:41–9.
- [64] Schweitzer I, Rosenbaum MB, Sharzer LA, Strauch B. Psychological reactions and processes following replantation surgery: a study of 50 patients. *Plast Reconstr Surg* 1985;76:97–103.
- [65] Sims ACP. Psychogenic causes of physical symptoms, accidents and death. *J Hand Surg* 1985;10B:281–2.
- [66] Guimberteau JC, Baudet J, Panconi B, Boileau R, Potaux L. Human allotransplant of a digital flexion system vascularized on the ulnar pedicle: a preliminary report and 1-year follow-up of two cases. *Plast Reconstr Surg* 1992;89:1135–47.
- [67] Bakhach J, Casoli V, Guimberteau JC. La cryopréservation de tissus composites : principes, revue de la littérature et expérience de l'équipe bordelaise. *Ann Chir Plast Esthet* 2007;52:531–47.
- [68] Doi K, Kawai S, Shigetomi M. Congenital tibial pseudoarthrosis treated with vascularised bone allograft. *Lancet* 1996;347:970–1.
- [69] Hofmann GO, Kirschner MH, Wagner FD, Brauns L, Gonschorek O, Bühren V. Allogeneic vascularized transplantation of human femoral diaphyses and total knee joints: first clinical experiences. *Transplant Proc* 1998;30:2754–61.
- [70] Hofmann GO, Kirschner MH. Clinical experience in allogeneic vascularized bone and joint allografting. *Microsurgery* 2000;20:375–83.
- [71] Diefenbeck M, Wagner F, Kirschner MH, Nerlich A, Mückley T, Hofmann GO. Outcome of allogeneic vascularized knee transplants. *Transpl Int* 2007;20:410–8.
- [72] Shigetomi M, Doi K, Kuwata N, Muramatsu K, Yamamoto H, Kawai S. Experimental study on vascularized bone allografts for reconstruction of massive bone defects. *Microsurgery* 1994;15:663–70.
- [73] Ikeda K, Shigetomi M, Ihara K, Tsubone T, Hashimoto T, Kawano H, et al. Effects of cessation of immunosuppression on skeleton reconstructed by vascularized bone allograft in rats. *J Orthop Res* 2004;22:388–94.
- [74] Doi K, Akino T, Shigetomi M, Muramatsu K, Kawai S. Revascularized intercalary bone allografts with short-term immunosuppression with cyclosporine in the canine. *Plast Reconstr Surg* 1998;101:793–801.
- [75] Jones TR, Humphrey PA, Brennan DC. Transplantation of vascularized allogeneic skeletal muscle for scalp reconstruction in renal transplant patient. *Transplant Proc* 1998;30:2746–53.
- [76] Strome M, Stein J, Esclamado R, Hicks D, Lorenz RR, Braun W, et al. Laryngeal transplantation and 40-month follow-up. *N Engl J Med* 2001;344:1676–9.
- [77] Duque E, Duque J, Nieves M, Mejía G, López B, Tintinago L. Management of larynx and trachea donors. *Transplant Proc* 2007;39:2076–8.
- [78] Dubernard JM, Lengelé B, Morelon E, Testelin S, Badet L, Moure C, et al. Outcomes 18 months after the first human partial face transplantation. *N Engl J Med* 2007;357:2451–60.
- [79] Lantieri L, Meningaud JP, Grimbert P, Bellivier F, Lefaucheur JP, Ortonne N, et al. Repair of the lower and middle parts of the face by composite tissue allotransplantation in a patient with massive plexiform neurofibroma: a 1-year follow-up study. *Lancet* 2008;372:639–45.
- [80] Levi DM, Tzakis AG, Kato T, Madariaga J, Mittal NK, Nery J, et al. Transplantation of the abdominal wall. *Lancet* 2003;361:2173–6.
- [81] Halloran PF, Melk A, Barth C. Rethinking chronic allograft nephropathy: the concept of accelerated senescence. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:167–81.
- [82] Kouwenhoven EA, Ijzermans JNM, de Bruin RWF. Etiology and pathophysiology of chronic transplant dysfunction. *Transpl Int* 2000;13:385–401.
- [83] Nagano H, Tilney NL. Chronic allograft failure: the clinical problem. *Am J Med Sci* 1997;313:305–9.
- [84] Puyoo O, Rostaing L, Benard E, Cisterne JM, Modesto A, Durand D. Risk factors of chronic rejection after renal transplantation: retrospective study of 201 patients. *Transplant Proc* 1998;30:2804–6.
- [85] Brenner MJ, Tung TH, Jensen JN, Mackinnon SE. The spectrum of complications of immunosuppression: is the time right for hand transplantation? Current concepts review. *J Bone Joint Surg* 2002;84A:1861–70.
- [86] Matas A. Chronic rejection in renal transplants. Risk factors and correlates. *Clin Transplant* 1994;8:332–5.
- [87] Benhaim P, Anthony JP, Ferreira L, Borsanyi JP, Mathes SJ. Use of combination of low-dose cyclosporine and RS-61443 in a rat hindlimb model of composite tissue allotransplantation. *Transplantation* 1996;6:527–32.
- [88] Breidenbach III WC, Tobin II GR, Gorantla VS, Gonzalez RN, Granger DK. A position statement in support of hand transplantation. *Journal Hand Surg* 2002;27A:760–70.
- [89] Daoud AJ, Schroeder TJ, Shah M, Hariharan S, Peddi VR, Weiskittel P, et al. A comparison of the safety and efficacy of mycophenolate mofetil, prednisone and cyclosporine and mycophenolate mofetil, and prednisolone and tacrolimus. *Transplant Proc* 1998;30:4079–81.
- [90] Gorantla VS, Barker JH, Jones Jr JW, Maldonado C, Granger DK. Immunosuppressive agents used in transplantation: mechanisms of action and current anti-rejection strategies. *Microsurgery* 2000;20:420–9.
- [91] Jones NF, Hebebrand D, Buttmeier R, Zhao M, Benhaim P, Rao U. Comparison of long-term immunosuppression for limb transplantation using cyclosporine, tacrolimus, and

- mycophenolate mofetil: implications for clinical composite tissue transplantation. *Plast Reconstr Surg* 2001;107:777–84.
- [92] Kahan BD, Ghobrial R. Immunosuppressive agents. *Surg Clin Orthop Am* 1994;74:1029–54.
- [93] Lanzetta M, Noll R, Borgonovo A, Owen ER, Dubernard JM, Kapila H, et al. Hand transplantation: ethics, immunosuppression and indications. *J Hand Surg* 2001;26B:511–6.
- [94] Lanzetta M, Petruzzo P, Vitale G, Lucchina S, Owen ER, Dubernard JM. Human hand transplantation: what have we learned? *Transplant Proc* 2004;36:664–8.
- [95] Dummer JS, Hardy A, Poorsattar A, Ho M. Early infections in kidney, heart, and liver transplant recipients on cyclosporine. *Transplantation* 1983;36:259–357.
- [96] Fishman JA, Rubin RH. Infection in organ-transplant recipients. *N Engl J Med* 1998;338:1741–51.
- [97] Lees VC, McCabe SJ. The rationale for hand transplantation. *Transplantation* 2002;74:749–53.
- [98] Lee WPA. Composite tissue transplantation: more science and patience needed. Editorial. *Plast Reconstr Surg* 2001;107:1066–70.
- [99] Schneeberger S, Lucchina S, Lanzetta M, Brandacher G, Bosmuller C, Steurer W, et al. Cytomegalovirus-related complications in human hand transplantation. *Transplantation* 2005;27:441–7.
- [100] First MR, Peddi VR. Malignancies complicating organ transplantation. *Transplant Proc* 1998;30:2768–70.
- [101] Penn I. Horizons in organ transplantation, Malignancy. *Surg Clin North Am* 1994;74:1247–57.
- [102] Penn I. Post-transplant malignancies. *Transplant Proc* 1999;31:1260–2.
- [103] Baumeister S, Kleist C, Döhler B, Bickert B, Germann G, Opelz G. Risks of allogeneic hand transplantation. *Microsurgery* 2004;24:98–103.
- [104] DiGiovanna JJ. Post-transplantation skin cancer: scope of the problem, management and role for systemic retinoid chemoprevention. *Transplant Proc* 1998;30:2771–5.
- [105] Euvrard S, Kanitakis J, Claudy A. Skin cancers after organ transplantation. *N Engl J Med* 2003;348:1681–91.
- [106] Ong CS, Keogh AM, Kossard S, Macdonald PS, Spratt PM. Skin cancer in Australian heart transplant recipients. *J Am Acad Dermatol* 1999;40:27–34.
- [107] Finn L, Reyes J, Bueno J, Yunis E. Epstein-Barr virus infections in children after transplantation of the small intestine. *Am J Surg Pathol* 1998;22:299–309.
- [108] Preiksaitis JK, Keay S. Diagnosis and management of post-transplant lymphoproliferative disorder in solid-organ transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2001;33(Suppl. 1):S38–46.
- [109] Dubernard JM, Burloux G, Giroux P, Bachman D, Petruzzo P, Kanitakis J. Trois enseignements de la première allogreffe des deux mains. *Bull Acad Natl de Med* 2002;186:1051–65.
- [110] Opelz G, Henderson R. Incidence of non-Hodgkin lymphoma in kidney and heart transplant recipients. *Lancet* 1993;342:1514–6.
- [111] Stallone G, Schena A, Infante B, Di Paolo S, Loverre A, Maggio G, et al. Sirolimus for Kaposi's sarcoma in renal-transplant recipients. *N Engl J Med* 2005;352:1317–23.
- [112] Pollard S. Hand transplantation: risks of immunosuppression. Invited comment on hand transplantation. *J Hand Surg* 2001;26B:517.
- [113] Granger DK, Breidenbach WC, Pidwell DJ, Jones JW, Baxter-Lowe LA, Kaufman CL. Lack of donor hyporesponsiveness and donor chimerism after clinical transplantation of the hand. *Transplantation* 2002;74:1624–30.
- [114] Hewitt CW. Update and outline of the experimental problems facing clinical composite tissue transplantation. *Transplant Proc* 1998;30:2704–7.
- [115] Petruzzo P, Revillard JP, Kanitakis J, Lanzetta M, Hakim N, Lefrancois N, et al. First human double hand transplantation: efficacy of a conventional immunosuppressive protocol. *Clin Transplant* 2003;17:455–60.
- [116] Elster EA, Blair PJ, Kirk AD. Potential of costimulation-based therapies for composite tissue allotransplantation. *Microsurgery* 2000;20:430–4.
- [117] Gorantla VS, Prabhune KA, Perez-Abadia G, Ildstad ST, Maldonado C, Orhun HI, et al. Composite tissue allotransplantation in chimeric hosts: part I. Prevention of graft-versus-host disease. *Transplantation* 2003;75:922–32.
- [118] Hettiaratchy S. Transplantation tolerance and chimerism: what are they and do we need them? *Plast Reconstr Surg* 2004;113:2213–4.
- [119] Lull R. An open proposal for clinical composite tissue allotransplantation. *Transplant Proc* 1998;30:2692–6.
- [120] Orloff MS, DeMara EM, Coppage ML, Leong N, Fallon MA, Sickel J. Prevention of chronic rejection and graft arteriosclerosis by tolerance induction. *Transplantation* 1995;59:282–8.
- [121] Ozer K, Oke R, Gurunluoglu R, Zielinski M, Izycki D, Prajapati R, et al. Induction of tolerance to hind limb allografts in rats receiving cyclosporine A and antilymphocyte serum: effect of duration of the treatment. *Transplantation* 2003;75:31–6.
- [122] Rossini AA, Greiner DL, Mordes JP. Induction of immunologic tolerance for transplantation. *Physiol Rev* 1999;79:99–141.
- [123] Thomas F, Ray P, Thomas JM. Immunological tolerance as an adjunct to allogeneic tissue grafting. *Microsurgery* 2000;20:435–40.
- [124] Werkele T, Sachs DH, Sykes M. Mixed chimerism for the induction of tolerance: potential applicability in clinical composite tissue grafting. *Transplant Proc* 1998;30:2708–10.
- [125] Shapiro R, Ellis D, Tan HP, Moritz ML, Basu A, Vats AN, et al. Alemtuzumab pre-conditioning with tacrolimus monotherapy in pediatric renal transplantation. *Am J Transplant* 2007;7:2736–8.
- [126] Butler PEM, Lee WPA, van de Water AP, Randolph MA. Neonatal induction of tolerance to skeletal tissue allografts without immunosuppression. *Plast Reconstr Surg* 2000;105:2424–30.
- [127] Petit F, Minns AB, Nazzari JA, Hettiaratchy SP, Lantieri LA, Randolph MA. Prolongation of skin allograft survival after neonatal injection of donor bone marrow and epidermal cells. *Plast Reconstr Surg* 2004;113:270–6.
- [128] Adams AB, Pearson TC, Larsen CP. Heterologous immunity: an overlooked barrier to tolerance. *Immunol Rev* 2003;196:147–60.
- [129] Barker JH, Jones JN, Breidenbach WC. Closing remarks. *Transplant Proc* 1998;30:2787.
- [130] Black KS, Hewitt CW, Fraser LA, Howard EB, Martin DC, Achauer BM, et al. Composite tissue (limb) allografts in rats. II. Indefinite survival using low-dose cyclosporine. *Transplantation* 1985;39:365–8.
- [131] Foster RD, Pham S, Li S, Aitouche A. Long-term acceptance of composite tissue allografts through mixed chimerism and CD28 blockade. *Transplantation* 2003;76:988–94.
- [132] Mathes DW, Randolph MA, Lee WPA. Strategies for tolerance induction to composite tissue allografts. *Microsurgery* 2000;20:448–52.