

La grande saga des greffes d'organes

Fruit d'expériences historiques osées et, aujourd'hui, d'études cliniques plus éthiques, la greffe d'organe chez l'homme est une pratique médicale en pleine effervescence.

Pour la première fois, des chirurgiens de l'hôpital Saint-Louis à Paris ont réussi en 2016 une greffe de 95 % de la surface de la peau chez un homme de 33 ans brûlé par des produits chimiques, à l'aide de greffons prélevés chez son frère jumeau. Pour des raisons éthiques, cette première n'a été rendue publique que fin 2017. Cette annonce est arrivée alors que l'on commémorait la première greffe cardiaque réalisée par Christiaan Barnard en Afrique du Sud le 3 décembre 1967. Et aussi au moment de l'annonce le 7 novembre en Chine de la greffe de la tête d'une personne morte sur le corps d'un autre individu décédé. Une opération dont il est impossible de vérifier la réalisation et le succès scientifique et, surtout, le caractère éthique.

Cette conjonction d'événements souligne bien les défis devant lesquels se trouve le monde biotechnologique et médical. Comment va évoluer la pratique des greffes (opération chirurgicale consistant à transplanter un organe provenant d'un donneur, vivant ou décédé, dans l'organisme d'un receveur) et des prothèses (dispositif artificiel destiné à remplacer ou à suppléer un organe ou un membre) ? Aujourd'hui se développent le recours aux cellules souches embryonnaires ou aux cellules souches adultes reprogrammées, l'usage de l'impression 3D pour « fabriquer » des organes, et les prothèses biocompatibles comme le cœur Carmat. En outre, les partisans du transhumanisme n'entendent pas se contenter de remédier à un organe déficient, mais veulent « augmenter » les capacités de l'homme. L'humanité entre dans une période charnière pour l'avenir des greffes.

Denis Sergent

Une petite révolution. Formé à l'université Stanford par le professeur Norman Shumway, le Sud-Africain Christiaan Barnard crée la surprise en réalisant la première transplantation cardiaque le 3 décembre 1967, au Cap. Âgé de 55 ans, le receveur qui souffrait d'une insuffisance cardiaque grave, reçoit alors le cœur d'une jeune femme décédée dans un accident de voiture : il survit dix-huit jours. Profitant d'une législation plus souple dans son

pays qu'aux États-Unis, Christiaan Barnard, fils de pasteur protestant et d'une organiste à l'église, s'était fait la main sur des chiens.

Il profite aussi de la récente découverte d'un remède anti-rejet, la ciclosporine, qui jouera un rôle essentiel dans le succès des transplantations. En 1968, l'équipe du Grootte Schuur Hospital au Cap réalise une deuxième transplantation : l'homme survit neuf mois. Par la suite, deux autres transplantés vivront douze et vingt-trois mois.

Dans la réalité, l'idée de greffer un tissu ou un organe animal et ou humain remonte à bien plus loin. À son origine, des biologistes suisses : dès 1744, Abraham Trembley, spécialiste de l'hydre d'eau douce, tente des expériences. Puis, en 1869, Jacques-Louis Reverdin réussit une greffe de peau chez un brûlé.

Dans les années 1900, le Lyonnais Alexis Carrel, prix Nobel de physiologie et médecine 1912, met au point à New York la technique de suture des vaisseaux sanguins et tente la première greffe d'un cœur de chien puis celle d'un bloc cœur-poumons chez le chat. En 1963, c'est James Hardy (université du Mississippi) qui tente une transplantation d'un cœur de chimpanzé chez l'homme.

Grâce à une sélection des receveurs et à un meilleur suivi post-opératoire, le taux de survie des transplantés passe de 20 % dans les années 1970 à 40 % en 1981.



Le chirurgien Christiaan Barnard, ici avec un jeune malade, a réalisé la première transplantation cardiaque au monde. Leemage

Christiaan Barnard est donc l'héritier d'une longue lignée de pionniers. Sa « première » ne reste pas longtemps isolée. Dès janvier et avril 1968, Norman Shumway et Christian Cabrol (hôpital Pitié-Salpêtrière, décédé en juin dernier) réalisent, chacun à leur tour, une greffe. Très vite, la technique progresse : grâce à une sélection des receveurs et à un meilleur suivi post-opératoire, le taux de survie des transplantés passe de ●●●



Dans le cadre d'une greffe de foie, le greffon est prélevé sur un donneur vivant, puis transporté dans un container isotherme pour la transplantation. APHP-St Antoine-Garo/Phanie

●●● 20 % dans les années 1970 à 40 % en 1981. En 2010, environ 3 500 greffes cardiaques avaient été réalisées dans le monde. Notons aussi qu'en 1981 Shumway et Bruce Reitz ont mis au point la greffe cœur-poumons, tandis que l'université de Cambridge réalisait la première transplantation cœur-poumons-foie.

L'histoire des greffes du cœur serait incomplète sans l'apport des cœurs artificiels, Jarvik 7 et autre AbioCor 1: à partir de 1981, ces prothèses sont implantées en attente d'une greffe ou bien de façon définitive. Le record de survie avec un Jarvik 7 dépasse les vingt mois. Et, en 2001, le premier cœur artificiel entièrement autonome AbioCor 1, en titane et plastique, alimenté par une pile interne sous-cutanée rechar-

geable par une batterie externe, est implanté avec succès. Trop gros et d'une longévité limitée, il sera toutefois abandonné.

Enfin en 2013, à l'hôpital Georges-Pompidou, Christian Latrémouille réalise la première implantation d'un cœur artificiel total, biocompatible et régulé, conçu et fabriqué par la société Carmat, créée par Alain Carpentier (hôpital Broussais) et Matra. Jusqu'à fin 2016, cinq patients âgés de 58 à 76 ans seront implantés: ils survivront entre vingt jours et huit mois, deux malades ayant pu rentrer chez eux. En octobre et novembre 2017, deux implantations ont lieu, l'une au Kazakhstan, l'autre en République tchèque.

Les autres organes suscitent également l'intérêt des chirurgiens.

En 2013, Christian Latrémouille réalise la première implantation d'un cœur artificiel total, biocompatible et régulé.

Dès 1906, Mathieu Jaboulay (hospices de Lyon) tente la première « xénogreffe » (greffon venant d'un donneur d'une autre espèce) d'un rein de porc et d'un rein de chèvre chez deux femmes atteintes d'insuffisance rénale: c'est un échec, mais il montre la faisabilité de la technique.

En 1952, Jean Hamburger et Louis Michon, à l'hôpital Necker, à Paris, réalisent la première greffe rénale à partir d'un donneur vivant.

Les efforts des chirurgiens sont récompensés en 1954 quand John Merrill et Joseph Murray (Boston) réussissent la première greffe rénale entre deux vrais jumeaux. Ils décrochent le Nobel de médecine en 1990. Le succès a été au rendez-vous car les deux frères ont le même « système de compatibilité tissulaire », notion d'immunologie que vient de découvrir Jean Dausset (prix Nobel de médecine 1980). Le greffé guérit complètement et épouse son infirmière... S'ensuivent d'autres essais, notamment en 1963 quand Keith Reemtsma (États-Unis) réalise les premières

greffes de rein de chimpanzé sur l'homme: l'une permet à une femme de survivre neuf mois. Aujourd'hui, les greffes de rein sont réalisées dans beaucoup de pays et restent les plus fréquentes.

La greffe de foie est également très complexe. On le sait depuis le mythe grec de Prométhée enchaîné (1), c'est le seul organe qui possède la capacité de se régénérer. Sa transplantation se fait au moyen d'un greffon prélevé chez un donneur vivant compatible. La première est tentée en 1963 par Thomas Starzl (Denver) sur un enfant de 3 ans souffrant d'une insuffisance hépatique. En 1984, Henri Bismuth (hôpital Paul-Brousse à Villejuif) réalise la première « greffe de foie

Suite page 4. ●●●

●●● Suite de la page 3.

partagé », c'est-à-dire que le foie d'un même donneur est partagé entre deux voire trois receveurs.

Aujourd'hui, il semble possible de greffer à peu près tout, de l'intestin à la cornée, de la peau à l'utérus ou au pénis, en passant par la main et le visage. La première greffe de pancréas a lieu en 1966 et celle d'intestin grêle en 1985. En 1976, à Lyon, Jules Traeger et Jean-Michel Dubernard procèdent à une double greffe du rein et du pancréas. Douze ans plus tard, Jean-Michel Dubernard (hôpital Édouard-Herriot) réussit, avec Earl Owen (Sydney), la première greffe de la main et avant-bras. Le binôme réitère en 2000 en réussissant la première double greffe mondiale des deux mains et avant-bras.

Aujourd'hui, il semble possible de greffer à peu près tout, de l'intestin à la cornée, de la peau à l'utérus ou au pénis, en passant par la main et le visage.

La greffe du visage est tentée ensuite : en 2005, au CHU d'Amiens, l'équipe menée par Bernard Devauchelle réalise la première greffe partielle du visage (nez, lèvres, menton) chez une femme mordue par son chien. En 2010, une équipe menée par Laurent Lantieri (CHU Henri-Mondor à Créteil) effectue la première greffe totale du visage en France. Entre 2005 et 2016, ont été réalisées en France 10 greffes de visage, ainsi que 27 dans le reste du monde. Entre 1988 et 2016 ont été pratiquées 8 greffes d'avant-bras en France, 56 dans les autres pays occidentaux et 12 en Chine.

Dans ce pays, les règles éthiques semblent peu rigoureuses. En effet le sulfureux neurochirurgien italien Sergio Canavero et le Chinois Ren Xiaoping ont annoncé, le 7 novembre 2017, avoir greffé la tête d'une personne morte sur le corps d'un autre individu, également décédé. Sans avancer de preuve matérielle, notamment de la reconnexion de la moelle épinière.

Denis Sergent

Vivre avec le cœur d'un autre

En France, les greffés du cœur ne peuvent accéder à l'identité de leur donneur, en raison des règles strictes d'anonymat en la matière. Mais tous entretiennent avec ce sauveur inconnu une relation particulière.

Tout est allé tellement vite. C'était il y a plus de vingt ans, mais Michel Mougin se souvient de tout. Chaque jour, presque chaque heure qui ont précédé sa greffe de cœur. Ancien chef d'atelier dans le secteur automobile, ce Belfortain de 63 ans se souvient aujourd'hui, avec une redoutable précision, du jour où un médecin lui révèle sa cardiomyopathie dilatée – une maladie qui se caractérise par une insuffisance cardiaque globale –, de la nuit où la péricardite le frappe, du moment où on lui indique que seule une greffe le sauvera, du transport à l'hôpital, et de cette infirmière, venue enfin lui annoncer, un lundi matin à 00 h 20 : « On a un organe pour vous. » Et puis il y a ce dimanche, quelques semaines plus tard. « J'étais tellement heureux d'être en vie que j'ai voulu manger de tout, jusqu'à en tomber malade... Mon cœur battait si fort que j'ai cru qu'il allait ressortir de ma poitrine. C'est à ce moment précis que j'ai pris conscience qu'il y avait en moi quelque chose qui n'était pas à moi. Et je me suis mis à penser régulièrement à mon donneur. »

« Mon donneur. » Les deux mots reviennent souvent dans les témoignages de greffés cardiaques. Car l'organe est si particulier qu'il faut à ceux qui ont bénéficié d'une greffe apprivoiser progressivement ce cœur venu d'un autre. En France, contrairement à d'autres pays comme les États-Unis, la greffe de cœur est strictement anonyme, et il est théoriquement impossible pour un receveur de connaître l'identité de son donneur. « Heureusement que je ne sais pas qui c'est. Si je savais, ce



En France, contrairement à d'autres pays comme les États-Unis, la greffe de cœur est strictement anonyme, et il est impossible pour un receveur de connaître l'identité de son donneur. Voisin/Phanie

serait invivable pour moi et sans doute très difficile pour la famille de mon donneur », admet Michel Mougin. Le sexagénaire, qui participe régulièrement aux épreuves de cyclisme des Jeux mondiaux des transplantés, poursuit : « Moi qui ne suis plus pratiquant depuis longtemps, je ne prie pas vraiment mais je pense régulièrement à eux. Je ne cherche pas non plus à m'en faire une image précise. » Il ne s'est jamais, comme certains, identifié à son donneur, même s'il a « l'intuition » (« Mais l'ai-je rêvé ou l'ai-je entendu pendant mon opération ? ») qu'il s'agissait d'un motard mort d'un accident de la route.

Claire Macabiau, 70 ans, greffée il y a vingt ans, entretient elle aussi une relation particulière avec ce donneur inconnu. « J'y pense à chaque anniversaire de greffe », précise-t-elle. Cette habitante du Chesnay (Yvelines) ne se sent pas redevable à celui dont elle porte le

« Je suis reconnaissante, mais pas redevable. Je ne pourrai jamais rendre ce que l'on m'a donné. Je ne pourrai jamais non plus donner à mon tour. »

cœur. « Je suis reconnaissante, mais pas redevable. Je ne pourrai jamais rendre ce que l'on m'a donné. Je ne pourrai jamais non plus donner à mon tour », insiste celle qui est aujourd'hui présidente de l'association France greffe cœur et/ou poumons. Elle a accédé, par erreur, au compte rendu de l'opération, et a pu connaître non pas le nom, mais l'âge et le sexe du donneur. Mais

elle tient surtout à ne rien révéler. Tout comme elle veut garder secrète la date de son opération. Une volonté de protéger les proches du donneur. « Je ne veux pas qu'une famille puisse reconnaître l'un des siens. Ce serait sans doute trop difficile pour eux. »

Comme Michel Mougin, Claire Macabiau n'a pas tout de suite pris conscience de cette altérité radicale portée en elle. « Tout cela me semblait tellement incroyable que j'ai mis du temps à me rendre compte de l'ampleur de cette opération », se souvient-elle. Aujourd'hui, elle s'accommode de cette ambivalence : « Je vis avec le cœur d'un autre, mais je l'ai accaparé. Et en même temps, il fait partie de moi », admet-elle. Il n'empêche. À chaque passage dans une église, elle dépose toujours plusieurs cierges : pour son mari décédé, pour son donneur et pour sa famille.

Loup Besmond de Senneville

Malgré les progrès techniques, encore de nombreux obstacles

Sans cesse améliorée, la greffe d'organe reste cependant dépendante du manque de donneurs et de la nécessité d'y associer un traitement immuno-suppresseur lourd et à vie.

Dans vingt ans, greffera-t-on encore des cœurs « naturels » comme Christiaan Barnard, ou des cœurs d'animaux, ou bien encore des cœurs reconstruits avec des cellules souches via les biotechnologies ? Dans quel cadre éthique procéderont les médecins ? Plusieurs voies de recherche sont explorées pour remplacer un organe déficient. Dès les années 2000, les biologistes de l'Institut Riken au Japon notamment, ont réussi, à partir de cultures in vitro de cellules souches en 3D à construire reins, foie et poumons. Nourries avec un milieu adéquat, les cellules s'auto-organisent, se multiplient et se différencient en cellules spécialisées, formant ainsi un ensemble fonctionnel. Mais elles constituent seulement un mini-organe de quelques micromètres.

Une autre technique s'annonce plus prometteuse : la bio-impression 3D. Elle permet de produire des tissus biologiques en assemblant les cellules selon une méthode de dépôt, couche par couche, assistée par ordinateur. À Bordeaux, l'Inserm et la start-up Poëtis ont mis au point la bio-impression laser, qui permet de



Ces chercheurs de l'université de Tel Aviv travaillent sur la bio-impression 3D d'un patch composé de tissus cardiaques cultivés en laboratoire. Nir Elias/Reuters

déposer en douceur un hydrogel contenant les cellules. Aux États-Unis, le Wake Forest Baptist Health Institute a développé un appareil capable d'imprimer de la peau directement sur une plaie. En 2016, ses chercheurs ont réussi à imprimer un lambeau de peau de 10 cm sur un porc, et l'armée américaine projette de l'utiliser directement en zone de guerre.

Plus futuriste est la technique de la « chimère homme-porc ». Elle

consiste à faire se développer des cellules souches humaines dans un embryon de truie de façon à obtenir des organes d'abord « humanisés » (mosaïque de cellules humaines et animales), puis entièrement humaines, prêts à être greffés à un malade. « Cette méthode pose à la fois des problèmes techniques, un risque de contamination par un virus animal, ainsi que des questions éthiques puisqu'on utilise des cellules souches embryonnaires humaines et que l'on fabrique un organe humain dans une matrice animale », observe Jérôme Larghero, biothérapeute à l'hôpital Saint-Louis.

Reste enfin la voie de la prothèse cardiaque biocompatible Carmat, constituée de matériaux non jetables par le receveur, comme le tapissage interne des ventricules avec une membrane d'origine bovine traitée. Six hommes ont été implantés et ont survécu neuf mois maximum. La prothèse est actuellement en phase 2 avec 20 à 25 greffes évaluées selon la survie du patient à six mois. C'est le projet de cœur artificiel total le

plus avancé au monde. Toutefois, à ce jour, elle doit généralement être accompagnée d'un traitement immuno-suppresseur à vie qui fragilise le transplanté et raccourcit sa survie. Si on ne progresse pas en matière d'immuno-suppresseur, celle-ci devrait plafonner autour de quinze ans.

Selon certains spécialistes, le remplacement d'organes à la façon des pièces détachées automobiles verra le jour seulement dans vingt ou trente ans, et nécessitera de résoudre de nombreux problèmes techniques et éthiques. « Aurons-nous alors à faire à un homme réparé, augmenté ou transformé ? », s'interroge Jean-Guilhem Xerri. Avec la réparation, la greffe notamment, qui a toujours fait partie de la médecine, ou l'augmentation qui, via le dopage, l'usage de Prozac ou de Viagra, améliore nos performances, nous restons dans l'humanité vulnérable. En revanche, avec l'homme transformé, nous basculons inexorablement dans l'idéologie des transhumanistes », poursuit le biologiste et psychanalyste. Denis Sergent

repères

Les greffes d'organes en quelques chiffres

Selon l'Agence de la biomédecine, le nombre de greffes d'organes a progressé de 17 % entre 2011 et 2016. En 2016, près de 23 000 patients au total ont été en attente d'un organe en France, et près de 6 000 ont reçu une greffe d'organe.

En 2015, près de 55 000 personnes portaient une greffe, soit 35 % de plus qu'en 2006.

Côté refus, 157 375 personnes étaient inscrites sur le registre national des refus en janvier 2017.

Les dons de moelle osseuse

Le registre des donneurs volontaires de moelle osseuse compte 263 339 personnes, dont 20 455 nouveaux donneurs enregistrés en 2016.

Au cours de l'année 2016, près de 1 000 patients ont été greffés grâce à un donneur français ou étranger.

Les conditions de prélèvement

Dans certains cas bien précis (contraintes temporelles notamment), les organes (reins, foie, poumons) de personnes « en arrêt cardiaque et respiratoire définitif » peuvent être prélevés. On sait aujourd'hui que les résultats des greffes de ces organes sont aussi bons que ceux provenant de donneurs « en mort encéphalique ou mort cérébrale ».

Des programmes de ce type ont démarré en France fin 2006. On estime qu'ils devraient conduire à augmenter d'environ 30 % le nombre de greffons disponibles.

Chaque année, depuis plus de dix ans, l'Agence de la biomédecine organise une journée nationale dédiée au don d'organes le 22 juin pour sensibiliser le public à cette cause. Car il y a pénurie de greffons : en 2011, alors que 16 000 patients étaient en attente d'une greffe, seuls 4 945 d'entre eux ont pu en bénéficier, dont 60 % pour le rein, 23 % pour le foie, 8 % pour le cœur et 6 % pour les poumons.



La prothèse cardiaque biocompatible Carmat. C. Archambault/AFP