

La transplantation d'organe

Petite histoire d'une grande aventure



1 – La guérison du diacre Justinien. Fra Angelico, musée San Marco, Florence. DR

Au IV^e siècle, saint Côme et saint Damien auraient greffé à un sacristain atteint de gangrène une jambe prélevée sur le cadavre d'un Maure.¹ En 2005, 2 169 transplantations pulmonaires ont été réalisées à travers le monde. Entre-temps, médecins, chirurgiens, scientifiques, philosophes et patients n'auront cessé de croire au remplacement d'un organe malade par un organe sain. Histoire d'une aventure humaine.

L'homme s'est initié à la greffe dans le monde végétal. Déjà pratiquée par les Hébreux et les Égyptiens, cette intervention est qualifiée, jusqu'au XVI^e siècle, de *greife*, du nom du stylet permettant le raboutage, puis de greffe, pousse d'un fragment de plante inséré dans un autre végétal. Au XVIII^e siècle, sous l'impulsion des naturalistes, les

premières greffes sont réalisées chez l'animal, l'hydre pour Abraham Trembley, puis le lombric pour Charles Bonnet. Ces expériences atteignent ensuite le poulet et remontent progressivement la chaîne des mammifères. Au siècle suivant, sous l'influence de François Magendie et de Claude Bernard, médecins et chirurgiens comprennent l'intérêt

des greffes dans l'étude de la physiologie. À cette époque, testicules, peau et reins ont déjà la préférence des scientifiques pour des raisons de facilité expérimentale. En 1869, un chirurgien genevois, Jacques Louis Reverdin, obtient les premiers succès d'autogreffes épidermiques chez l'homme. Mais, quels que soient l'animal et l'organe, on constate à la fin

du XIX^e siècle que, si les autogreffes sont acceptées, les homogreffes sont toujours rejetées, sans que cette incompatibilité biologique entre individus puisse être expliquée.

CONDITIONS CHIRURGICALES

Dès le début du XX^e siècle, l'École lyonnaise, conduite par Mathieu Jaboulay et Alexis Carrel, met au point plusieurs techniques de suture vasculaire, qui seront immédiatement appliquées à la transplantation d'organe. En 1902, Emerich Ulmann, à Vienne, et Alexis Carrel, à Lyon, rapportent séparément les premiers cas d'autotransplantation rénale faite au cou d'un chien. Mais ces premières transplantations ne sont que de courte durée, essentiellement à cause des complications infectieuses ou thrombotiques.

En 1904, Alexis Carrel quitte Lyon pour les États-Unis et collabore avec Charles Claude Guthrie, avant de prendre la direction du département de chirurgie expérimentale de l'Institut Rockefeller de New York. En 1908, il réussit la première autotransplantation rénale chez le chien, avec survie prolongée de l'animal et du greffon. En rapportant cette observation en 1911, Carrel conclut que, « sur le plan strictement chirurgical, la greffe d'un organe est devenue une réalité ». L'année suivante, le prix Nobel de Médecine lui est décerné.

PREMIÈRES GREFFES RÉNALES CHEZ L'HOMME

Resté à Lyon, Mathieu Jaboulay essaie le premier d'appliquer à l'homme les expérimentations animales. En 1906, deux tentatives de transplantation de reins porcins au cou de patients insuffisants rénaux se soldent par des échecs. Ces expériences d'hétérotransplantation de la dernière chance confirment les échecs constamment obtenus chez l'animal. En 1933, tout en reconnaissant la présence d'un rejet immunologique, Serguey Voronoy pratique la première homo-transplantation rénale chez l'homme à

partir d'un rein de cadavre humain. Cette tentative se solde par un échec.

En 1947, dans un contexte d'empirisme associé à des connaissances immunitaires balbutiantes, la première réussite aurait couronné une transplantation rénale audacieuse. À Boston, une patiente est dans le coma après un avortement compliqué de choc septique, incompatibilité post-transfusionnelle et tubulopathie. Les urologues décident de lui greffer au pli du coude un rein prélevé sur un cadavre immédiatement après la mort. Devant le refus de l'administration, l'intervention a lieu au lit du patient, dans des conditions difficiles. L'excrétion d'urines par le greffon se maintient 48 heures, puis s'arrête au moment où la patiente retrouve la conscience et une diurèse spontanée. Le greffon est alors retiré, sans que son rôle exact dans la guérison de la patiente ne puisse être déterminé.

En 1950, à Chicago, Louis Owler greffe sur une patiente atteinte de polykystose un rein prélevé sur un cadavre, avec un bénéfice transitoire. La forte médiatisation de cette réussite, pourtant hypothétique, relancera l'intérêt de nombreuses équipes pour la transplantation. C'est ainsi qu'à Paris, en 1951, Charles Dubost et Spyridion Economos, greffent sur une patiente âgée de 44 ans atteinte de néphrangiosclérose, le rein immédiatement prélevé sur le corps d'un condamné guillotiné. Malheureusement, cette homogreffe, comme les sept autres tentatives parisiennes de 1951, se soldera par un échec. Même en réunissant toutes les conditions favorables et en tentant, en 1952, la transplantation d'un rein maternel à un patient âgé de 16 ans, le groupe de Necker, dirigé par Jean Hamburger, ne parvient pas à obtenir un fonctionnement prolongé du greffon. Aucun succès à long terme ne viendra couronner la transplantation rénale tant que l'immunologie ne progressera pas.

ESSOR DE L'IMMUNOLOGIE

Dès 1901, Karl Landsteiner démontre l'existence des antigènes ABO et des hémagglutinines naturelles dirigées contre

eux. À la même époque, les analyses histologiques des greffons rénaux retrouvent une infiltration de cellules « rondes » au contact des tubules. Les travaux de James Murphy, voisin d'Alexis Carrel à l'Institut Rockefeller, puis de Williamson à la Mayo Clinic de Rochester, pressentent le plus précisément un facteur biologique innommé, responsable des réactions de rejet d'homogreffe, et atténué par les rayons X et le benzol. Mais de nombreuses années de recherche seront encore nécessaires avant la découverte de l'immunité humorale par Woglom, en 1933, puis du système HLA par Jean Dausset, en 1952, de l'attaque directe du greffon par le lymphocyte par Mitchison, en 1954, enfin de l'immunosuppression par irradiation par Main et Prehn, en 1955.

PREMIERS SUCCÈS

En 1954, à Boston, le premier succès en transplantation rénale est celui d'une transplantation entre deux jumeaux monozygotes, dont l'identité génétique avait auparavant été longuement vérifiée. Ces conditions sont ensuite réunies par plusieurs équipes, et, en 1956, 19 isotransplantations entre jumeaux monozygotes ont été rapportées.

En 1959, deux transplantations rénales entre jumeaux dizygotes sont réussies, la première à Boston, la seconde à Paris, à l'Hôpital Necker. Dans les deux cas, les receveurs bénéficient d'une irradiation corporelle pré- et postopératoire totale dans le but d'instaurer une tolérance immunitaire. Dans l'expérience américaine, un épisode de rejet est même traité par des corticoïdes et plusieurs irradiations totales à faible dose.

En 1960, l'équipe de l'hôpital Foch, de Suresnes, va plus loin, en tentant les premières transplantations entre frère et sœur non jumeaux, puis en dehors de toute parenté entre le donneur et le receveur. À chaque fois, l'immunosuppression est induite par l'association d'une irradiation corporelle totale, d'une corticothérapie, et de 6-mercaptopurine. Des survies prolongées sont obtenues,



2 – L'équipe de James Hardy réalise la première transplantation pulmonaire chez l'homme, le 11 juin 1963. DR

« Le 15 avril 1963 était hospitalisé dans le service du Dr James D. Hardy, un homme de 58 ans, John Russel, porteur d'une lésion cancéreuse de la bronche souche gauche, proche de l'origine de la bronche lobaire supérieure. Dyspnéique au moindre effort, avec une capacité vitale réduite de 46 % par rapport à la normale des fonctions respiratoires, présentant des œdèmes

aux membres inférieurs, Russel était également atteint d'une glomérulonéphrite chronique. De surcroît, Russel avait été condamné à mort par un jury du Mississippi pour meurtre en 1957. C'est au pénitencier de cet État que fut diagnostiqué son cancer. Il accepta d'être soigné, certes. Mais pas par la radiothérapie. Pour un condamné, les rayons X faisaient-ils déjà figure de rayons de la mort ?

« Russel s'entendit proposer une "greffe pulmonaire" avec toutes les précautions d'usage : l'opération n'avait jamais été tentée chez l'homme ; il était possible qu'elle réussît ; il était possible qu'elle échouât. Le condamné à mort accepta le challenge : sa peine capitale fut commuée par le gouverneur de l'État pour "contribution à la cause de l'humanité". Cette pratique n'était pas nouvelle aux États-Unis où, dans quelques états, des condamnés de droit commun avaient accepté de servir de cobayes pour des expériences scientifiques relatives au cancer, en échange de réduction de leur peine d'emprisonnement ou de la non-exécution du châtiment suprême. » ■



3 – Mise en place d'un greffon cardiopulmonaire. DR

mais des dégradations tardives de la fonction du greffon, signant un rejet chronique, apparaissent. Ces succès ouvriront la voie à la transplantation d'autres organes, parmi lesquels les poumons.

TRANSPLANTATION MONOPULMONAIRE

Après des expérimentations animales, depuis le début des années 1950, et avant la première transplantation cardiaque, réalisée par Barnard en 1967, la première transplantation pulmonaire chez l'homme a lieu aux États-Unis avec l'équipe de Hardy, en 1963.² Le receveur est un prisonnier hospitalisé depuis sept jours pour une pneumopathie grave sur cancer pulmonaire non résécable. Le donneur a présenté un arrêt cardiaque sur infarctus, et cette première transplantation monopulmonaire a duré trois heures. Malgré la non-compatibilité ABO, une technique de prélèvement aléatoire et un protocole d'immunosuppression sommaire, le fonctionnement initial du greffon est satisfaisant. Des complications générales de réanimation conduisent au décès du patient au dix-huitième jour.

De 1963 à 1983, seules quarante transplantations pulmonaires sont rapportées dans la littérature, avec une survie maximale de dix mois. Cette survie est atteinte chez un patient transplanté, en 1968, pour silicose, resté en chambre stérile durant quatre mois et ensuite hospitalisé de façon chronique avant de décéder de pneumopathie sur rejet prolongé. Si les premiers résultats se font attendre, plusieurs conditions favorables au développement de la transplantation pulmonaire apparaissent à cette époque : la législation sur la mort cérébrale au début des années 1970, puis les techniques de conservation du greffon permettant un prélèvement à distance du lieu de greffe, et enfin la mise au point de la ciclosporine en 1980.

Après une expérience clinique malheureuse à la fin des années 1970 et de nombreuses expériences animales,

Cooper débute le programme de transplantation pulmonaire à l'université de Toronto, en 1983. Les patients sélectionnés sont atteints de fibrose pulmonaire, opérés pour transplantation monopulmonaire, et le protocole d'immunosuppression est fondé sur la ciclosporine. Sur cinq patients opérés, un seul décès précoce est à déplorer. Les quatre autres patients, devenus autonomes, quittent l'hôpital au bout de six semaines, devenant ainsi les premiers transplantés pulmonaires à mener une vie normale au domicile, avec un recul de trois à trente mois.

**TRANSPLANTATION
CARDIO-PULMONAIRE**

En 1981, Reitz et Wallwork réalisent, à Stanford, la première transplantation cardio-pulmonaire dans le cadre d'une pathologie vasculaire pulmonaire avec insuffisance cardiaque droite. Précédant Cooper, ils sont ainsi les premiers à utiliser la ciclosporine en transplantation pulmonaire humaine. La première transplantation cardiopulmonaire pour mucoviscidose est réalisée à Pittsburg, en 1984, avec une survie de six semaines. À partir de la même année, cette technique est

développée en Angleterre et en France, avec des résultats d'emblée encourageants. Entre 1983 et 1990, 785 transplantations cardio-pulmonaires seront pratiquées à travers le monde.³

TRANSPLANTATION BIPULMONAIRE

La transplantation bipulmonaire en bloc est développée par l'équipe de Toronto, en 1986. Décrite par Patterson, cette technique consiste en l'implantation du bloc bipulmonaire en un temps sous circulation extra-

La transplantation pulmonaire en 2006

Fig. 1 – Survie par périodes en France, d'après l'agence de la biomédecine 2006.

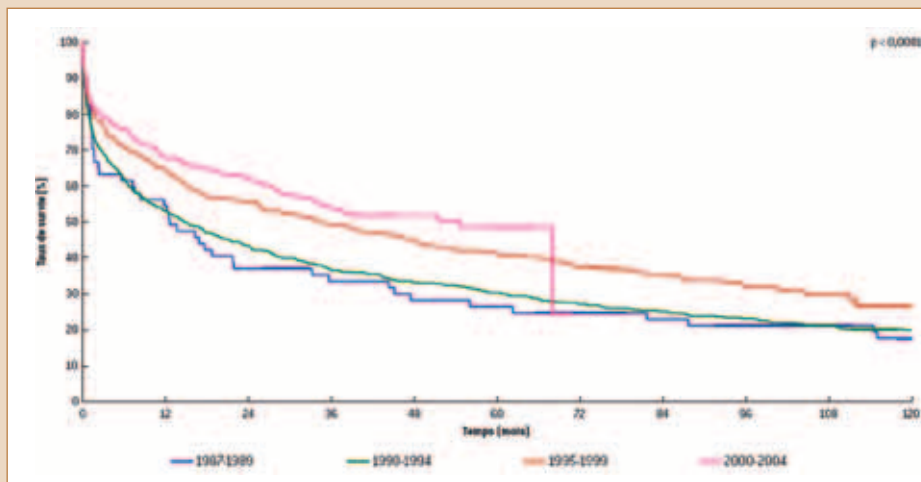


Fig. 2 – Survie par indications, en France, d'après l'agence de la biomédecine 2006.

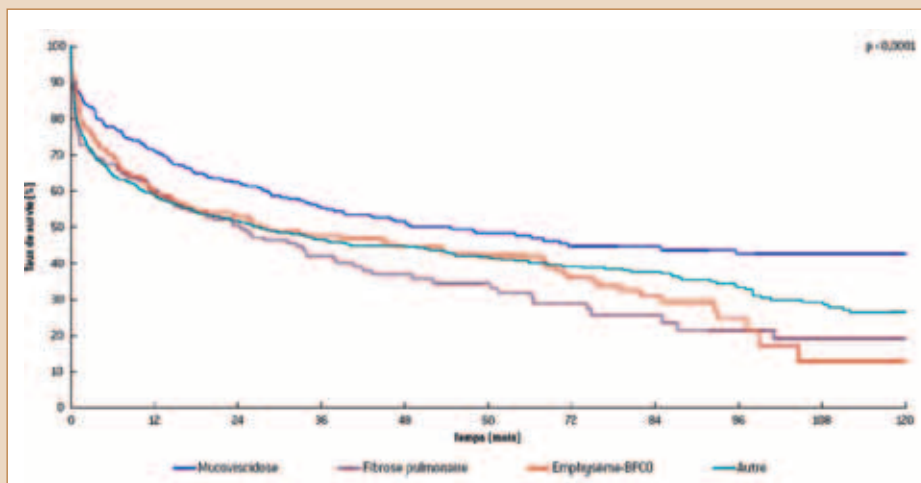


Tableau – Indications de transplantation pulmonaire en France et dans le monde, d'après l'Agence de la biomédecine et ISHLT 2006

Indications de transplantation pulmonaire	Dans le monde	En France
1	BPCO et emphysème (47 %)	Mucoviscidose (40 %)
2	Fibrose idiopathique (17 %)	BPCO et emphysème (24 %)
3	Mucoviscidose (17 %)	Fibrose idiopathique (10 %)
4	HTAP (4 %)	HTAP (3 %)

corporelle, avec anastomose trachéale, puis atriale gauche et artérielle pulmonaire. Les six patients transplantés pour BPCO ont pu quitter l'hôpital et rester en vie avec une amélioration fonctionnelle après un recul de cinq à quinze mois. Cependant, cette technique expose à un risque élevé d'ischémie anastomotique. Pour pallier ce risque, une revascularisation des artères bronchiques est proposée par Couraud et Pettersson, sans suites. En 1988, Noirclerc propose de réaliser des anastomoses bronchiques séparées. La technique est ainsi simplifiée, sans que les résultats s'en ressentent.

En 1992, la technique de transplantation pulmonaire avec anastomoses bronchiques est encore améliorée par l'équipe de l'hôpital Foch, qui propose la transplantation bipulmonaire séquentielle. L'intervention débute par une pneumonectomie du côté le moins fonctionnel, puis par la réimplantation du greffon correspondant. On réalise successivement l'anastomose bronchique au niveau de la bronche souche, l'anastomose atriale, puis l'anastomose artérielle pulmonaire. Le greffon est reventilé, et la même procédure est réalisée de l'autre côté, sans

recours systématique à la CEC. Cette technique chirurgicale est désormais acceptée par toutes les équipes de transplantation pulmonaire.

TRANSPLANTATION PULMONAIRE EN 2006

En France, l'an dernier, 182 transplantations pulmonaires (76 en 2003) et 22 transplantations cœur-poumons (16 en 2003) ont été réalisées. La première indication demeure la mucoviscidose, devant l'emphysème et la fibrose (Tableau). La survie est de 76 % à un an et de 49 % à cinq ans, en augmentation constante depuis plusieurs années (Fig. 1). Les patients transplantés pulmonaires pour mucoviscidose présentent une survie meilleure que les patients transplantés pour les autres indications (Fig. 2). Mais, au 31 décembre 2006, 131 patients étaient sur liste d'attente pour une transplantation pulmonaire, et 33 pour une transplantation cœur-poumons. On déplore en moyenne un décès sur liste d'attente pour huit transplantations réalisées. C'est pourquoi, depuis 2003, un groupe de travail associe les onze équipes de greffe et prend des mesures pour optimiser les prélèvements. Suivant une tendance mondiale, ces mesures concernent l'harmonisation des critères de réanimation des donneurs, l'assouplissement des critères de prélèvement du greffon et l'organisation des équipes de greffe.

Les avancées récentes sont nombreuses. Sur le plan anesthésique, l'analgésie péridurale thoracique permet une extubation précoce des patients transplantés. Sur le plan chirurgical, des techniques spécifiques – transplantations bilobaires et bipartitions – permettent d'adapter les gros greffons aux receveurs de petit gabarit, notamment atteints de mucoviscidose. Sur le plan réanimatoire, les assistances circulatoires en continu, de type ECMO, sont des cœurs-poumons artificiels permettant, au besoin, de suppléer pendant plusieurs jours la dysfonction primaire du greffon.

Malgré ces progrès, de nombreuses diffi-

cultés demeurent. En préopératoire, la mortalité sur liste, variant de 10 à 30 % selon les équipes et les pathologies, est très élevée. Depuis juin 2007, la procédure de superurgence permet d'attribuer préférentiellement les greffons disponibles à un patient à l'état clinique critique et pourrait permettre de diminuer cette mortalité en attente d'un greffon. En postopératoire, la dysfonction primaire du greffon reste responsable d'une mortalité importante, les complications bronchiques posent des problèmes thérapeutiques récurrents, et le rejet chronique, ou syndrome de bronchiolite oblitérante, menace à terme les greffons.

Pénurie de greffons, donneurs vivants, transplantation à cœur arrêté, xénogreffe, place de la thérapie cellulaire: les progrès médicaux récents posent de nombreuses questions à la société. Ainsi, le futur de la transplantation risque d'être aussi erratique que son développement. ■

Pierre Mordant, Paris

- Carrel A, Guthrie CC. Functions of a transplanted kidney. *Science* 1905 Oct 13; 22 (563): 473.
- Dubost C, Oeconomos N, Vaysse J, Hamburger J, Milliez P, Lebrigand J. Preliminary note on the study of renal functions of grafted kidneys in man. *Bull Mem Soc Med Hop Paris* 1951 Jan 26-Feb 2; 67 (3-4): 105-6.
- Hardy JD, Webb WR, Dalton ML, Jr, Walker GR, Jr. Lung Homotransplantation in Man. *JAMA* 1963; 186: 1065-74.
- Barnard CN. The operation. A human cardiac transplant: an interim report of a successful operation performed at Groote Schuur Hospital, Cape Town. *S Afr Med J* 1967; 41: 1271-4.
- Reitz BA, Wallwork JL, Hunt SA, et al. Heart-lung transplantation: successful therapy for patients with pulmonary vascular disease. *N Engl J Med* 1982; 306: 557-64.
- Küss R, Bouget P. « Une histoire illustrée de la greffe d'organe ». Sandoz (éd.), Paris 1990.
- Sous la direction de Dominique Lecourt. « Dictionnaire de la pensée médicale ». PUF (éd.), Paris 2004.
- Agence de la biomédecine. Rapport d'activité 2006. Paris – 1 vol, 231 p. téléchargeable sur www.agence-biomedecine.fr/fr/experts/doc/rapp-synth2006.pdf
- Trulock EP, Christie JD, Edwards LB, et al. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-fourth official adult lung and heart-lung transplantation report-2007. *J Heart Lung Transplant* 2007; 26: 782-95.