

# Histoire des greffes et des transplantations d'organes \*

*A short history of graft and transplantation*

par Philippe BONNICHON \*\* et Marine FONTAINE \*\*\*

La greffe est l'action d'ajouter, introduire, insérer un élément nouveau ou complémentaire, que cette action soit physique ou purement intellectuelle : selon Madame de Staël, "comme rien n'est si difficile que de créer, il faut le plus souvent greffer une institution sur une autre". La transplantation est l'action de transférer un être vivant ou un objet d'un lieu vers un autre. Par conséquent, le prélèvement, puis le transfert de la totalité d'un organe correspond à une transplantation alors qu'un apport partiel est une greffe. Ainsi, comme dans le monde végétal, greffe et transplantation ne sont pas synonymes. Le vocabulaire médical respecte ces définitions avec une greffe pour la peau et une transplantation pour le foie. Cependant, ce n'est pas toujours le cas lorsque le soir un interne parle de son "greffé" pour désigner le transplanté du matin ou lorsque l'on utilise les termes "d'allogreffe" ou "d'hétérogreffe" pour des transplantations entre deux êtres d'une même espèce ou de deux espèces différentes. En effet, selon le donneur, on distingue les "autogreffes" (sur le patient lui-même), les "isogreffes" (prélevées sur son jumeau homozygote), les "homogreffes" (ou "allogreffes", prélevées sur un autre être humain, et les "hétérogreffes" (ou "xénogreffes", prélevées sur un animal). Les mythologies égyptienne, grecque, romaine donnent peu d'exemples de transplantation. En effet, les êtres vivants composites zoomorphes et anthropomorphes ne constituent pas des exemples de la transplantation. En revanche, il en existe de nombreux exemples sous la forme de miracle dans les légendes chrétiennes comme le cas de Saint Éloi qui, au Vème siècle, réimplanta les pattes d'un cheval après les avoir ferrées, ou Saint Côme et Saint Damien qui chez un sacristain atteint d'une gangrène de la jambe transplantèrent un nouveau membre prélevé sur un Éthiopien. L'histoire de la greffe d'organe débute réellement en Europe au XVIème siècle lorsque Gaspare Tagliacozzi (1545-1599) réalisa des greffes de peau totale à partir de lambeaux brachiocéphaliques. En 1869, Jacques-Louis Reverdin (1842-1929) réalisa la première greffe de peau ; quelques années plus tard, le 7 décembre 1905, Édouard Conrad (1887-1944) réussit la première greffe de cornée, si bien qu'au début du XXème siècle les chirurgiens savaient réaliser des autogreffes simples.

---

\* Séance de novembre 2018.

\*\* Château de la Croix, 2 bis, chemin de la Villa Ariane 41400 Monthou-sur-Cher.

\*\*\* 23, rue du Marché 94500 Champigny-sur-Marne.

### Première difficulté : la vascularisation

Si au début du XX<sup>ème</sup> siècle des greffes simples presque cellulaires pouvaient être réalisées, en revanche la transplantation d'organe plein butait sur un premier écueil :



Fig.1 : Mathieu Jaboulet (1860-1913).

celui de la vascularisation. Cette première difficulté fut rapidement résolue grâce aux travaux d'Alexis Carrel sur les anastomoses vasculaires qui lui valurent le prix Nobel 1912 (1). Il faut alors remarquer qu'à partir de cette date, chaque avancée théorique fut suivie d'une tentative chirurgicale. Ce fut le cas, en 1906, lorsque le 24 janvier, Mathieu Jaboulet (1860-1913) réalisa la première xénogreffe en transplantant un rein de chèvre au pli du coude d'une jeune femme atteinte d'une insuffisance rénale terminale. Il répéta son exploit chirurgical le 9 avril. Malheureusement, ces premières tentatives ne furent pas couronnées de succès et les deux patientes décédèrent dans les suites immédiates de l'intervention et très rapidement, on s'aperçut que les problèmes vasculaires n'étaient pas les seules difficultés (2).

### La seconde difficulté : le rejet

Le second écueil était représenté par le phénomène du rejet, c'est-à-dire la connaissance de l'immunité et par voie de conséquence la découverte de médicaments immuno-

suppresseurs. Cette seconde difficulté ne fut réellement résolue qu'avec la découverte du système HLA par Jean Dausset (1916-2009) puis la mise au point des premières thérapeutiques immunosuppressives (irradiation, méthotrexate). En réalité, les travaux de Jean Dausset furent l'aboutissement des recherches qui s'échelonnèrent au cours des 50 premières années du XX<sup>ème</sup> siècle. Ainsi, la période féconde avant la Grande Guerre marqua le début des travaux portant sur l'immunologie avec quatre grands noms : Karl Landsteiner (1868-1943), découverte des groupes sanguins, prix Nobel 1930 ; Charles Richet (1850-1935), découverte de l'anaphylaxie, prix Nobel 1913 ; Paul Ehrlich (1854-1915), découverte du complexe antigène-anticorps, prix Nobel, 1908 ; Ilja Ilicht Metchnikov (1845-1916), découverte de la phagocytose comme moyen de lutte contre les bactéries, prix Nobel 1908. Après la guerre de 14-18, les progrès furent moins spectaculaires, essentiellement marqués par ceux de Lloyd Felton (1885-1953) qui réussit, en 1928, la purification des anticorps à partir du sérum, puis ceux de John Marrack (1886-1976) qui développa de 1932 à 1934 la théorie de la reconnaissance spécifique d'un antigène par un anticorps. Comme nous l'avons fait remarquer, en 1933, se basant sur cette nouvelle



Fig. 2 : Jean Dausset (1916-2009).

avancée, Yurii Voronoy (1895-1961) parvient à une conclusion majeure : le rejet est d'origine immunologique. Il réalisa alors une transplantation allogénique de rein : le donneur est une personne de 60 ans décédée et le receveur une jeune femme de 26 ans. L'ischémie dura moins de six heures et le greffon fut transplanté, sous anesthésie locale, dans la cuisse droite du receveur. La patiente décéda malheureusement dans les suites de l'intervention et cette nouvelle tentative n'eut aucune suite. Les allogreffes ne semblaient pas plus réalisables que les hétérogreffes d'autant que le siège de la transplantation apparaissait comme une nouvelle difficulté. La Seconde Guerre Mondiale marqua une pause.

Après 1945, les travaux sur l'immunité reprirent et les avancées furent rapidement spectaculaires. En étudiant le rejet de greffes, Peter Gorer (1907-1961) découvrit l'antigène H-2 de la souris, et ainsi, sans le savoir, il découvrit le premier antigène d'histocompatibilité (MHC major histocompatibility complex). Toujours par l'étude du rejet de greffe, Peter Medawar (1915-1987) et Thomas Gibson découvrirent l'importance et le rôle des cellules immunitaires. En 1948, Astrid Fagraeus découvrit que les anticorps sont produits dans le plasma sanguin par les lymphocytes B. L'année suivante, Frank Macfarlane Burnet (1899-1985) et Frank Fenner (1914-2010) publiaient leur hypothèse de la tolérance immunologique, qui fut précisée par Jacques Miller avec l'élimination des lymphocytes T auto-réactifs dans le thymus. Burnet et Fenner reçurent le prix Nobel de médecine en 1960 pour leurs travaux sur la tolérance. Ces progrès considérables dans le domaine de l'immunité permirent de nouvelles tentatives chirurgicales, d'autant plus que les chirurgiens à partir de 1950, grâce à la mise au point du rein artificiel, disposèrent d'un nombre important de patients susceptibles de recevoir une greffe rénale. Celle-ci pouvait apparaître comme un véritable modèle expérimental, puisque l'émission d'urine était un marqueur immédiat de l'efficacité de la greffe. Ainsi, en 1947, David Milford Hume (1917-1973) réalisa clandestinement une greffe d'un rein sur une femme atteinte d'insuffisance rénale aiguë (4). Le rein fonctionna temporairement mais suffisamment longtemps pour que ceux de la patiente se remettent à fonctionner. Le greffon fut ôté et la malade survécut. Sur le plan technique, l'intervention fut réalisée en plaçant le rein dans la fosse iliaque gauche de la patiente. La proximité des vaisseaux iliaques et de la vessie permettait la réalisation des anastomoses dans de bonnes conditions. Cette technique résolvait le problème de la localisation du transplant en matière de greffe rénale. Elle fut adoptée par la suite et reste toujours d'actualité.

Quelques années plus tard, en 1951, Richard Lawler (1895-1982) greffa avec succès un rein d'un donneur décédé à une femme malade, qui survécut pendant six mois. L'année suivante en 1952, Marius Renard, un jeune charpentier de 16 ans victime d'un accident du travail, perdit l'usage de son rein unique. La mère désespérée proposa de lui donner l'un des siens. L'équipe de l'hôpital Necker (Jean Hamburger, G. Delinotte et N. Oeconomos) après de nombreuses hésitations accepta de réaliser la première greffe. Cette aventure enflamma l'actualité de l'année 1952 tout en sensibilisant la population au problème des greffes d'organe (5). Ces résultats démontraient que, dans certains cas, la greffe pouvait être un succès mais qu'à distance le greffon périssait, car le jeune Marius décéda 21 jours plus tard. Ces notions d'histocompatibilité tissulaire apparurent plus évidentes encore lorsqu'en 1954, à Boston, l'équipe de Joseph Murray (1919-2012) réalisa la première transplantation réussie entre vrais jumeaux (5).

Enfin, les travaux de Jean Dausset (1916-2009) de 1952 à 1960 aboutissent à la découverte du système HLA, une sorte de carte d'identité génétique de l'Homme. Il obtient le prix Nobel de Médecine en 1980 (6). Cette découverte expliquait les rejets des greffes

précédentes, et les chirurgiens comprirent que pour qu'une greffe puisse réussir il fallait soit que les systèmes HLA du donneur et du receveur soient compatibles, ce qui était le cas des vrais jumeaux, soit affaiblir le système immunitaire du receveur. Si les travaux de Jean Dausset permettaient de comprendre les conditions favorables à l'acceptation de l'organe greffé, ils ne résolvait cependant pas deux difficultés : comment obtenir de greffons constamment viables et comment faire accepter l'organe greffé en cas d'histocompatibilité incomplète.

### Troisième difficulté : prélever un greffon vivant

En 1954, Maurice Goulon (1919-2008) avait attiré l'attention de la communauté médicale française sur l'existence de patients présentant un tableau neurologique particulier associant sous ventilation mécanique, l'abolition totale de la conscience, la suppression de tous les réflexes du tronc cérébral, l'absence de ventilation spontanée à l'arrêt du ventilateur et la nullité de l'électroencéphalogramme. Cette remarque resta sans suite jusqu'en 1959, lorsqu'il publia avec Pierre Mollaret (1898-1987) dans la *Revue Neurologique*, une série de 23 patients dans cette situation si particulière qu'ils la qualifièrent de "coma dépassé", c'est-à-dire sans possibilité de retour vers un état normal. Cette nouvelle définition de la mort fut définitivement acceptée ; le terme de coma dépassé fut remplacé par celui de "mort cérébrale" (décret du 24 janvier 1968). Son intérêt devint évident car il permettait d'avoir accès à un nombre important de greffons multipliant les tentatives chirurgicales favorisées également par l'utilisation des premiers traitements immunosuppresseurs. Ainsi, en 1960, René Kuss (1913-2006) et Marcel Legrain (1923-2003) réalisèrent les trois premières greffes sur des patients non apparentés dont deux survécurent dix-huit mois (7). Parallèlement à Richmond, l'Américain David Hume réalisait aussi la première greffe avec immunosuppression à partir d'un rein de donneur décédé. Le patient survécut pendant vingt-et-un mois grâce au traitement immunosuppresseur. Dès lors les tentatives se succédèrent rapidement au niveau de plusieurs organes de l'anatomie humaine :

-En 1963 eut lieu la première greffe de foie par Thomas Starzl (1926-2017) (8), et la première greffe pulmonaire par James Hardy (1918-2003).



Fig. 3 : Thomas Starzl (1926-2017)

-En 1966, Richard Carlton Lillehei (1927-1981) et William Kelly (1922-2006), à Minneapolis, réalisèrent la première transplantation de pancréas sur un patient souffrant du diabète et d'une insuffisance rénale.

-Enfin en 1967, en Afrique du Sud, Christian Barnard (1922-2001) impressionna l'ensemble de la planète lorsqu'il réalisa la première greffe cardiaque. Le patient survit dix-huit jours. L'année suivante, Christian Cabrol (1925-2017) réalisa la même greffe en France, le patient survécut deux jours.

Pour intéressantes que fussent toutes ces "premières" qui permirent avec les travaux de Collins puis de Belzer, la mise au point de liquides réfrigérés améliorant la qualité des greffons prélevés, elles n'en demeuraient pas moins confidentielles et

relativement rares. Les résultats médiocres étaient à moyen et long termes. En effet, la probabilité de trouver un donneur pleinement compatible était rare voire exceptionnelle. Contrairement aux traitements disponibles alors (corticoides, méthotrexate, irradiation), l'utilisation de médicaments immunosuppresseurs efficaces et peu dangereux était donc indispensables mais inconnue. En 1970, le traitement efficace du rejet chronique n'était donc toujours pas résolu.

#### **Quatrième difficulté : le traitement du rejet chronique**

La découverte des propriétés immunosuppressives la cyclosporine fut l'œuvre du suisse Jean François Borel qui travailla dans le cadre des laboratoires Sandoz. À partir de 1958, les laboratoires Sandoz de Bâle développèrent un programme de recherche d'antibiotiques. Les chercheurs de l'institution avaient donc l'habitude de rapporter des échantillons de terre prélevés au hasard de leurs voyages. En 1970, B. Thiele, spécialiste en mycologie, isola une nouvelle souche de champignons, *Tolypocladium inflatum* Gams, à partir d'échantillons qu'il avait rapportés de Norvège et dont la culture révéla la présence de métabolites à action antifongique appelées cyclosporine. L'action antifongique se révéla médiocre et les chercheurs de Sandoz abandonnèrent l'idée de l'utiliser comme antibiotique. En revanche, la faible toxicité du produit lui permit de descendre dans la filière analytique classique en gagnant le département d'immunologie pour tester ses actions anti-immunitaires et anticancéreuses. En décembre 1971, la cyclosporine entra donc dans le laboratoire de J.F. Borel. En janvier 1972, il découvrait ses propriétés immunosuppressives. Les premières expériences avaient été concluantes puisque le produit inhibait la production d'anticorps chez les souris immunisées, alors qu'il était sans action sur les cellules cancéreuses injectées. Dépourvu d'effets cytostatiques comme les médicaments connus à cette époque, il révélait un autre mode d'action alors inconnu. La démonstration de son action sur les immunités humorale et cellulaire orienta les recherches vers les maladies inflammatoires chroniques mais les premiers résultats de Roy Y. Calne dans les transplantations animales incitèrent les responsables des Laboratoires Sandoz à poursuivre les études en ce sens. Ces recherches aboutirent à la publication de référence de Borel en 1976 : "Biological effects of cyclosporine A : a new antilymphocytic agent" (9). Après quelques corrections galéniques et la mise au point de sa synthèse, la cyclosporine fut commercialisée.

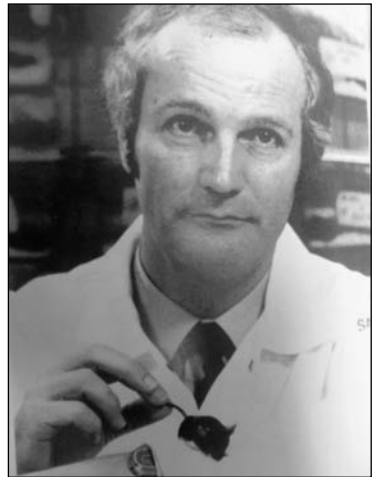


Fig. 4 : Jean-François Borel.

#### **L'envol de la greffe d'organe**

Les courbes de survie qui semblaient stagner à 30% s'améliorèrent rapidement. Le nombre des transplantations comme le nombre des centres transplantateurs fut multiplié par dix en six ans. La constitution d'équipes multidisciplinaires, une meilleure utilisation des drogues classiques, la pompe à circulation extracorporelle, l'entraînement des équipes apportèrent leur contribution au facteur essentiel : l'utilisation de la cyclosporine et le contrôle du rejet. La transplantation d'organes pouvait entrer dans sa phase de maturité et, dans les années qui suivirent, les chirurgiens purent transplanter des organes non

vitaux, dans un but fonctionnel ou esthétique ce qui était inimaginable quelques années auparavant. Ce fut le cas pour la première greffe de main réalisée en 1998 par Dubernard et celui de la première greffe partielle d'un visage sur une jeune femme défigurée par un chien, en 2005 par Devauchelle.

#### RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- (1) SOUPAULT Robert, *Alexis Carrel 1873-1944*, Plon, Paris 1952.
- (2) JABOULAY M. : Greffe de reins au pli du coude par soudures artérielles et veineuses. *Lyon Med.*, 1906, 107: 575.
- (3) Surgeon Yuri Voronoy (1895-1961) – a pioneer in the history of clinical transplantation: in Memoriam at the 75th Anniversary of the First Human Kidney Transplantation Edouard Matevossian <https://doi.org/10.1111/j.1432-2277.2009.00986.x>.
- (4) HUME D.M., MERRIL J.P. and MILLER: Experiences with Renal Homotransplantations in the Human; Report of Nine Cases. *J. Clin. Invest.* 1955, 34 : 327.
- (5) *Clin d'œil à la vie : la grande aventure HLA*, Paris, éditions Odile Jacob, 1998.
- (6) MURRAY JE, MERRIL JP and HARISSON JH: Renal Homotransplantation In Identical Twins. *Surg. Forum.* 1955, 6 : 432.
- (7) KÜSS R, LEGRAIN M, CAMEY M and VOURCH C : Homotransplantation rénale chez l'homme : à propos de 3 cas. *Mem. Acad. Chir.* 1961, 87: 183.8.
- (8) STARZL TE, MARCHIORO TL, VONKAULLA KN, HERMANN G, BRITAIN RS, WADDELL WR, Homotransplantation of the liver in humans, *Surg Gynecol Obstet*, 1963;117:659-676.
- (9) BOREL JF, FEURER C, GUBLER HU, Stähelin H. Agents Actions. 1976 Jul;6(4):468-75. Biological effects of ciclosporin A: a new antilymphocytic agent.

#### RÉSUMÉ

*Aujourd'hui, les greffes et les transplantations d'organes sont devenues routinières et peu de progrès sont à attendre dans les prochaines décennies. En effet, l'histoire des découvertes physiologiques, pharmacologiques et techniques permettant leurs réalisations commence avec le XXème siècle et se termine avec lui. Elle débute avec la réalisation des premières anastomoses vasculaires et s'achève avec la découverte du système HLA et la synthèse de la ciclosporine. Tout au long du XXème siècle chaque avancée théorique fut suivie de tentatives chirurgicales. L'obstination des chirurgiens, après 60 ans d'échecs, permit au début des années 60, grâce aux progrès de l'immunologie, d'obtenir les premiers succès.*

#### SUMMARY

*Today, grafts and transplantation are routine and little progress can be expected in the coming decades. Indeed, the history of the physiological, pharmacological and technical discoveries that made their achievements possible began with the 20th century and ended with it. It began with the first vascular anastomoses and ended with the discovery of the HLA system and the synthesis of ciclosporin. Throughout the 20th century every theoretical advance was followed by surgical attempts. The obstinacy of the surgeons, after 60 years of failures, allowed at the beginning of the sixties, thanks to the progress of the immunology, to obtain the first successes.*