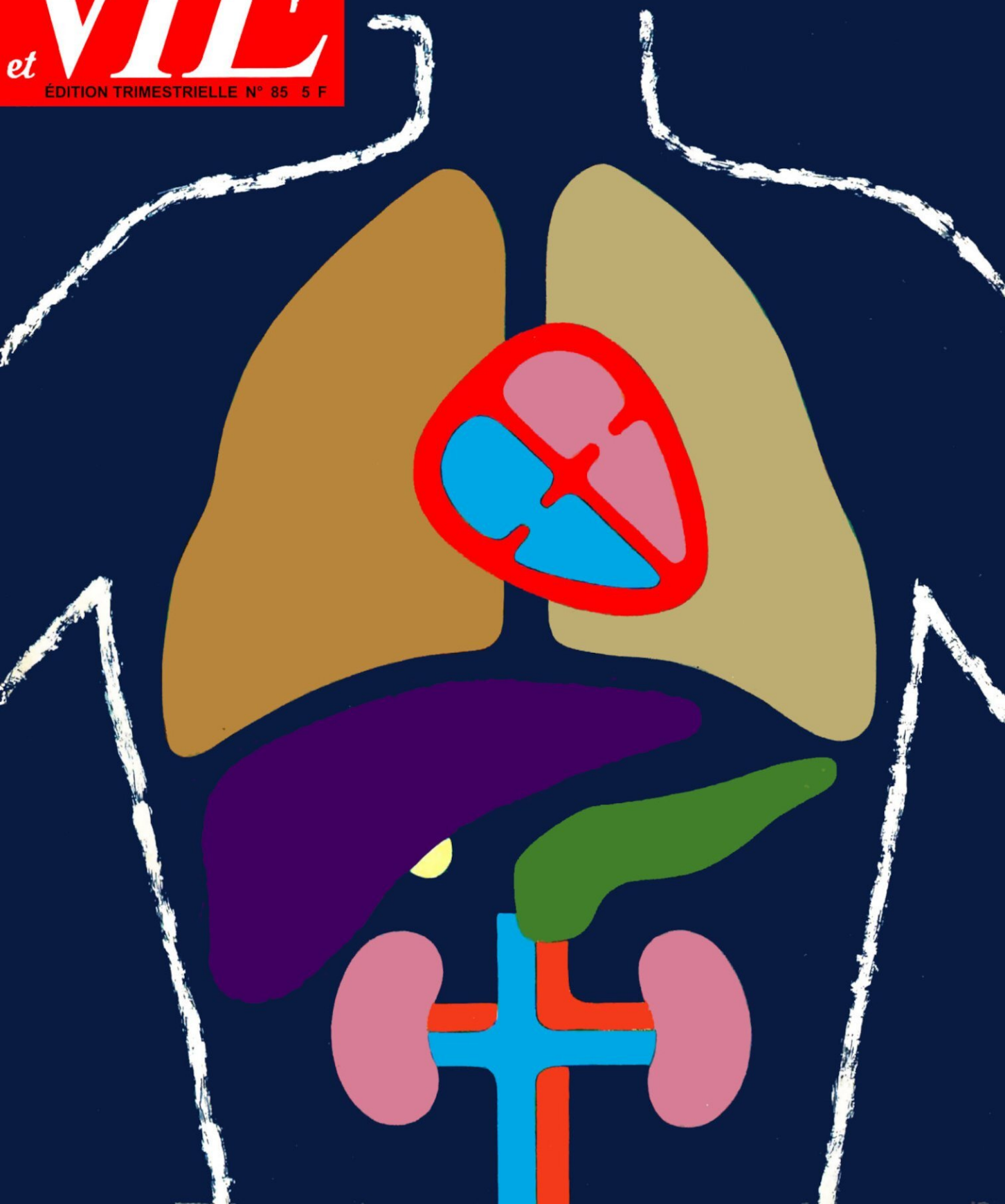


SCIENCE
VIE
et
ÉDITION TRIMESTRIELLE N° 85 5 F

NUMÉRO HORS SÉRIE

LES GREFFES



technos



- Ecrit toujours instantanément
- Débit d'encre de Chine régulier
- Largeur 0,1 exacte
- Système de pointes pratique
- Système de remplissage propre avec des cartouches d'encre de Chine
- Le capuchon ferme hermétiquement

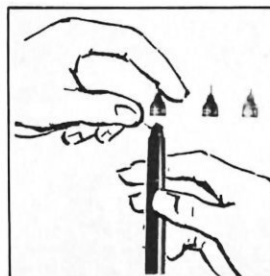
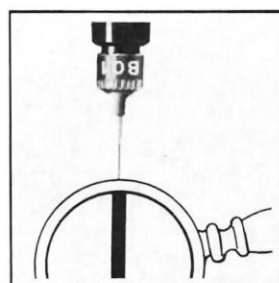
technos



Le nouveau stylo à encre de Chine

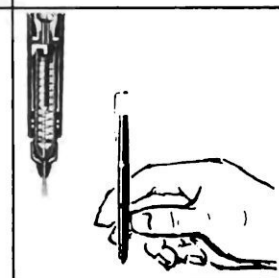
Pelikan

Les pointes à lamelles du Technos (B, 0,1 - 0,16 et 0,2) permettent d'obtenir des traits fins avec des bords nets et exacts dans toutes les positions du stylo. Ces éléments de dessin très sensibles ont toutefois une durée d'utilisation extraordinaire.



Les pointes Technos sont faciles à saisir et se changent vivement. La main n'entre pas en contact avec l'encre de Chine. Le débouchage est assuré grâce au « Liquimatic », petit fil d'acier maintenu dans le corps par un ressort de rappel et qui ne descend dans la pointe que lorsqu'on le sollicite en secouant le stylo.

Grâce au régulateur « thermic » dont le fonctionnement a été éprouvé dans le monde entier sur des milliers de stylos PELIKAN. Chaque pointe sera toujours amorcée avec la quantité d'encre de Chine nécessaire pour écrire et pour dessiner; même à des vitesses de tracé très élevées, le débit d'encre de Chine ne s'interrompt jamais.



Flacon de solvant 4 TL pour nettoyage des pointes sans manipulation

Pointes de 30 largeurs de trait :

Pointes B (pour les traits)

0,1 - 0,16 - 0,2 - 0,3 - 0,4 - 0,5 - 0,6 - 0,8 - 1,0 - 1,2 - 1,4 - 1,7 - 2,0 - 2,5

Pointes D (pour l'écriture)

0,3 - 0,4 - 0,5 - 0,6 - 0,7 - 0,8 - 1,0 - 1,2 - 1,4 - 1,7 - 2,0 - 2,5

Pointes C (pour le dessin à main levée)

0,3 - 0,4 - 0,5 - 0,6

Les largeurs de pointes soulignées font partie de l'assortiment standard. Elles garnissent les étuis TE 1/12 et TE 3/12

Agents généraux : **E^{ts} NOBLET** 178, Rue du Temple - Paris 3^e - Tél. : 887-25-19

GALLIENNA

Situation assurée

dans l'une
de ces

QUELLE QUE SOIT
VOTRE INSTRUCTION
préparez un

DIPLÔME D'ÉTAT
C.A.P. - B.P. - B.T.S.
INGÉNIEUR

avec l'aide du
PLUS IMPORTANT
CENTRE EUROPÉEN DE
FORMATION TECHNIQUE
disposant d'une méthode révo-
lutionnaire brevetée et des La-
boratoires ultra-modernes pour
son enseignement renommé.

branches techniques d'avenir

lucratives et sans chômage :

ÉLECTRONIQUE - ÉLECTRICITÉ - RADIO-
TÉLÉVISION - CHIMIE - MÉCANIQUE
AUTOMATION - AUTOMOBILE - AVIATION
ÉNERGIE NUCLÉAIRE - FROID
BÉTON ARMÉ - TRAVAUX PUBLICS
CONSTRUCTIONS MÉTALLIQUES - ETC.
ÉTUDE COMPLÈTE de TÉLÉVISION COULEUR

par correspondance et cours pratiques



Vue partielle de nos laboratoires

Stages pratiques gratuits dans les Laboratoires de l'Etablissement — Possibilités d'al-
locations et de subventions par certains organismes familiaux ou professionnels - Toutes
références d'Entreprises Nationales et Privées - Différents cours programmés.
Cours pratiques, Etablissement légalement ouvert par décision de Monsieur le Ministre
de l'Education Nationale, Réf. n° ET5 4491.

DEMANDEZ LA BROCHURE GRATUITE

A.11 à :



ECOLE TECHNIQUE

MOYENNE ET SUPÉRIEURE DE PARIS

94, rue de Paris - CHARENTON-PARIS (94)

Pour nos élèves belges : BRUXELLES : 12, av. Huart-Hamoir - CHARLEROI : 64, bd Joseph II



**certains
finissent par l'avoir...
d'autres commencent
tout de suite avec lui.**

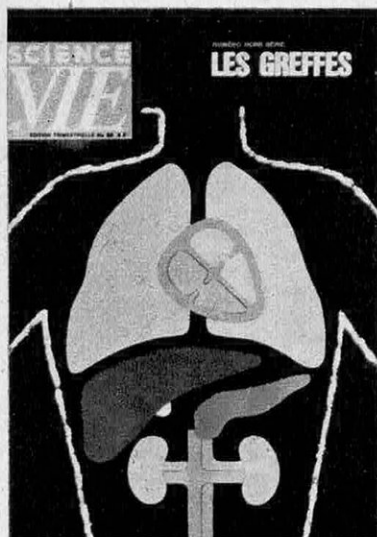
Même si vous débutez, faites vos premières armes avec ce magnétophone muni des derniers perfectionnements. Commencez directement au niveau que les autres n'atteignent que petit à petit. Réussissez d'emblée aussi bien que les amateurs chevronnés.

Mixage, duoplay, multiplay, montages, truquages, tout est possible, tout est facile avec le 4408 Philips. S'il est vertical, ce n'est pas simplement pour être beau, impressionnant : c'est aussi et surtout pour que vous ayez sans cesse le tableau de bord sous les yeux, pour que vous puissiez jouer en virtuose avec toutes les commandes.

Ce magnétophone stéréophonique, qui a reçu le label Hi-Fi International, est vraiment digne d'un professionnel. Donc, digne de vous.

**MAGNETOPHONES
PHILIPS** 

Documentation sur demande et démonstration
Magasins d'exposition :
48, av. Montaigne Paris 8°
41, rue de Paradis Paris 10°



Le 3 décembre 1967,
la première
greffe du cœur,
réalisée au Cap
par le
professeur Barnard,
attirait
l'attention
du grand public
sur les travaux,
souvent discrets,
menés
depuis des années
en vue
de la transplantation
des grands viscères
chez l'homme.
Alors, seulement,
on comprit
qu'une nouvelle ère
de la médecine
et de la chirurgie
s'était ouverte
plus tôt.
(Couverture
et présentation
Anne-Marie
Hœchstetter)

SOMMAIRE DU N° HORS-SÉRIE

LES GREFFES

ÉDITORIAL	4
LES GREFFES DE PEAU ONT CENT ANS	12
UN EXPLOIT AUJOURD'HUI COURANT : LES GREFFES DE CORNÉE	23
PROBLÈMES IMMUNOLOGIQUES: LE SÉ- RUM ANTILYMPHOCYTES	33
LES GROUPES TISSULAIRES	44
LES GREFFES DE MOELLE OSSEUSE ...	59
DIX ANS DE GREFFES DU REIN	62
LA GREFFE DU CŒUR	76
PREMIÈRES TRANSPLANTATIONS DU FOIE	94
LES TENTATIVES DE GREFFES PAN- CRÉATIQUES	104
PEUT-ON GREFFER L'INTESTIN ?	113
VERS LA TRANSPLANTATION PULMO- NAIRE	121
LA CONSERVATION DES ORGANES ISO- LÉS	132
SURVIE ARTIFICIELLE ET MORT CLI- NIQUE	145
PROBLÈMES HOSPITALIERS: LES LO- CAUX STÉRILES	151

Tarif des abonnements : UN AN. France et États d'expr. fran-
çaise 12 parutions : 35 F (étranger : 40 F); 12 parutions envoi
recom. 51 F (étranger 72 F); 12 parut. plus 4 numéros hors série :
50 F (étranger : 58 F); 12 parut. plus 4 numéros hors série envoi
recom. : 71 F (étranger : 100 F). Règlement des abonnements :
Science et Vie, 5, rue de la Baume, Paris. C.C.P. PARIS 91-07 ou
chèque bancaire. Pour l'Étranger par mandat international ou chèque
payable à Paris. Changements d'adresse : poster la dernière bande
et 0,60 F en timbres-poste. — Belgique, Grand Duché de Luxembourg
et Pays-Bas (1 an) : service ordinaire FB 300, service combiné, FB 450.
Règlement à Edimonde, 10, boulevard Sauvenière, C.C.P. 283-76,
P.I.M. service Liège. — Maroc : règlement à Sohepress, 1, place de
Bandoeng, Casablanca, C.C.P. Rabat 199.75.

Directeur général : Jacques Dupuy. Rédacteur en chef : Jean Bodet.
Direction, Administration, Rédaction : 5, rue de la Baume, Paris-8^e.
Tél. : Élysée 16-65. Chèque Postal : 91-07 PARIS. Adresse télégr. :
SIENVIE PARIS. Publicité : Excelsior Publicité, 2, rue de la Baume,
Paris 8^e (Ély 87-46). Correspondants à l'étranger : Washington :
« Science Service », 1 719 N Street N.W. Washington 6 D.C. New
York : Arsène Okun, 64-33 99th Street, Forest Hills 74 N.Y. Londres :
Louis Bloncourt, 38, Arlington Road, Regent's Park, Londres N.W.I.

EDITORIAL

Il est souvent surprenant de constater que les voies suivies par le progrès scientifique et technique semblent méconnaître toute logique dans l'ordre où les problèmes se trouvent résolus.

Les cosmonautes de la cabine Apollo ont réussi à se satelliser autour du globe terrestre sans rien pouvoir contre un simple et malencontreux rhume de cerveau ! De même, avant d'élucider le mécanisme de production de l'athérosclérose, de la néphrite chronique, pour ne citer que ces deux exemples, et de savoir les prévenir, nous allons avoir résolu le problème des organes de rechange !

Définitions

Donnons tout d'abord quelques définitions : la greffe est le transfert d'un « tissu » vivant ; la transplantation est le transfert d'un « organe » entier. En fait, dans le langage courant, et même dans le langage médical, les termes greffe et transplantation sont souvent employés indifféremment sans qu'en pratique il y ait réelle confusion.

On parle d'*autotransplantation* quand le transfert s'effectue chez le même individu, d'*homotransplantation* (ou d'*allotransplantation*) quand elle s'effectue d'un individu à un autre de la même espèce.

La transplantation est *orthotopique* quand l'organe est logé à la place de l'organe primitif. (On parle également de transplantation substitutive.) Elle est au contraire *hétérotopique* quand l'implantation se fait en un autre territoire ; si l'organe primitif est laissé en place, la transplantation est alors dite supplétive.

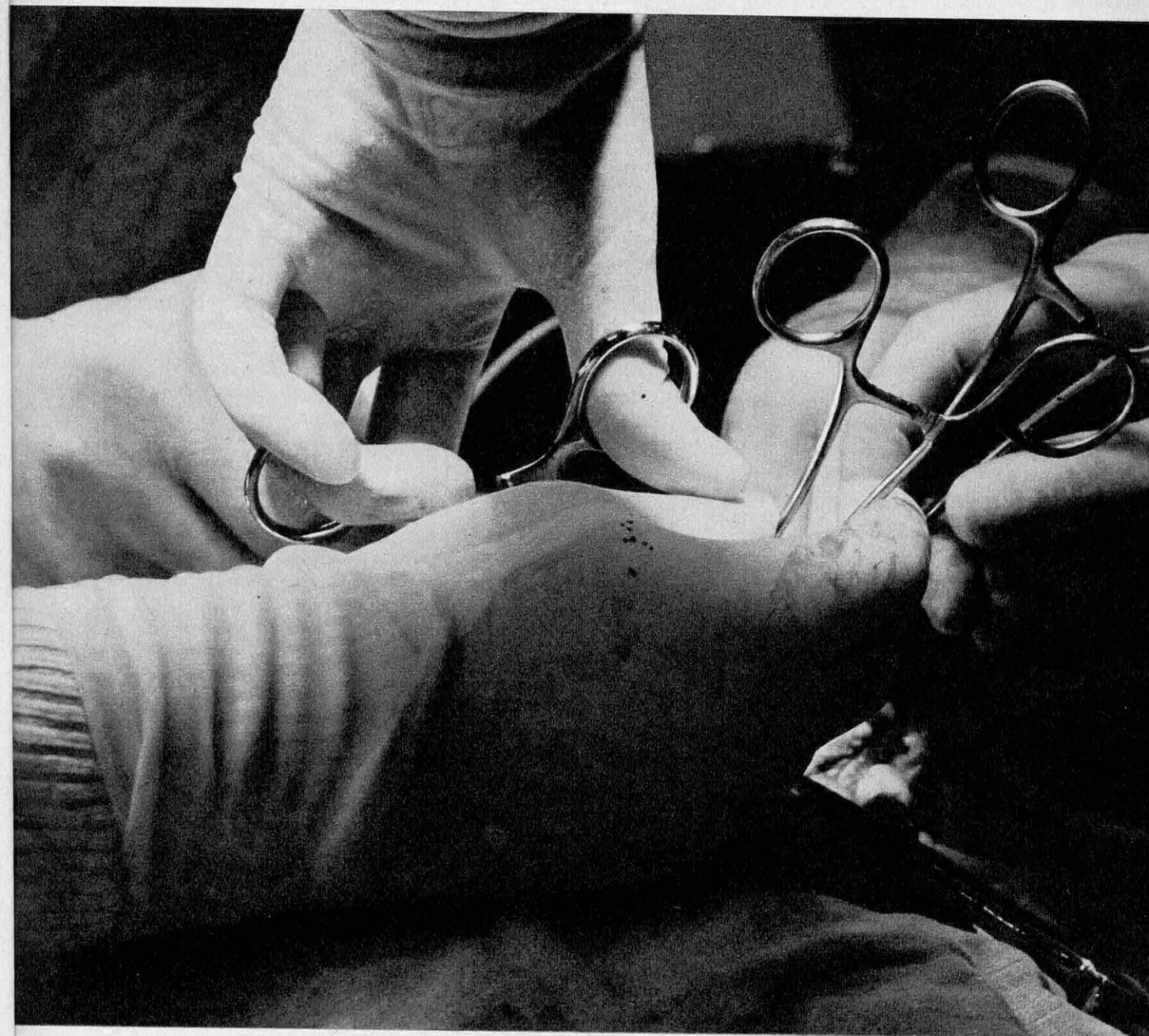
Greffons-pansements et greffons-tuteurs

Certaines greffes ont déjà une longue histoire. Lorsqu'une brûlure étendue refusait de se cicatriser, on s'était rendu compte, dès la fin du 19^e siècle, que rien mieux que la peau ne remplaçait la peau.

Un même type de constatation amena à consolider un os fracturé ou malade par un fragment d'os, ou à remplacer une artère obstruée par un segment vasculaire.

Quand cela était possible, on utilisait le tissu du malade lui-même ; dans d'autres cas, un tissu prélevé sur le cadavre, sur un animal, ou encore sur un autre individu volontaire.

Dans ce dernier cas d'homogreffe, le tissu vivant ne survit pas au-delà de quelques jours, car il est éliminé par l'organisme receveur, mais il joue néanmoins un rôle très utile. Si c'est un fragment de peau, il remplit la fonction d'un véritable pansement empêchant l'exsudation au niveau de la brûlure et protégeant la naissance d'une nouvelle peau. Si c'est un os ou un vaisseau, la trame conjonctive joue un rôle de tuteur que les cellules de l'organisme receveur viendront progressivement habiter et coloniser.



PHOTOS M. TOSCAS ET MÉDECINE MONDIALE

La greffe de cornée: une exception biologique

Pour la cornée, le succès de la greffe, bien avant que nous commençons à savoir maîtriser les réactions de rejet, est la conséquence d'une remarquable exception.

La cornée est un tissu unique dans l'organisme, tissu transparent fait de fibres collagènes régulières baignant dans une substance fondamentale et appuyée sur une couche unique de cellules. Ce tissu est dépourvu de vascularisation, et de ce fait presque inaccessible aux réactions immunitaires qui ne se déplacent dans l'organisme qu'avec le sang et les cellules sanguines.

Ceci explique que cette homogreffe soit souvent couronnée de succès entre des mains expertes, et rende la vue à des aveugles ou à des malvoyants, en dehors de tout traitement immunodépresseur. Toutefois, les progrès de nos connaissances en immunologie ne pourront qu'améliorer encore les résultats.

L'ère des transplantations

Puis vint l'ère des transplantations d'organes, ouverte avec la transplantation rénale, facilitée dans les premiers temps par le fait qu'elle portait sur un organe double et que les premiers prélèvements purent être ainsi effectués sur des donneurs vivants.

Avec la transplantation cardiaque et la transplantation hépatique, on aborda ensuite un chapitre plus difficile, celui des organes uniques et vitaux, ne pouvant être prélevés que sur des individus morts, aussitôt après leur décès.

Des chirurgiens, comme Chr. Barnard ont tiré une gloire extrême de leurs prouesses chirurgicales, et c'est justice car il fallait beaucoup d'audace pour lever ce « tabou » : remplacer un cœur par un autre cœur dans la poitrine d'un homme. Mais, en fait, toutes ces transplantations d'organes ne sont qu'une addition de très nombreuses sutures vasculaires, devant être effectuées avec beaucoup de méticulosité et de rapidité, dans un contexte d'anesthésie et de réanimation impeccables. Il n'y a rien là de vraiment insurmontable et l'expérience des derniers mois l'a prouvé.

La chirurgie est d'ailleurs miraculeusement aidée par la nature elle-même. Dans une transplantation, on n'anastomose en effet que les artères, les veines et les canaux d'un calibre suffisant. Or il s'avère que certaines autres connexions que le chirurgien ne peut pas rétablir lui-même — les petits vaisseaux lymphatiques et certaines communications nerveuses — se reforment spontanément au bout de quelques semaines. De plus, chaque organe possède une sorte d'autonomie de commandes nerveuses lui permettant d'assurer sa fonction.

Tromper les défenses immunitaires

Capitale par contre est la lutte engagée pour tromper les défenses immunitaires de l'organisme. Cette lutte est menée sur plusieurs fronts.

Lorsque le système immunitaire du receveur détecte au niveau du transplant des cellules étrangères, c'est-à-dire des cellules dont les membranes comprennent des corps dont la composition chimique et la structure ne sont pas identiquement les mêmes que celles du receveur, une réponse immunitaire se met en jeu.

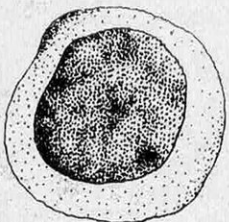
Les lymphocytes se sensibilisent pour détruire ce corps étranger, et ils transmettent le message à d'autres cellules sanguines, les plasmocytes qui vont fabriquer une grosse molécule spécifique : un anticorps. Celui-ci va venir se fixer sur les cellules étrangères et coupler son effort avec celui des lymphocytes pour aboutir à leur destruction.

Pour freiner cette réaction immunitaire de rejet du transplant, on dispose de moyens puissants avec les méthodes immunodépresseuses.

Celles-ci consistent à freiner également le développement de toutes les cellules à multiplication rapide, en particulier dans la moelle osseuse : les érythroblastes générateurs de globules rouges, les cellules génératrices de plaquettes qui contrôlent l'hémostase et les globules blancs granuleux qui luttent contre les infections microbiennes.

Malgré toutes les précautions que l'on peut prendre, antibiothérapie systématique, asepsie rigoureuse, les risques d'infection fulminante sont grands ; l'exemple de la première transplantation cardiaque, dont le sujet mourut d'une infection pulmonaire, est là pour le rappeler.

Que l'immunodépresseion soit obtenue par les radiations ou par des drogues chimiques, le résultat est le même et les risques identiques.



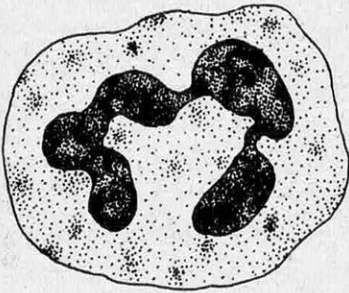
Lymphocyte

La réduction spécifique des lymphocytes

D'où le grand espoir fondé sur le sérum antilymphocytaire, après les remarquables travaux de Woodruff et Anderson en 1963. La préparation du sérum antilymphocytaire découle du principe que les lymphocytes d'une espèce animale obéissent à la loi générale, c'est-à-dire qu'ils sont antigéniques pour une autre espèce et vont aboutir à la fabrication par un receveur d'anticorps antilymphocytes.

Donc, pour obtenir des anticorps antilymphocytes humains, il faut injecter à un animal, cheval, brebis, etc., des lymphocytes humains. Les anticorps étant situés dans une fraction globulinique particulière du sérum, il suffit d'utiliser ces globulines purifiées pour obtenir l'effet recherché.

L'injection de cette globuline spécifique fait quasiment disparaître en moins de 24 heures les lymphocytes en circulation dans le sang. Les organes qui normalement comprennent une importante proportion de lymphocytes, tels que les ganglions et la rate, s'atrophient très rapidement. On assiste parallèlement à une abolition presque complète des réponses immunologiques : les injections de protéines étrangères ne provoquent plus que des réponses insignifiantes ou nulles, les réactions cutanées à la tuberculine se négativent, l'organe transplanté n'est pas rejeté. Toutefois, bien qu'elle ne s'accompagne pas de modifications des autres cellules de la lignée sanguine, comme les autres méthodes immunodépressives, l'application de sérum antilymphocytaire, par son inhibition des défenses immunitaires, limite sérieusement les défenses de l'organisme contre toute autre agression.



Polynucléaire

Les secrets de la compatibilité tissulaire

C'est dire l'intérêt des recherches ayant trait aux groupes tissulaires et à l'histocompatibilité.

Cette notion de groupes tissulaires est tout à fait l'homologue de celle plus familière de groupes sanguins.

On sait que la structure chimique plus ou moins différente des membranes cellulaires entourant nos globules rouges nous fait cataloguer en individus du groupe A, du groupe B, du groupe AB ou du groupe O.

Si on nous transfuse du sang d'un individu d'un groupe identique au nôtre ou compatible, nous tolérons sans difficulté les hématies du donneur ; sinon nous les détruisons.

La découverte par le professeur J. Dausset en 1958 d'un système comparable de groupes leucocytaires mit ce savant sur la piste des groupes tissulaires, car il put démontrer que ces groupes leucocytaires étaient aussi des groupes tissulaires, comme le système ABO d'ailleurs.

Le système des groupes leucocytaires est d'ailleurs complexe et sa connaissance à ses débuts. Le seul système connu jusqu'à ce jour, baptisé HLA (ou histocompatibilité leucocytaire A) est composé d'une vingtaine d'antigènes, chaque individu présentant par exemple une formule 1 +, 2 +, 3 —, 5 —, 7 +, etc. suivant qu'il est porteur ou non de tel ou tel antigène. Il semble qu'au moins quatre autres de ces systèmes antigéniques, non encore inventoriés, existent, ce qui signifie, selon J. Dausset, que la probabilité actuelle de trouver par hasard un individu de même structure antigénique tissulaire est d'une chance pour un million.

Ces travaux sur l'histocompatibilité sont donc d'une importance considérable car ils nous permettent la recherche du donneur le plus compatible.

Ne transplanter que des organes sains

Pour assurer le succès d'une transplantation d'organe, il ne suffit pas que la compatibilité de l'organe transplanté avec l'organisme du receveur soit la meilleure possible, il faut également que cet organe soit d'une qualité parfaite.

Cette notion de qualité parfaite mérite d'être explicitée et décomposée.

Elle comporte en premier lieu la nécessité que l'organe à transplanter ne soit atteint d'aucune tare : pas d'infection, pas de lésion dégénérative, athéroscléreuse, pas de cancer, pas d'anomalie malformative.

Ceci peut paraître évident, mais ne peut finalement être connu que par l'interrogatoire de la famille du donneur, par des investigations précédant de peu la mort et par l'examen macroscopique de l'organe prélevé.

Comme on sait que les lésions microscopiques d'athérosclérose surviennent en fait précocement chez beaucoup de sujets, il est devenu habituel de prendre dans ce sens le maximum de garanties en ne prélevant des organes que chez des adultes jeunes.

Éviter l'arrêt circulatoire

Derrière la notion de qualité parfaite de l'organe à transplanter se profile un problème encore plus délicat.

Si les premières transplantations, de rein en particulier, furent effectuées par prélèvement sur donneur vivant, l'essai des transplantations d'organes tels que foie, cœur, pancréas, poumons, etc. ne se conçoit naturellement que par prélèvement sur donneurs morts.

Or l'arrêt circulatoire est très rapidement suivi de la destruction des cellules et des tissus, avec des délais variables en fonction même de l'importance et de la complexité biochimique. Le tissu nerveux se détruit en trois à quatre minutes; le foie et le pancréas, riches en enzymes complexes, se dégradent très rapidement; des tissus comme la peau et la cornée, à échanges plus lents, résistent plus longtemps.

Ainsi, l'idéal à atteindre est que, dans l'organe que l'on désire transplanter, il n'y ait pratiquement pas d'arrêt circulatoire pendant le transfert du donneur au receveur.

Ainsi s'explique et se comprend aisément la nécessité absolue de faire survivre artificiellement le donneur mort par toute une gamme de techniques allant de la respiration artificielle au maintien du fonctionnement cardio-circulatoire, aux perfusions multiples, etc.

La notion de mort s'est de ce fait précisée. Elle n'est plus synonyme d'arrêt cardiaque, mais d'arrêt des fonctions cérébrales, tel que peuvent le déterminer une observation clinique neurologique et des tests électroencéphalographiques successifs.

Ces données scientifiques sont d'une authenticité absolue, universellement admises et déjà inscrites dans la législation de nombreux pays. Certes, elles bouleversent radicalement la croyance populaire qui a et aura encore pendant longtemps des difficultés à admettre qu'un individu dont le cœur bat est déjà mort. Il convient d'expliquer, de commenter les faits scientifiques et de clouer au pilori cette littérature folklorique qui fait croire aux naïfs effarés que les prélèvements d'organes sont effectués sur des individus « à peine morts ». Mais nous ne sommes plus en un siècle où le fait de réaliser l'autopsie d'un cadavre vous rendait passible d'une peine capitale. Qu'on ne brode plus sur ce problème des limites de la mort en en faisant un soi-disant problème moral, alors qu'il s'agit simplement d'un perfectionnement de nos con-



naissances sur la biologie de l'organisme. Et si l'on cherche le scandale, qu'on le trouve dans le passé parmi tous ces humains considérés comme morts parce que leur cœur ne battait plus, alors qu'avec un cerveau sain, certains auraient pu revivre dans les deux à trois minutes suivantes.

Vers une conservation prolongée

Donc, le prélèvement doit être effectué chez un mort dont l'organisme est en survie artificielle.

De plus, entre le début de l'opération de prélèvement et la fin de l'opération de transplantation, l'organe est soumis à quelques vicissitudes. Les interventions chirurgicales, mêmes effectuées avec beaucoup de dextérité, exigent un certain temps pendant lequel on interrompt ou rétablit progressivement la circulation spontanée. Il y a également le transport de l'organe du donneur au receveur, même dans l'éventualité idéale où les deux interventions sont rigoureusement synchrones.

C'est ici qu'interviennent des recherches fondamentales sur la conservation des organes. Elles ont pour objet d'assurer, pendant les interventions de prélèvement et de greffe, une meilleure conservation de l'organe par une meilleure irrigation.

Mais surtout, elles devraient permettre de dissocier dans le temps les deux gestes : le prélèvement sur le donneur et la transplantation sur le receveur, gestes qui ne peuvent être synchronisés que d'une façon absolument aléatoire par le croisement des courbes de vie d'un donneur qui meurt et d'un receveur qui est en phase optimum d'opérabilité.

Les recherches sur la conservation des organes sont donc en plein développement, travaillant sur un certain nombre de paramètres. La mort étant essentiellement liée à la suppression de l'apport d'oxygène au niveau des tissus et des cellules, une des approches du problème consiste à réduire ou supprimer le besoin d'oxygène par réduction des échanges du fait de l'utilisation du froid (hypothermie ou véritable congélation). L'hypothermie est d'un emploi plus facile : à 15° C, la consommation d'oxygène d'un organe n'est plus que 12 % de la normale.

La perfusion par une pompe qui établit une circulation artificielle dans l'organe est un autre élément des techniques de conservation.

L'hyperbarie enfin, c'est-à-dire la surpression dans le caisson où l'organe est placé, facilite la concentration et la diffusion de l'oxygène.

Ainsi joue-t-on de ce clavier : perfusion, froid, hyperbarie avec des résultats déjà non négligeables ; chez l'homme, on a pu transplanter avec succès un rein conservé 17 heures.

Le sort de l'organe isolé ou transplanté

En fait, que l'on surveille la vitalité d'un organe isolé conservé dans un caisson de perfusion, ou que l'on soit attentif au fonctionnement d'un organe transplanté chez l'homme, on se trouve devant un problème de physiologie tout à fait nouveau que nous savons à peine résoudre. Comment le défaut de fonctionnement de l'organe va-t-il commencer à se manifester ?

On étudie naturellement les fonctions spécifiques de l'organe ; la production de l'urine et de ses divers composants pour le rein ; pour le foie, ses principales fonctions métaboliques ; pour le cœur, on exerce diverses surveillances biologiques et électriques, mais parfois, comme certains faits récents l'ont montré, c'est le brutal arrêt cardiaque qui survient, que rien d'apparent ne laissait prévoir.

Pour chaque organe, des problèmes différents

D'une façon générale, nous avons jusqu'ici envisagé les problèmes communs à toutes les transplantations d'organes, en signalant cependant au fil de l'exposé quelques particularités. Mais, en fait, chaque transplantation d'organe pose aussi des problèmes spécifiques tenant aux caractéristiques anatomiques, biochimiques, ou histologiques de l'organe considéré.

La greffe de moelle, qui s'apparente plutôt aux greffes de tissus, est rendue particulièrement difficile par l'agressivité pour l'organisme du receveur des lymphocytes contenus en grand nombre dans la moelle greffée.

Le poumon est un organe anatomiquement en contact avec l'air ambiant. Il contient donc naturellement des germes et l'infection secondaire, favorisée par les traitements immunodépresseurs, a jusqu'à présent empêché tout succès durable chez l'homme.

La transplantation hépatique achoppe sur des problèmes liés à l'extraordinaire complexité des fonctions biochimiques du foie; sa conservation est particulièrement difficile en cas d'irrigation insuffisante.

Et l'on pourrait ainsi multiplier les exemples...

Le choix du receveur

Ceci nous conduit à aborder maintenant le seul problème véritablement angoissant posé par certaines transplantations d'organes : le choix du receveur.

Si l'on excepte la greffe rénale qui est un cas particulier, car les survies qu'elle procure sont durables et de bonne qualité et qu'en cas de rejet, on sait conserver en vie un individu sans rein jusqu'à une éventuelle transplantation nouvelle, il est hors de doute que pour certaines autres transplantations — cœur, foie, poumon — les perspectives actuelles de survie sont encore très sombres. Pour que cette opération très aléatoire soit donc moralement acceptable, il faut que les médecins compétents soient quasiment certains que, sans transplantation, la survie spontanée du malade sera extrêmement brève.

Or, s'il est stupide d'imaginer qu'un sujet à l'électroencéphalogramme désespérément plat puisse émerger du néant, il n'est pas exceptionnel qu'un cardiaque « condamné » survive un laps de temps non négligeable. Eisenhower, pour ne citer que lui, n'a-t-il pas récemment étonné son aréopage de spécialistes?

On retrouve ici le nœud crucial de toute la thérapeutique moderne, l'évaluation et la balance des risques opposés que sont l'évolution spontanée d'une maladie grave, voire mortelle, et l'application d'un traitement efficace mais dangereux.

Dans le domaine des transplantations, la situation n'est donc pas neuve, mais elle est exemplaire, spectaculaire, et médecins et chirurgiens ont à l'aborder devant un vaste public attentif et passionné.

Prospective

Les données du problème des transplantations d'organes étant actuellement telles qu'elles sont décrites dans cette revue, on peut se livrer à un exercice d'imagination et tenter de tracer la courbe des prochaines années, au lieu de la laisser en pointillé.

Dans 5 ans dans 10 ans dans 20 ans...

Il est probable que dans tous les grands centres hospitaliers aura été créé un département de transplantation d'organes, équipé

avec des chambres stériles, et en liaison avec tous les autres départements spécialisés: cardiologie, hépatologie, néphrologie, etc. Un des plus grands progrès que l'on peut espérer devrait se situer dans le domaine de la conservation des organes permettant de mettre en attente de greffe des reins, des cœurs, etc., non pas pendant quelques heures comme actuellement, mais pendant des semaines et, pourquoi pas?, des mois.

La banque d'organes contiendrait ainsi des centaines d'organes, appartenant à de nombreux groupes tissulaires. Des machines perfectionnées les maintiendraient en survie artificielle, en suspension dans un liquide, perfusés, refroidis et oxygénés.

Cette conservation étendue et la difficulté d'obtenir des organes de certains groupes tissulaires rares, devraient converger vers la constitution d'un programme d'échanges à l'échelon mondial.

Un système d'ordinateurs reliés par télécommunications permettrait de savoir immédiatement où se trouve un cœur du groupe HLA 1 +, 2 —, 3 +, 4 +, ... par exemple, le transfert en étant assuré aussitôt par des engins spécialement équipés jusqu'au centre où le receveur attend d'être opéré.

Dans chaque banque, l'étude des fonctions de l'organe pourrait, elle aussi, être traitée en surveillance automatique, avec tests biochimiques et biophysiques de contrôle, déclenchant des interventions sur la composition des perfusats ou des gaz, par exemple, et le terme de la conservation étant déterminé automatiquement par un programme adéquat.

Des progrès certains sont aussi à attendre dans la précision des groupes tissulaires. Une grande souplesse dans l'échange des organes devrait permettre d'utiliser pratiquement toujours un organe du groupe tissulaire le plus proche de celui du receveur et, dans ces conditions, de réduire le plus possible les traitements immunodépresseurs, non dénués d'inconvénients.

Là aussi, la logique voudrait que tout individu, dès son enfance, puisse connaître son groupe tissulaire, comme son groupe sanguin, de façon à ce que celui-ci soit rapidement utilisable en cas d'urgence.

Tous ces progrès doivent naturellement déboucher sur une considérable augmentation du nombre des transplantations d'organes.

Comme, d'autre part, une grande sévérité demeurera nécessaire dans le choix des donneurs, devant éliminer les sujets trop âgés ou morts de maladie susceptible de nuire à la qualité de l'organe, le facteur limitant se situera très certainement en ce point.

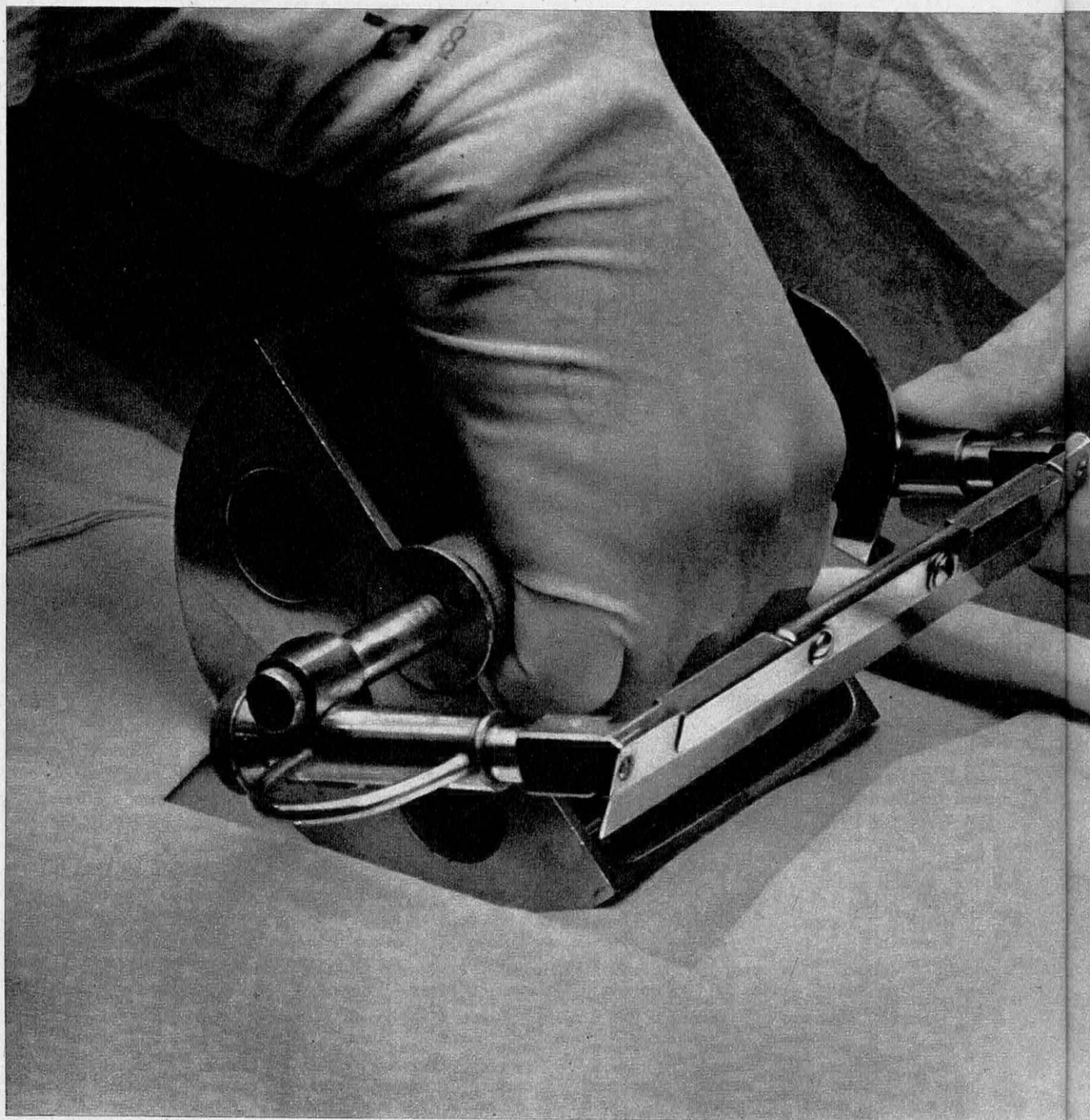
Même si le nombre des sujets décédant en milieu hospitalier des suites d'accidents augmente dans des proportions considérables (ce qui n'est quand même pas souhaitable), même si une meilleure compréhension du problème fait que les familles consentent dans tous les cas au prélèvement d'organes après mort cérébrale, il est dès maintenant hautement probable que les besoins théoriques en organes à transplanter ne seront nullement satisfaits en totalité.

C'est pourquoi les recherches destinées à améliorer la technique et le pronostic des transplantations ne doivent en aucune façon être isolées du contexte général. Nous pensons ici, en particulier, aux organes artificiels, qui dès maintenant permettent de suppléer la défaillance des reins pendant des années, ou la défaillance d'un cœur pendant quelques heures. Ce sont encore de volumineuses machines, immobilisant le malade à leur chevet dans un lit d'hôpital.

Néanmoins, des progrès dans leur efficacité et des efforts de miniaturisation font prévoir, dans un avenir plus ou moins lointain, des cœurs et reins artificiels implantables dans l'organisme lui-même.



LES GREFFES DE LA PEAU



Le « dermatome » de Padgett permet de prélever des greffes sur le ventre: le demi-cylindre de métal est collé à la peau, laquelle est découpée par la lame agitée d'un mouvement de va-et-vient selon l'épaisseur désirée.



La greffe de peau va sur ses cent ans. Certes, il est possible de contester son état civil et de prétendre que le barbier qui replantait avec succès un nez sectionné d'un coup de sabre réussissait non seulement une greffe de peau, mais aussi une greffe de cartilage. En fait, la greffe de peau naît en 1869. Son père, Reverdin, prélève, à bout d'aiguille, des petits fragments cutanés très minces et les pose un peu plus loin sur une perte de substance cutanée du bras. Les greffons prennent et poussent. Le monde scientifique se partage, sans tumulte excessif, entre l'incrédulité, l'indifférence, la critique et l'approbation. Puis Lawson, Ollier, Thiersh (destinés à une association définitive, la greffe d'Ollier-Thiersh) taillent et transplantent des morceaux de peau plus épais et plus larges. Mais, à cette époque, les chirurgiens n'ont d'œil et de main que pour l'abdomen. Le bistouri vole de viscère en viscère. Les résultats s'améliorent sans cesse. Il faudra attendre la fin de l'âge d'or de la chirurgie abdominale pour que, sortant du château de la Belle au bois dormant, la greffe de peau échappe à la malédiction qui semble l'avoir frappée dès la naissance. Elle est quinquagénaire lorsque certains chirurgiens consentent à explorer ses possibilités. En 1969, la chirurgie plastique cutanée souffre encore du mépris de la chirurgie traditionnelle. Il n'est pas encore possible de l'exercer dans les hôpitaux de l'Assistance publique en lui donnant son vrai nom.

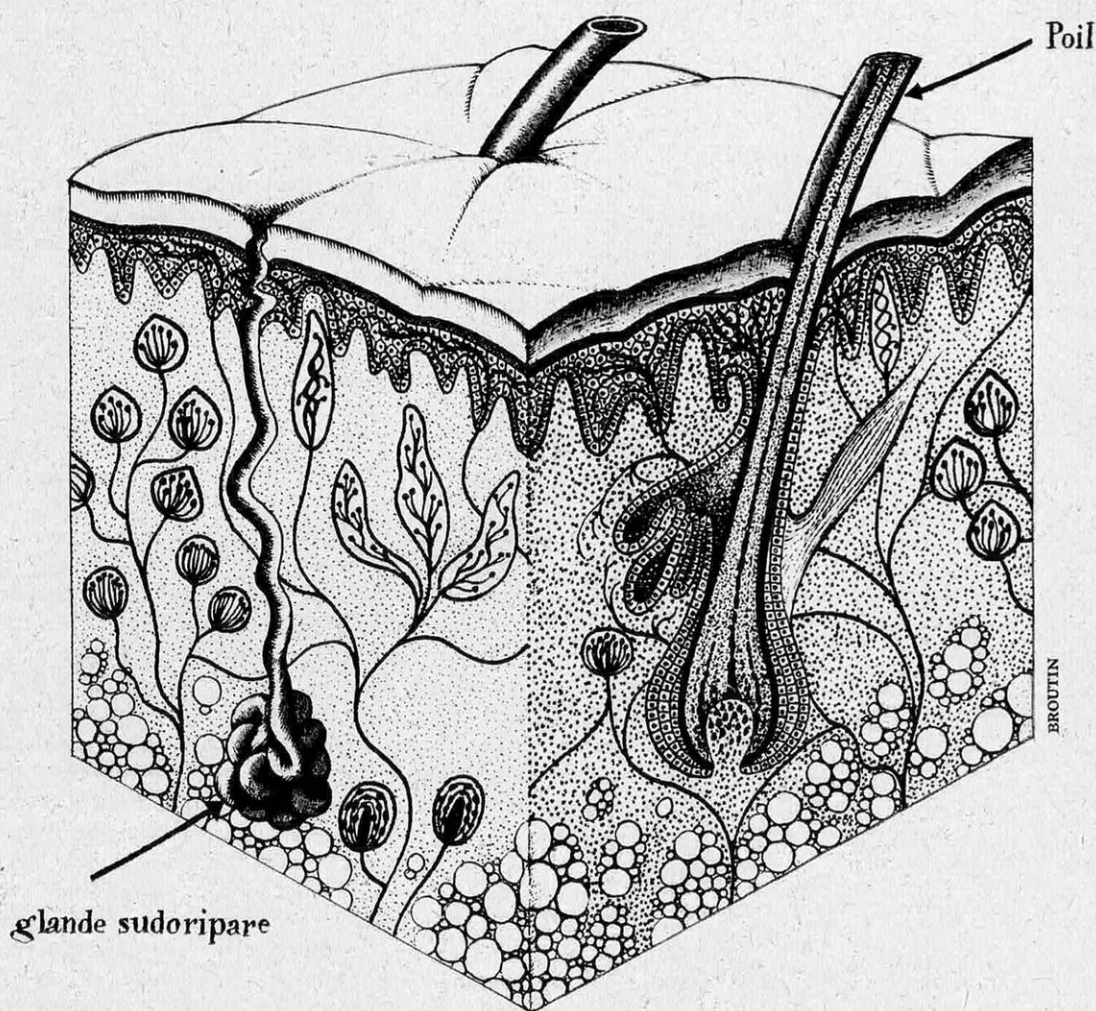
L'indépendance dans l'interdépendance, tels sont les rapports de l'épiderme et du derme, les deux constituants principaux de ce viscère plat qui nous protège et nous isole du monde extérieur. Le premier tient la vedette : c'est lui qu'on bronze... à St-Tropez, que tous les fabricants de produits de beauté voudraient nourrir, hydrater, rajeunir. Sa couche basale faite de cellules polyédriques recouvre le derme, vallonné comme une tôle ondulée. Progressivement poussées vers le haut, se modifiant sans cesse, ses cellules finissent mortes et lamelliformes, en couche cornée. Vedette abusive ? Certes non, car seul l'épiderme est capable d'assurer une couverture convenable. Toute brèche dans la continuité de ce manteau ne peut être réparée que par des cellules épidermiques nées de cellules épidermiques. Aucun autre tissu, et certainement pas le derme, aucun succédané ne peuvent en tenir lieu.

Au contraire de l'épiderme en perpétuel renouvellement, le derme est une doublure permanente. Sa substance fondamentale truffée de cellules, dont les indispensables fibres

conjonctives et élastiques à titre d'armature, reçoit les colonnes techniques : vaisseaux sanguins et lymphatiques au titre de l'intendance et de la voirie, terminaisons nerveuses, ces capteurs qui nous informent en permanence sur les constantes physiques du monde extérieur.

Si notre enveloppe extérieure était réduite à cette couche d'épiderme superficiel, nous serions des bipèdes fort fragiles. Un peu plus épaisse là où le derme s'enfonce, ses assises ne représentent guère qu'un dixième de millimètre, à peine le sixième de la peau totale. Les finalistes, qui admirent

le découpage naturel du melon, nourriture familiale, diront qu'il était nécessaire que des réserves soient faites dans le derme pour assurer l'épidermisation par la profondeur des brûlures peu profondes, inévitables après la découverte du feu. De fait, le derme contient de nombreuses enclaves épidermiques : racines des poils, glandes sébacées, glandes sudoripares. La très grande majorité de ces avoires épidermiques reste dans la couche superficielle du derme, formant le *derme riche*. Peu s'enfoncent au delà, parfois comme les cheveux jusque dans la graisse, et définissent le *derme pauvre*.



**Sous le mince revêtement
que constitue l'épiderme, le derme contient
des annexes épidermiques, nombreuses en surface,
plus rares en profondeur. Leur abondance définit
le derme riche et le derme pauvre.**

Voilà la première interdépendance, statique. Il en existe une autre, dynamique, facile à constater au cours de la cicatrisation, bien difficile à contrôler à l'heure de vérité cicatricielle. Lorsque toute la peau manque, un nouveau tissu conjonctif, issu des vaisseaux qui en boucles pressées colonisent l'espace mort, apparaît et forme un tapis pour l'épiderme des berges, seul espoir de fermeture. Ce bourgeon charnu n'est qu'un échafaudage provisoire. Recouvert seulement d'un épiderme marginal souffreteux, mince, tardif, il risque de ne pas disparaître et, se boursoufflant sous sa pellicule épidermique, de former ces cicatrices épaisses et rouges, disgracieuses pour longtemps. Mais, recouvert par une greffe comportant suffisamment d'épiderme, il subit alors sans protester sa transformation progressive en un derme de remplacement, substitut acceptable de la normale. Une quantité suffisante d'épiderme est, en première analyse, le seul tranquillisant connu capable d'empêcher la contestation conjonctive de la fin de la cicatrisation, la seule qui empêche la cicatrice de devenir barricade.

LA NOUVELLE FRONTIÈRE

Pendant 50 ans, les uns ne greffaient que de l'épiderme ou presque, les autres de la peau totale, certains un peu de tout. Par contre, dès qu'on eut compris qu'un prélèvement de peau assez précis pour passer en derme à peu près nanti d'enclaves épidermiques avait l'immense et presque incroyable avantage de *prendre* avec facilité (mieux que la greffe épidermique et surtout que la greffe de peau totale), de donner un *recouvrement* (très supérieur à la greffe épidermique et presque aussi bon que celui de la greffe de peau totale) et, qui plus est, de ne laisser comme *séquelle* qu'une zone de prise capable de cicatriser seule, de façon correcte, en un mois au plus, une belle carrière s'ouvrait pour la greffe dermo-épidermique.

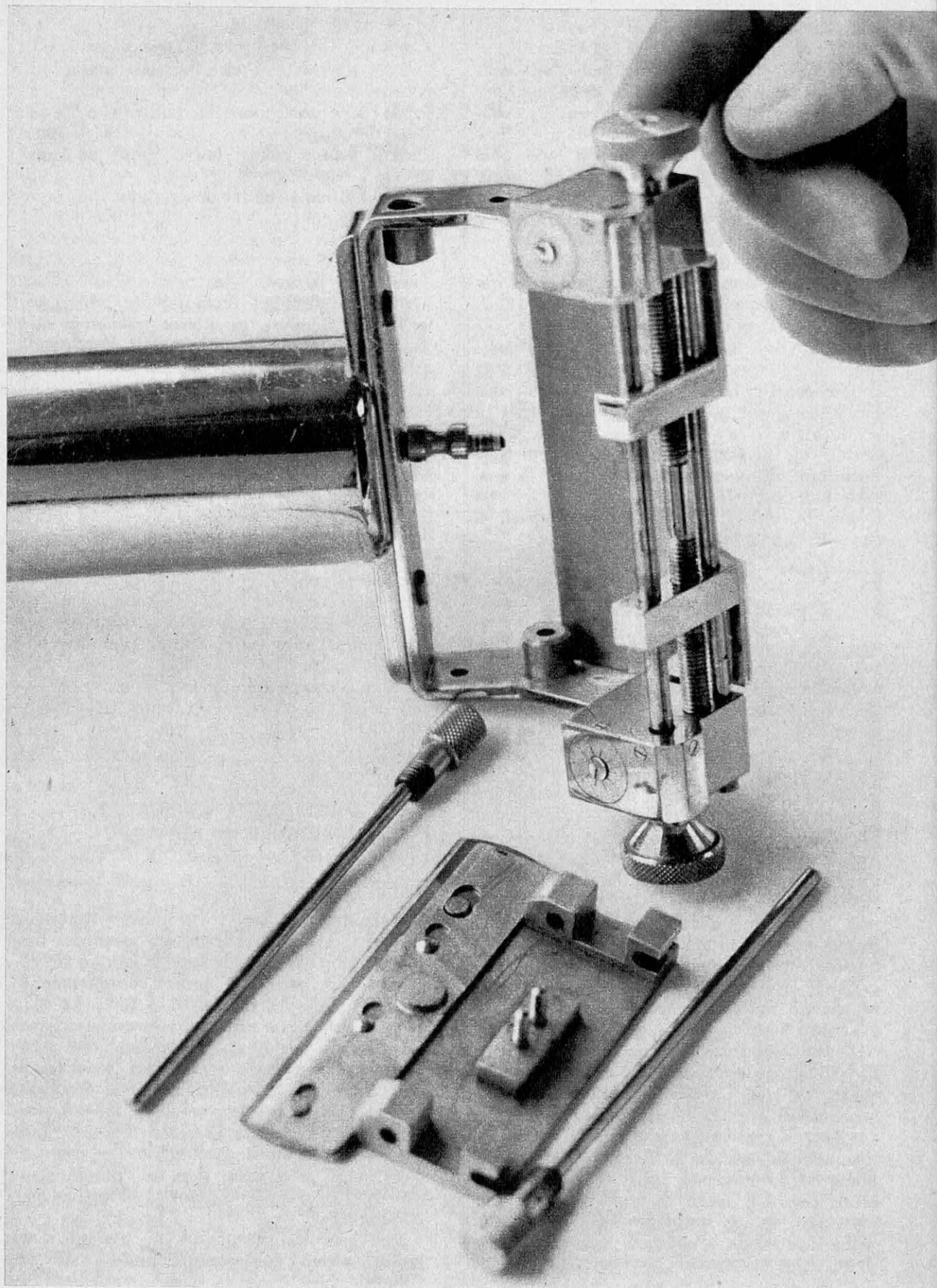
Définir une nouvelle frontière est bien. Ne la franchir qu'avec certitude est mieux. L'histoire de la greffe dermo-épidermique se confond avec celle des moyens de prélèvement. Directement inspiré du couteau à découper le jambon de Parme, le rasoir plat inaugure le nouveau territoire. L'obtention d'un fragment large et long reste difficile. Le maladroit, ou simplement le novice, guilloche les bords, s'enfonce dans la graisse, désert sans épiderme. La cicatrisation et surtout la cicatrice de la zone donneuse témoi-

gnent définitivement de ses erreurs de parcours. Mais, à l'époque, qui s'en inquiète ? Les jupes sont longues, la greffe sauve des vies et obtient des cicatrisations inespérées. Le rasoir se perfectionne en devenant un rabot : une garde mobile, réglable, empêche tout dérapage. Vers la fin de la dernière guerre, Lagrot réintroduit la greffe en France via l'Algérie et les chirurgiens alliés. Padgett avait mis au point un tambour qui, préalablement collé à la peau, faisait défiler devant la lame d'un rasoir, selon une épaisseur définie, le revêtement cutané solidement maintenu. Larges, d'un seul tenant, d'une forme parfaitement rectangulaire, sans guilochures latérales, les greffes pouvaient être prélevées partout et même sur l'abdomen, plus souvent dissimulé que les cuisses. Padgett garde des fidèles, malgré l'apparition et l'immense succès des dermatomes à moteur pneumatique, mais surtout électrique. Pour mieux tendre la peau, certains utilisent l'aspiration au devant de la lame, d'autres (J. Gosset) collent au préalable une feuille de plastique. Le prélèvement et la manipulation deviennent particulièrement aisés. La greffe de peau dermo-épidermique est opérationnelle et devient un procédé de chirurgie générale. Devant toute plaie un peu large, toute disgrâce trop visible, les patients la réclament. En fait, centenaire, elle reste encore un procédé imparfait. Plus qu'à un panégyrique inconditionnel, le lecteur s'intéressera à notre cahier de doléances.

L'HOMOGREFFE CUTANÉE : MIRACLE OU MIRAGE ?

Echanger des greffons cutanés entre deux animaux de même espèce est pratiquer une homogreffe. Cette chirurgie plastique de laboratoire a permis d'étudier le phénomène du rejet, familier désormais à tous. Le prix Nobel sanctionna très vite les magnifiques travaux de Medawar sur ce sujet. Le sommaire de ce numéro est fait des découvertes que cette petite manipulation a permises, des greffes d'organes qu'elle a aidé à promouvoir. Mais, dans l'arsenal thérapeutique qui permet la survie prolongée d'un rein ou d'un cœur, il n'existe rien qui puisse assurer une couverture cutanée définitive par homogreffe.

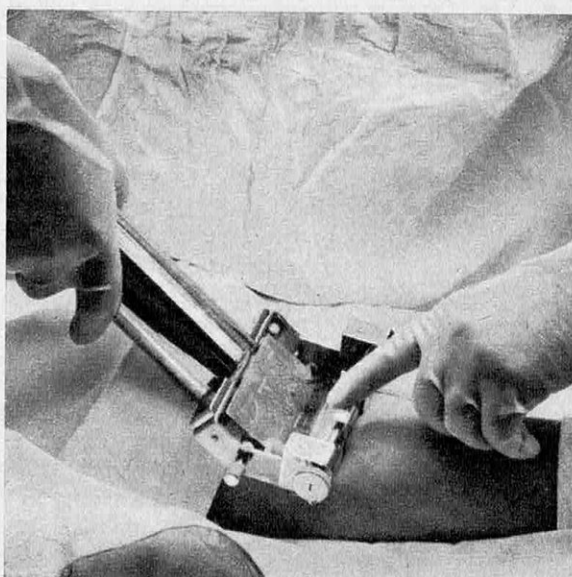
La mise en place sur un patient d'un greffon dermo-épidermique prélevé sur un volontaire est assurée, si de simples condi-



**En page de gauche,
le dermatome électrique dit du
professeur J. Gosset :
au premier plan, la lame, montée sur
la pièce mobile, et les deux tiges
sur lesquelles elle coulisse ;
en arrière, l'ensemble
constitué par le moteur (prolongé
par l'axe d'entraînement
de la pièce mobile)
et le bâti de fixation. Les deux boutons
moletés servent,
l'un à régler l'épaisseur de coupe,
l'autre sa largeur.**



**La photo de droite
montre l'utilisation du dermatome
à moteur électrique
lors du prélèvement d'une greffe
de peau mince
sur la cuisse d'un enfant.
Ci-dessus, la cicatrice laissée
un an après par un tel prélèvement :
les traces sont peu visibles,
bien que le « grain » de
la peau soit modifié.**



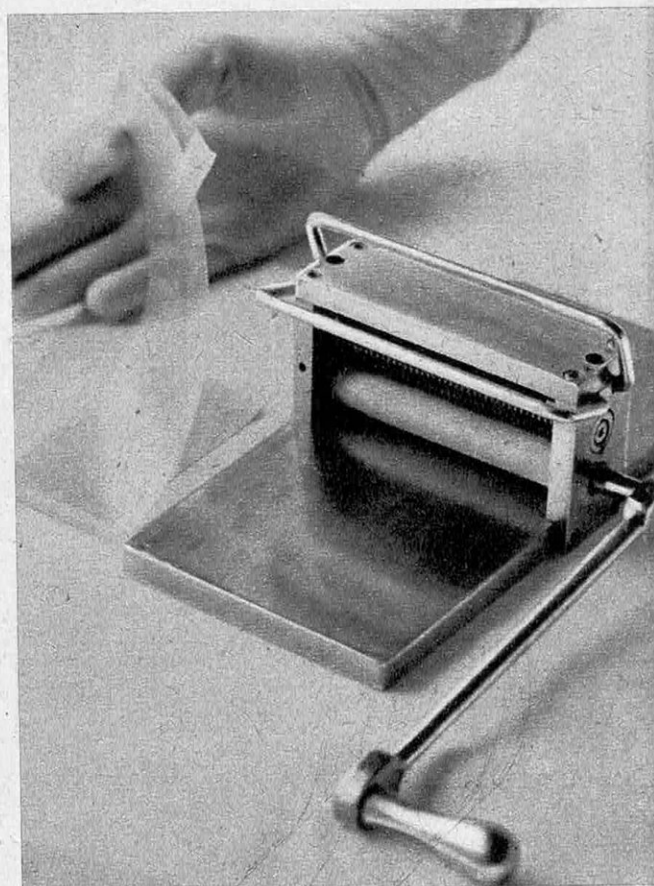
tions techniques sont respectées, d'une prise complète parfaitement visible : la couleur rose indique notamment que les connexions vasculaires ont été établies. Mais la fonte est inévitable, en des délais d'ailleurs variables, 21 jours en moyenne. Pour maintenir cette homogreffe en place, il faudrait recourir aux immunodépresseurs. Sans d'ailleurs de grandes chances de succès pour une petite homogreffe, ils mettraient celui qui a un besoin vital d'une homogreffe étendue (le grand brûlé) à la merci des microbes virulents qui l'assaillent de toutes parts. Ne diminuent-ils pas *toutes* les défenses naturelles ? Le brûlé

déjà affaibli ne peut supporter cette trahison. Maintenir le brûlé, non dans une atmosphère stérile, ce qui est impossible pour un être humain, mais dans une ambiance aseptique, c'est-à-dire dépourvue totalement de germes dangereux, est actuellement impossible. Pourrons-nous demain choisir dans la fratrie l'homogreffe idéale ? Disposerons-nous d'une drogue qui fasse tolérer la peau sans permettre le passage des germes dangereux ? Voilà les premières requêtes inscrites au cahier.

Telle quelle, l'homogreffe a cependant rendu et rend parfois encore de réels services aux brûlés. Couverture temporaire, elle a le mérite d'empêcher la surface bourgeonnante d'être la proie de l'infection diffusante et de l'exsudation déshydratante. Mais le problème de couverture ainsi retardé se pose les semaines suivantes avec acuité. Mowlem et Jackson ont sauvé la vie de nombreux brûlés en conseillant d'alterner des bandes d'homogreffe avec des bandes d'autogreffe. Cette zébrure permet aux autogreffes progressantes de prendre la place des homogreffes fondantes. Lorsque la largeur des bandes est bien calculée, P. Colson, Directeur du Centre de brûlés de l'Hôpital Saint-Luc de Lyon, a montré que la substitution du définitif au provisoire se fait avec une remarquable précision, presque sans hiatus.

Les premiers utilisateurs prélevaient les homogreffes sur les parents du brûlé. Les inconvénients de cette prise parentale (douleurs post-opératoires, petite mutilation, cicatrices indélébiles) étaient limités lorsqu'il s'agissait d'enfants brûlés. Mais de toutes façons, la fonte étant rapide, les besoins souvent immenses, les chances de succès fort incertaines, les chirurgiens se tournèrent très vite vers l'homogreffe de cadavre. Au moins autant que le phénomène de rejet, on connaît maintenant certains détails du mécanisme de la mort. Dans un premier temps s'arrête le cerveau, chef de file des organes de la vie de relation ; puis meurent les uns après les autres les différents viscères qui assurent la vie végétative. La peau survit assez longtemps pour qu'il ait été possible de la prélever à l'hôpital avant les modifications de la loi sur l'autopsie. Conservée au réfrigérateur, elle garde une certaine vitalité pendant trois semaines. Prise et stockée dans de bonnes conditions, l'homogreffe de cadavre « frais » rend les mêmes services temporaires que l'autre. S'apercevant que l'épiderme de l'homogreffe ne servait somme toute à rien, et que le derme par contre s'accrochait plus longtemps sur la surface réceptrice, les spécialistes essayèrent enfin la peau morte. Conservée par lyophilisation

**L'appareil de
Tanner-Vandeput (ci-dessous)
découpe le greffon,
placé entre une feuille de plastique
dur et une feuille transparente,
en un filet
(photo en page de droite)
capable de recouvrir des surfaces
plus grandes et
d'accélérer l'épidermisation.**



sous forme de cuir sec, puis, à la demande, convenablement réhydratée, cette peau quasi-totale n'est plus une greffe, mais une apposition de substance conjonctive morte. Dans ce matériau privilégié, les vaisseaux du receveur progressent quelque peu. Mais la revitalisation ne saurait aller loin. Bientôt la surface revient à son état exsudant et hémorragique antérieur. Peu importe si, comme nous le pensons à la suite des travaux de J. Chômé, il reste un peu de collagène à titre définitif.

Les aléas de l'homogreffe ont conduit les spécialistes à deux attitudes répondant

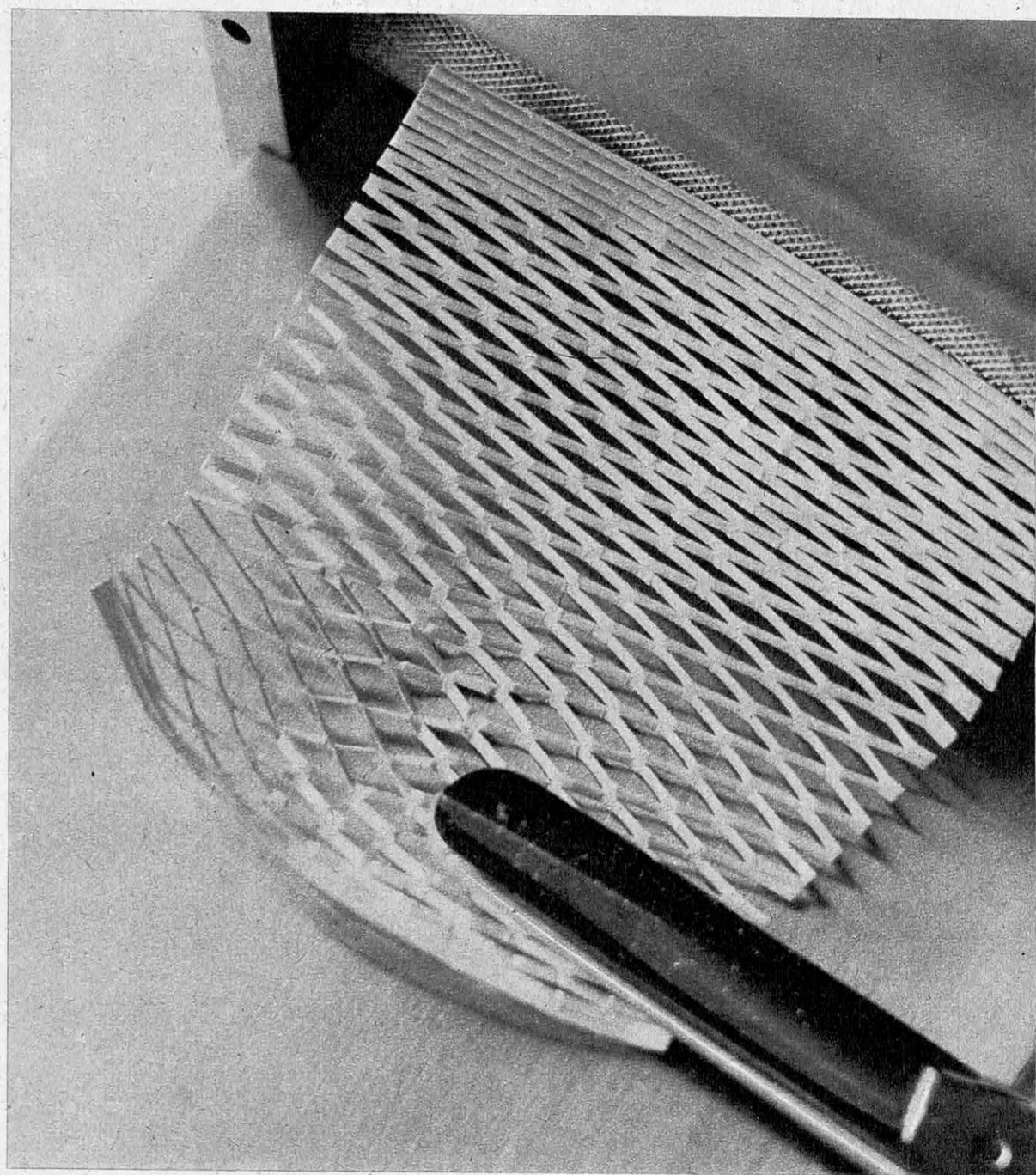
d'ailleurs à des conditions cliniques différentes. Les uns utilisent encore l'homogreffe, pour passer un cap difficile, sur de larges étendues brûlées. Les autres utilisent un pansement comprenant un mélange d'hydrocortisone et d'antibiotique, capable de bloquer le bourgeon charnu dans l'attente de l'épidermisation. Pansement-greffe, ce dispositif a retiré à l'homogreffe, véritable greffe-pansement, un grand nombre de ses usages du début.

Puisque le recours à la banque ne peut être qu'un expédient très provisoire, il faut que le grand brûlé assume l'auto-finance-

ment et que le chirurgien épargne et utilise au mieux le capital épidermique.

ÉPARGNE ET AUTO-FINANCEMENT DU CAPITAL CUTANÉ

L'ingéniosité des chirurgiens n'a pour limites que celles de la surface cutanée encore saine et le respect des zones d'appui soumises à une pression ischémiant. Cuir chevelu au préalable rasé, plante de pied, sont no-



tamment sollicités si besoin. Mais on conçoit l'intérêt de prélever des greffes assez minces pour que la cicatrisation des régions donneuses, entravée par la suppuration ambiante, ne vienne pas ouvrir un second front bien inutile. Les greffons prélevés, il faut ensuite les *morceler* pour obtenir le maximum possible de points d'épidermisation.

Bandes, pastilles, timbres-poste ont connu leur heure de gloire ou de nécessité. Le passage du greffon au mixeur n'a donné qu'une purée incapable d'assumer une récolte fructueuse après semailles. Un immense progrès a été apporté par Tanner et Vandeput lorsqu'ils mirent au point leur machine à transformer le greffon en filet. Que le greffon passe sous un tambour à multiples lames d'écartement soigneusement calculé en tous sens, ou qu'appliqué sur une planche où ces mêmes lames sont semblablement réparties, un coup de rouleau élastique le perfore, le résultat est le même. Le chirurgien dispose d'une dentelle qui recouvre une surface environ trois fois plus large que le greffon initial. Les espaces entre les mailles épidermisent au cours des semaines suivantes. Obtention rapide, manipulation aisée, couverture d'aspect convenable eu égard au tragique de la situation, la découverte de Tanner-Vandeput a rapidement bouleversé la gestion du capital cutané du grand brûlé. Peu de temps après, ces mêmes auteurs ont encore accru les possibilités de dispersion d'îlots dermo-épidermiques. Pour ce faire, ils collent (comme J. Gosset) le filet sur une feuille de plastique et le repassent dans la machine. Le découpage irrégulier de la dentelle cutanée répartit de façon chirurgicalement utilisable des fragments petits mais bien orientés qu'il suffit ensuite de confier au bon vouloir du terrain où ils sont placés. Aucun chercheur n'a pu cultiver artificiellement l'épiderme et le replacer sur le patient avec succès. Un jour, peut-être, aurons-nous de cette façon des revenus supplémentaires.

En engageant une partie du capital épidermique, chirurgien et patient espèrent parfois le *gain essentiel* : la vie, menacée chez le grand brûlé, toujours la fonction qu'handicapent les déformations cutanées de la cicatrisation mais aussi l'immobilité des membres blessés, presque aussi souvent sinon l'esthétique du moins une apparence convenable nécessaire pour une bonne réinsertion dans le monde du travail, le milieu familial, l'environnement des loisirs.

Petite ou grande, d'un seul tenant ou morcelée, la greffe doit prendre et prospérer. Dès la mise en place, de nombreux ennemis la guettent. Il faut lui assurer une immobilité complète par rapport à son nouvel

emplacement. Fixation par fils, bandes de plastique adhésif, pansements compressifs et parfois même simple exposition à l'air : tout dépend des conditions locales et du patient. Puisque la greffe attend du sous-sol une imbibition qui lui permet de survivre, puis des connexions vasculaires qui lui permettent de vivre et de grandir, l'emplacement doit être sain. Posséder assez de vaisseaux pour entretenir définitivement une bonne irrigation, ne pas déclencher d'hémorragie qui décolle le greffon et le tue rapidement, tels sont les impératifs pour des surfaces découvertes par un geste chirurgical : ablation d'une tumeur cutanée, excision d'une brûlure.

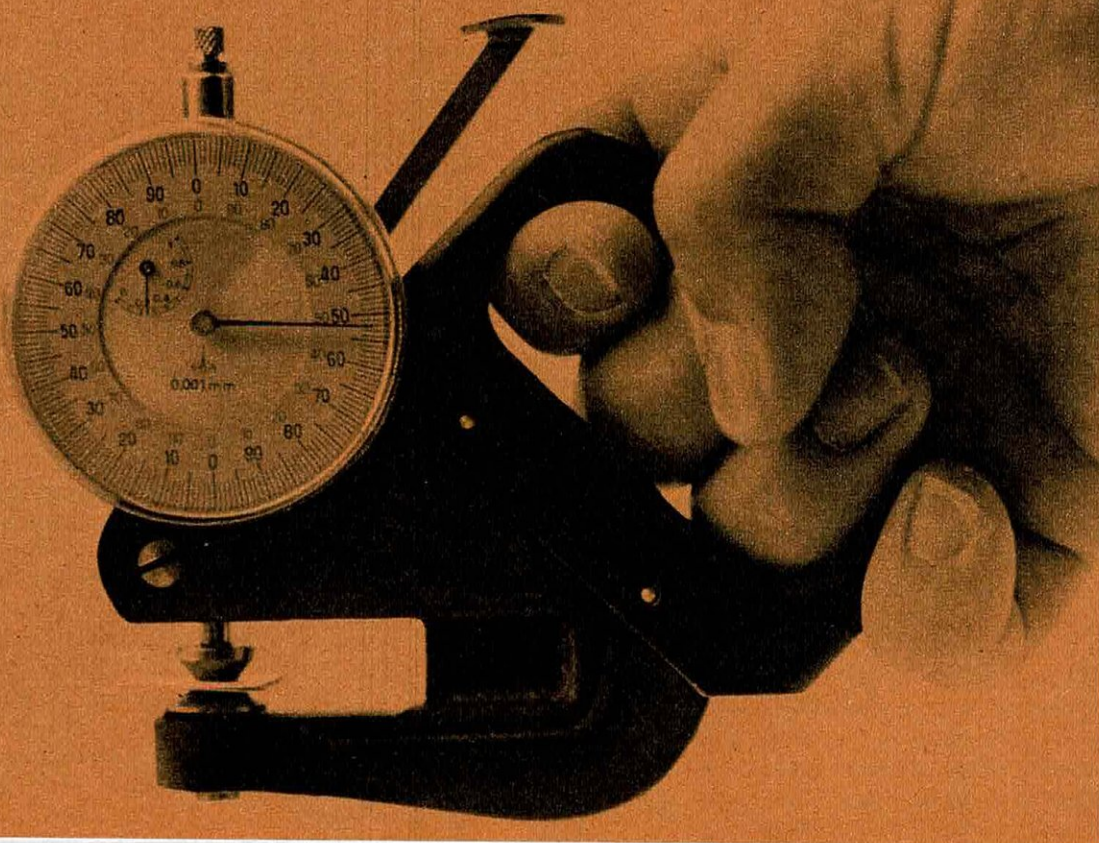
Si la chute de la peau s'est faite il y a déjà un certain temps, la surface est occupée par le bourgeon charnu. A sa surface vivent des microbes. Pour celui qui en a l'expérience, il est relativement aisé de distinguer le cas où ces germes n'entravent pas la cicatrisation du cas où ils représentent un danger aussi bien pour l'épiderme des bords de la plaie que pour celui qu'on se dispose à amener par greffe. Une bonne préparation est donc indispensable. Dès le début de leur apparition, les antibiotiques, extrêmement actifs, ont donné l'impression que l'arme absolue contre le germe virulent était enfin trouvée. Malheureusement, par de multiples moyens, les germes se sont adaptés. Pour préparer une surface bourgeonnante à recevoir la greffe dans d'excellentes conditions, il est maintenant nécessaire, surtout en milieu hospitalier où prospèrent ces nouveaux microbes, de ne pas gaspiller ses munitions. La stérilisation d'une surface bourgeonnante étant impossible, le chirurgien essaie d'abord d'empêcher l'arrivée sur la plaie des germes, puis il attend, pour utiliser les antibiotiques, soit d'y être obligé pour des raisons graves, septicémie par exemple, soit d'être à la veille d'une greffe, l'effet favorable obtenu sur la pullulation microbienne étant assez court.

Les mêmes soins qui assurent la prise sont nécessaires durant la pousse. L'usage d'un antibiotique local actif associé à un dérivé de la cortisone s'est révélé particulièrement intéressant. Asséchant le bourgeon entre les îlots greffés, il limite la pullulation des germes et met à la hauteur des cellules épidermiques le bourgeon charnu qui a toujours tendance à se surélever. Le maintien d'un bon état général, sous la dépendance duquel se trouve en fait l'état du terrain greffé, est obtenu par des transfusions de sang et une nutrition aussi équilibrée que possible.

L'obtention d'une bonne fonction est l'objectif lointain du traitement du grand brûlé,

Le chirurgien mesure l'épaisseur d'un greffon à l'aide d'un palpeur industriel. L'épaisseur figurée ici (0,250 mm) représente presque la limite inférieure d'une greffe mince (0,200 à 0,350 mm chez l'adulte). Certaines réparations cutanées exigent une précision particulière, facilitée par l'emploi d'optiques spéciales à faible grossissement.

mais l'objectif immédiat lorsque l'étendue des lésions ne menace pas la vie. Refermer le plus vite possible la brèche permet de faire reprendre au plus tôt les mouvements. Exciser la lésion cutanée pour escamoter le délai interminable d'évacuation par les tissus et les microbes de la nécrose et greffer immédiatement est une technique assez souvent employée pour des lésions localisées, notamment aux mains. La qualité du revêtement obtenu par une greffe dermo-épidermique est bonne surtout si on a utilisé un lambeau d'un seul tenant. Si les destructions ont été localisées à la peau, le retour d'une



bonne sensibilité et même, jusqu'à un certain point, de la sensibilité discriminative, celle qui nous permet de choisir la pièce adéquate au fond de notre poche, est possible. De même, la réfection d'une surface portante aussi particulière que la plante du pied peut être assurée si un matelas convenable a été conservé, par une simple greffe dermo-épidermique.

Cependant, greffer seulement la lésion n'est pas toujours suffisant. Toute cicatrice qui traverse perpendiculairement un pli de flexion, par exemple celui du coude ou encore celui du cou, est soumise à des tirailles-

ments. Sur le tissu conjonctif jeune de la cicatrice, les mouvements incessants ont le plus fâcheux effet : la formation d'une bride cicatricielle rétractive. Or la greffe posée et prise comporte de toutes façons une cicatrice aux frontières qui l'unissent à la peau saine. Ces cicatrices, comme toutes les autres, présentent les mêmes risques. Ainsi doit-on parfois effectuer une greffe plus grande que la lésion pour placer ses cicatrices à bonne distance de ce pli maudit. Paradoxe cruel pour celui qui veut épargner au maximum les dégâts qu'il fait. Il doit d'ailleurs, outre cet élargissement, utiliser une greffe d'un seul tenant et obtenir une prise complète, sinon les cicatrices des régions non recouvertes seraient soumises à la même fâcheuse rétraction.

SÉQUELLES DE LA GREFFE

Si, tant bien que mal, mais plutôt bien que mal, les techniques de greffe permettent d'obtenir une fonction souvent inespérée eu égard aux lésions, le résultat, vu sous l'angle de l'esthétique, laisse souvent à désirer tant notre connaissance des aléas de la cicatrice est incomplète et tant le patient, habitué aux « miracles » de la chirurgie, est devenu exigeant. Cette exigence est nécessaire. Elle oblige les chirurgiens à dépasser en permanence l'acquit traditionnel. Mais elle doit, contenue par une information objective, rester dans les limites du possible et du raisonnable.

Les séquelles de la greffe existent d'abord à l'endroit de la prise. Presque nulles si on a prélevé une greffe de peau totale et qu'on a pu refermer la plaie de prélèvement par suture, elles restent infimes si le prélèvement est passé en derme *riche*. La densité des inclusions épidermiques protégées contre une infection de voisinage est suffisante pour que le résultat soit pratiquement invisible un an après. Par contre, le passage en derme *pauvre*, associé à ce facteur mystérieux qui pousse certains, et notamment les enfants, à gonfler leurs cicatrices de boursouflures rouges et prurigineuses, risque de donner de fort désagréables cicatrices hypertrophiques. Les petits moyens (massages, pomades), mais surtout le temps ramèneront à un aspect moins disgracieux.

Peut-on exiger du chirurgien qu'il franchisse ce véritable Rubicon cutané seulement lorsque l'épaisseur de la greffe nécessaire l'exige ?

Pour l'instant, il ne peut s'agir que d'un

souhait. L'épaisseur de la peau varie avec l'âge, la localisation, l'individu. L'épaisseur de prélèvement varie avec le matériel employé, le tranchant de la lame et la force d'appui. Une variation d'un demi-dixième de millimètre suffit pour menacer le résultat. Aussi, toutes les fois qu'un greffon de grandeur moyenne mais épais est nécessaire, on le prend sur l'abdomen : là, au moins, la disgrâce est mieux tolérée et plus facilement accessible pour la chirurgie réparatrice à visée esthétique.

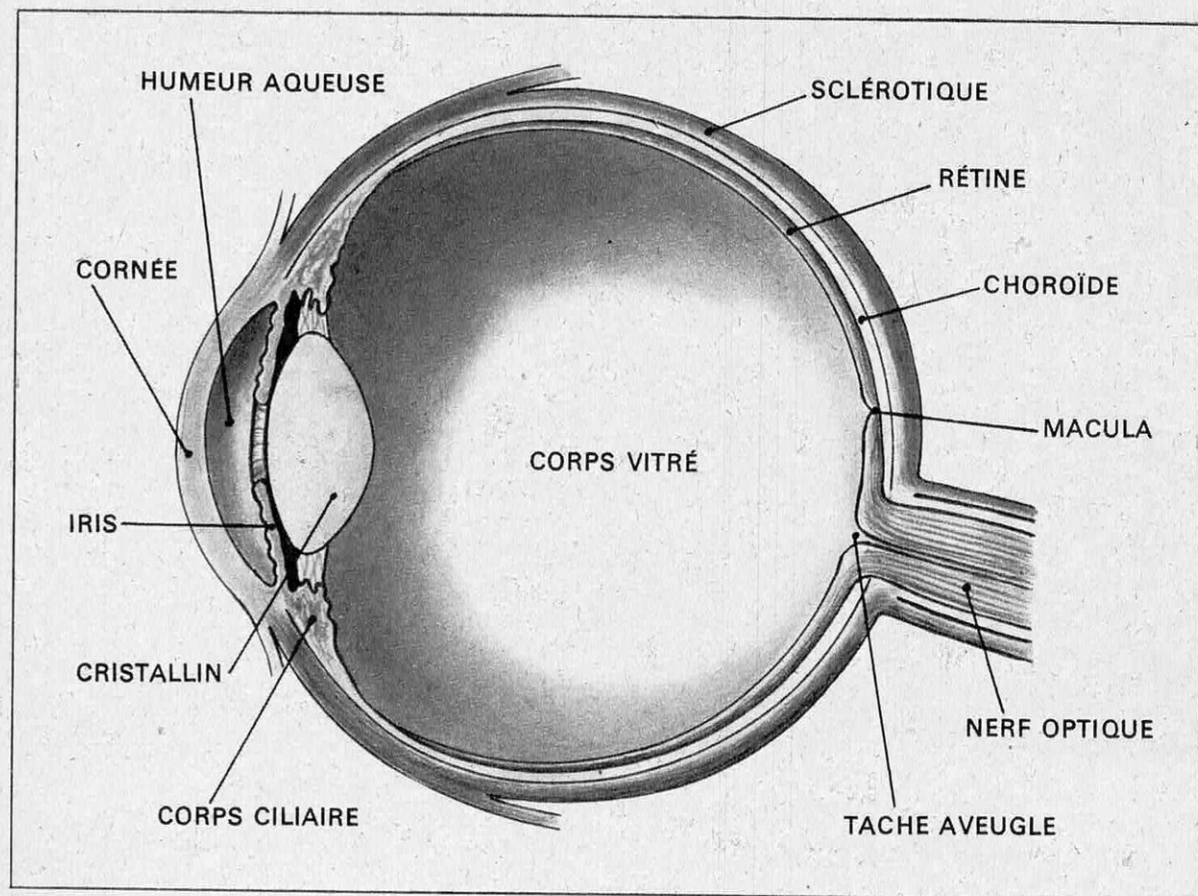
La coloration de la greffe nous cause aussi de nombreux soucis. Prendre chez le noir une greffe qui ne décolore pas la région donneuse mais colore la région ouverte, éviter à la face une pièce rapportée qui bronze trop ou pas assez, éviter de transplanter une pilosité abondante là où elle sera mal accueillie, savoir attendre le comblement par le bourgeon charnu d'un trou qu'une greffe immédiate désignerait pour toujours aux yeux de ses semblables : voilà une petite partie des problèmes qui hantent les journées des spécialistes du stoppage cutané.

Pour ne rien simplifier, les cicatrices qui unissent la greffe à la peau saine voisine peuvent, si le terrain s'y prête, et chez l'enfant et la jeune fille il s'y donne, devenir hypertrophiques dans les semaines qui suivent la prise parfaite d'une greffe. Dispensateur du capital cutané de son patient, le chirurgien ne peut sauver autant de vies qu'il désirerait, arrêté notamment par l'impossibilité d'une homogreffe définitive et la gravité de l'infection. En cas de lésions plus petites, il réussit très souvent par contre à redonner une fonction satisfaisante. Malgré des progrès très remarquables, il ne peut encore garantir une esthétique suffisante. Cela est si vrai que, bien souvent, le spécialiste choisi pour faire une greffe s'efforce au contraire de tout faire pour l'éviter lorsque la qualité esthétique du résultat est le principal souci.

Centenaire, la greffe de peau se porte bien. Deux grands mérites : elle sauve la vie des grands brûlés, elle aide à étudier le phénomène de rejet de façon commode. Utilisée avec discernement, elle permet de brillantes récupérations fonctionnelles. Présentée avec les réserves d'usage, elle assure souvent une apparence acceptable. Mais de nombreux travaux sont encore nécessaires pour que nous soyons satisfaits. Notre premier souci est l'obtention d'une homogreffe définitive, puis la maîtrise des cicatrices dont les aléas actuels témoignent de notre impossibilité à rétablir toujours l'harmonie dermo-épidermique.

Dr R. VILAIN

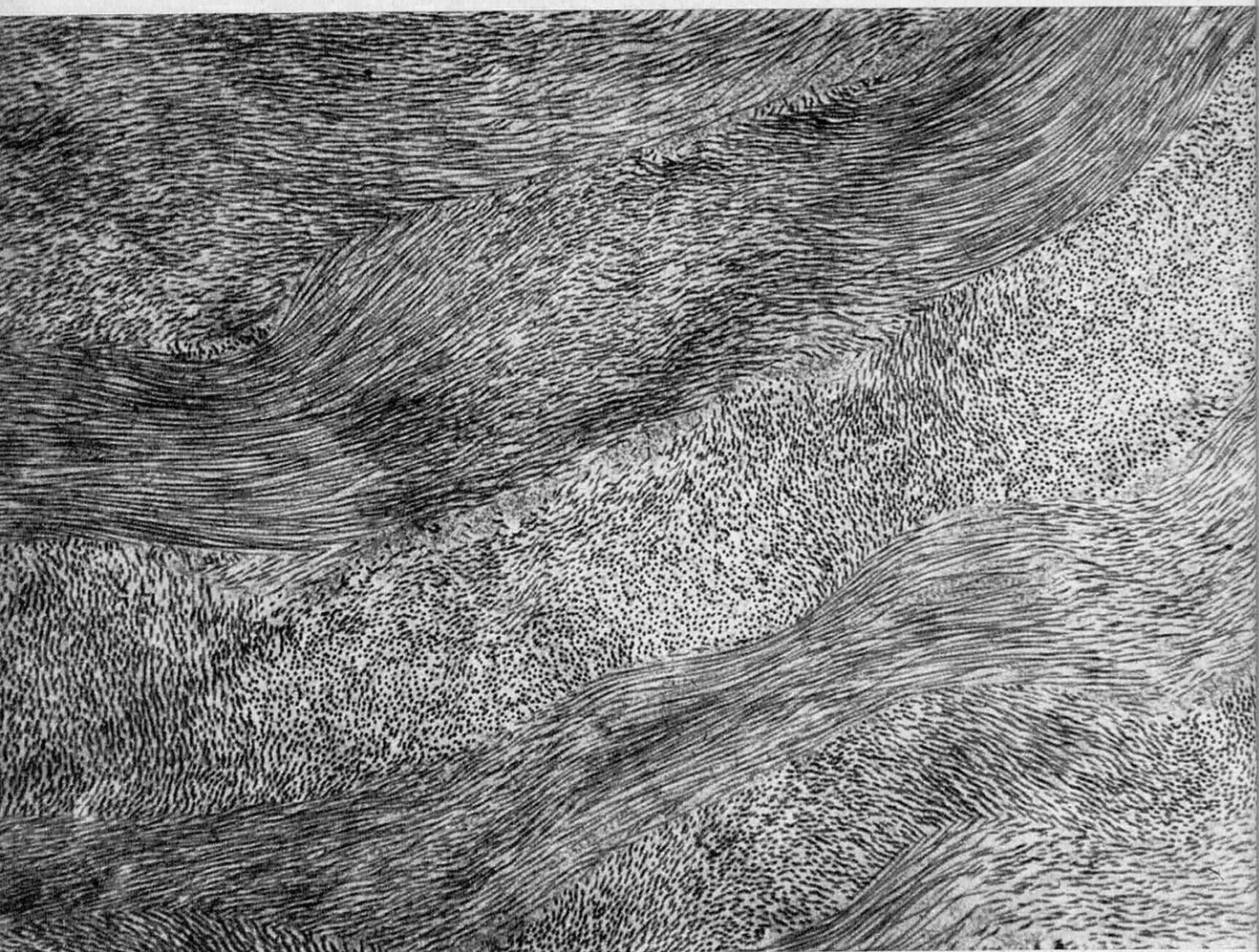
UN EXPLOIT AUJOURD'HUI COURANT : LA GREFFE DE LA CORNÉE



Les cécités d'origine cornéenne sont fréquentes. Quelques chiffres relevés dans les statistiques mondiales entre 1941 et 1965 permettent d'estimer que la proportion de cécités d'origine cornéenne est d'environ 20 % en Afrique, en Amérique du Sud et en Océanie, 30 % en Asie et d'environ 5 % dans les pays les plus développés. Les causes d'altérations de la cornée dans les pays sous-développés étant surtout liées au faible développement des notions d'hygiène (trachome, maladies infectieuses de l'enfance, etc.), on imagine aisément que les pourcentages énoncés ci-dessus s'appliquaient il y a un siècle à l'ensemble du monde européen. C'est certainement la fréquence des cécités d'origine cornéenne qui a suscité très tôt en Europe le besoin de réaliser

des greffes de la cornée. En effet, les premières vraies tentatives remontent au XVIII^e siècle, et l'intérêt de ce que l'on en attendait fut suffisant pour retenir l'attention de nombreux ophtalmologistes et stimuler leur audace pendant tout le XIX^e siècle. Il faut préciser, en effet, ce que l'on entend par cécité d'origine cornéenne pour comprendre les efforts de ces ophtalmologistes.

La cornée est, dans l'œil, le hublot transparent inséré comme un verre de montre dans la sclérotique qui représente la carapace de l'œil. Cet ensemble à peu près sphérique contient divers éléments qui vont permettre la fonction visuelle. La sclérotique est tapissée sur toute sa surface par la choroïde, qui est une membrane vasculaire. Celle-ci se prolonge en avant par le corps ciliaire qui



*Aspect au microscope électronique du stroma
cornéen : les fibrilles de collagène sont vues dans leur longueur
ou coupées transversalement.*

sécrète l'humeur aqueuse, et par l'iris qui forme un diaphragme percé de l'orifice pupillaire. Devant l'iris se trouve la chambre antérieure où circule l'humeur aqueuse. La choroïde est tapissée elle-même par la membrane sensorielle, la rétine, avec sa zone élective de vision, la *macula* (« l'œil de l'œil » comme on a pu l'appeler tant sa vision précise est admirable). La tache aveugle n'est autre que le groupement des fibres optiques issues de l'ensemble de la rétine, qui vont constituer le nerf optique ; ce dernier conduit la sensation lumineuse au cerveau. Tout l'espace situé à l'intérieur de la sphère est occupé par le corps vitré qui remplit ainsi cette chambre noire ; devant lui, le cristallin, grâce à son pouvoir accommodatif, focalise sur la macula les rayons lumineux qui ont traversé le diaphragme irien. Cet appareil optique peut être rendu inutile

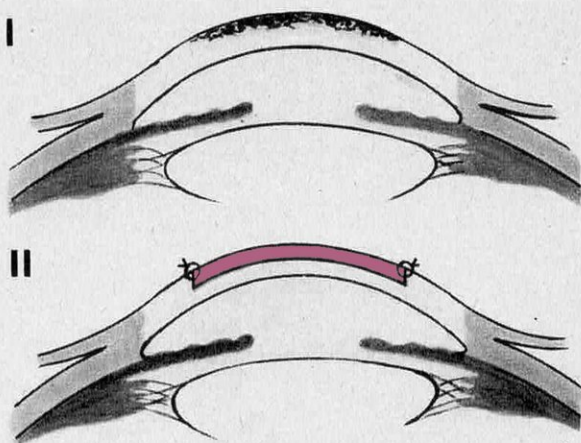
du fait de la seule opacification de la cornée. Et qu'est-ce que cette cornée ? C'est une membrane convexe vers l'avant, une calotte sphérique de 11 mm de diamètre, de 0,56 mm d'épaisseur en moyenne, d'un rayon de courbure de 7 mm environ, dont les éléments constitutifs sont de nature conjonctive, mais d'un arrangement et d'une qualité tels que ce tissu est *transparent*. Cette transparence est liée essentiellement au *stroma*, c'est-à-dire la trame conjonctive qui représente la partie essentielle de la cornée. Elle est formée de faisceaux de tissu conjonctif constitué de fibrilles de collagène enrobées d'une substance fondamentale riche en mucopolysaccharides. L'originalité de ce tissu est sa régularité tant macroscopique qu'ultrastructurale (telle qu'elle apparaît au microscope électronique). Les fibrilles de collagène sont de diamètre uniforme et parallèles

les unes aux autres à l'intérieur d'un même faisceau. L'équidistance de ces fibrilles est maintenue par l'imbibition aqueuse de la substance fondamentale, et c'est l'une des bases d'une théorie de la transparence (1). Il en résulte que toute déformation de ce système délicat entraîne l'opacité. Or, tous les phénomènes pathologiques, traumatismes, brûlures, infections, conduisent à la formation d'une cicatrice qui apparente ce conjonctif si particulier à tous les autres tissus conjonctifs caractérisés par un désordre naturel des faisceaux et une vascularisation importante.

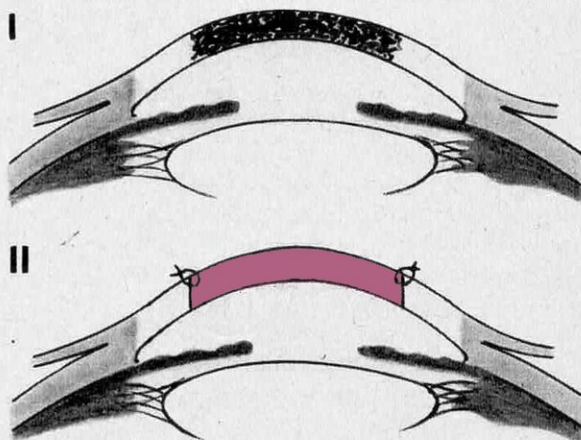
En effet, la cornée est normalement avasculaire ; elle assure ses métabolismes par la diffusion de substances à partir de son bord périphérique et aussi par l'intermédiaire d'une membrane particulière, l'endothélium. Cette couche monocellulaire s'étale à la face postérieure de la cornée ; elle comprend environ 500 000 cellules qui, par leur cohésion et leur propre métabolisme, assurent la protection du stroma cornéen vis-à-vis de l'humeur aqueuse qui baigne la face postérieure de la cornée. Cet endothélium constitue non seulement une barrière à la libre pénétration de l'humeur aqueuse dans le stroma cornéen, mais encore déshydrate la cornée par un pompage actif. L'eau, en effet, doit être expulsée de la cornée, et c'est ce phénomène de pompage actif par les cellules endothéliales qui assure l'hydratation adéquate de la substance fondamentale, l'équidistance des fibrilles de collagène parallèles, et donc la transparence. Toute altération de cet endothélium conduit inévitablement à l'hydratation passive de la cornée et à l'opalescence. Toutes ces règles physiologiques devront naturellement être respectées au cours des greffes de la cornée. Il ne suffit pas d'assurer par une greffe un rôle plastique purement reconstitutif, mais aussi un rôle optique en rétablissant la transparence.

Il est plus aisé de comprendre à présent pourquoi cette mince membrane devenue opaque a suscité très tôt (1771, Peltier de Quengsy) et si longtemps tant d'efforts vains. En effet, remplacer ce hublot devenu opaque par un hublot transparent, et rendre ainsi la vision, paraît un geste simple. Le XIX^e siècle fut celui des espoirs et des déceptions. Tout s'explique par le fait que l'on avait trouvé dans la cornée l'un des

(1) Cette théorie assimile cette structure fibrillaire régulière à une grille de diffraction. Le diamètre et l'écartement des fibrilles étant très inférieur aux longueurs d'onde de la lumière, les ondes diffusées par les fibrilles individuelles interfèrent destructivement dans toutes les directions, excepté dans celle du faisceau incident. La lumière diffusée ne pouvant se propager que dans cette direction, toute la lumière est transmise dans la direction incidente (Maurice).



Lorsque l'opacité n'intéresse que les plans superficiels de la cornée (I), la pose d'un greffon lamellaire (II) permet souvent de redonner une vision normale.



Quand l'opacité intéresse toute l'épaisseur de la cornée (I), on doit recourir à une greffe transfixiante, ou perforante (II).



*Dans une membrane de cellophane
un greffon cornéen conservé par dessiccation sur gel
de silice microporeux.*

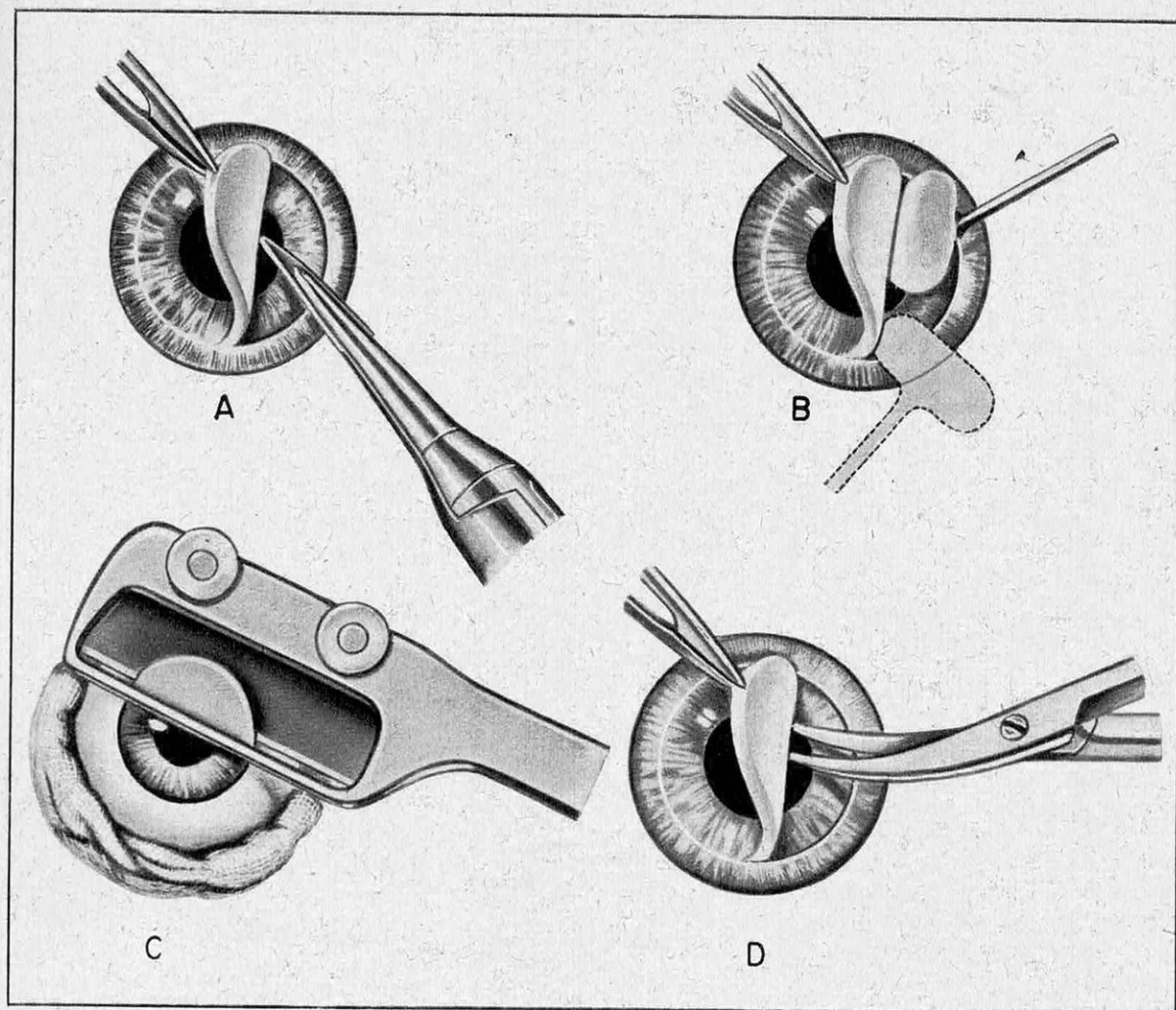
exemples de tissu conjonctif greffable et, sans le savoir, l'un des sites privilégiés à la greffe, mais on multipliait les obstacles en réalisant des greffes sans asepsie, avec des instruments grossiers, sans anesthésie, avec le matériel le plus antigénique possible ; il s'agissait en effet d'hétérogreffes (porc, mouton, etc.).

GREFFE LAMELLAIRE ET GREFFE PERFORANTE

C'est au début du XX^e siècle que Morax, Kraupa, Elsching, chirurgiens bénéficiant de l'ère pasteurienne, développent les techniques de *l'homogreffe de la cornée*, qui devait assurer désormais l'un des plus brillants succès de la chirurgie moderne et est depuis 30 ans devenue pratique courante. L'homogreffe de la cornée fait même figure désor-

mais, au temps des greffes d'organes, de technique acquise et parfaitement classique. Elle a cependant ses problèmes.

Ils peuvent être, dans certains cas, biologiquement assez simples. Par sa composante essentielle, nous l'avons vu, la cornée est de nature conjonctive ; son conjonctif, modelé, serré, avasculaire, est parfaitement greffable. L'apport d'un greffon cornéen a au minimum une valeur architecturale ; il se prête, comme les greffes de cartilage, d'os, à la réhabilitation progressive, et au remplacement de sa trame qui a servi de modèle. Cette greffe peut donc entrer dans le cadre des greffes de tissu conjonctif, encore que le greffon doive demeurer transparent. Cette théorie purement substitutive peut conduire à ne greffer que la trame conjonctive du greffon tué, sans cellules vivantes, comme c'est le cas avec les techniques de lyophil-



*Quelques-unes des techniques de
prélèvement utilisées lors d'une greffe lamellaire
(d'après Castroviejo).*

sation ou de silico-dessiccation ⁽¹⁾. C'est ce qui est réalisé lorsque l'on fait une greffe *lamellaire*, donc partielle, avec un greffon conservé. On a pu même, en poussant cette théorie à l'extrême, réaliser des hétérogreffes de cornée de veau ou de chien avec un certain succès.

A l'opposé, la greffe de cornée peut présenter toute la complexité d'une greffe d'autre nature. Lorsqu'elle est *perforante*, elle est destinée à remplacer toute l'épaisseur de la cornée opaque. Elle doit alors mettre en place un organe qui assure en totalité ses métabolismes et sa transparence, donc implanter un greffon avec un endothélium actif qui retrouvera ses possibilités de déshydratation du stroma, et assurera l'entretien de la trans-

parence. Ceci n'est possible qu'avec des greffons frais ou conservés de telle manière que la vie cellulaire du greffon et essentiellement de l'endothélium, demeure au moins partiellement et temporairement assurée. La greffe transfixiante (ou perforante) n'est valable qu'à ce prix. C'est donc d'une vraie transplantation d'organe qu'il s'agit, et l'on pourrait s'étonner des succès qu'elle a connus depuis fort longtemps et qui en quelque sorte la banalisent ; ceux-ci sont liés au fait que la cornée et l'humeur aqueuse sont des sites privilégiés à la greffe, où les réactions immunitaires ont généralement moins d'acuité qu'ailleurs. Le greffon cornéen n'est en lui-même pas très antigénique (cellules en relativement petit nombre) et la cornée receveuse est un milieu où la diffusion est lente, d'autant plus que la vascularisation (pathologique) y est moindre.

(1) La silico-dessiccation consiste à dessécher lentement les cornées au contact d'un gel de silice microporeux (méthode de Payrau, Pouliquen 1961).

Le matériel greffé pourra donc appartenir à deux catégories :

- D'une part le matériel frais qui permet toutes les greffes lamellaires ou transfixiantes. Il est obtenu par prélèvement des globes oculaires sur le cadavre moins de 6 heures après le décès, grâce à la législation soutenue par le Dr Lafay en 1947. Les globes sont alors conservés en atmosphère humide à $+4^{\circ}$ pour un temps relativement bref (48 heures au maximum pour les greffons transfixiants, 3 jours pour les greffons lamellaires). En cas de greffe perforante, il faut en effet que l'endothélium demeure actif, or sa dégradation est très rapide. Des méthodes actuelles s'attachent à étudier ses possibilités de survie et le délai de 48 heures nous paraît un maximum au delà duquel il semble incapable de jouer son rôle. La greffe lamellaire peut se satisfaire d'un tissu conservé un peu plus longtemps. Ce délai d'utilisation très bref explique les nombreuses recherches qui ont été faites pour conserver les cornées. Elles n'ont conduit qu'à des solutions partielles.

- D'autre part, le matériel conservé par lyophilisation ou silico-dessiccation. Cette méthode, que nous avons adoptée en France avec Payrau (1961), peut permettre de conserver des greffons cornéens par une technique très simple de dessiccation douce. Ces greffons se prêtent très bien à la technique des greffes superficielles lamellaires, et on a pu même conserver ainsi des greffons d'origine animale, dépourvus de toute vie cellulaire et aptes à ce même mode de greffe. Cependant, les greffes transfixiantes demeurent pratiquement interdites avec les greffons conservés. Jusqu'à présent, en effet, l'endothélium cornéen est totalement détruit par les techniques habituelles et donc incapable d'assurer le maintien de la déshydratation du greffon. Toutes les recherches actuelles tendent à mettre au point une méthode de conservation de la barrière endothéliale (froid profond, azote liquide), mais elles sont encore du domaine de la recherche.

Greffons frais et greffons conservés permettent donc de réaliser tous les types de greffes de cornée désirés. Le besoin d'organes a suscité la création de Banques des Yeux. En France, son siège social à la Fondation Rothschild (Pr Payrau) est chargé de collecter les dons d'organes ⁽¹⁾. Un Centre de Recherches sur les maladies de la cornée (Hôtel-Dieu, Fondation Rothschild) ⁽²⁾ consacre une partie de ses activités à la mise au point de méthodes efficaces de conservation pour as-

surer dans l'avenir une distribution régulière des cornées, en fonction des besoins.

LES TECHNIQUES OPÉRATOIRES

La greffe lamellaire est destinée à la cure des opacités superficielles de la cornée. Seules les couches antérieures de la cornée sont malades. Les plans profonds y compris l'endothélium sont normaux. On réalise alors une excision des tissus opaques, à l'aide d'un trépan de diamètre variable (5 à 8 mm) qui marque un sillon sur la moitié ou les 2/3 antérieurs du stroma cornéen, et d'un scarificateur qui permet d'ôter ainsi un cylindre très plat de tissu malade. De ce fait, l'œil ne se trouve point ouvert.

On taille sur un globe normal un greffon transparent de même taille, par le même procédé, et on le met en place par l'intermédiaire de soies vierges ou de fils de perlon, montés sur des aiguilles très fines, en réalisant soit des points séparés, soit un surjet. Très rapidement, en général, la greffe se trouve incorporée et les fils sont ôtés du 15^e au 20^e jour.

Destinée à remplacer une opacité qui intéresse la totalité de l'épaisseur cornéenne, la greffe perforante ouvre le globe oculaire. La trépanation, délicate, est réalisée avec un trépan de diamètre variable, 5 à 8 mm, en veillant à ne pas traumatiser l'iris et le cristallin sous-jacent. Une rondelle de cornée transparente prélevée sur un globe frais remplace ainsi la cornée opaque. Elle est suturée également par des soies vierges ou des fils de perlon (fils bord à bord ou surjet); la chambre antérieure est reconstituée avec de l'humeur aqueuse ou de l'air. Les fils sont ôtés vers la quatrième semaine.

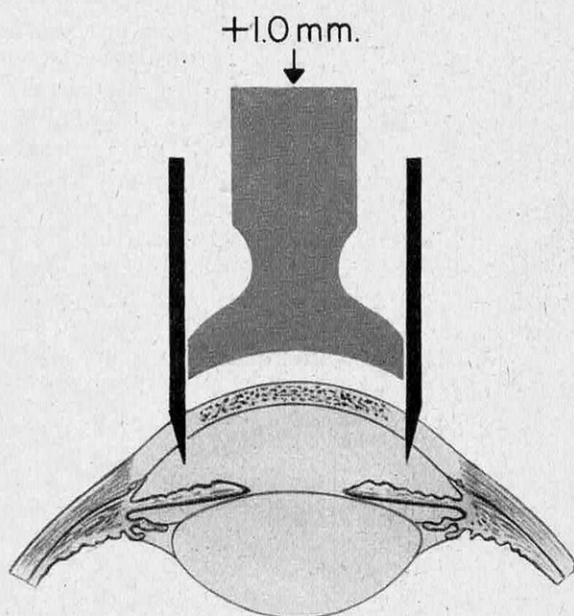
Greffe lamellaire ou greffe transfixiante appartiennent à une chirurgie très délicate qui réclame un soin extrême. Elle exige presque toujours l'anesthésie générale. A l'habitude indispensable de cette chirurgie s'ajoute la nécessité de se plier aux méthodes de *microchirurgie sous loupe binoculaire*. L'ophtalmologiste réalise en effet la majeure partie de la greffe sous contrôle d'un système optique extrêmement perfectionné qu'il manipule au pied, de façon à choisir à partir d'un objectif zoom le grossissement le meilleur et à réaliser la mise au point. Ses mains libres ont appris à travailler avec des micro-instruments dans des grossissements inhabituels à la chirurgie classique.

(1) Siège social : 56, avenue Mathurin-Moreau, Paris (19^e), tél. 205-93-67, C.C.P. Paris 7448-82.

(2) Centre pour la Recherche Ophtalmologique - Fondation pour la Recherche Médicale Française, 60, boulevard de Latour-Maubourg, C.C.P. Paris 18-824-91. Versements destinés à subventionner le Laboratoire d'ophtalmologie de l'Hôtel-Dieu (professeur Guy Offret).



*Ci-contre,
un trépan utilisé pour
le prélèvement des tissus malades ou
des greffons ; ci-dessous,
un exemple
de trépanation perforante
de la cornée.*



Biomicroscopie chirurgicale et micromanipulation permettent sur le plan technique une réalisation contrôlée de chaque acte. La mise en place du greffon, sa fixation par sutures, permettent de réduire au maximum les décalages entre le greffon et l'hôte qui conduisent habituellement, ou à un défaut de cicatrisation, ou à une fistule (fuite de l'humour aqueux au travers de la cicatrice). Ainsi les incidents mécaniques trouvent-ils leur fréquence réduite.

ÉVOLUTION DES GREFFES DE CORNÉE

L'acte chirurgical terminé, la greffe de la cornée pose alors son problème sans doute le plus important, celui de son évolution. Les problèmes évolutifs sont, en règle générale, simples pour le greffon lamellaire. Son faible volume, sa pauvreté en cellules, son

antigénicité faible, son isolement dans la cornée receveuse, sont autant d'éléments qui expliquent la rareté des phénomènes immunitaires. Son opacification, son rejet sont rares. On doit signaler cependant des phénomènes de « second set » — on entend par là l'accroissement de la réponse immunitaire au cours de la répétition de la greffe. On est, en effet, parfois conduit à réaliser plusieurs greffes lamellaires successives. On peut observer dans ce cas une opacification des greffons, rapide, dans des délais de plus en plus brefs. Ces faits sont beaucoup plus rarement rencontrés dans la greffe lamellaire que dans la greffe transfixiante. Généralement seule importe vraiment la cicatrisation de l'anneau limitant, zone de jonction entre l'hôte et le receveur, et sa régularité. Simple dans sa réalisation, dans son évolution, la greffe lamellaire est souvent opti-

quement d'assez mauvaise qualité, les anomalies de sa surface conduisant à un astigmatisme irrégulier. Le port d'une lentille de cornée peut améliorer cet inconvénient. Sur le plan thérapeutique, elle est par contre souvent très utile. On prépare souvent une cornée à la greffe transfixiante par une greffe lamellaire qui atténue l'étendue de la cicatrice et l'importance de la vascularisation initiale. On guérit certaines inflammations cornéennes torpides par une greffe lamellaire.

La greffe transfixiante, au contraire, pose des problèmes biologiques difficiles qui réclament une surveillance constante. Fort heureusement, dans la moitié des cas, l'évolution en est fort simple : l'anneau limitant est le siège d'une cicatrisation rapide et bien ordonnée, l'endothélium du greffon assure une excellente transparence, et l'évolution conduit en quelques semaines à une situation spectaculaire dont il est peu d'équivalents en pratique médicale. Le malade malvoyant ou aveugle se conduit grâce à une greffe parfaitement incorporée, pratiquement invisible, et bientôt il pourra lire.

Ce miracle de la chirurgie oculaire est aussi le triomphe de l'homogreffe. Il y a véritablement survie des éléments cellulaires du donneur au sein des tissus du receveur. On a pu dire, en particulier par le marquage radioactif, que l'endothélium cornéen du donneur survivait sans doute de nombreux mois. Il y a donc véritable greffe avant que ne se substituent probablement au donneur les éléments propres au receveur.

Mais l'évolution peut ne pas être aussi simple. Il peut arriver, après quelques jours d'une bonne transparence, que le greffon se trouble quelque peu pour devenir subitement opaque. Il s'agit le plus souvent d'une défaillance brutale de l'endothélium du greffon. Ceci s'explique lorsque l'on greffe des cornées conservées trop longtemps ou provenant d'un donneur trop âgé. Ce phénomène d'œdème précoce du greffon est analogue à celui que l'on remarque sur les greffons transfixiants conservés, utilisés parfois en urgence, faute de greffons frais, et qui sont dépourvus d'endothélium.

Il peut aussi se développer une réaction immunitaire. Après deux ou trois semaines, ou parfois beaucoup plus tardivement, la diffusion des antigènes du greffon suscite une réponse immunitaire. Son premier stade est souvent l'apparition, à la face postérieure du greffon et exclusivement sur lui, donc au contact de l'endothélium du donneur, de fins précipités blanchâtres peu nombreux. Ils ont une signification essentielle. Ils traduisent une réaction immunitaire initiale, alors

que le greffon est toujours transparent. Cette réaction est toujours réversible sous l'influence des corticoïdes locaux ou généraux, mais elle doit déclencher un processus de surveillance de plusieurs mois. En effet, si cette poussée peut être sans lendemain, elle peut aussi annoncer la « maladie du greffon », nom donné par Paufigue, Sourdil-le et Offret à l'ensemble des altérations qui conduisent un greffon transparent à son opacification, donc à l'échec. De nouveaux précipités se formeront, puis, un jour, l'endothélium du greffon sera altéré. Un œdème d'abord discret infiltrera passivement la trame conjonctive de la greffe, puis il augmentera, épaissira le greffon. Les thérapeutiques seront souvent vaines. Une vascularisation importante envahira la greffe ; l'opacification sera le terme d'une longue évolution. Cette maladie du greffon est d'autant plus fréquente que le lit cornéen qui reçoit la greffe est altéré, vascularisé, et que l'on aura procédé à des greffes successives qui majoraient par effet de « second set » la réponse immunitaire.

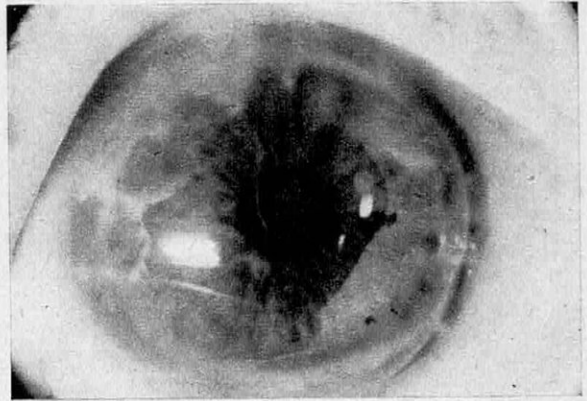
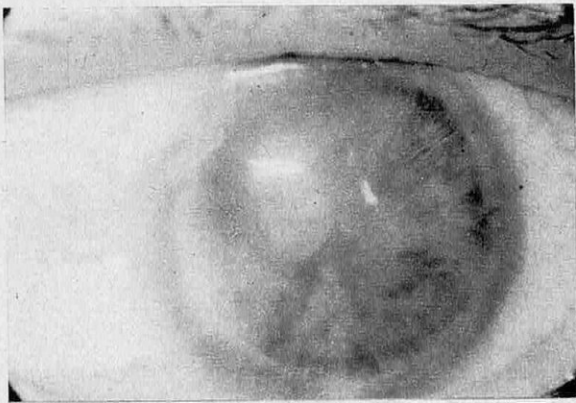
Contre le développement des processus immunitaires, on utilise essentiellement la cortisone, locale ou générale. Les immunodépresseurs (type purinéthol, Imuran), efficaces à doses toxiques chez l'animal, se révèlent peu actifs à faible dose chez l'homme. Quant au sérum antilymphocytaire, la question de son usage est actuellement soulevée devant la gravité de certains cas de cécité bilatérale.

LES RÉSULTATS

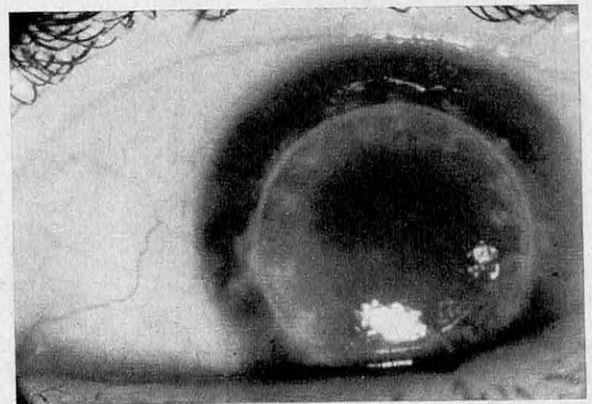
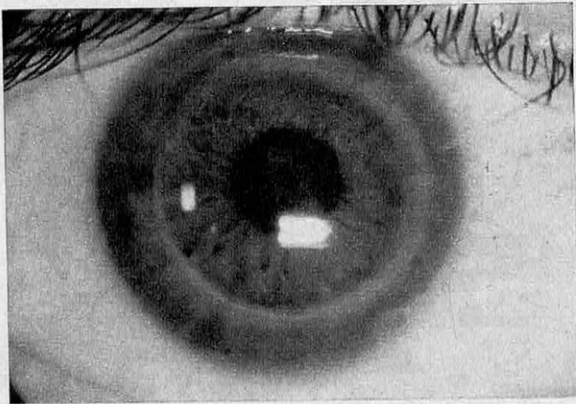
Les résultats de la greffe de cornée sont difficiles à schématiser. Le seul critère de succès est en effet l'amélioration visuelle ;

*La chirurgie cornéenne
est réalisée à l'aide d'un microscope
binoculaire permettant
des grandissements variables du
champ opératoire ;
grandissement et mise au point sont réglés
au pied par le chirurgien.*





A gauche, laie cornéenne avant intervention ; à droite, transparence obtenue par une greffe lamellaire ; l'acuité visuelle est améliorée.



A gauche, aspect d'une greffe transfixiante transparente ; à droite, « maladie du greffon » : œdème avec opacification progressive du greffon.

or celle-ci est essentiellement variable. L'aveugle complet se trouvera amélioré par un greffon imparfait qui lui apportera 1/10 ; tel autre malade bénéficiera d'une acuité quasi normale.

Pour les greffes lamellaires, le résultat optique est fonction de l'astigmatisme résiduel.

Pour les greffes transfixiantes, schématiquement 50 % des malades sont très améliorés ; 30 % modérément améliorés ; 20 % non améliorés.

Un certain nombre de cécités cornéennes se révèlent en effet rebelles aux greffes successives. Il en est ainsi des grandes brûlures chimiques, par exemple, ou des réactions immunitaires invétérées. La greffe laisse alors la place à des techniques plus spéciales qui sortent du domaine de la transplantation ; elles consistent essentiellement à incorporer dans le tissu cornéen cicatriciel opaque un implant acrylique transparent.

Ce dernier peut assurer une bonne acuité visuelle ; cependant, très fréquemment, il est rejeté après quelques mois et son effet demeure transitoire. Il n'en constitue pas moins une ressource appréciable lorsque tout espoir est abandonné de redonner par une greffe une vision utile à un aveugle.

Greffe désormais classique, la transplantation de la cornée n'en possède pas moins ses problèmes originaux. Ceux-ci sont très exploités en biologie. La première raison en est le caractère « privilégié » de ce site où les phénomènes de rejet peuvent être étudiés comme au ralenti. La facilité de l'examen clinique permet une étude aisée de la réaction à la greffe, les données histologiques et ultrastructurales dans ce tissu conjonctif non vascularisé et de structure régulière y sont particulièrement précises. C'est pourquoi l'expérimentation animale s'est emparée avec avantage de ce milieu.

Pr. agrégé Y. POULIQUEN

LES DÉFENSES IMMUNITAIRES ET LE SÉRUM ANTILYMPHOCYTES

Après avoir vaincu les grandes épidémies historiques et les maladies infectieuses en général qui mettaient en péril des populations entières, étant sur le point de dominer les maladies néoplasiques et dégénératives, le génie humain est en train de gagner une des dernières étapes, peut-être la plus dure, de cette marche ininterrompue à l'étoile, celle de la transplantation d'organes.

L'homme approche ainsi la réalisation d'un rêve qui n'a jamais cessé de hanter son esprit. Les difficultés à vaincre semblaient pourtant hier encore insurmontables. Aujourd'hui cette prodigieuse conquête est à notre portée.

Comment expliquer ce véritable miracle scientifique ? Trois circonstances y ont concouru. La première, la plus importante, est la découverte récente du rôle et des fonctions prodigieuses que remplit le lymphocyte dans les réactions immunologiques. Certes, le lymphocyte n'a pas été découvert tout récemment. Le lymphocyte a été identifié il y a deux siècles environ, en 1770 exactement, par le médecin anglais Hewson. Mais ce n'est qu'avec l'introduction des méthodes de coloration des cellules par Ehrlich

que la morphologie du lymphocyte a été précisée en même temps que celle des autres globules blancs. Dès cette époque, on a appris que les globules blancs ont des caractéristiques morphologiques et structurales diverses, auxquelles devaient correspondre des fonctions biologiques différentes. Parmi les leucocytes, les polynucléaires ont rapidement suscité un intérêt général, les mémorables travaux de Metchnikoff ayant montré dès cette époque le rôle capital que jouent ces cellules dans la défense antimicrobienne en raison de leur fonction phagocytaire.

Il n'en fut pas de même de l'autre variété de globules blancs, à peine moins nombreux dans le sang : les lymphocytes. Leur rôle ne fut découvert que tout récemment. Pourquoi ? Parce que rien ne laissait deviner en cette cellule des qualités particulières. Sur les lames examinées au microscope, le lymphocyte est immobile ou presque. Le lymphocyte ne phagocyte pas. Quant à sa structure, elle est des plus sommaire : au microscope optique, le lymphocyte apparaît comme une cellule vaguement arrondie, dont la taille est à peine plus grande que celle d'une hématie. Mais il y

a quelque chose qui frappe en cette cellule, c'est la masse du noyau par rapport au cytoplasme. Ceci est particulièrement évident en microscopie électronique. Le noyau ovale ou sphérique a souvent la forme d'un fer à cheval avec une encoche plus ou moins profonde. La chromatine nucléaire occupe environ les 9/10^{es} de la cellule. Le cytoplasme, qui se limite à une mince collerette périphérique, contient de nombreux ribosomes qui lui donnent sa basophilie et quelques rares mitochondries. L'appareil de Golgi est rudimentaire et l'ergastoplasme est rare.

En définitive, il s'agit d'une cellule dont l'activité métabolique de synthèse est apparemment réduite. On sait aujourd'hui que sous cette forme se cachent des cellules à potentialités différentes. On sait ainsi que le lymphocyte n'est pas une cellule figée. Sous l'effet des stimulations antigéniques, le lymphocyte se transforme et revêt des formes différentes, qu'on appelle blastiques. On sait que les potentialités biologiques des cellules blastiques sont considérables.

Les recherches récentes ont mis en lumière le véritable rôle du lymphocyte. Le lymphocyte s'identifie avec tout le dispositif immunitaire. Il est le gardien de notre personnalité immunologique. Il détient le code des structures qui nous sont propres et, de ce fait, sont tabous, et corollairement il reconnaît toutes celles qui nous sont étrangères et contre lesquelles il convient de réagir pour les éliminer. Ce qui est prodigieux, c'est la précision avec laquelle cette reconnaissance se fait, car toute erreur pourrait être tragique dans ses conséquences. Les maladies auto-immunes en sont une illustration.

Le lymphocyte étant le rouage central du dispositif de défense, il est devenu clair que, pour vaincre la résistance que l'organisme oppose à l'allogreffe, il fallait de quelque manière contourner l'intervention du lymphocyte.

Deux voies ont été explorées : 1) La destruction des lymphocytes par les rayons gamma ou des substances immunodépressives ; 2) l'emploi du sérum antilymphocytaire.

Je ne m'arrêterai pas sur le premier procédé : L'irradiation ou bien l'administration de substances immunodépressives détruisent

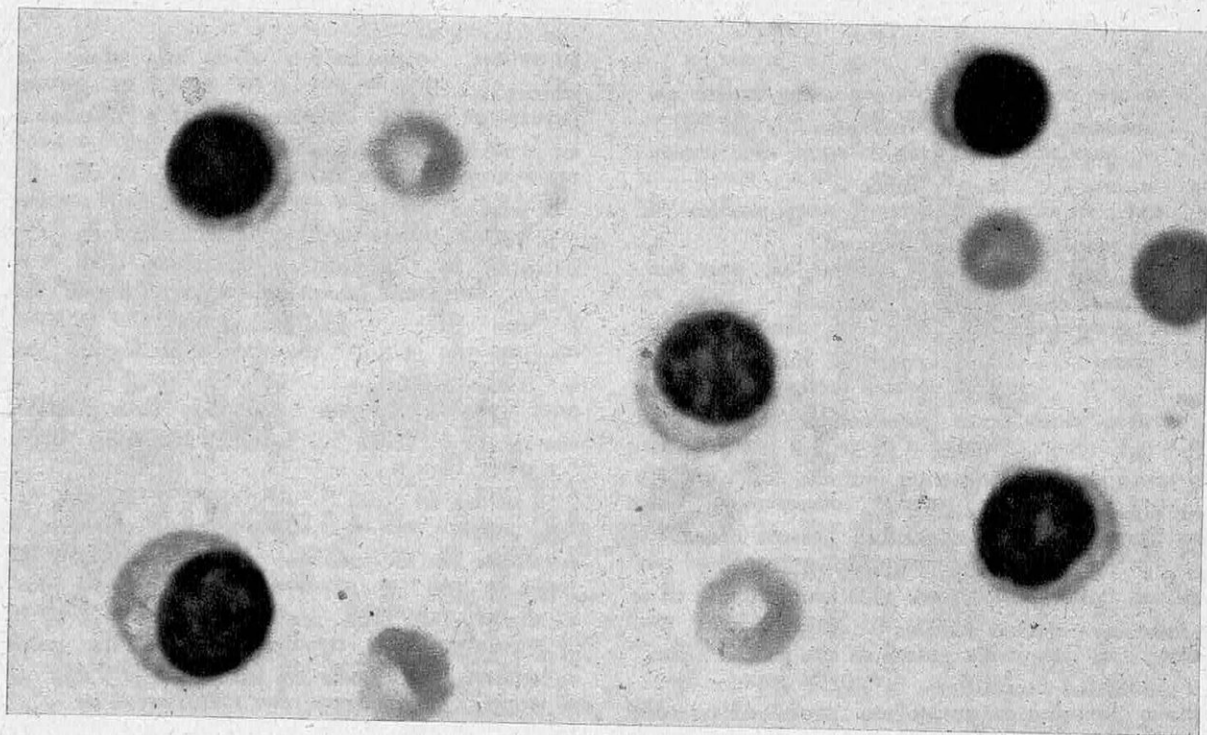
les cellules en voie de multiplication. C'est ce qui explique les effets de ces agents dans les tumeurs malignes. Les lymphocytes paraissent particulièrement sensibles à ces agents physiques et chimiques. La thérapeutique immunodépressive a permis de réaliser avec succès les premières greffes allogéniques.

Toutes les greffes de rein, et on les compte maintenant par centaines, ont bénéficié de cette indication. Les deux greffes de cœur tentées par le jeune chirurgien du Cap ont été réalisées sous traitement immunodépresseur. Si remarquables que soient les résultats obtenus par la médication immunodépressive, cette dernière présente des inconvénients bien connus de tous, liés au mécanisme même d'action qui lui est propre : atteinte de toutes les cellules en voie de prolifération, dont la lignée germinale, et surtout les cellules matricules des éléments figurés du sang. La destruction simultanée des lymphocytes et des polynucléaires laisse planer sur le malade un danger permanent d'infection. Les accidents mortels de cette thérapeutique chez des sujets ayant subi une greffe de rein et l'exemple de Washkansky, le premier opéré du Cap, confirment que ce danger est réel.

C'est pour parer à ces graves inconvénients qu'on a tenté l'emploi du sérum antilymphocytaire (SAL). L'approche était théoriquement et parfaitement logique. Le lymphocyte étant l'élément central de la résistance de l'organisme à l'égard de l'implantation de la greffe, il convenait de tenter son élimination à l'aide d'un sérum spécifique.

Il est curieux de constater que les premières tentatives à cet égard se sont soldées par un échec. Les résultats obtenus à la fois par Waksman, aux Etats-Unis, et par Woodruff, en Grande-Bretagne, ont été peu encourageants. On sait maintenant que ces échecs étaient dus à la faible activité des sérums utilisés par ces auteurs. La question a connu un nouveau développement lorsque le même Woodruff, en collaboration avec Anderson, a montré en 1963 que des rats traités par un sérum antilymphocytaire nouvellement préparé manifestaient une tolérance prolongée à des greffes cutanées allogéniques. Depuis lors, de nombreux travaux ont confirmé l'intérêt du SAL dans la survie des greffes.

*Quelques lymphocytes (grosses cellules nucléées)
vues au microscope optique.
Leur taille est d'environ 8 microns. On voit
par ailleurs quelques globules rouges.*



Je me propose maintenant de faire le point de la question en tenant compte des travaux les plus récents et de nos propres investigations dans ce domaine.

Préparation du sérum antilymphocytaire

La préparation du SAL est basée sur le principe que les lymphocytes d'une espèce animale sont immunologiquement différents de ceux d'une autre espèce. Il en résulte deux conséquences : 1) l'immunisation entre animaux de la même espèce fournit des sérums inactifs ou peu actifs ; 2) seule l'immunisation pratiquée entre espèces différentes permet d'obtenir du SAL actif.

Les différences observées dans les combinaisons interspécifiques entre donneur et receveur de lymphocytes relèvent davantage des méthodes d'immunisation que de différences génétiques réelles. Cependant, sur le plan pratique, il existe des différences pour ce qui concerne la toxicité du sérum. Ainsi le sérum de cheval donne fréquemment des accidents toxiques chez l'homme, sous forme de maladie sérique, ou de néphropathies.

Il semble, d'après notre propre expérience, que le sérum de brebis soit beaucoup mieux toléré.

Les divers auteurs ont utilisé des sources de lymphocytes très différentes : lymphocytes circulants, lymphocytes isolés de la rate, du thymus, des ganglions lymphatiques. Pour la préparation d'un sérum antilymphocytaire applicable à l'homme, la meilleure source est le cathétérisme du canal thoracique. On peut en effet sans inconvénient placer chroniquement un cathéter dans le canal thoracique et drainer pendant des semaines les lymphocytes sous leur forme la plus pure. Lorsque l'expérience doit se prolonger pendant plusieurs semaines, il convient de réinjecter au malade le liquide lymphatique après séparation des lymphocytes pour compenser la spoliation protidique et celle d'autres éléments ainsi réalisée.

Dans nos expériences sur le chien, nous avons utilisé les lymphocytes des ganglions lymphatiques. Le chien possède en effet, au niveau de l'angle iléo-coecal, une importante masse ganglionnaire qui atteint plusieurs dizaines ou centaines de grammes selon la taille de l'animal. On peut ainsi obtenir plusieurs milliards de cellules relativement peu

contaminées par les hématies et les plaquettes. La rate est une source commode et abondante de cellules, mais on entraîne inévitablement un grand nombre d'hématies et de plaquettes. On obtient ainsi des sérums contenant des taux élevés d'hémolysines et de thrombolysines qui sont responsables de graves accidents chez l'homme.

L'accord est général sur le fait que l'activité antilymphocytaire se trouve dans la fraction gamma-2-globuline, encore appelée gamma G. Les fractions gamma M et gamma A sont dépourvues de toute activité.

Notre expérience personnelle est en parfait accord avec cette notion. La preuve pertinente en est apportée par le fait que les gammaglobulines isolées conservent toute l'activité du sérum total. Désormais, nous n'utilisons plus que les gammaglobulines purifiées. Nous en tirons d'ailleurs un double avantage : nous éliminons ainsi toute une série de protéines inutiles qui sont autant d'antigènes potentiels. D'autre part, l'isolement des gammaglobulines purifiées permet de concentrer les facteurs immuns de façon à obtenir des sérums très puissants sous un faible volume. Ainsi nos chiens porteurs de greffes de cœur reçoivent, en tout, 10 mg de protéines par jour et semblent se porter fort bien.

Propriétés du sérum antilymphocytaire

J'aborde maintenant la principale partie de cet exposé et notamment le chapitre sur les propriétés immunodépressives du SAL.

Considérons d'abord quelques données générales :

Le SAL est spécifiquement dirigé contre les lymphocytes. Il n'affecte pas les autres cellules de la série blanche, macrophages, polynucléaires. Et ceci est d'une importance capitale. Nos chiens dont le taux de lymphocytes sanguins n'est plus que 10 % de leur chiffre normal, ou même moins, ont des taux de polynucléaires normaux et souvent supérieurs aux valeurs normales.

Toutefois, les lymphocytes ont quelques déterminants antigéniques qui sont communs avec d'autres cellules de l'organisme : cellules épidermiques, épithéliums pulmonaires, glomérules rénaux. On pourrait

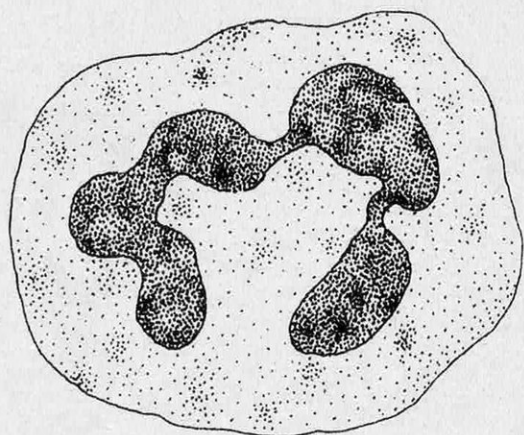
donc s'attendre à ce que le sérum antilymphocytaire endommage d'autres tissus. En pratique, cette éventualité ne s'est jamais produite. Malgré une surveillance minutieuse continue, nous n'avons jamais observé chez nos chiens, même avec les méthodes les plus fines, des signes d'atteinte rénale.

Comme on pouvait s'y attendre, le SAL possède la propriété d'agglutiner les lymphocytes ; cette propriété est spécifique. En présence de complément (substance présente dans la plupart des liquides organiques, en particulier dans tous les sérums frais), le SAL lyse les lymphocytes. Ces deux méthodes sont utilisées au laboratoire pour titrer l'activité du SAL.

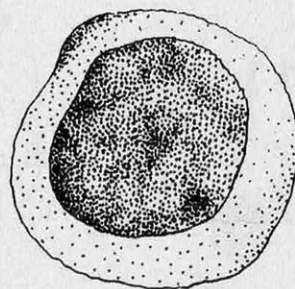
L'action la plus remarquable d'un SAL est son action sur les lymphocytes circulants. Certains de nos animaux traités uniquement avec le SAL en arrivent à plus de 10 mois et se portent bien. Leur vivacité, leur comportement, leur turbulence parfois, sont étonnants. Essayons de faire la synthèse de l'ensemble des faits :

- 1) L'action du SAL sur les lymphocytes circulants est réellement *dramatique*. En moins de 24 heures, le taux des lymphocytes qui, chez le chien comme chez l'homme, oscille normalement autour de 4 000 par mm^3 , s'abaisse à moins de 500 et parfois à moins de 100 éléments par mm^3 .
- 2) La *réitération* des injections du SAL contribue à maintenir le taux de lymphocytes à des niveaux très bas. On peut observer de temps à autre une ébauche de remontée des lymphocytes durant le traitement. Dans nos expériences, ces remontées n'ont été que de faible amplitude et transitoires. Il suffit d'injecter durant cette période ascensionnelle une dose un peu plus élevée de sérum pour voir de nouveau s'infléchir vers le bas le taux des lymphocytes et s'y maintenir pour une longue durée.
- 3) Les résultats sont les mêmes, qu'on utilise le sérum total ou les gammaglobulines. L'avantage des gamma G est que la dose de protéines administrées est faible.
- 4) Il ressort également de nos résultats que le taux de leucocytes polynucléaires n'est pas affecté par le sérum antilymphocytaire. Il est à remarquer que nos animaux cicatrisent remarquablement bien leurs plaies et que la surinfection est exceptionnelle. Nous n'avons été que rarement con-

A gauche, polynucléaire avec son noyau polylobé et les granulations cytoplasmiques. A droite, lymphocyte caractérisé par un noyau volumineux et un cytoplasme formant une mince collerette périphérique.



Polynucléaire



Lymphocyte

traints à recourir aux antibiotiques. Leur défense naturelle est suffisamment efficace pour surmonter ces infections.

L'action du SAL sur les organes lymphoïdes se traduit par une déplétion et un arrêt du développement de ces organes. Dans les ganglions lymphatiques, la zone corticale est vidée des lymphocytes et les centres germinalifs disparaissent ; par contre, on trouve parfois un nombre élevé de plasmocytes dans la zone médullaire. La rate est atrophique et réduite au tiers de son poids normal. Là aussi, les lymphocytes font pratiquement défaut. La pulpe est formée essentiellement d'histiocytes et de macrophages.

Corrélations avec la survie de l'allogreffe

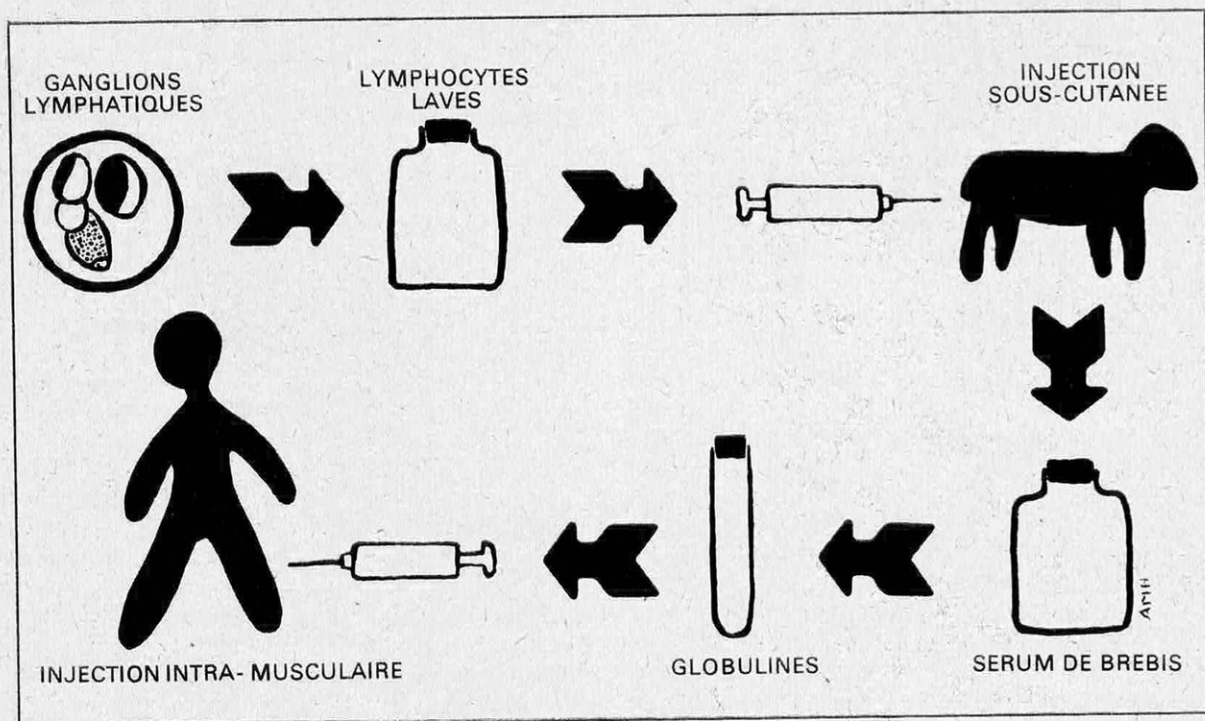
Le problème des corrélations entre les effets du SAL sur les lymphocytes et la survie de l'allogreffe est encore discuté. Beaucoup d'auteurs, et notamment les auteurs anglais, Medawar en tête, le groupe lyonnais avec Carraz et Traeger, prétendent que cette corrélation n'est pas évidente. Ainsi, le groupe lyonnais, qui utilise un sérum antilymphocytaire de cheval chez des malades

porteurs de greffe rénale, n'obtient que des baisses minimales des lymphocytes circulants, bien que la greffe fonctionne correctement. D'autre part, une greffe de peau de souris peut persister plus de 3-4 mois après l'arrêt de l'administration du SAL. Il est certain qu'après ce délai, il n'y a plus de SAL dans l'organisme.

Le SAL déprime en fait toutes les autres réponses immunologiques. Ainsi, l'immunisation classique d'un animal avec les hématies hétérologues ou avec une protéine étrangère ne détermine que des réponses insignifiantes ou nulles. Avec des sérums suffisamment puissants, non seulement la réponse primaire se trouve abolie, mais l'animal ne réagit pas à l'injection de rappel. Cette dépression immunologique explique logiquement pourquoi nos animaux ne réagissent pas par des réactions anaphylactiques aux protéines hétérologues injectées sous forme de SAL. Toutefois, cette immunodépression n'est pas totale et chez certains de nos animaux on décèle des petites quantités de précipitines.

Plus remarquable encore est l'action du SAL sur l'immunité cellulaire, telle qu'elle se reflète par les réactions du type tuberculinique. Chez nos animaux, ce type de

*Préparation et utilisation
d'un sérum antilymphocytaire de brebis,
pour lutter contre les réactions de rejet des
organes transplantés.*



réaction se négative en 48 heures. Et il en est de même chez l'homme. Les réactions restent négatives durant toute la durée de l'administration du SAL et bien au-delà.

C'est à cette action sur l'immunité cellulaire qu'il convient d'attribuer la survie de la greffe. Il est de plus en plus évident que l'antigène de transplantation est, par sa constitution, assimilable à certains antigènes microbiens dont les effets immunisants se reflètent par une action du type tuberculinique. Les résultats rapportés à cet égard par Medawar et Brent avec les antigènes tissulaires sont fortement suggestifs.

L'administration à un animal adulte et aussi à l'homme d'un SAL suffisamment actif détermine une abolition de toute reconnaissance immunologique, et corollairement, de toute capacité de réaction immunologique. Un vertébré supérieur dont la population lymphocytaire a été détruite par un antisérum spécifique se comporte comme un de ces ichtyoïdes primitifs apparus il y a plus de 500 millions d'années sur notre Terre et chez lequel le lymphocyte ne s'est pas encore développé: comme notre chien traité, il est incapable de synthétiser des anticorps, de développer l'allergie tu-

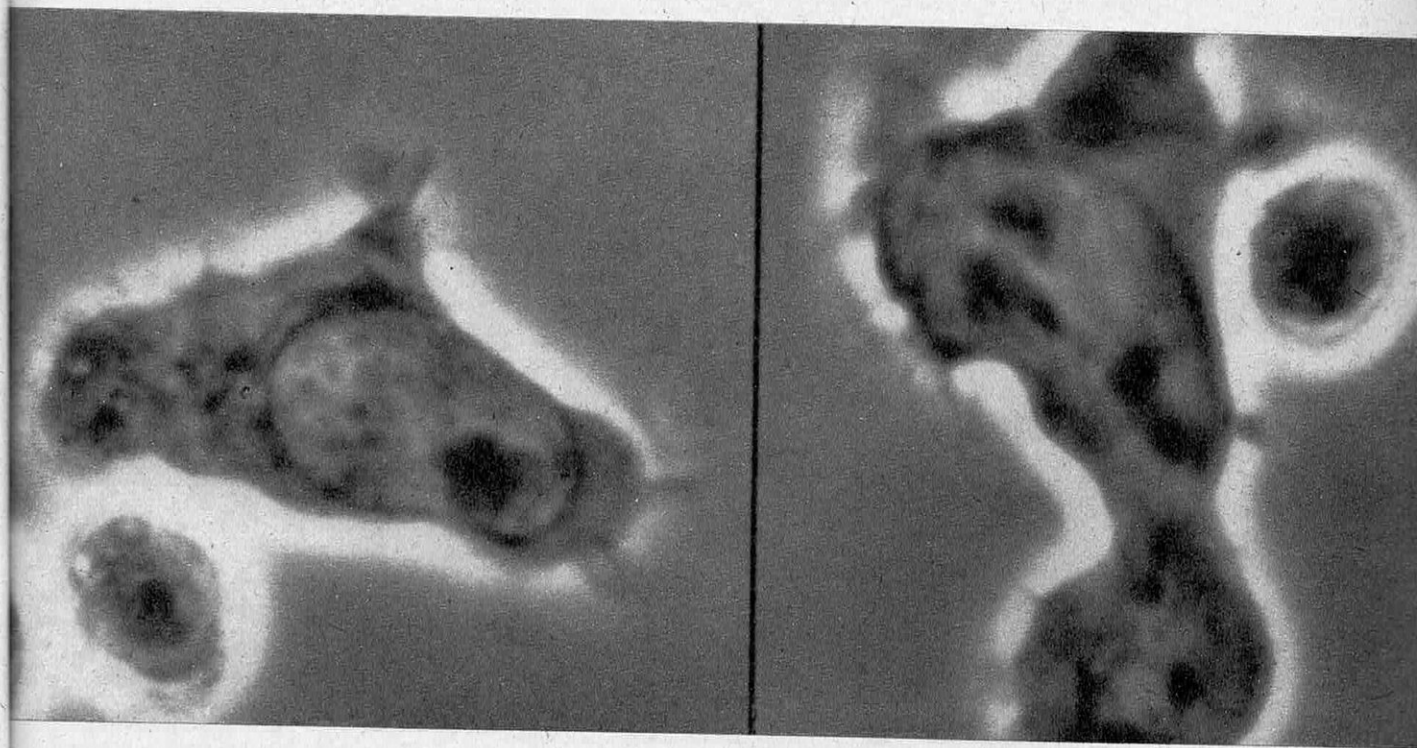
berculinique, et lui non plus ne rejette pas la greffe allogénique.

Mécanisme d'action du sérum antilymphocytaire

Plusieurs hypothèses ont été échaudées sur le mode d'action du SAL. La première explication, qui paraît la plus logique, est que l'action immunosuppressive du SAL est liée directement à l'extermination des lymphocytes. Les lymphocytes sont à la fois le support cellulaire de la reconnaissance immunologique et les cellules qui synthétisent les anticorps. Ce sont ceux qui détiennent le code des structures qui nous sont propres. Ce sont eux qui commandent toute organisation et toute exécution de réaction immunologique. Leur élimination, sous l'effet des rayons X ou d'un sérum spécifique, aboutira à l'abolition de tous les mécanismes de reconnaissance et de défense.

Cependant, certains auteurs, dont Medawar, font des objections à cette thèse. Ces objections, basées essentiellement sur les observations, montrent que l'allogreffe cutanée survit longtemps après l'arrêt du traite-

Lymphocytes cultivés « in vitro », observés au microscope à contraste de phase : quand la cellule se déplace, le noyau est toujours en avant et l'ensemble prend souvent un aspect « en miroir à manche ».



ment antilymphocytaire. Dans une première hypothèse, Medawar et Levy ont développé l'idée d'un « aveuglement » du lymphocyte. Les anticorps antilymphocytaires tendraient à se fixer tout autour de la cellule où se trouvent précisément les déterminants antigéniques qui suscitent la synthèse des anticorps. La cellule dont les antigènes de reconnaissance se trouveraient ainsi englués et aveuglés deviendrait incapable de reconnaître les antigènes de l'allogreffe et de déterminer la réaction de rejet. Cette thèse trouve des arguments de vraisemblance du fait que l'incubation « in vitro » des lymphocytes avec du SAL est suivie d'une fixation d'une couche d'anticorps tout autour de la cellule. Cette hypothèse très imaginative a été abandonnée par ses propres auteurs. En effet, lorsque des animaux mortellement irradiés sont recolonisés avec des lymphocytes qui ont été exposés « in vitro » au SAL, leurs descendants restent non réactifs à la stimulation antigénique pendant deux générations.

Ces faits et d'autres, tirés de notre propre expérience, nous amènent à postuler, pour ce qui concerne le mode d'action du SAL, l'hypothèse suivante : le SAL agit sur les

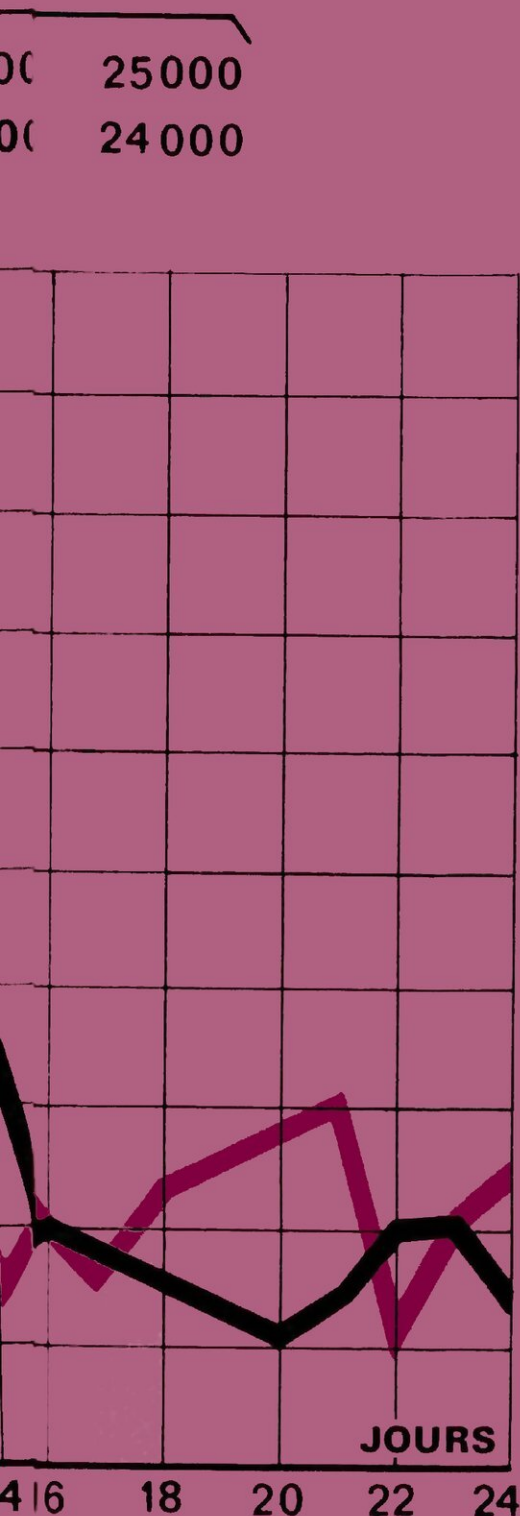
lymphocytes circulants et sur ceux en voie de production dans les organes lymphoïdes. L'injection de SAL détermine une disparition quasi totale des lymphocytes circulants. Les organes lymphoïdes de nos animaux chroniquement traités ont été vidés de leurs lymphocytes.

Nous ignorons encore combien de temps après l'arrêt du traitement la greffe du cœur de nos chiens sera rejetée. Car nous répugnons à risquer la vie d'animaux aussi précieux dont chaque semaine de vie compte. Mais il faudra un jour se décider à le faire. Je doute fort que la catastrophe soit immédiate, pour deux raisons. Nous savons que les lymphocytes exposés au SAL mettent plusieurs générations à récupérer leur activité. Cela seul suffit pour assurer la survie de la greffe après l'arrêt du traitement. Mais j'ai encore une hypothèse supplémentaire qui, si elle se vérifie, pourrait avoir des implications cliniques considérables.

On sait qu'on peut rendre tolérant un animal à n'importe quel antigène, une protéine hétérologue par exemple. Dans certains cas, cette tolérance peut être obtenue avec des doses très faibles, de l'ordre de quelques microgrammes de protéines, lorsque les in-

Diminution du taux de lymphocytes dans le sang circulant chez les chiens ayant reçu du sérum antilymphocytaire. On remarque des fluctuations amples, indépendantes du taux des polynucléaires.





jections sont longtemps répétées. D'autre part, la quantité d'antigène nécessaire pour obtenir cette tolérance est d'autant plus faible que le nombre de lymphocytes adultes est moins grand et que les lymphocytes sont plus jeunes.

Or, toute greffe tolérée tant soit peu volumineuse libère d'une manière permanente dans l'organisme des quantités plus ou moins importantes de protéines provenant de la désagrégation des cellules.

Le sérum antilymphocytaire détruit tous les lymphocytes adultes ; il impressionne en outre les cellules lymphoïdes dès leur naissance, en les rendant non réactives. Or, il n'est pas interdit de postuler, et il existe des arguments à l'appui, que les lymphocytes engendrés par les animaux porteurs d'une greffe relativement volumineuse et dont les lymphocytes adultes ont été détruits par le SAL, se trouvent dès leur naissance impressionnés par les protéines allogéniques libérées par le greffon, créant ainsi les conditions de l'établissement d'une tolérance immunitaire aux constituants de l'hôte. Ce qui rend une telle thèse vraisemblable, c'est qu'un animal, rendu tolérant à une greffe, accepte d'autres greffes du même donneur alors qu'il rejette une greffe d'un troisième partenaire. Si cette hypothèse se trouvait vérifiée, et nous sommes en train de la vérifier, les perspectives des greffes d'organes s'avéreraient prodigieuses.

Perspectives cliniques

A mon avis, le problème de la greffe du cœur progresse rapidement vers une solution favorable. D'ici un an, il y aura dans le monde nombre de malades vivant avec un cœur greffé. Sur le plan immunologique, il y a lieu de croire que le muscle cardiaque causera aux cliniciens beaucoup moins de difficultés que le rein ou la peau.

Il serait prématuré de spéculer maintenant sur les chances de réussite de la greffe d'organes aussi complexes que le foie, les viscères digestifs. La transplantation de chacun de ces organes pose, à côté des problèmes d'ordre immunologique qui, à quelques nuances près, sont communs à toutes les greffes, des questions qui sont spécifiques pour chacun des organes et qui relèvent de leur anatomie et de leur physiologie propres.

Dans cet effort, qui ne pourra que s'amplifier, le SAL apportera, je n'en doute pas un seul instant, une contribution importante. En effet, les gammaglobulines antilymphocytaires sont un agent immunosuppresseur de la plus haute valeur. Le SAL présente l'énorme avantage d'être sélectif et de n'agir que sur les cellules qui contrarient l'acceptation de la greffe. Contrairement aux agents immunodépresseurs chimiques et aux rayons gamma, le SAL respecte les autres globules blancs, et notamment les polynucléaires et les plaquettes, laissant à l'individu ses moyens de défense intacts contre les germes septicémiants. Nos chiens vivent dans leur environnement normal, ils se passent des antibiotiques, sauf exception, et leur morbidité par infection n'est guère différente de celle observée chez leurs congénères normaux.

Je ne présume pas par là que quelques précautions ne s'imposeront pas chez l'homme. Quels peuvent être, à la lumière de notre expérience, les inconvénients ?

Il y a d'abord, sans aucune doute, la servitude et les désagréments d'un traitement prolongé par injections. Cependant, si l'on parvient à obtenir des sérums puissants, les doses injectées en gammaglobulines pourraient se ramener à quelques dizaines de milligrammes. Cela est déjà réalisé dans nos expériences. La servitude de l'injection quotidienne pourra être probablement limitée à la période critique et devenir moins astreignante ultérieurement.

Les autres inconvénients qui ont gêné l'emploi sur une large échelle du SAL chez l'homme : injections localement douloureuses, réactions inflammatoires locales, réactions du type maladie sérique, hémorragie par réduction du nombre des plaquettes sanguines, atteinte rénale, n'ont été rapportés qu'avec des sérums de cheval, insuffisamment purifiés.

L'avenir de la transplantation humaine dépend du SAL. Dès aujourd'hui, nous apportons des preuves qu'il est possible, par l'administration exclusive du SAL, de maintenir en vie des animaux porteurs d'une allogreffe de cœur pour des durées probablement indéfinies dans un état de fonctionnement satisfaisant et compatible avec une vie tout à fait normale.

Ces résultats, qui ont été obtenus chez

le chien, ont été largement confirmés chez l'homme. Je ne saurais affirmer que la solution humaine sera basée exclusivement sur le SAL. Je pense que la solution humaine comportera une utilisation intelligente de moyens à la fois chimiques et immunologiques, et qui devront nécessairement s'adapter à chaque cas particulier.

Je reste toutefois convaincu, en me basant sur les résultats globaux obtenus et sur notre expérimentation personnelle, que le SAL aura une place de choix dans l'arsenal des moyens qui permettront à l'homme de vaincre les obstacles et conduiront à la solution définitive de la greffe.

**

Personne ne niera que l'obstination incomparable que l'homme déploie pour forcer l'organisme à accepter une greffe, qui doit par ailleurs lui être salutaire, a quelque chose de pathétique.

Toutefois, l'obstacle à vaincre s'avère formidable. Il n'y a rien d'étonnant à cela.

Nous touchons en effet au secret le plus intime de l'être, celui de son individualité biologique et de sa spécificité génétique.

L'homme, en s'attaquant à ce problème, tente de contrarier les lois fondamentales de la vie. Il cherche à annihiler un ordre acquis et si chèrement payé au cours de 500 millions d'années d'évolution, depuis que le lymphocyte est apparu pour la première fois chez la lamproie.

Pourquoi un tel effort ? Il serait insensé d'y voir le reflet d'une ambition folle ou d'un défi titanesque. Cet effort prodigieux correspond à deux ordres de motivation. La Médecine a depuis toujours pour vocation fondamentale de sauver et de prolonger la vie des individus, même si la société est assez démente pour en gaspiller inutilement et absurdement des millions d'autres. Mais le motif essentiel est la soif de comprendre et de savoir. Le percement de l'empire de la spécificité de l'espèce et de l'individu fera une brèche énorme dans le mur qui nous dissimule tant d'autres secrets au moins aussi passionnants. Or la soif de connaissance, le besoin insatiable de savoir sont l'essence même de l'esprit de l'homme.

Bernard HALPERN

Professeur au Collège de France

*Les chiens Nounours, Pluto, Grincheux, ayant
subi une transplantation cardiaque
six à huit mois auparavant,
en compagnie des professeurs Halpern et Cachera.*



LES GROUPES TISSULAIRES

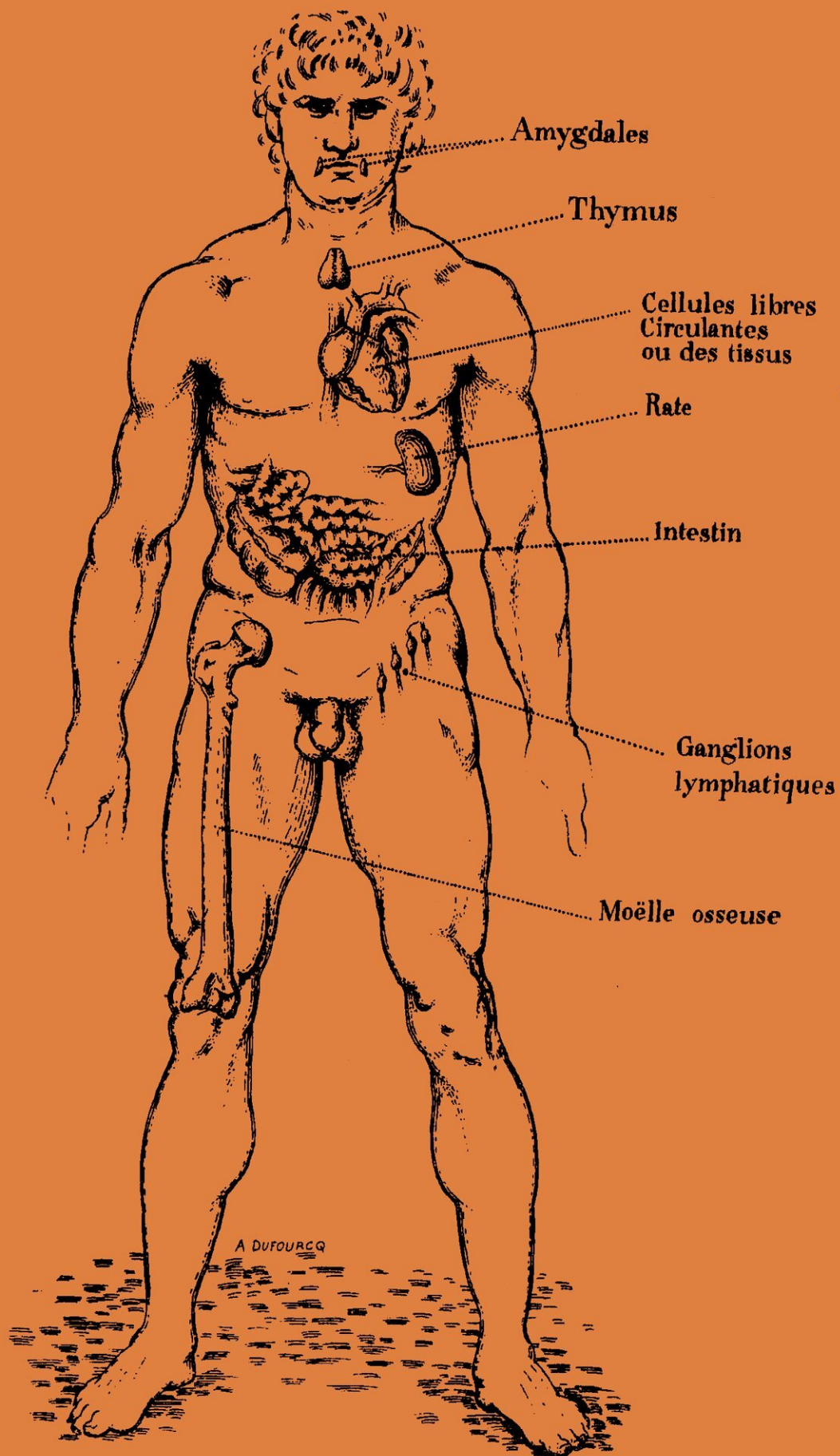
**clef de la
sélection du donneur
compatible.**

Lorsqu'une greffe est faite, sans préparation spéciale, entre deux individus, elle est pratiquement toujours rejetée. Le rejet est dû au fait que l'organisme du receveur reconnaît dans le tissu greffé des structures biochimiques différentes des siennes propres. Ces différences de structures sont le support des groupes tissulaires étudiés et reconnus chez la souris par Snell et Gorer. Chez l'homme, l'étude des groupes tissulaires a été entreprise dès 1958 par J. Dausset et ses collaborateurs. Depuis, et en raison des besoins créés par les transplantations thérapeutiques, ces études ont été étendues dans le monde entier et ont progressé rapidement, aboutissant à la description, encore incomplète, d'un système complexe de groupe tissulaire nommé HL-A. De même que la connaissance de plus en plus détaillée des groupes sanguins a pour conséquence la réalisation de transfusions efficaces, de même la connaissance des groupes tissulaires doit permettre de réaliser des transplantations avec des chances de succès toujours accrues.

Greffes et transplantations

Les greffes (transfert d'un tissu vivant d'un individu à un autre) et les transplan-

tations (transfert d'un organe entier) représentent une méthode thérapeutique idéale dans beaucoup de cas, permettant le remplacement du tissu ou de l'organe malade ou détruit par un tissu ou un organe sain. Cette méthode pose deux types de problèmes distincts : celui de la technique chirurgicale et celui de l'acceptation biologique du greffon par son hôte. Les techniques chirurgicales présentent des degrés de difficulté très différents. Elles permettent les greffes de peau, de cornée, de divers tissus doués de fonctions sécrétrices d'hormones (thyroïde, parathyroïde, pancréas, ovaire), et des transplantations de rein, cœur, foie, poumon. Nous n'avons pas à envisager ici ces techniques dont on peut dire qu'elles ont atteint un degré de perfection tel qu'elles ne constituent pas d'obstacle à la réalisation de greffes ou de transplantations spectaculaires. Le véritable obstacle est biologique. Sa réalité est démontrée par une observation élémentaire faite tant chez l'animal en expérience que chez l'homme, à l'occasion des premiers essais thérapeutiques : une *autogreffe* (transfert de tissus vivants d'un endroit du corps à un autre chez le même individu) « prend » toujours, est acceptée définitivement ; une *allogreffe* (entre deux individus de la même espèce) est toujours rejetée, après une période de « prise »



initiale, généralement vers le 8-10^e jour de la greffe. C'est ce problème particulier que nous allons envisager ici. Il sera centré sur la connaissance de minimes différences de structure biochimique existant d'un individu à l'autre, au niveau de leurs tissus. Ces différences sont le support de ce que l'on appelle *groupes tissulaires*, ou encore *groupes d'histocompatibilité*. Ce dernier terme traduit le fait que c'est de la ressemblance (compatibilité) entre les tissus (histo) que dépend leur tolérance réciproque lorsqu'ils sont mis en présence lors d'une greffe.

Nous ne parlerons pas ici des greffes de cornée et d'os qui ne posent que peu ou pas le problème biologique de la tolérance. La greffe de cornée constitue un cas particulier qui échappe presque totalement aux lois de la transplantation. La cornée greffée est en effet hors d'atteinte, le plus souvent, des mécanismes de rejet (lymphocytes sensibilisés et anticorps). Elle est donc tolérée, indépendamment des différences de groupes tissulaires entre donneur et receveur.

La greffe d'os échappe également aux lois de la transplantation dans la mesure où elle ne constitue pas une vraie greffe : le tissu osseux implanté ne se développe pas par lui-même, il ne constitue qu'une trame, un support inerte qui est réhabité par les cellules vivantes du receveur. Il en est de même pour les greffes vasculaires.

Le système immunitaire

L'organisme dispose d'un mécanisme de reconnaissance et d'élimination des structures étrangères qui pénètrent dans son milieu intérieur : le système immunitaire.

Le système immunitaire, que schématise la figure page 45, est composé d'un ensemble d'organes, de tissus et de cellules libres. La moelle osseuse, le thymus, la rate, les ganglions lymphatiques, ainsi que des formations ganglionnaires réparties le long des voies digestives et des voies respiratoires supérieures (amygdales), constituent les organes centraux d'où partent des cellules d'au moins trois types (figure page 47) : 1) Les cellules réticulo-histiocytaires (macrophages) dont la fonction majeure est la phagocytose, c'est-à-dire la captation et l'ingestion de toute particule étrangère à l'organisme passant à leur portée. 2) Les lymphocytes qui contiennent les mécanismes biologiques de la réponse immunitaire ; ils parcourent constamment l'organisme en tous sens et sont capables de développer une réponse immunitaire au lieu même d'implantation de la substance étrangère (greffe). 3) Les plasmocytes

qui sont capables de sécréter des substances très spécialisées, les anticorps.

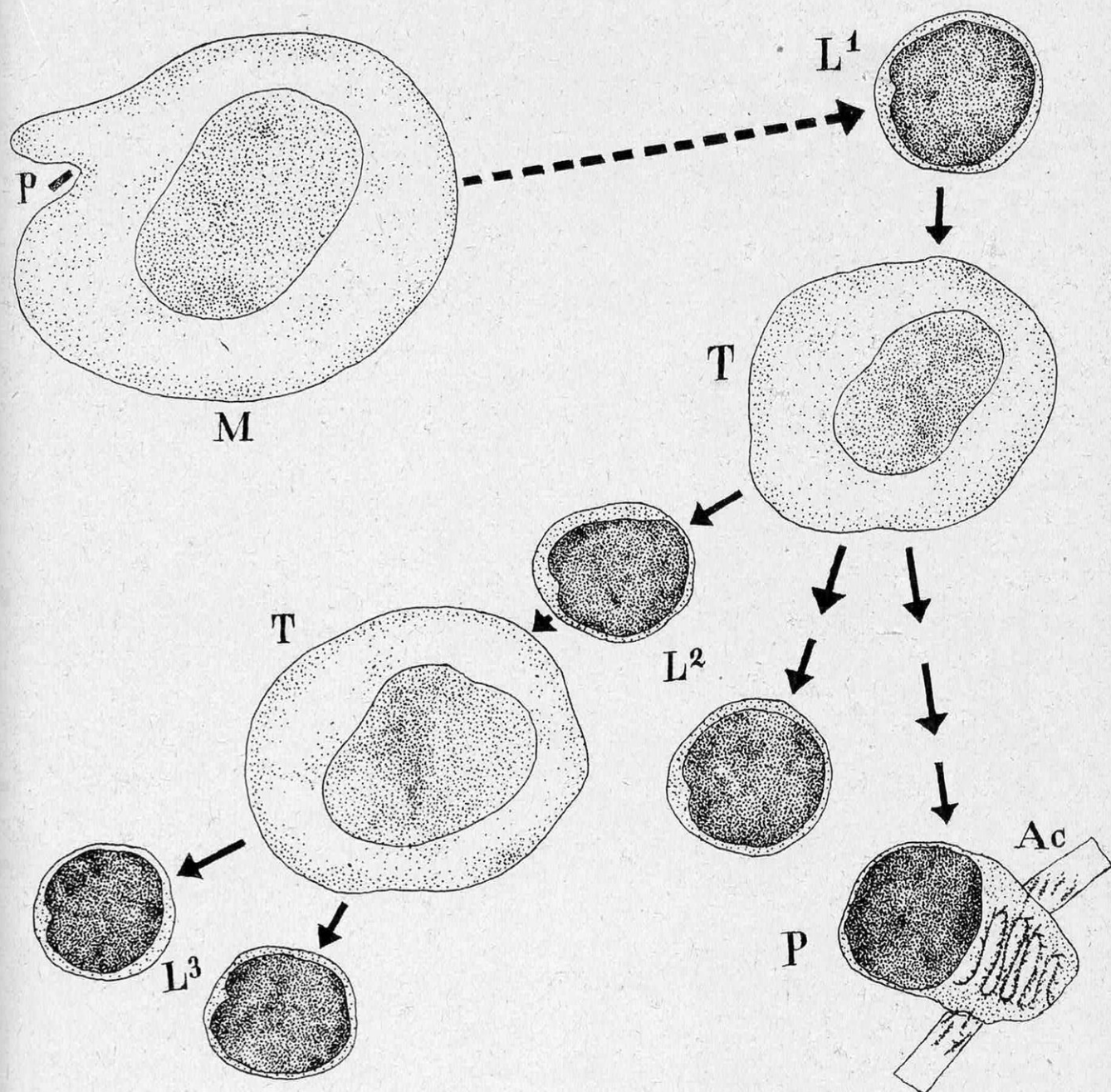
Le mécanisme de la réponse immunitaire dans le cas d'une allogreffe est schématisé dans la figure page 49. Ce mécanisme complexe, loin de s'adresser exclusivement au tissu étranger que représente une allogreffe, est en fait un mécanisme très général. Dans la majorité des cas il s'exerce vis-à-vis des cellules étrangères que sont les microbes qui assiègent constamment l'organisme. C'est un mécanisme de défense de l'organisme. Il contribue au maintien de son intégrité et de sa stabilité ; il fait partie des nombreux mécanismes d'homéostasie indispensables à la survie des organismes supérieurs.

Lorsque ce mécanisme fonctionne en éliminant une greffe placée dans un but thérapeutique, il continue logiquement de « défendre » l'organisme contre l'intrusion de cellules étrangères.

On voit sur le schéma que ce mécanisme comporte plusieurs étapes. Tout d'abord le système immunitaire est *informé* (cellules réticulo-histiocytaires) de l'apparition de cellules, tissus, ou organes. Cette information va être traitée par les cellules spécialisées (lymphocytes), qui vont *reconnaître* les cellules greffées comme étrangères ou non. Tantôt ces cellules ne sont pas reconnues comme étrangères (cas de l'autogreffe) : le processus s'arrête là, les cellules reconnues comme faisant partie intégrante de l'organisme sont acceptées, tolérées. Tantôt ces cellules sont reconnues comme étrangères (cas de l'allogreffe) : l'étape suivante est alors une *réponse immunitaire*. Celle-ci revêt au moins deux aspects que montre la figure page 47.

1° *Une réponse cellulaire* : les lymphocytes qui ont reconnu les cellules de la greffe comme étrangères vont acquérir, sous une forme non encore élucidée, la capacité de léser et de détruire les cellules du greffon (lymphocytes dits « sensibilisés »). Cette capacité destructive est dite *spécifique* en ce qu'elle ne peut s'exercer que contre les cellules mêmes du greffon qui est à l'origine de la réponse immunitaire. Cette capacité appartient aux cellules initialement engagées dans la réponse immunitaire et à leurs descendants. En même temps, ces cellules se multiplient comme dit précédemment. De cette multiplication dépend l'intensité de la réponse immunitaire.

2° *Une réponse humorale* : l'ordre de développer une réponse immunitaire est transmis des lymphocytes aux plasmocytes. Ceux-ci sécrètent des anticorps, macromolécules protéiques (poids moléculaire 150 000 à



Les cellules du système immunitaire, et leur évolution au cours de la réponse immunitaire

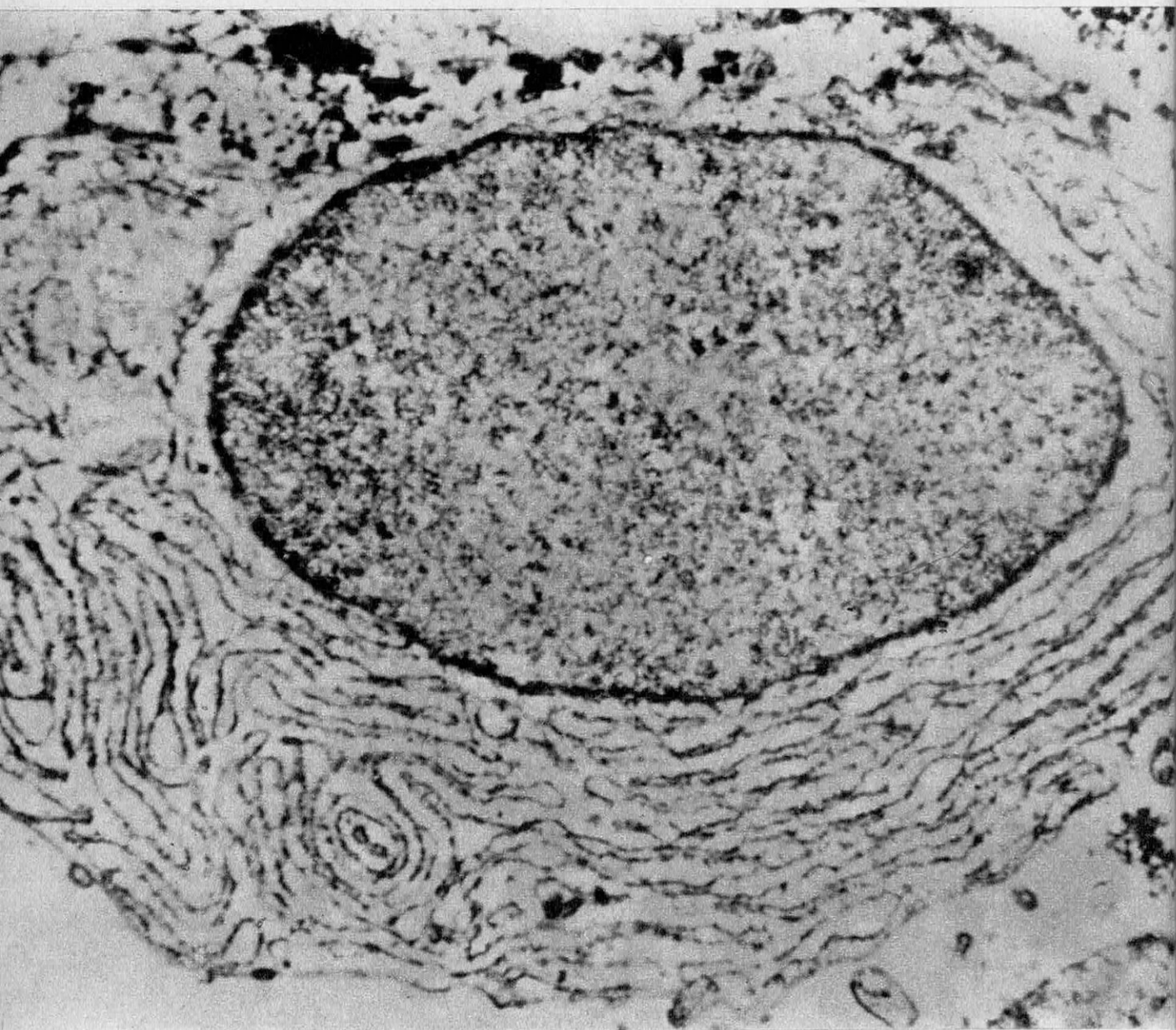
*La cellule réticulaire macrophage (M) recueille l'information
en phagocytant la particule étrangère (p).*

L'information est transmise au lymphocyte (L₁) responsable de la réponse immunitaire.

*Une multiplication des lymphocytes se produit (L₂, L₃)
avec un stade intermédiaire de transformation (T).*

Les lymphocytes ainsi produits sont « sensibilisés ».

*Une autre forme de réponse immunitaire conduit, toujours à travers le stade de transformation (T),
à la production d'une cellule hautement spécialisée : le plasmocyte (P),
capable de sécréter des anticorps (Ac) (ceux-ci sont représentés environ 500 fois plus grands
que réellement par rapport au plasmocyte).*

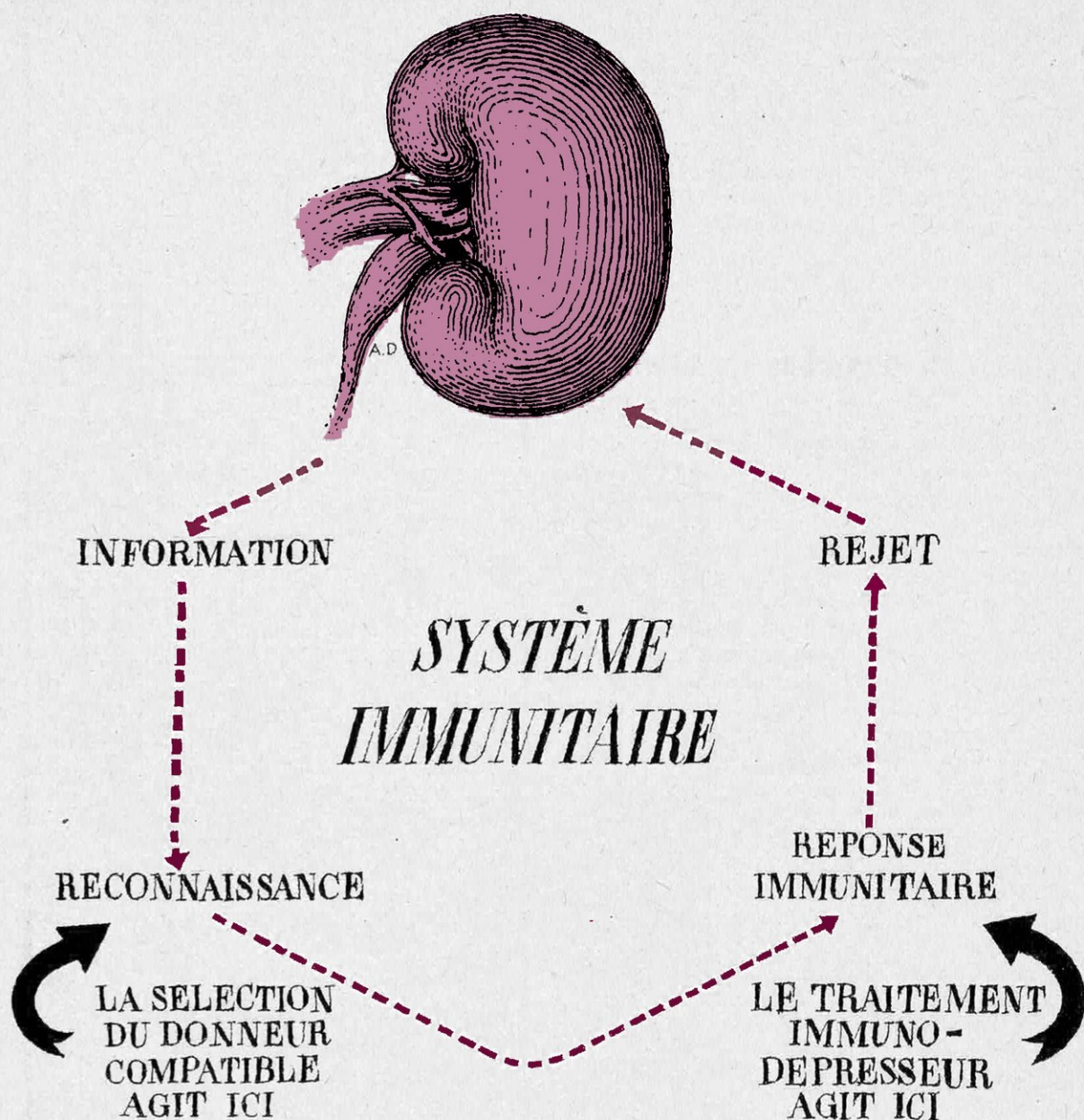


Aspect d'un plasmocyte au microscope électronique

1 000 000) douées comme les lymphocytes sensibilisés d'une étroite spécificité pour les cellules du greffon. La macromolécule possède à sa surface deux régions spécialisées (sites anticorps) dont la structure stéréospatiale est capable de se combiner exactement à une structure complémentaire située à la surface des cellules du greffon. Cette dernière, dont nous verrons qu'elle est à l'origine de l'ensemble du processus, est appelée *antigène*.

La réponse immunitaire spécifique va aboutir au *rejet* du greffon. Le rejet se fait par actions conjuguées des deux types de réponse immunitaire, mais principalement par l'action de la réponse cellulaire. Les lym-

phocytes sensibilisés venant au contact des cellules du greffon vont les détruire. Les macromolécules anticorps circulant au voisinage de ces mêmes cellules vont combiner un de leurs sites anticorps spécifiques à l'un des antigènes complémentaires situés à la surface de la membrane cellulaire. Cette combinaison (réaction anticorps-antigène) a pour conséquence l'intervention d'une substance enzymatique macromoléculaire présente à l'état normal dans le sang et dont la propriété est de se fixer aux complexes anticorps-antigène et de s'activer à leur contact. Ces enzymes, que l'on désigne sous le nom de *complément* ou *système complément*, ainsi activées, vont provoquer une lé-



Cycle de la réponse immunitaire et du rejet d'une greffe, et les moyens d'interrompre ce cycle.

sion irréversible de la membrane cellulaire, et partant la mort de la cellule.

Les cellules du greffon sont ainsi détruites et le greffon éliminé.

Le transplanteur qui désire éviter le rejet du greffon doit s'efforcer d'interrompre, de bloquer ce cycle biologique inéluctable. Il le peut essentiellement en deux endroits, indiqués sur la figure ci-dessus :

1° Au niveau de la réponse immunitaire, au moyen d'agents thérapeutiques groupés sous le nom d'*immunodépresseurs*. Il s'agit de médicaments essentiellement capables d'empêcher la multiplication cellulaire. Or la réponse immunitaire comporte une multiplication cellulaire massive. La population

cellulaire responsable de la réponse immunitaire et du rejet est constituée des descendants d'un petit nombre de cellules. Si l'on empêche ou freine une telle multiplication cellulaire, la réponse immunitaire n'a pas lieu, ou est très diminuée. Cette méthode, très efficace, comporte l'inconvénient d'empêcher non seulement la réponse immunitaire vis-à-vis du greffon, mais aussi toute réponse immunitaire qui pourrait avoir lieu en même temps et dont parfois l'utilité est très grande, notamment pour la défense antimicrobienne de l'organisme. Un greffé soumis à une thérapeutique immunodépressive tolère son greffon, ce qui est bien, mais risque aussi de « tolérer » dangereusement

les germes microbiens qui l'assaillent. C'est là l'inconvénient des immunodépresseurs, par ailleurs indispensables.

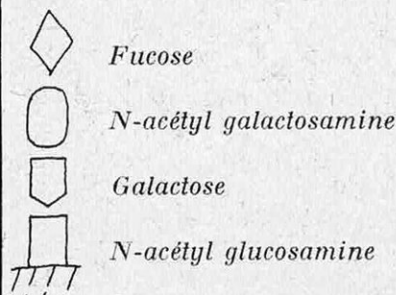
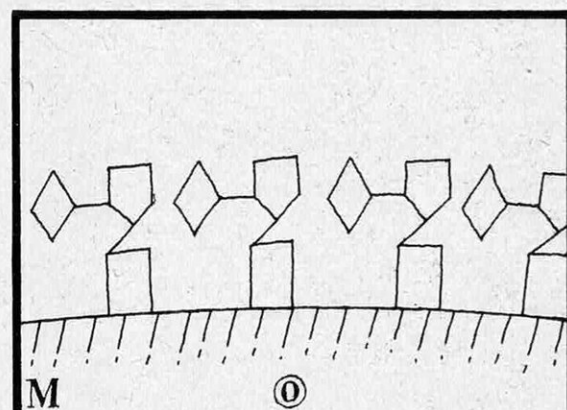
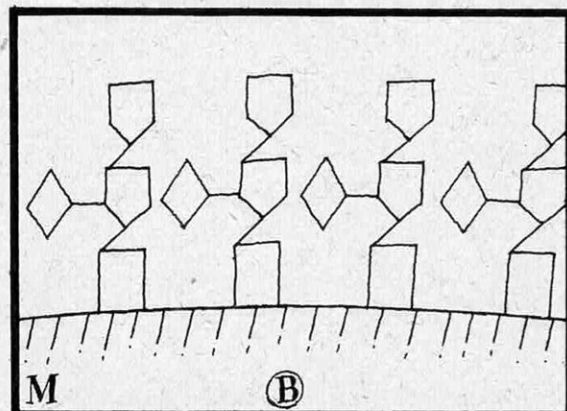
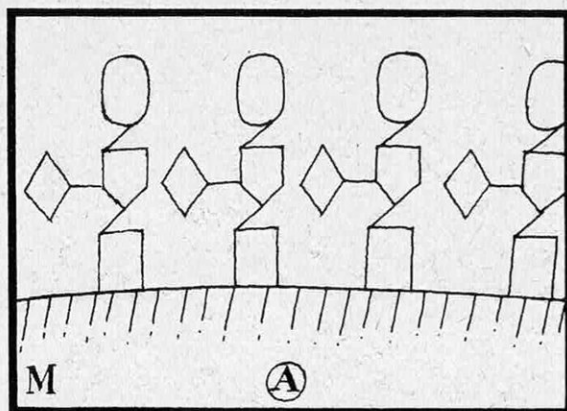
2° Le deuxième point du cycle où le transplantateur peut agir est au niveau de l'information, par la sélection d'un tissu *aussi peu étranger* que possible aux tissus du receveur: par la sélection d'un donneur compatible (histocompatible). Nous allons voir ce que représente une telle sélection à travers la notion de groupe, puis en détaillant les mécanismes de reconnaissance.

La notion de groupe tissulaire

La notion de *groupe* est particulièrement familière lorsque l'on parle de groupes sanguins. L'existence des groupes sanguins dépend de petites variations de la structure chimique de la membrane des globules rouges, d'un individu à l'autre. Ces différences de structure sont bien élucidées en ce qui concerne le principal système de groupes sanguins (ABO). Les mucopolysaccharides (protéines + sucre) qui représentent un des éléments biochimiques de la membrane du globule rouge peuvent présenter trois variations dans leur structure (figure ci-contre). Lorsque la structure observée est faite d'une substance de base probablement composée de N-acétyl-glucosamine, de galactose et de fucose, le globule rouge est du groupe O. Lorsqu'à cette structure de base vient s'ajouter de la N-acétyl-galactosamine, le globule rouge est du groupe A. Lorsque c'est du galactose qui s'ajoute à la structure de base, le globule rouge est du groupe B. Enfin, une alternance de structures A et B peut être observée: le globule rouge est alors du groupe AB. L'humanité peut être divisée en fonction de ces quatre possibilités.

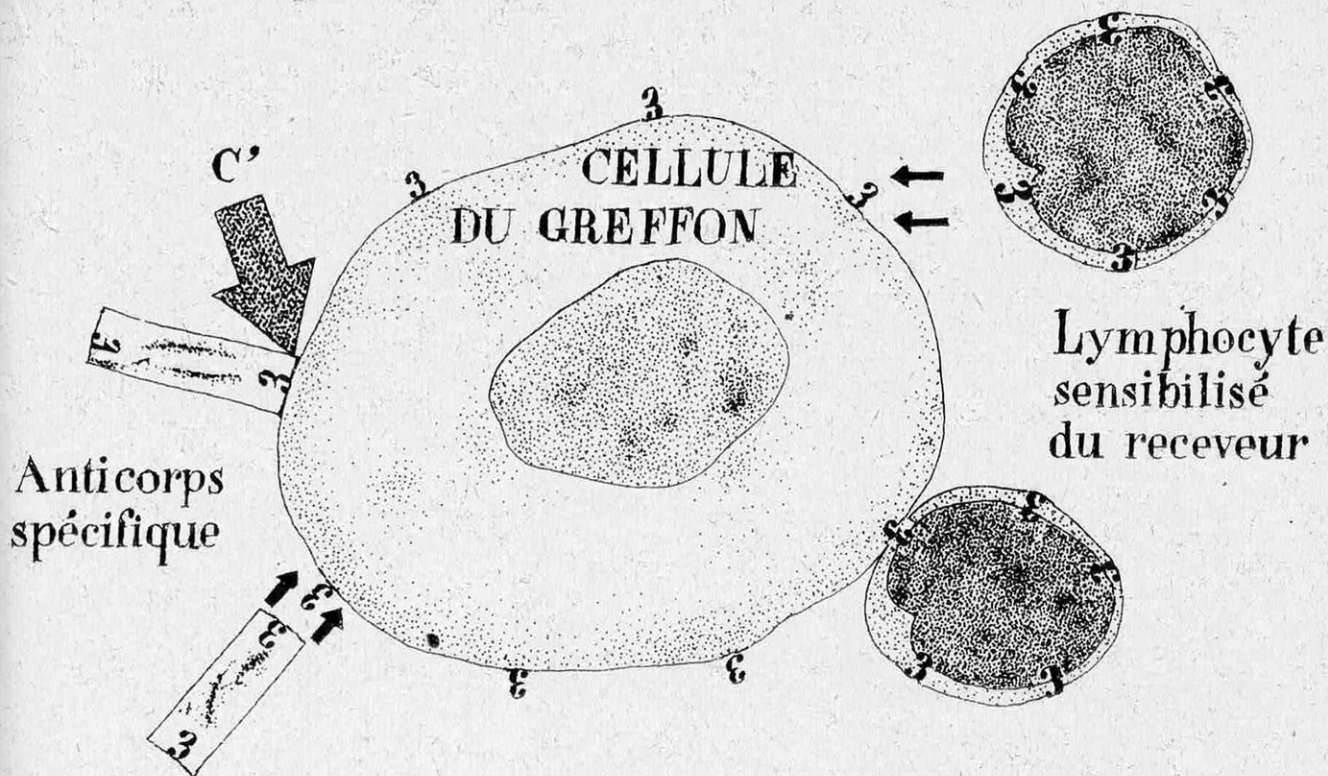
Une parenté biochimique existe donc entre les hommes appartenant au même groupe sanguin. Cette parenté est d'une grande importance puisque c'est d'elle que dépend la possibilité de faire des transfusions de sang. Celles-ci sont *dangereuses* lorsque donneur et receveur sont « incompatibles », c'est-à-dire lorsque les globules rouges du donneur sont porteurs d'une structure absente des globules rouges du receveur (la flèche indique le sens de la transfusion).

A → B
B → A
AB → A
AB → B



Bases structurales biochimiques des différences des membranes des globules rouges de groupes A, B et O

(le diamètre du globule rouge, 0,007 mm, est en réalité environ 10 000 fois celui de la molécule de galactose).



Réaction d'un lymphocyte sensibilisé et d'une molécule anticorps avec une cellule du greffon

Les chiffres 3 à la surface de la cellule-cible représentent le motif antigénique vis-à-vis duquel le lymphocyte est sensibilisé, et avec lequel l'anticorps réagit spécifiquement.

Lymphocyte et anticorps sont porteurs d'une structure complémentaire (chiffre 3 à l'intérieur du lymphocyte ou de la molécule d'anticorps) qui leur permet de reconnaître l'antigène et de s'y combiner.

Le lymphocyte détruit directement la cellule alors que l'intervention du complément (C') achève l'action destructrice de l'anticorps.

Dans les autres cas, les transfusions sont possibles *sans danger*, que donneur et receveur soient identiques :

A → A
B → B
AB → AB
O → O

ou qu'ils soient « compatibles » : lorsque les globules rouges du donneur ne sont porteurs d'aucune structure absente des globules rouges du receveur :

O → A
O → B
O → AB
A → AB
B → AB

La structure O, en effet, n'a rien « en plus » de la structure A ou B, elle a en fait « en moins ».

Ces variations de structures, probablement acquises par mutation au cours de l'évolution, puis fixées et transmises héréditairement, sont loin d'être limitées aux globules rouges. Ces mêmes mucopolysaccharides constitutifs des membranes des globules rouges sont également présents dans les membranes de nombreuses cellules, notamment les cellules des glandes salivaires et digestives et les cellules tapissant la face interne des vaisseaux sanguins (endothélium vasculaire) et du même coup dans tous les tissus ou organes contenant des vaisseaux sanguins. De sorte que les groupes ABO sont non seulement des groupes san-

guins importants pour la transfusion, mais également des groupes tissulaires importants pour la transplantation.

Par ailleurs, au niveau de la membrane cellulaire de nombreux tissus, d'autres structures biochimiques sont sujettes à des variations du même genre que celles décrites pour les groupes ABO. Ces variations, au nombre de plusieurs dizaines, reconnues par des méthodes sérologiques exposées plus loin, constituent, à côté des groupes ABO, d'autres groupes tissulaires actuellement désignés par des chiffres. Parmi la vingtaine de structures possibles, chaque individu en acquiert héréditairement 3 à 10 environ. Chacune des cellules de son organisme peut être représentée (figure page 53) comme hérissée de ces structures qui lui confèrent une très grande individualité du fait du très grand nombre de combinaisons possibles.

La réponse immunitaire aux antigènes des groupes tissulaires

Ces structures, support des groupes tissulaires, constituent l'information allant du greffon vers le système immunitaire du receveur.

Le mécanisme par lequel l'information atteint le système immunitaire n'est pas entièrement élucidé. Deux au moins semblent possibles : 1) certaines cellules du greffon atteintes de mort naturelle libèrent dans le milieu des fragments de membrane porteurs des structures d'information qui seront captées par les cellules réticulo-histiocytaires ; 2) il est également possible que ces cellules, ou les lymphocytes eux-mêmes viennent au contact des cellules du greffon acquérir l'information. Quoi qu'il en soit, tout se passe comme si le lymphocyte chargé de la fonction de reconnaissance, confronté aux structures d'information, les comparait aux structures dont il est lui-même porteur. De cette comparaison peuvent découler trois conclusions :

— Les structures d'information de la cellule du greffon et du lymphocyte sont identiques (II de la figure) ; le greffon est reconnu comme « autologue » (soi) : il n'y aura pas de réponse immunitaire.

— Les deux types de structures sont différents mais le lymphocyte ne reconnaît dans les structures de la cellule greffée aucune structure qu'il ne possède lui-même. Bien que non identique, une telle cellule n'est pas considérée comme étrangère, mais comme compatible (III de la figure) : il n'y aura pas de réponse immunitaire.

— Le lymphocyte reconnaît des structures qu'il ne possède pas : il y aura réponse

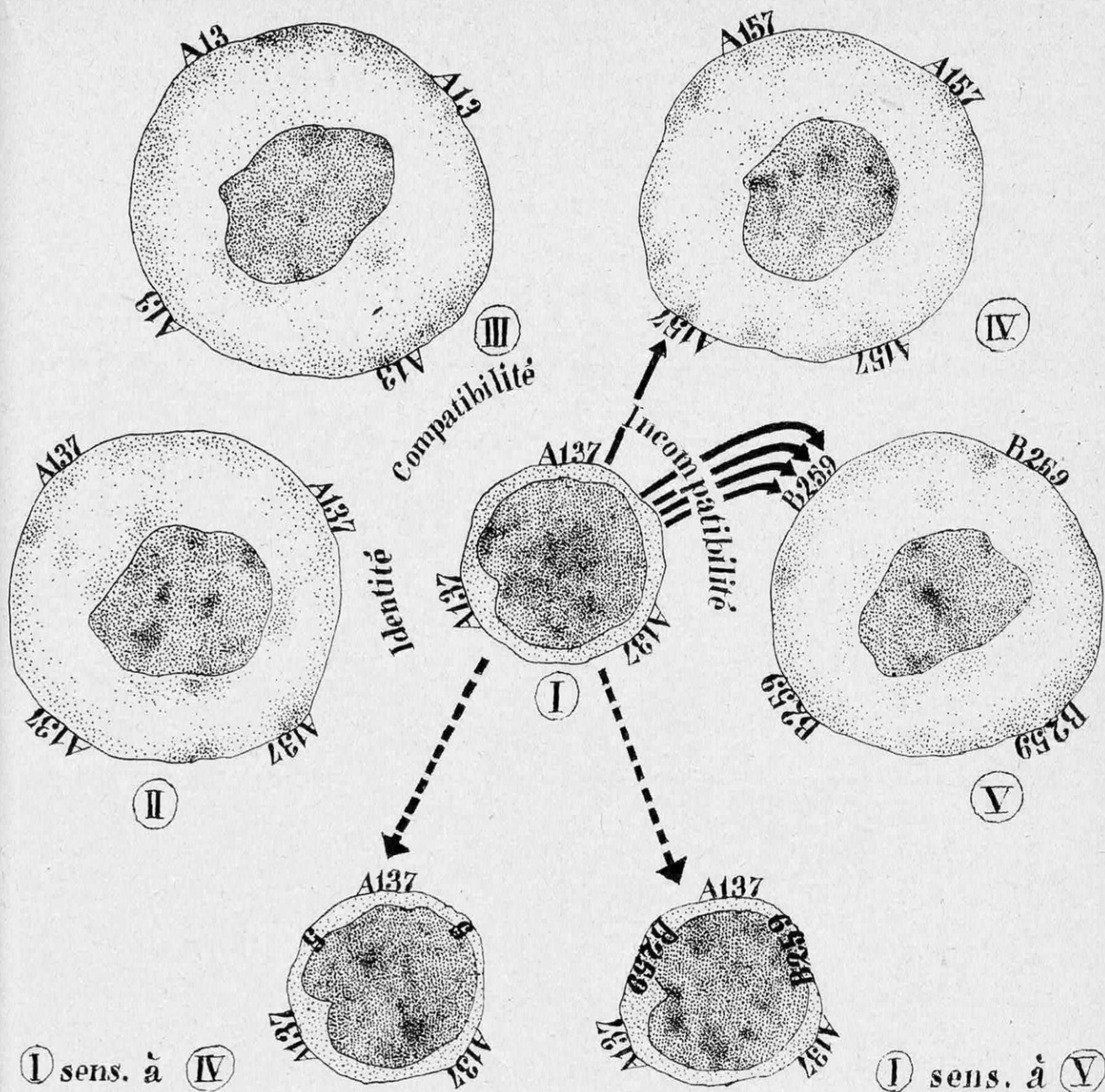
immunitaire. Celle-ci sera d'autant plus intense que les différences de structures seront plus grandes et nombreuses (IV et V de la figure). Ces structures qui ont servi à l'information et au déclenchement éventuel de la réponse immunitaire sont également responsables de la spécificité de cette réponse et du rejet du greffon. Ces structures sont les antigènes vis-à-vis desquels sont produits les anticorps qui les reconnaissent spécifiquement par adaptation stéréospatiale étroite. Ce sont elles qui permettent également au lymphocyte sensibilisé de reconnaître sa cellule cible et de la détruire (I sens. IV et I sens. V de la figure).

Systèmes de groupes jouant un rôle dans l'histocompatibilité

Cependant tous les systèmes de groupes connus ne sont pas des groupes d'histocompatibilité. Ceci est particulièrement vrai pour les groupes sanguins érythrocytaires (ceux des globules rouges).

On sait qu'à côté du système ABO, le plus important pour la transfusion sanguine, de nombreux autres systèmes de groupes sont connus, parmi lesquels le système Rh (Rhésus), important à la fois pour la transfusion sanguine et pour le développement de la maladie hémolytique du nouveau-né. Or, il a été démontré que le système Rh ne joue pas de rôle dans la compatibilité de transplantation. Ceci, de même que le rôle positif du système ABO, a été démontré par les observations concernant les transplantations rénales et les greffes de peau. Etant donné la complexité des systèmes en cause, ces observations doivent être répétées dans un grand nombre de cas.

On constate alors (tableau page 54) que, par rapport à la survie moyenne de toutes les greffes, celles où donneur et receveur sont incompatibles dans le système ABO ont une survie écourtée. Lorsqu'il y a compatibilité, au contraire, la survie du greffon est prolongée. Ce fait indique donc que le système de groupe sanguin ABO joue un rôle dans l'histocompatibilité. Inversement, on constate l'absence d'effet de la compatibilité ou de l'incompatibilité Rh. Une telle différence entre ABO et Rh est vraisemblablement due au fait que les antigènes A et B sont présents en grande quantité au niveau des tissus, alors que les antigènes Rh y sont rares ou absents. On conçoit donc que, lors d'une greffe tissulaire, l'incompatibilité Rh ne suscite pas de réponse immunitaire, contrairement à l'incompatibilité ABO. De plus, dans ce dernier cas, des anticorps naturels pré-existent (anti-A chez



Confrontation de la cellule immunitaire du receveur de la greffe et de divers types de cellules greffées

La cellule immunitaire du receveur, le lymphocyte, est ici désignée par I et les cellules greffées par II, III, IV et V.

Les lettres et chiffres à la surface des cellules représentent les antigènes de groupe ABO et HL-A des cellules, les flèches représentent la réponse immunitaire.

La cellule II porte des structures identiques à celles des lymphocytes et la cellule III, bien que différente, n'en porte aucune que le lymphocyte ne possède lui-même ; il n'y a pas de réponse immunitaire. Les structures de IV et V, au contraire, sont reconnues comme étrangères, ce qui se traduit par l'apparition (flèches en trait interrompu) de lymphocytes sensibilisés (I sens.) ayant acquis une réactivité sélective pour le ou les antigènes responsables de la sensibilisation. Cette réactivité est représentée par les lettres ou chiffres à l'intérieur de la cellule ;

I sens. IV (sensibilisé par contact avec la cellule IV)
a acquis une réactivité vis-à-vis de l'antigène 5 ;

I sens. V (sensibilisé par contact avec la cellule V)
a acquis une réactivité vis-à-vis des antigènes B, 2, 5 et 9.

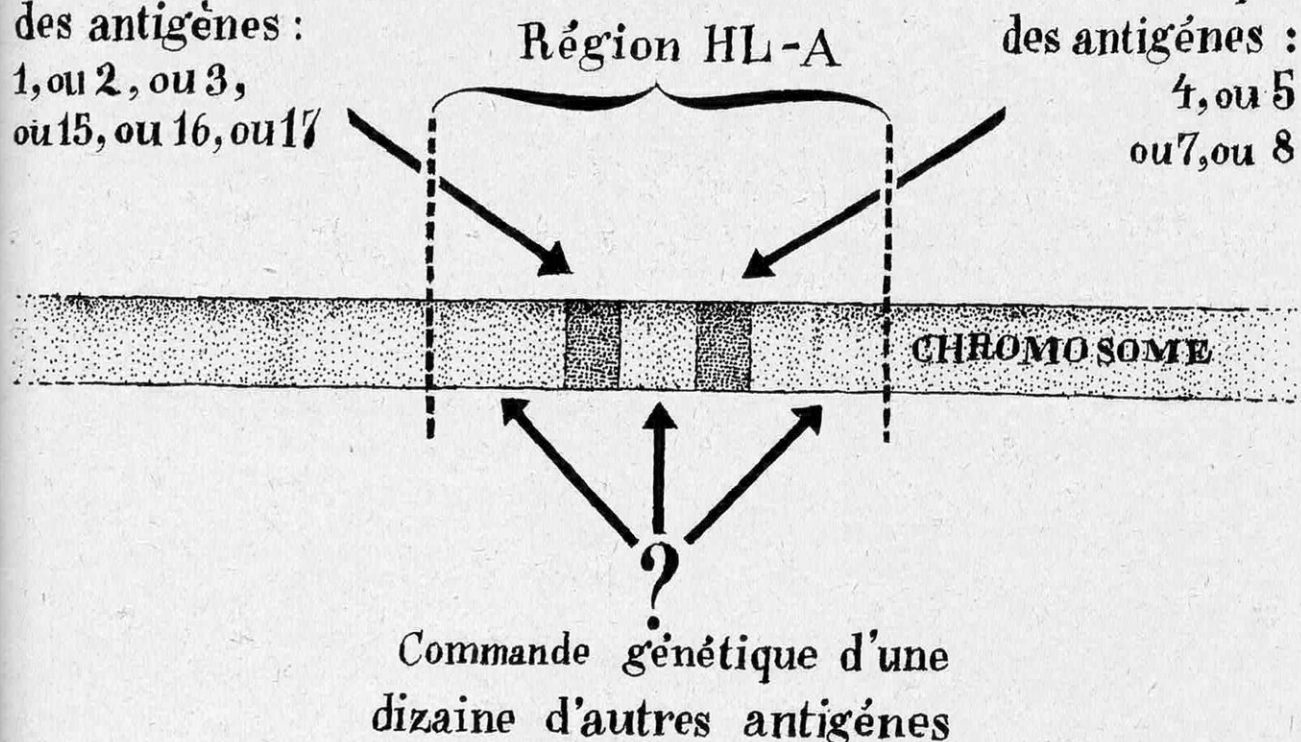
RÉSULTATS DES GREFFES EN FONCTION DE LA COMPATIBILITÉ OU DE L'INCOMPATIBILITÉ DANS DIVERS SYSTÈMES DE GROUPE

		GROUPE DU RECEVEUR	GROUPE DU DONNEUR	SURVIE DU GREFFON PAR RAPPORT A LA MOYENNE
SYSTÈME ABO	COMPATIBILITÉ	O	O	PROLONGÉE
		A	O ou A	
		B	O ou B	
		AB	O, A, B ou AB	
	INCOMPATIBILITÉ	O	A, B ou AB	ÉCOURTÉE
		A	B ou AB	
		B	A ou AB	
SYSTÈME Rh	COMPAT.	Rh+	Rh+ ou Rh—	NORMALE
		Rh—	Rh—	
	INC.	Rh—	Rh+	
SYSTÈME P	COMPAT.	P+	P+ ou P—	PROLONGÉE
		P—	P—	
	INC.	P—	P+	ÉCOURTÉE
SYSTÈME HL-A	COMPAT.	HL-A 2+	HL-A2+ ou 2—	PROLONGÉE
		HL-A2—	HL-A2—	
	INC.	HL-A2—	HL-A2+	ÉCOURTÉE

La dernière partie du tableau montre, à titre d'exemple, l'étude de l'antigène 2. Dans ce cas, les différences entre donneur et receveur ne doivent porter que sur cet antigène, et les autres antigènes du système HL-A doivent être identiques chez le donneur et le receveur. Il y a incompatibilité lorsqu'un antigène présent chez le donneur est absent chez le receveur. La compatibilité est définie par l'absence d'incompatibilité.

Commande
génétique
des antigènes :
1, ou 2, ou 3,
ou 15, ou 16, ou 17

Commande
génétique
des antigènes :
4, ou 5
ou 7, ou 8



Détermination génétique des antigènes du système HL-A

La production sur les membranes cellulaires des divers antigènes d'histocompatibilité est commandée héréditairement par des gènes situés sur les chromosomes.

Les antigènes du système HL-A sont déterminés par une région chromosomique subdivisée en deux zones principales :

l'une est occupée par la commande génétique de l'un des antigènes : 1, 2, 3, 15, 16, ou 17 ; l'autre détermine l'un des antigènes : 5, 7, 8, ou 4.

Les autres antigènes sont déterminés au niveau de la même région chromosomique dans des zones non encore définies.

Les fréquences des divers antigènes dans la population sont variables : ainsi 56 % des Français portent sur leurs cellules l'antigène 1, alors que 13 % seulement possèdent l'antigène 5.

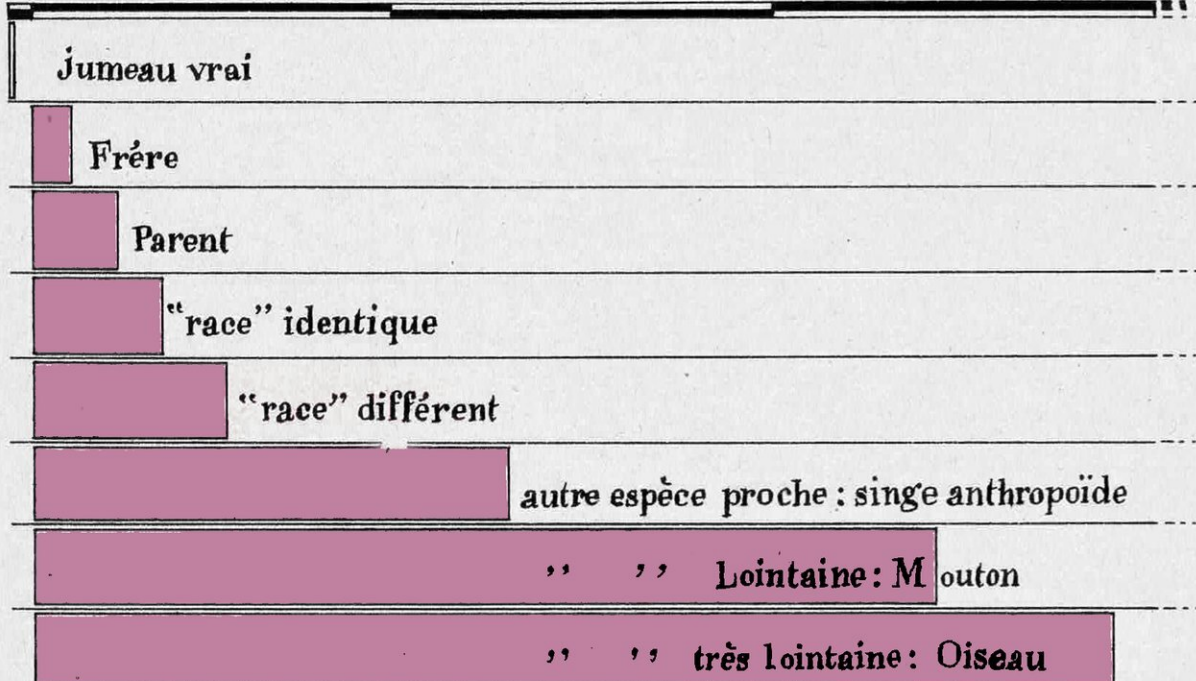
Ces fréquences sont différentes dans d'autres populations ethniquement différentes : Japonais ou noirs du Mali.

un sujet B, anti-B chez un sujet A, anti-A et anti-B chez un sujet O), capables de léser directement le tissu greffé dès sa mise en place, s'il est porteur de l'antigène correspondant.

Lors de l'étude systématique, selon le procédé indiqué plus haut, du rôle des nombreux systèmes connus de groupes sanguins érythrocytaires, un seul système, P, a été reconnu comme important, à côté du système ABO, comme l'indique le tableau.

Les groupes leucocytaires

Dès les premières études sur l'histocompatibilité humaine, en 1958-1960, l'hypothèse fut faite que les groupes leucocytaires découverts antérieurement par J. Dausset étaient des groupes d'histocompatibilité. Les très nombreux travaux menés depuis lors dans ce domaine, tant en France qu'à l'étranger, ont montré que cette hypothèse était vraie. La démonstration en a été faite



Divers degrés d'incompatibilité et donc de réponse immunitaire en fonction de la parenté familiale, de race, d'espèce.

Exemple de comparaison des groupes tissulaires de divers individus

	SÉRUMS TESTS RECONNAISSANT LES DIVERS ANTIGÈNES DU SYSTÈME HL-A											GROUPE ABO
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	...	20	
DUPONT	+	—	+	+	+	—	—	+	—	...	—	A
DURAND	+	—	+	—	—	—	—	+	—	...	—	A
DUBOIS	+	—	—	—	+	—	—	+	—	...	—	B
DUVAL	+	+	+	—	—	+	—	—	—	...	—	AB

Le signe + indique la présence et le signe — l'absence de l'antigène sur les cellules du sujet. Soit Dupont le futur receveur d'une greffe et Durand, Dubois et Duval des donneurs possibles.

Le meilleur donneur est Durand

car son groupe HL-A est compatible avec celui de Dupont et son groupe ABO est identique.

Dubois doit être éliminé comme donneur bien que compatible dans le système HL-A,

car son groupe ABO est incompatible.

Duval est le plus mauvais donneur car il présente des incompatibilités

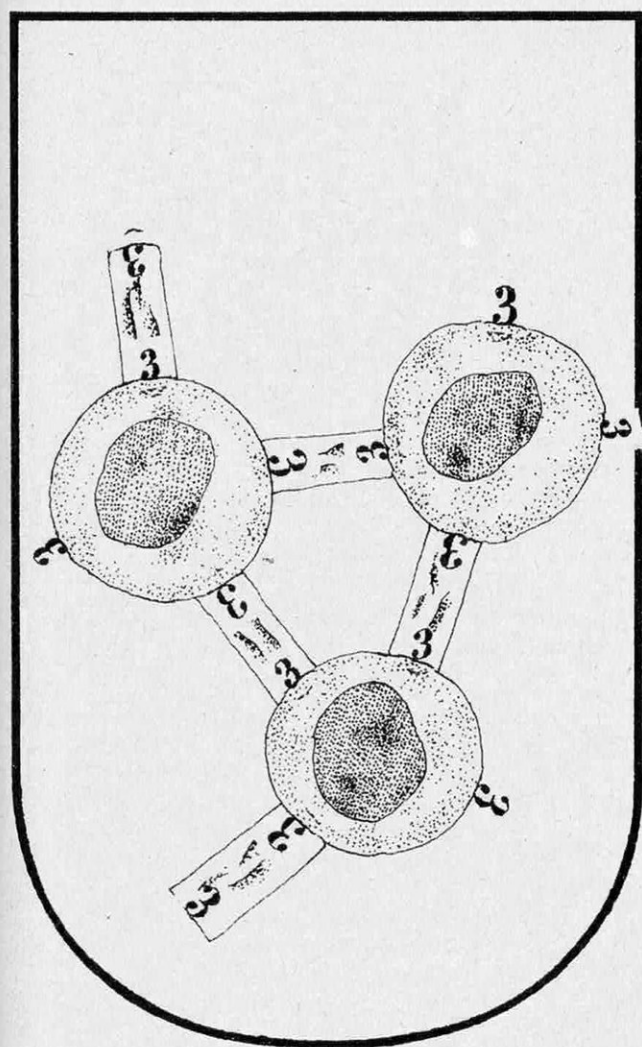
à la fois dans le système HL-A (antigène 2 et 6) et dans le système ABO (antigène B).

selon le même schéma que celui indiqué plus haut pour l'étude des groupes sanguins érythrocytaires : lorsqu'il y a incompatibilité pour un antigène leucocytaire, la survie du greffon est écourtée ; lorsqu'il n'y a pas d'incompatibilité, la survie est prolongée. Cette démonstration est renforcée par la constatation que ces antigènes leucocytaires sont généralement présents dans les tissus. Les antigènes leucocytaires d'histocompatibilité appartiennent au système HL-A. H est mis pour histocompatibilité, L pour leucocytes, A indique qu'il s'agit du premier système

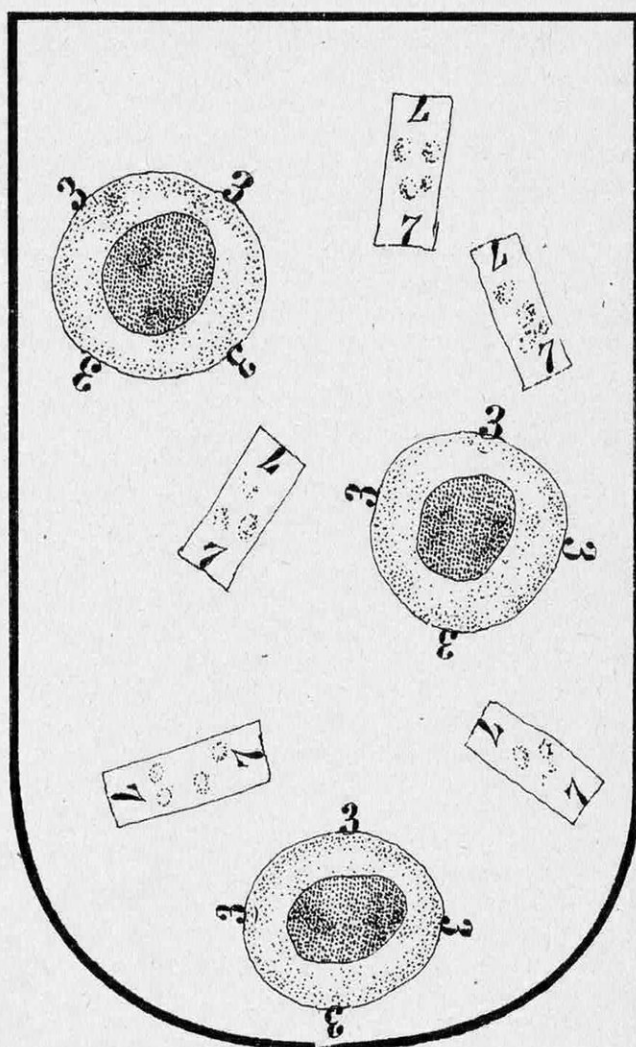
décrit, mais que d'autres systèmes (B, C, etc...) existent et attendent d'être découverts.

Le système HL-A à lui seul est d'une complexité telle que la probabilité de réunir par hasard un donneur et un receveur compatibles est très faible. L'étude, non encore terminée, du système HL-A montre qu'il est composé d'au moins une vingtaine d'antigènes désignés par des chiffres (HL-A 1, 2, 3...). Chaque individu présente une formule particulière, par exemple 1+, 2+, 3—, 5—, 7+, 8—... etc, indiquant que les

DÉTERMINATION IN VITRO DU GROUPE TISSULAIRE HL-A



(a)



(b)

Les cellules à tester (leucocytes) sont mélangées à un sérum test contenant un anticorps de spécificité connue.

En (a) une agglutination et une destruction partielle des leucocytes sont observées, la réaction est positive : le sérum test utilisé reconnaissant l'antigène 3, on peut donc conclure que les cellules du sujet sont porteuses de l'antigène 3.

En (b) ni agglutination, ni destruction ne sont observées, la réaction est négative : le sérum test utilisé reconnaissant l'antigène 7, on peut donc conclure que les cellules du sujet ne sont pas porteuses de l'antigène 7.

cellules du sujet sont porteuses des antigènes 1, 2 et 7, mais non des antigènes 3, 5 et 8. La probabilité de trouver par hasard un donneur et un receveur compatibles est d'environ 1 chance pour 100 lorsqu'ils ne sont pas parents et d'environ 20 chances pour 100 lorsqu'ils sont proches parents (père, fils, frère).

Cependant, même lorsque la compatibilité (voire l'identité) pour les groupes HL-A et ABO est réalisée, on constate que les greffes, bien que tolérées plus longtemps que la moyenne, sont cependant finalement rejetées. Ce fait démontre l'existence des systèmes HL-B, HL-C, etc... Des calculs statistiques suggèrent l'existence d'au moins cinq de ces systèmes. La probabilité de compatibilité par hasard devient alors de l'ordre de une chance pour 1 million, expliquant qu'aucune greffe, en l'absence d'immunodépression, n'est définitivement tolérée chez l'homme. Cependant, des faits expérimentaux, tant chez l'homme que chez l'animal, suggèrent qu'un système de groupe est plus important que les autres. Chez l'homme le système majeur est le système HL-A.

Cette conception explique en outre le fait qu'il existe des degrés d'histocompatibilité en fonction du nombre de différences de groupe existant dans les divers systèmes.

Le fait que ces caractères antigéniques soient héréditaires explique que les chances de compatibilité décroissent des proches parents à une race très éloignée (figure page 56). De même, lorsque l'on sort de l'espèce, les différences antigéniques s'accroissent considérablement. Il est cependant remarquable que des degrés variables soient discernables d'une espèce à l'autre. Ainsi les différences antigéniques entre un homme et un singe anthropoïde sont beaucoup moins importantes qu'entre un homme et un mammifère quelconque, à plus forte raison un oiseau ou un poisson.

Détermination du groupe tissulaire

La détermination des groupes tissulaires HL-A doit être faite avant une transplantation de même que la détermination des groupes sanguins est faite avant une transfusion.

Les méthodes sont, dans leur principe, très comparables à celles employées pour la détermination des groupes sanguins érythrocytaires. Les réactifs employés sont, d'une part des sérums-tests contenant des anticorps capables de réagir avec un antigène HL-A déterminé, d'autre part des cellules de l'individu dont le groupe tissulaire doit être déterminé. En pratique, on utilise des leuco-

cytes que l'on peut obtenir simplement à partir du sang circulant. Ceux-ci sont mélangés au sérum-test (figure page 57). Lorsque la réaction spécifique entre l'antigène à la surface de la cellule et l'anticorps présent dans le sérum-test a eu lieu, un phénomène caractéristique est observé : agglutination ou destruction des leucocytes. On peut ainsi, utilisant de nombreux sérums-tests de spécificités différentes, caractériser les divers antigènes tissulaires de l'individu. La comparaison des groupes tissulaires des receveurs et donneurs possibles (tableau page 56) permet de choisir les combinaisons donneur-receveur les plus compatibles. Naturellement en même temps que la compatibilité HL-A, la compatibilité ABO sera respectée.

Application présente et future

En pratique, le choix reste toujours limité, et les médications immunodépressives restent indispensables.

En transplantation humaine, un donneur, de rein par exemple, peut être soit sain et vivant, et c'est alors le plus souvent un parent du receveur, soit un sujet décédé, accidentellement le plus souvent. Dans le premier cas, le rôle du groupage tissulaire sera de vérifier qu'il n'existe pas, par un malencontreux hasard, de très importantes différences antigéniques entre donneur et receveur. Dans l'éventualité de plusieurs parents, donneurs volontaires, le rôle du groupage tissulaire sera de choisir le donneur le plus compatible. Dans le second cas (donneur décédé), afin de permettre un choix, il convient de disposer de plusieurs sujets en attente de transplantation dont les groupes tissulaires auront été préalablement déterminés. Dès que le groupe tissulaire du donneur est connu, il est possible de sélectionner immédiatement le plus compatible parmi les receveurs possibles.

La compatibilité absolue n'est cependant jamais réalisée (en dehors du cas des jumeaux vrais) ; une thérapeutique immuno-dépressive reste donc indispensable. Il est cependant démontré qu'elle devra être d'autant moins intense, donc moins dangereuse, qu'une meilleure compatibilité tissulaire est obtenue. On peut donc envisager l'avenir du groupage tissulaire en vue de la transplantation comme un perfectionnement des techniques de groupage et de recrutement des donneurs et des receveurs, permettant un meilleur choix de la paire compatible et ainsi une utilisation de plus en plus modérée des traitements immunodépresseurs.

J. COLOMBANI et J. DAUSSET

LES GREFFES DE MOELLE OSSEUSE

La greffe de moelle osseuse incompatible, si elle fut, parmi les greffes de tissus et transplantations incompatibles d'organes, la première réussie à la fois chez l'animal et chez l'homme, n'a pas encore atteint, contrairement à la transplantation de certains organes, la phase d'application thérapeutique extensive. En d'autres termes, elle n'est pas encore sortie du laboratoire et des services de recherches.

Ce retard n'est pas lié au manque d'indications. Certes, les accidents d'irradiation totale, destructeurs de la moelle osseuse, sont exceptionnels et, depuis 1958, date de l'accident de Vinca⁽¹⁾ qui nous donna l'occasion de tenter et de réussir les premiers essais chez l'homme, aucun cas d'irradiation accidentelle n'a eu lieu qui ait demandé de recourir à une telle thérapeutique. Certes, les leucémiques, dont certains avaient été l'objet de nos essais de greffe de moelle osseuse dès 1959, ont profité des très remarquables progrès de la chimiothérapie et, plus récemment, de l'immunothérapie active. Mais, même si un certain nombre pourront être guéris, il en demeure qui sont ou deviennent résistants à ces deux procédés et chez lesquels la greffe de moelle osseuse est le seul espoir de survie. Et surtout, aucune autre thérapeutique, aucun autre espoir ne peut être présenté aux sujets atteints d'aplasie (ou destruction) de la moelle osseuse par intoxication chimique (bien souvent médicamenteuse) ou primitive (de cause inconnue), ni aux sujets, si nombreux, atteints d'anémie par anomalie congénitale et héréditaire de la moelle osseuse : ne compte-t-on pas, dans le monde, 100 mil-

lions de sujets affectés de la déficience d'une enzyme, la glucose 6-phosphate-déshydrogénase, 80 millions de décès chaque année par anémie à hématies falciformes et 100 000 à 150 000 enfants atteints de la forme homozygote d'anémie progressive appelée thalassémie ?

Le retard qu'a pris la greffe de moelle osseuse par rapport aux transplantations d'organes tient en réalité aux difficultés particulières de sa réalisation et, plus exactement, aux conditions de son succès : si le chirurgien qui transplante un rein ou un cœur n'a à faire face qu'à la réaction du receveur à l'égard du transplant incompatible, l'hématologiste qui greffe la moelle osseuse d'un donneur D à un receveur R, doit contrôler non seulement les réactions de R contre le greffon D, mais encore celles de D contre le receveur R.

En effet, si le rein, le cœur, ne contiennent pas de lymphocytes, cellules chargées des réactions immunitaires, la moelle osseuse en contient un grand nombre. Les lymphocytes du greffon D reconnaissent donc les caractères étrangers à leur égard des tissus du receveur et réagissent dans tous ces tissus, induisant une « maladie secondaire » extrêmement sévère et qu'on ne parvient pas encore aujourd'hui à contrôler parfaitement.

Les conditions de la greffe

Ce sont des travaux de radiobiologie qui ont, par hasard, permis de découvrir la possibilité de greffer la moelle osseuse : des souris irradiées à des doses plus ou moins élevées mouraient d'anémies par insuffisance de globules blancs, ou d'hémorragie par insuffisance de plaquettes, ce manque de globules rouges, de globules blancs et de

(1) Irradiation accidentelle de six chercheurs d'un centre d'études nucléaires yougoslave.

plaquettes étant secondaire à la destruction de la moelle osseuse par l'irradiation. Un radiobiologiste américain, Jacobson, se demandant si la moelle osseuse ne contiendrait pas une hormone capable de favoriser sa régénération, injecta des broyats de ce tissu aux animaux irradiés : leur moelle osseuse se régénéra plus vite que celle des témoins. D'autres chercheurs, attirés par ces recherches, démontrèrent que cette régénération n'était pas due à une hormone, mais à la prolifération de cellules injectées dans les broyats et qui s'étaient greffées.

Les conditions de la greffe furent précisées : la dose de l'irradiation devait être très élevée, exactement 100 pour 100 létale ; l'irradiation devait être totale ; un nombre suffisant de cellules médullaires devait être administré, et la voie d'administration devait être veineuse. Des essais furent conduits dans d'autres espèces animales (rat, lapin, chien et singe). Les conditions se révélèrent identiques. L'étude des essais conduits sur les irradiés de Vinca et sur les leucémiques a montré que les conditions du succès chez l'homme sont exactement les mêmes que celles des autres espèces animales.

Si l'irradiation totale représente donc un procédé de conditionnement d'usage relativement facile chez l'animal, s'il est extrêmement précieux de savoir que la greffe de moelle osseuse peut guérir des humains victimes d'une irradiation totale à dose létale, il n'en reste pas moins que l'irradiation totale à cette dose n'est pas un procédé commode pour conditionner les humains atteints des autres affections contre lesquelles la greffe de moelle osseuse pourrait être une utile indication thérapeutique : il est, en effet, extrêmement délicat de soumettre des patients, même s'ils sont condamnés du fait de leur maladie, à un procédé thérapeutique qui doit être précisément ap-

pliqué à une dose 100 pour 100 létale, et dont la létalité ne pourra pas être évitée si la manœuvre échoue. La nécessité dans laquelle on s'est trouvé pendant quelques années de recourir à ce seul procédé de conditionnement, l'irradiation totale, a certainement été une des raisons de la rareté des essais thérapeutiques chez l'homme.

Aussi a-t-on, dans les laboratoires, multiplié les travaux pour découvrir d'autres procédés de conditionnement qui pourraient remplacer l'irradiation totale.

On peut, bien sûr, utiliser le phénomène de la tolérance néonatale, c'est-à-dire greffer la moelle osseuse dans les heures qui suivent la naissance, mais l'on conçoit que ce procédé n'est pas utilisable chez l'homme à titre thérapeutique.

Les études menées dans le domaine de la chimiothérapie anticancéreuse ayant montré que de nombreuses drogues actuellement disponibles possèdent à l'égard des cellules en général, et des cellules de la moelle osseuse en particulier, des propriétés assez voisines des radiations ionisantes, on s'est orienté naturellement en premier vers l'utilisation de telles drogues. Il a été montré dans plusieurs laboratoires que l'on pouvait réaliser des greffes de moelle osseuse après administration de très fortes doses d'une moutarde aromatique à l'azote, la cyclophosphamide. Les premiers essais utilisant ce procédé de conditionnement chez l'homme sont en cours.

Enfin, la découverte de l'efficacité immuno-inhibitrice des sérums antilymphocytes a, bien sûr, conduit les spécialistes de la greffe de moelle osseuse à recourir à son emploi. Plusieurs équipes viennent de montrer son efficacité chez l'animal et nous l'avons montrée chez l'homme.

On se trouve donc aujourd'hui, pour conditionner le receveur d'un greffon de moelle

osseuse, devant de nouvelles possibilités, possibilités beaucoup moins dangereuses à l'égard du sujet que l'irradiation totale à dose létale.

La maladie secondaire

Ainsi que nous l'avons fait remarquer, la plupart des greffes de moelle osseuse incompatibles après irradiation totale à dose létale se compliquent d'une maladie due à la réaction des lymphocytes du greffon contre les antigènes du receveur, maladie de pronostic très sévère et que l'on appelle « maladie secondaire ». La principale pierre d'achoppement à l'utilisation courante de la greffe de moelle osseuse comme procédé thérapeutique ne dépend pas de l'absence de prise de la greffe, mais de la fréquente survenue de cette maladie secondaire.

On peut donc à priori se demander quels vont être les progrès liés au remplacement de l'irradiation totale à dose létale par les substances chimiques cytostatiques ou par le sérum antilymphocytaire, si cette pierre d'achoppement demeure.

Il convient de dire ici que cette maladie secondaire se caractérise par deux types de lésions : d'une part, des lésions dues à la prolifération, dans les différents tissus, des lymphocytes du greffon qui déterminent des désordres au niveau de la peau, du foie et d'autres viscères ; d'autre part, des lésions dues à une insuffisance immunitaire avec perte de la mémoire immunitaire, probablement due à un trouble du fonctionnement des lymphocytes du greffon, dans la défense de la « chimère » que représente le complexe receveur-greffon à l'égard des micro-organismes et notamment des virus.

Cette anomalie du fonctionnement des lymphocytes n'est pas pour l'instant expliquée, mais elle représente la cause majeure des

échecs, en ce sens que les chimères ainsi réalisées sont extrêmement sensibles aux infections qui entraînent, pour un microbe donné, beaucoup plus fréquemment la mort que chez les sujets normaux. Or, il semble bien que le degré de cette insuffisance immunitaire dépende en réalité de l'addition de l'insuffisance immunitaire liée à un dysfonctionnement des lymphocytes du greffon, à l'insuffisance immunitaire liée à la destruction totale des lymphocytes du receveur par l'irradiation. On peut donc espérer que les procédés utilisés pour remplacer l'irradiation totale, substances chimiques ou sérum antilymphocytes, seront moins nocifs à cet égard que l'irradiation totale.

On sait par ailleurs depuis quelques années que le thymus, organe lymphoïde situé dans le thorax, semble avoir une importance dans la régulation du nombre et des fonctions des lymphocytes. C'est ainsi que l'ablation du thymus entraîne un état de grande insuffisance immunitaire. L'idée venait donc naturellement à l'esprit de tenter des greffes de thymus dans les cas d'insuffisance immunitaire, et c'est ce que nous avons fait dans le cas de la maladie secondaire. Des résultats encourageants ont été enregistrés. L'on pense actuellement que le thymus agit, notamment en pareil cas, par la sécrétion d'une hormone, dire lymphocytostimulante, et l'on peut donc espérer que cette hormone sera prochainement extraite et purifiée, et qu'elle pourra être utilisée pour lutter contre cette insuffisance immunitaire de la maladie secondaire. Tels sont les problèmes que pose actuellement la greffe de moelle osseuse incompatible, problèmes biologiques qui ne peuvent être résolus que par des études associant des essais chez l'homme et des expériences chez l'animal.

Professeur G. MATHE

Dix ans de greffes du rein

Actuellement, dans le monde, plus de 2 000 transplantations rénales ont été faites chez l'homme. Une survie de plus de deux ans peut être actuellement escomptée dans 70 % des cas. Plusieurs malades opérés il y a dix ans survivent encore grâce à la greffe rénale.

On mesure le chemin parcouru depuis les expériences de Carrel sur le chat (1910) et l'essai héroïque de Jaboulay transplantant un rein de chèvre au bras d'une jeune femme en urémie chronique.

Pendant plus de 40 ans, de nombreux essais de transplantation du rein d'un sujet à un autre ont été tentés. La circulation étant assurée à travers l'organe par connexion de son artère et de sa veine avec l'appareil circulatoire du receveur, la fonction excrétoire urinaire se rétablit (à condition que le rein n'ait pas été privé de circulation plus de 30 à 40 minutes) mais, après quelques jours, le fonctionnement s'arrête brutalement et l'organe prend une teinte violacée, alors que ses capillaires s'obstruent par de petits caillots. Carrel avait bien observé ce phénomène qui a été qualifié de **rejet** de la greffe par l'hôte. Ce rejet des tissus greffés (tels que la peau) et des organes transplantés,

est la conséquence d'une loi de biologie générale selon laquelle chaque individu a une structure personnelle particulière de ses constituants cellulaires et qu'il rejette inéluctablement tout apport étranger dont la structure n'est pas identique. Le rejet d'une greffe est un phénomène d'immunité : ses lois sont les mêmes que celles qui président aux défenses organiques contre les maladies microbiennes.

Tous les efforts ont tendu à tourner cette loi, soit en essayant de forcer l'organisme receveur à adopter la greffe en neutralisant ses moyens de défense, soit en lui apportant une greffe de structure très proche de la sienne de façon à lui permettre de la tolérer, au moins temporairement.

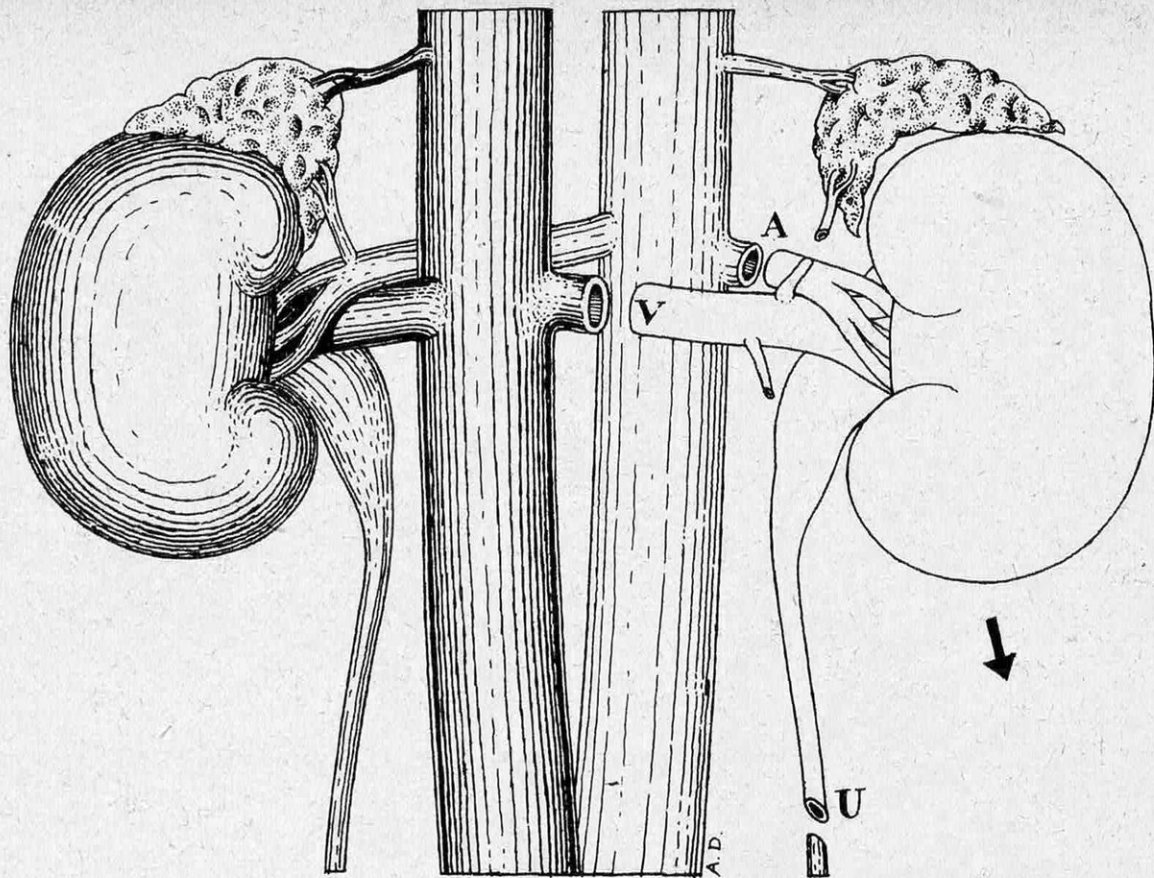
Vers 1950, un important travail expérimental sur les rats et les chiens et des essais isolés conduisent aux premières réussites de transplantations rénales chez l'homme entre jumeaux identiques (Boston, U.S.A.). Mais la date la plus importante est celle de 1959 où furent réussies à Boston et à Paris les deux premières homotransplantations concernant des jumeaux différents dont le receveur avait été préparé par une irradiation totale. Depuis cette date, les transplantations chez l'homme se sont multipliées, surtout depuis que l'irradiation totale a été remplacée par des médicaments immunodépresseurs chimiques (Imuran) ou sériques (sérum antilymphocytaire) qui permettent une tolérance de la greffe de façon prolongée.

Indications de la transplantation rénale

A qui doit-on transplanter un rein ?

On doit réserver cette action thérapeutique audacieuse aux cas d'insuffisance rénale terminale par destruction définitive des reins. L'anurie aiguë est en effet justiciable de la dialyse par le rein artificiel, technique qui est d'ailleurs appliquée également à l'insuffisance rénale chronique. Pourtant, ses servitudes (une à deux dialyses par semaine), bien que réduites par la pose d'un court-circuit entre artère et veine de l'avant-bras à l'aide d'un cathéter en téflon (by-pass de Scribner) permettant un branchement facile sur l'appareil, font souvent préférer la transplantation rénale.

La destruction fonctionnelle des reins résulte le plus souvent soit d'une glomérulo-néphrite chronique, soit d'une néphrite interstitielle, soit d'une anomalie constitutionnelle (hypoplasie rénale congénitale, polykystose rénale). Les affections des voies urinaires sont rarement à l'origine d'une indication de transplantation rénale sauf le cas des pyé-



*Prélèvement du rein gauche pour greffe :
la section des vaisseaux (A, V) est faite près de leur origine sur l'aorte et la veine cave.
Plusieurs branches veineuses doivent être coupées,
en particulier la veine irriguant la glande surrénale, au-dessus du rein.
L'uretère (U) est coupé à 15 cm du rein.*

lonéphrites ascendantes par reflux vésico-urétéral. Une autre indication impérative est l'ablation d'un rein unique détruit par éclatement accidentel.

Les incertitudes du résultat de la greffe font que celle-ci ne doit être tentée que lorsque le patient est menacé de mort dans les semaines qui suivent ou est maintenu en survie artificielle par la dialyse.

Quant aux indications respectives de la dialyse à long terme et de la transplantation rénale, elles sont affaire de cas d'espèce et dépendent en grande partie des possibilités de se procurer un rein sain pour la transplantation ou de disposer d'un nombre suffisant d'appareils de dialyse (rein artificiel). Enfin, l'opération même de transplantation rénale ne peut raisonnablement être envisagée que chez des malades assez jeunes (de préférence de moins de 50 ans) et dont les autres organes ne sont pas atteints eux aussi de façon irrémédiable.

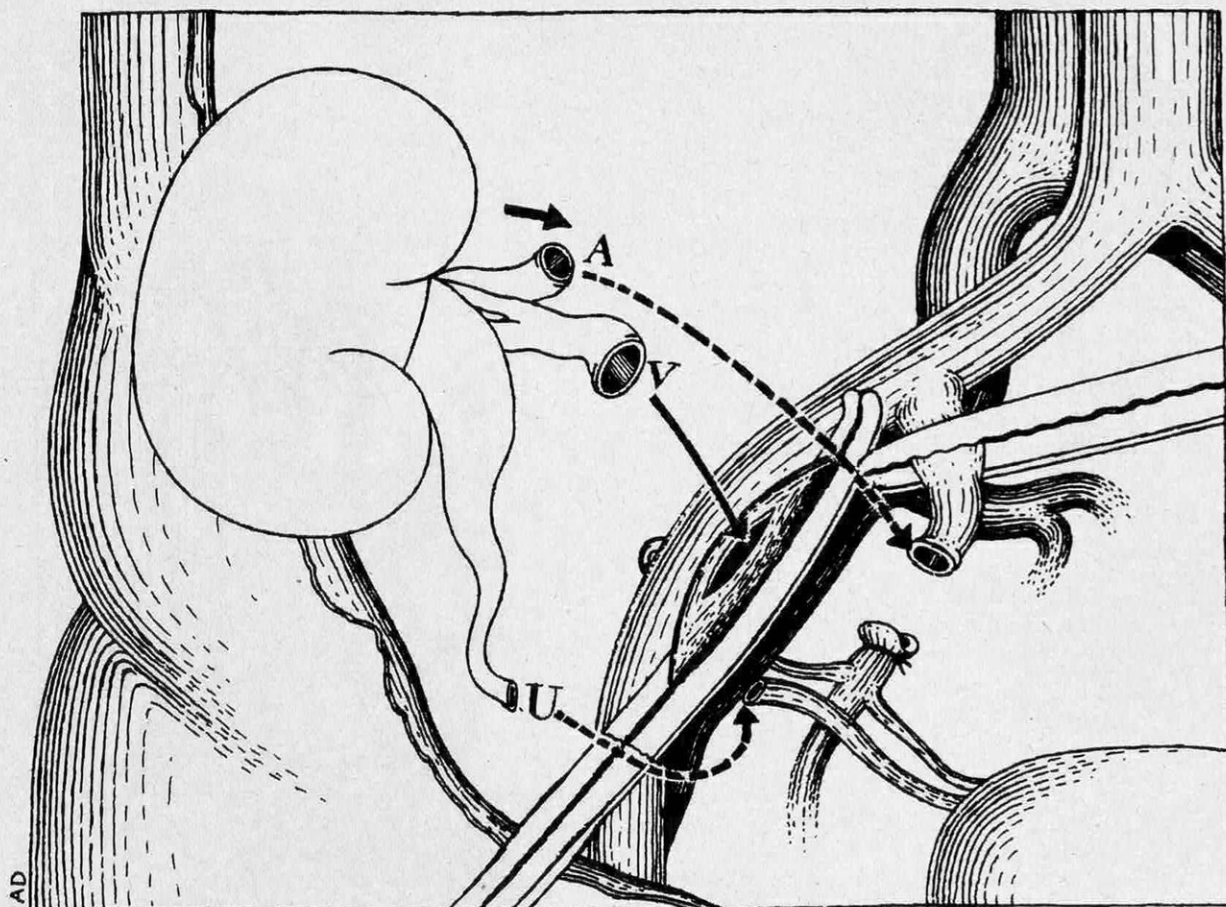
D'où proviennent les reins greffés ?

Le nombre de donneurs possibles est assez limité. On a intérêt à rechercher une paren-

té génétique entre le donneur et le receveur et c'est pourquoi on s'adresse de préférence aux donneurs volontaires apparentés. C'est évident pour les jumeaux vrais (sujets identiques), mais la parenté proche favorise également le succès, ainsi que le montrent les statistiques lorsque le rein est prélevé chez la mère, le père, le frère ou la sœur, parfois même le cousin. Le frère ou la sœur paraissent les meilleurs donneurs.

Les chances de succès sont moindres en l'absence de lien de parenté, mais des succès ont été obtenus cependant avec des reins provenant de malades sur qui on a dû pratiquer l'ablation d'un rein, lésé certes, mais encore utilisable : rein ectopique (c'est-à-dire en situation anormale dans le pelvis), fistule urétéro-vaginale, anévrisme artério-veineux intra-rénal. Ce rein gênant pour le malade peut assurer la survie d'un patient privé de reins.

On pourrait aussi utiliser des reins de donneurs volontaires non apparentés, mais il est toujours délicat d'imposer une opération avec un risque si minime soit-il (de l'ordre de 1 pour 2000) à un sujet sain même volontaire. C'est pourquoi on s'attache à utiliser des reins prélevés sur le cadavre, mais les



conditions de prélèvement imposent des impératifs difficiles à réaliser dans la pratique. Le rein doit être, en effet, prélevé dans la demi-heure qui suit la mort avec arrêt cardiaque. Un cas particulier est celui des su-

jets en coma avec destruction cérébrale, maintenus en survie artificielle par respirateur. Lorsqu'après une observation de plusieurs jours ou semaines, la destruction cérébrale est certaine et qu'on décide d'arrêter l'entretien de la circulation et de la respiration devenues sans objet, il est légitime, après autorisation de la famille, de prélever l'un ou les deux reins sains chez ce mort en survie apparente.

Les expériences de transplantation de reins d'animaux (chimpanzés) n'ont donné que des succès de quelques mois.

Sources des reins

A) DONNEURS VIVANTS APPARENTÉS ..	63
— Jumeaux monozygotes	2
— Jumeaux dizygotes	3
— Père ou mère	39
— Frère ou sœur	18
— Cousine germaine	1
B) DONNEURS NON APPARENTÉS	40
— Vivant volontaire	1
— Reins chirurgicaux	11
— Reins de cadavre	28
(dont 16 maintenus en survie artificielle ou circulation extra-corporelle)	

AU TOTAL

103 REINS GREFFÉS

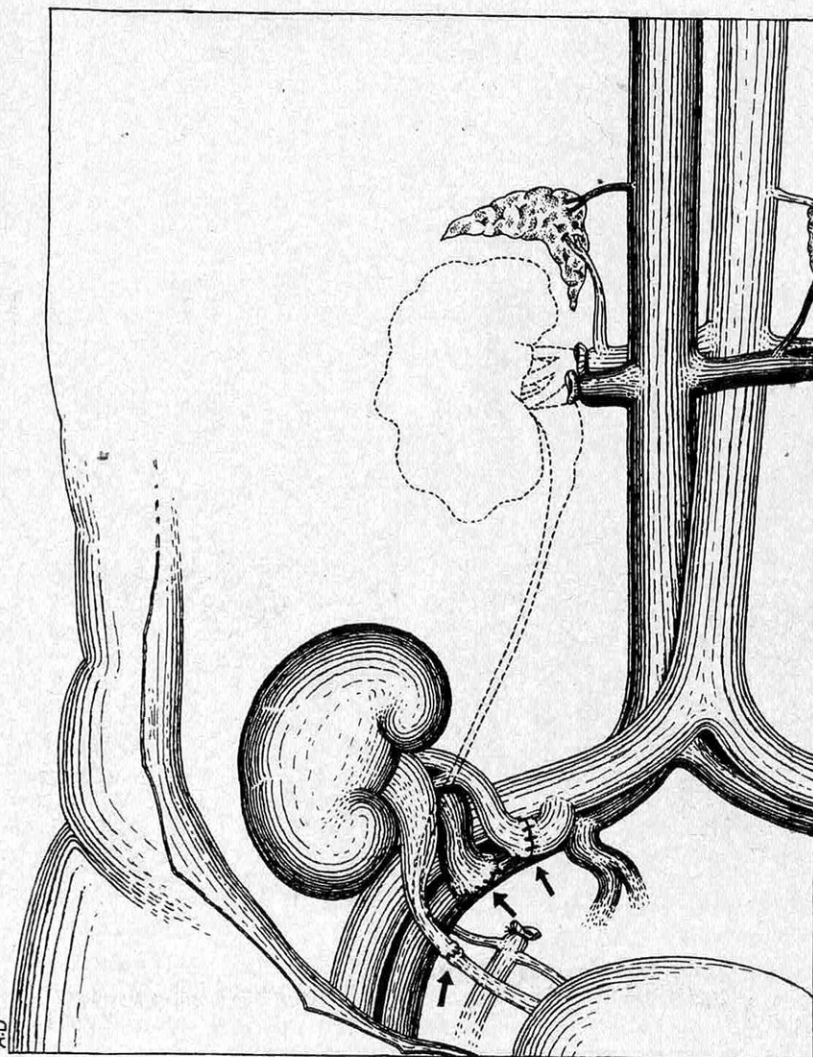
101 homotransplantations	2 jumeaux vrais
95 malades	
(6 greffes itératives)	

Le choix du donneur

Quelle que soit la source de rein à laquelle on décide de s'adresser, encore faut-il prélever un rein sain susceptible d'avoir un fonctionnement correct chez le receveur. Cette étude est facile par urographie chez les donneurs vivants. Il s'agit d'une injection intraveineuse d'un sel organique d'iode qui s'élimine par les reins et rend l'urine opaque sur les clichés radiographiques où se dessinent les voies urinaires quelques minutes après. Il est utile de recourir à l'artériographie qui précise la distribution des artères et leur nombre. C'est en effet s'exposer à des diffi-

Les connexions du rein transplanté :
le rein prélevé est déposé dans la fosse iliaque droite (page de gauche) où il va être mis en connexion avec de nouveaux vaisseaux nourriciers. L'artère rénale (A) va rejoindre l'artère hypogastrique, la veine rénale (V) est implantée dans la veine iliaque externe, et l'uretère (U) est anastomosé avec l'uretère du receveur après ablation du rein du même côté.

Le rein transplanté après rétablissement des connexions sanguines et urinaires (à droite). On note que le rein a été retiré de la fosse lombaire et qu'on utilise son uretère pour drainer l'urine du rein transplanté vers la vessie.



Un schéma simple explique la défense immunologique de l'organisme du receveur contre une greffe de tissu ou d'organes étrangers. Les cellules lymphoïdes traversent la greffe avec le courant circulatoire.

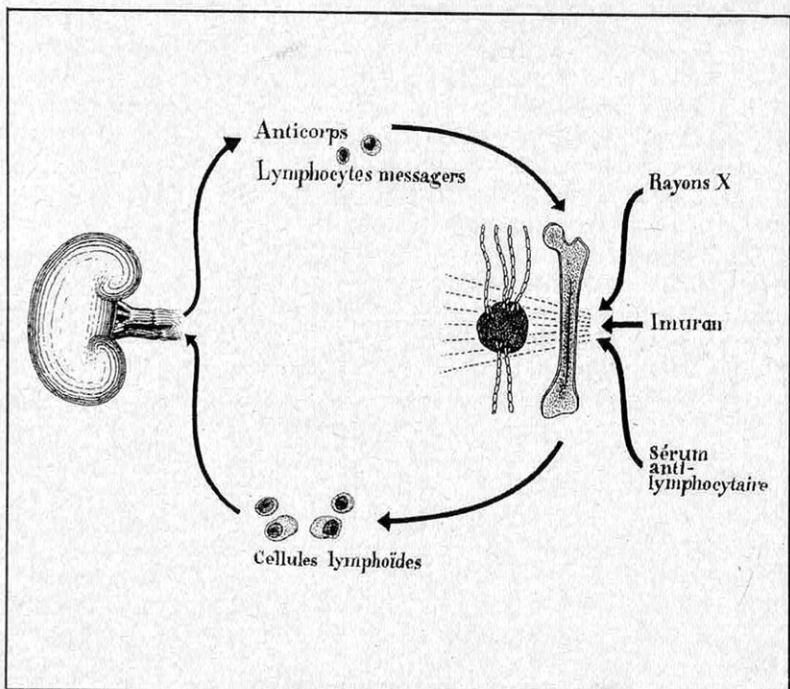
Certaines d'entre elles, dites immunocompétentes, sont informées de la nature étrangère de la greffe.

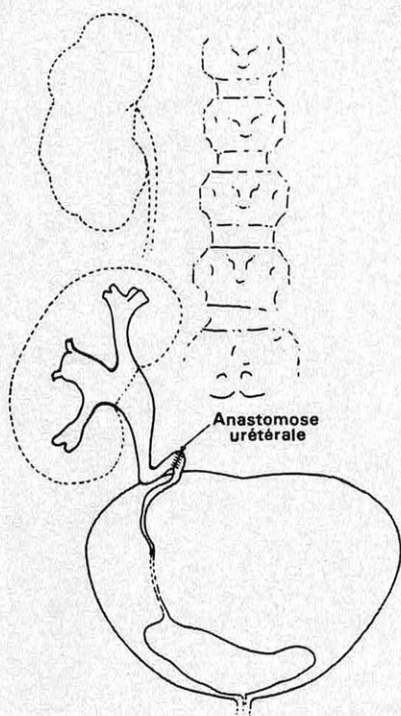
Elles sont à l'origine de la formation d'anticorps.

On peut expliquer les réactions en imaginant que des lymphocytes dits « messagers » informent, ensuite, les centres de formation des cellules lymphoïdes, et y déterminent une prolifération anormale de ces cellules, qui vont secondairement envahir la greffe.

La base du traitement immunodépresseur est une action énergique contre la prolifération du tissu lymphoïde. Les procédés actuellement utilisés sont :

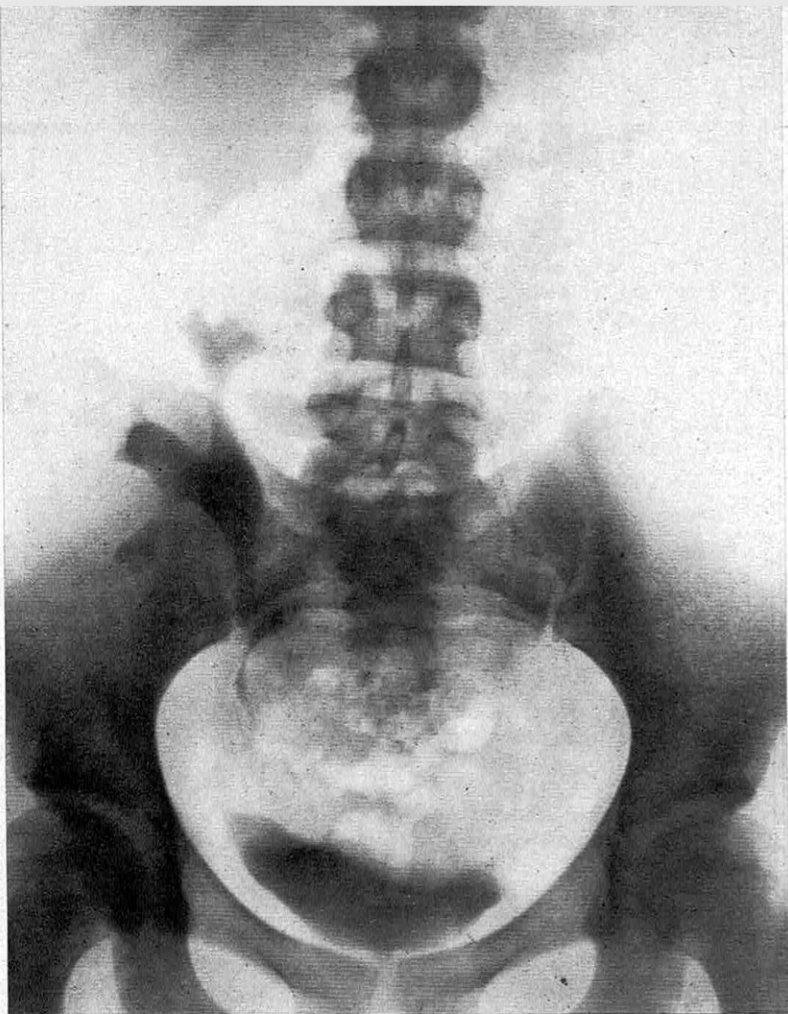
l'irradiation X, les agents chimiques (Imuran), le sérum antilymphocytaire.





*Trois mois après la greffe :
vérification par urographie
du bon fonctionnement
du rein greffé dans la
fosse iliaque.*

*A noter une légère stase dans
les cavités du greffon.*



cultés opératoires que de prélever un rein comportant deux artères, ce qui est fréquent (1 rein sur 4). Chez le donneur vivant, il est capital de s'assurer que le rein laissé en place est strictement normal.

Il faut de plus chercher un rein provenant d'un organisme dont les structures ne risquent pas de s'opposer trop violemment à celles du receveur. Un certain nombre de tests ont été proposés pour étudier les chances de compatibilité immunitaire entre le donneur et le receveur. Il n'existe pas actuellement de test formel permettant de prévoir l'acceptation ou le rejet, mais une batterie de tests cernent le problème et semblent approcher de la solution réelle. Il semble qu'on puisse répartir les hommes en groupes tissulaires compatibles, mais ces groupes sont très imparfaitement délimités. On ne fait que les entrevoir.

Les groupes sanguins principaux doivent être compatibles dans le sens donneur-receveur, mais les groupes sanguins ne sont pas parallèles aux groupes « tissulaires ».

Les principaux tests immunologiques sont les suivants :

- injection intradermique de lymphocytes du receveur aux donneurs éventuels (test de Brent) et étude de la réaction cutanée ;

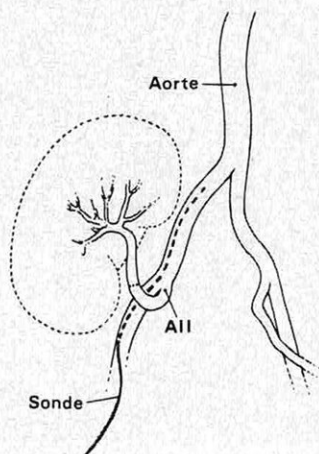
- culture en symbiose des lymphocytes du donneur et du receveur. Des formes anormales dites blastiques se forment dans la zone de contact des deux populations lymphocytaires : un trop grand nombre de ces formes anormales est un signe défavorable ;
- greffe de la peau du receveur aux différents donneurs possibles ;

- groupes sériques ;

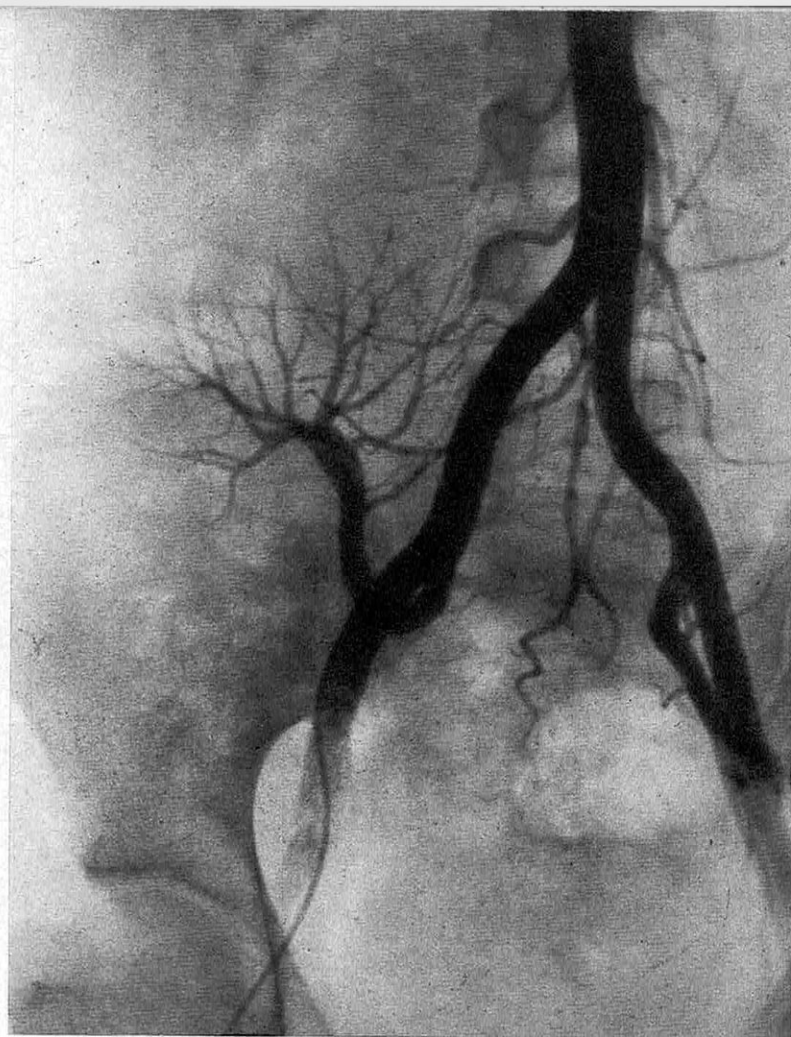
- et surtout test d'agglutination des leucocytes du donneur et du receveur (test de Dausset, Terasaki et Van Rood) par des sérums tests. Le professeur Dausset, à Paris, a actuellement isolé 17 sérums tests qui permettent de définir 17 « groupes leucocytaires ». Les groupes se rassemblent en trois ensembles qui paraissent proches des groupes tissulaires à découvrir. On a avantage à choisir des sujets ayant des groupes leucocytaires compatibles, les chances de tolérance du rein greffé en sont augmentées.

Préparation du receveur

Le receveur en insuffisance rénale grave doit être rééquilibré par la dialyse, qui corrige la rétention dangereuse de sodium et de potassium et rétablit l'équilibre des ions dans le sang circulant. Mais il faut également le



Par artériographie, on vérifie la parfaite vascularisation du rein par l'artère iliaque inférieure.



préparer à recevoir un organe étranger qui, sans cette préparation spéciale, serait inévitablement rejeté dans un délai de 8 à 20 jours.

Les réactions de rejet du greffon transplanté sont de type immunologique et il est prouvé que ces réactions sont amoindries par une

dépression du système réticulo-endothélial, et en particulier par un abaissement de l'activité des lymphocytes (cellules immuno-compétentes). Pour parvenir à ce but, on dispose de trois moyens principaux :

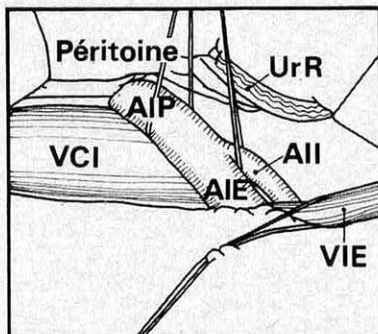
● **L'irradiation totale.** On expose l'organisme entier du receveur à un rayonnement X intense (la dose est de 350 à 400 rads). Cette technique utilisée en 1959-60 entraîne dans les 15 à 20 jours qui la suivent un arrêt de fonctionnement des centres germinatifs de la moelle des os et des ganglions lymphatiques où se forment les lymphocytes, agents de défense immunitaire ; mais la défense contre la greffe est abolie ainsi que celle contre les agents microbiens. Le risque de septicémie est grand. La survie du malade irradié nécessite son maintien dans une chambre parfaitement stérile, ce qui est très difficile et très coûteux.

● **Les immunodépresseurs chimiques,** plus maniables, sont actuellement préférés : groupe des purines (purinétol et azathioprine ou Imuran) ou, moins souvent, actinomycine C, azasérine, thioguanine, cyclophosphamide. Cette méthode moins agressive n'entraîne pas d'arrêt des centres germinatifs de la moelle osseuse mais seulement leur freinage. Le taux de lymphocytes s'abaisse

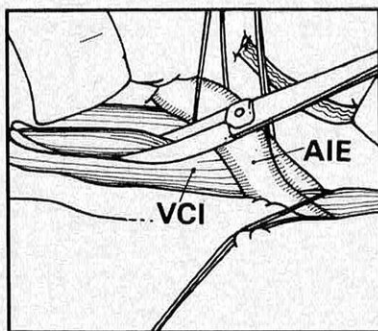
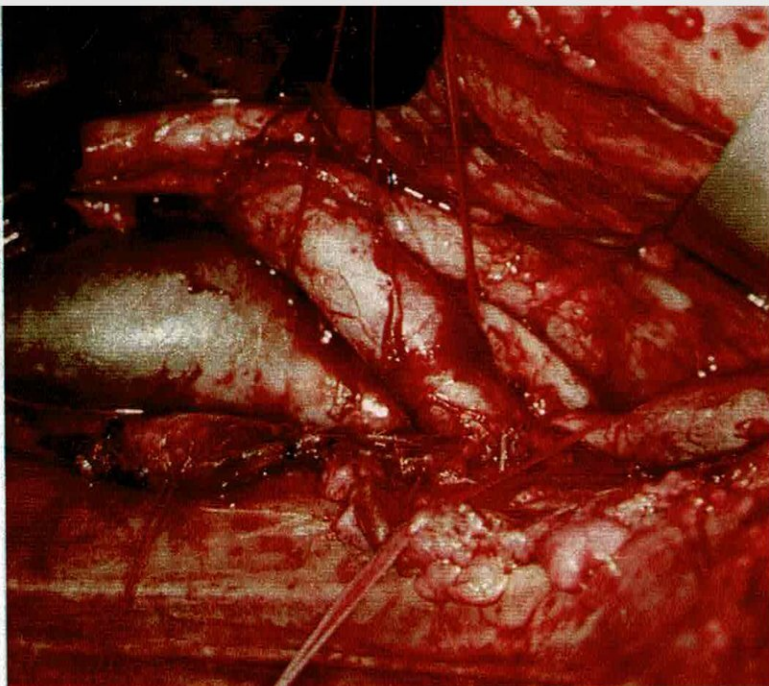
Tests de sélection immunologique

1. GROUPES ÉRYTHROCYTAIRES **ABO** COMPATIBLES
2. TRANSFERT INTRA-DERMIQUE DES LYMPHOCYTES DU **R** AUX DIFFÉRENTS **D** (BRENT)
3. CULTURE EN SYMBIOSE DES LYMPHOCYTES **D** ET **R**
4. GREFFES DE PEAU
5. GROUPES SÉRIQUES (GLOBULINES)
6. GROUPES LEUCOCYTAIRES ET PLAQUETAIRES
 - DAUSSET (I — III — VII)
 - TERASAKI
 - VAN ROOD

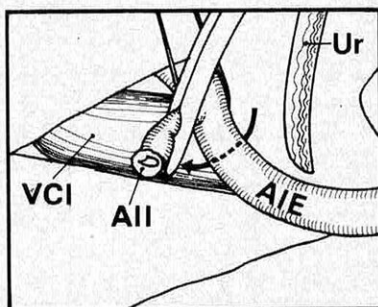
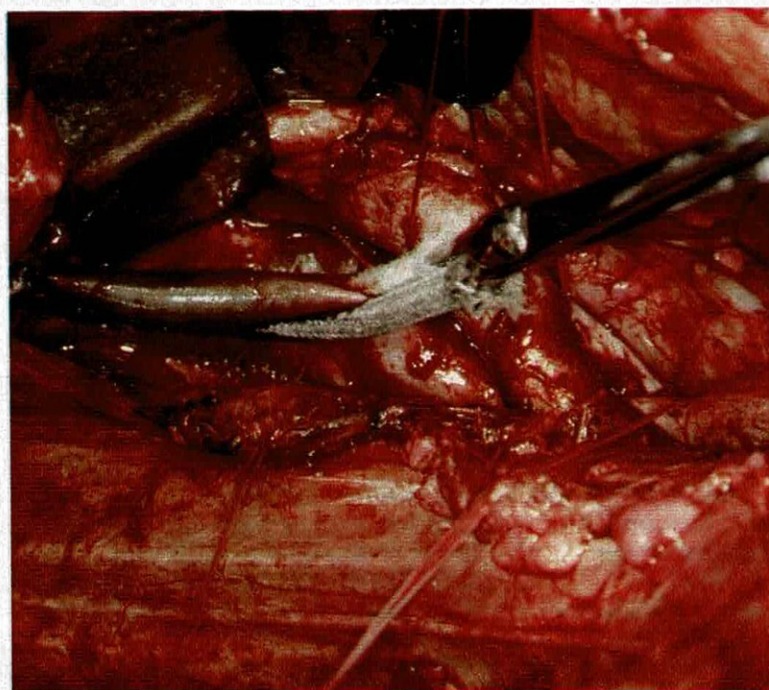
LE FILM DE L'OPÉRATION



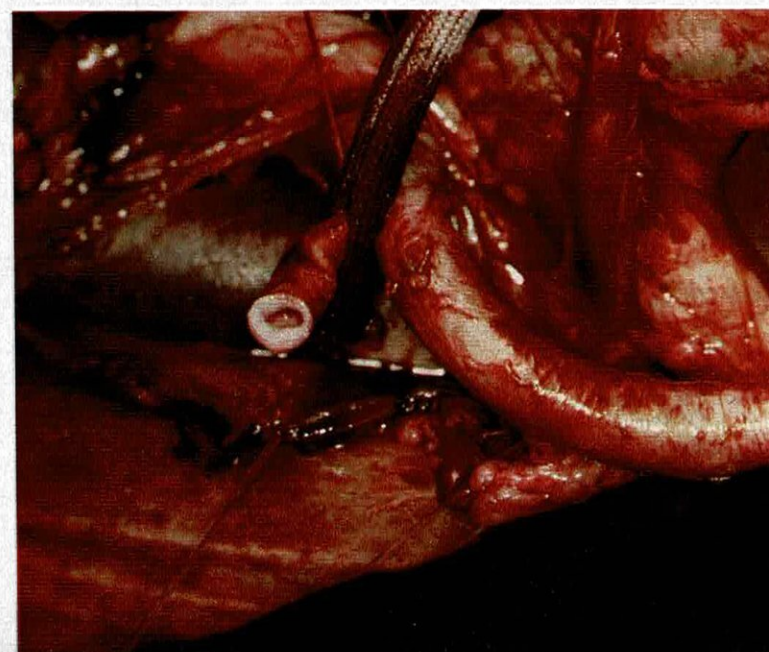
*Dégagement des vaisseaux
de la fosse iliaque droite.
Le sujet est représenté
couché sur le dos,
la tête est à gauche sur
l'image.*

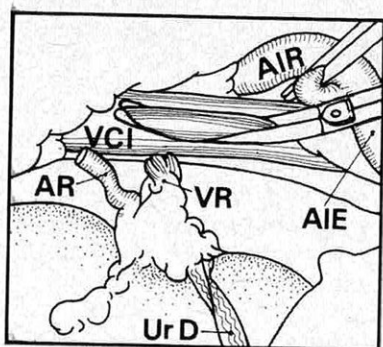


*Isolement d'un repli veineux
par un clamp ;
c'est dans la veine cave
inférieure que sera implantée
la veine rénale.*

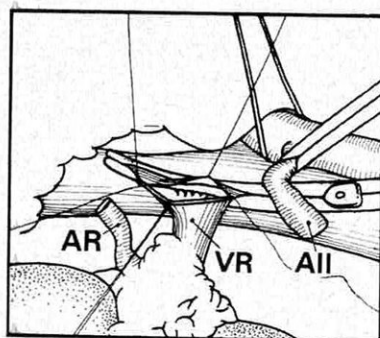
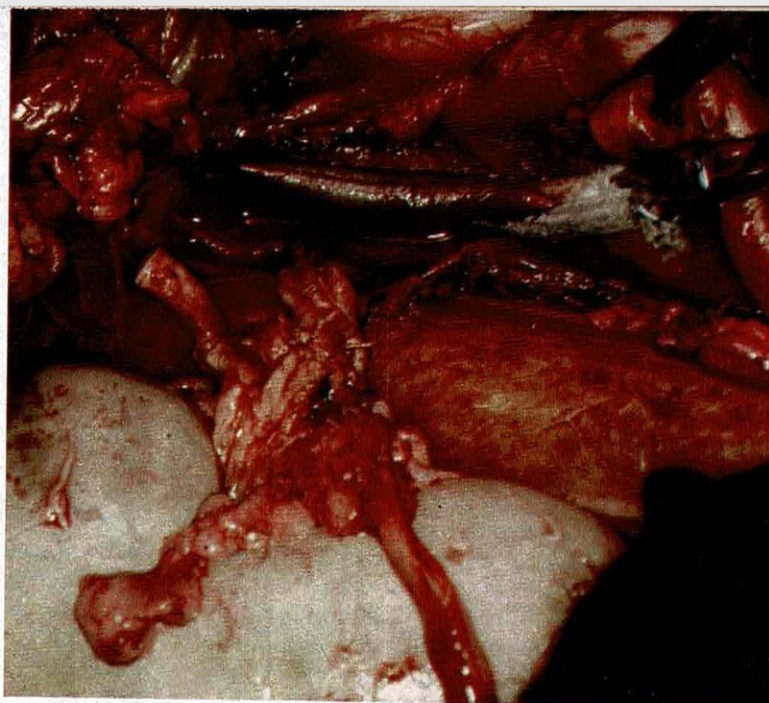


*L'artère iliaque inférieure
est coupée et ramenée
en dehors en la faisant passer
sous l'axe artériel (flèche).
Les viscères pelviens
qu'elle irriguait seront
vascularisés par son
homologue gauche avec
qui elle échange normalement
de nombreuses branches
collatérales.*

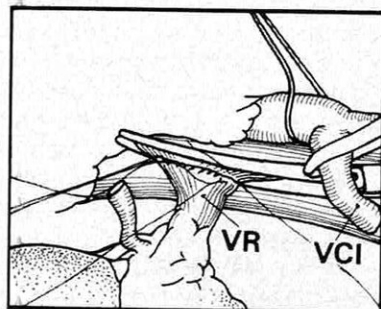
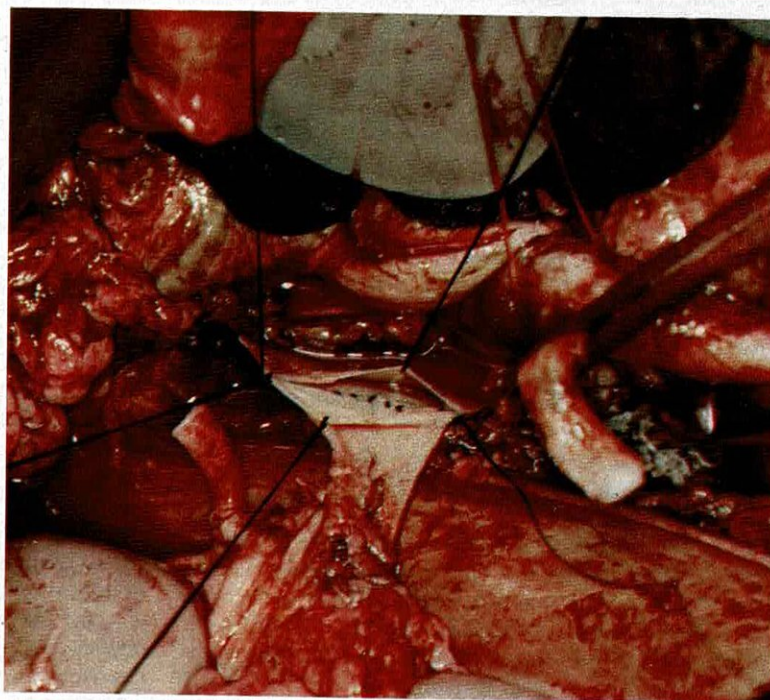




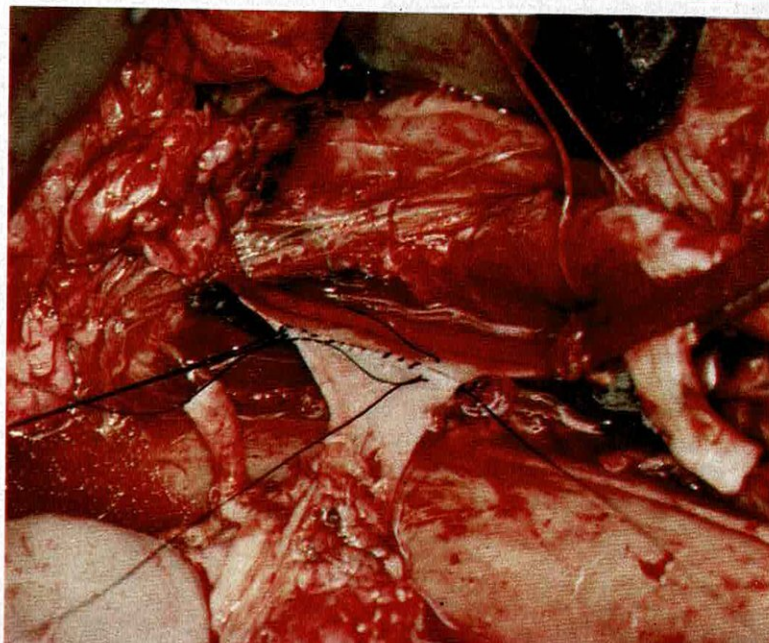
*Les deux clamps sont en place
sur les vaisseaux
du receveur.*



*Le bord postérieur
de la veine rénale
a été suturé à la veine
cave.*



*On termine la suture
veineuse.*



et leur activité est réduite. Les précautions d'asepsie sont moins draconiennes. On doit toutefois maintenir le transplanté pendant une quinzaine de jours en chambre stérile, ce qui améliore considérablement la qualité des suites opératoires.

● **Le sérum antilymphocytaire (S.A.L.).** Des résultats encourageants sont obtenus en administrant au receveur un sérum de cheval doué d'activité antilymphocytaire. Ce sérum est préparé en injectant au cheval de grandes quantités de lymphocytes humains (obtenus par broyage de rate ou par filtrage du sang). L'animal développe dans son sérum des anticorps antilymphocytes humains. Le sérum est utilisé par voie intra-musculaire et doit être de préférence injecté pendant 8 jours avant la greffe, puis pendant une période de 2 à 4 mois tous les jours.

Ce traitement, associé aux médicaments immunodépresseurs classiques, réduit nettement l'intensité et le nombre des accidents de rejet. Les doses d'immunodépresseurs peuvent être nettement réduites lorsque le S.A.L. leur est associé.

Un autre procédé vise à réduire la masse lymphocytaire du sujet receveur en recueillant sa lymphe par fistule sur le canal thoracique disséqué et canulé au cou. On peut extraire de la sorte plusieurs litres de lymphe (et la réinjecter après filtration des lymphocytes). Chez les sujets traités de la sorte, le taux de lymphocytes circulants étant très réduit, les crises de rejet ont été moins fréquentes et moins sévères.

Prélèvement du greffon

La transplantation rénale est une intervention qui nécessite une organisation bien élaborée et des conditions d'asepsie strictes dans un bloc opératoire comportant deux salles stériles où deux équipes travaillent en synchronisme. Il est souhaitable de prévoir une troisième équipe chargée de la conservation par réfrigération du rein prélevé.

Le prélèvement du rein effectué chez un sujet vivant est fait par une incision oblique du flanc. Une dissection très douce dégage ensuite les différentes connexions du rein en laissant bien entendu en place la glande surrénale. On choisit habituellement le rein gauche qui a une veine plus longue. Le choix du côté est orienté par une artériographie préalable. Après dissection du parenchyme rénal, l'uretère est libéré sur 15 cm, puis la veine rénale est disséquée sur 5 cm de long ; enfin l'artère rénale est libérée jusqu'à son origine aortique. Le prélèvement du rein ne sera fait que lorsque l'équipe travaillant sur le receveur aura terminé la préparation des vaisseaux.

Le rein est prélevé selon les temps suivants : ligature et section de l'uretère, clampage et section de l'artère rénale, clampage et section de la veine rénale. Le rein prélevé est alors confié à l'équipe de perfusion-réfrigération.

Le prélèvement sur cadavre étant souvent fait sur un malade non exploré au point de vue rénal, l'incision doit permettre de prélever l'un ou l'autre rein. On utilisera donc une grande incision abdominale.

Conservation du rein prélevé

A la température de 37°, le rein ne supporte l'absence de circulation que pendant un temps maximum de 40 minutes qui suffit souvent pour la transplantation mais qui peut être dépassé en cas de difficultés imprévues. C'est pourquoi on refroidit le rein en perfusant son artère avec du sérum physiologique (solution glucosée de Ringer) contenant 50 g de solution d'albumine et de l'héparine. La perfusion est faite lentement : en 5 minutes, 500 cm³ de la solution refroidie à + 4° C. La tolérance à l'ischémie (arrêt de l'apport de sang oxygéné) est ainsi portée à près de 2 heures. Cette technique simple convient au cas d'un donneur vivant volontaire (en règle, un parent proche) opéré dans la salle voisine.

Elle ne répond que partiellement au cas où le rein est prélevé sur un mort. Cette fois, lorsque le rein peut être prélevé, il s'est déjà écoulé souvent au moins 30 minutes sans circulation à une température voisine de 37°, pendant le transport du cadavre dans la salle d'opération. Le prélèvement lui-même prenant de 10 à 30 minutes, le délai tolérable est donc largement dépassé. Il est donc nécessaire :

— soit de rétablir une circulation sur le cadavre par une machine cœur-poumon qui permet aussi le refroidissement du sang circulant ;

— soit de se contenter du massage cardiaque (à thorax fermé ou ouvert) qui entretient un certain courant sanguin pendant qu'une solution refroidie d'héparine est perfusée rapidement. Les décès survenant de façon imprévue et les tests de compatibilité n'ayant pas été faits, on se prive d'un moyen précieux de sélection. Toutefois les techniques récentes permettent de déterminer les principaux groupes leucocytaires en deux heures. Une autre difficulté peut surgir s'il n'y a pas de receveur prêt correspondant au rein du cadavre. Le receveur convenable peut être loin du centre de transplantation, d'où la multiplication récente des travaux visant à prolonger la conservation du rein. Deux appareils permettent un délai d'au moins 24 h.

Le premier, réalisé en France par la société « Air Liquide » et utilisé dans plusieurs pays, utilise les ressources combinées du froid ($+ 4^{\circ}\text{C}$), d'une atmosphère d'oxygène sous forte pression (3 à 9 bars) et d'une perfusion liquidienne par une pompe à petit débit. L'appareillage est important et difficilement transportable, ce qui en réduit l'emploi.

Un deuxième appareillage de réfrigération n'utilise pas l'oxygène sous pression mais remplace le sérum de perfusion par du plasma (sans globules rouges). C'est la méthode de Belzer, qui nécessite toutefois une préparation spéciale du plasma pour éviter une détérioration du greffon sous l'effet des lipoprotéines. Des reins de chien ont pu être conservés de la sorte pendant 72 heures et réimplantés avec succès. C'est le plus long délai de conservation d'organes actuellement atteint.

On est loin d'une véritable « banque d'organes » à la disposition des malades. La fragilité du rein prélevé nécessite qu'un ensemble de malades justiciables de la greffe soient groupés dans le centre de transplantation pour bénéficier sans délai d'un rein disponible ; on choisit parmi eux celui qui apparaît le plus compatible avec le donneur.

Implantation du greffon

L'implantation du rein prélevé est faite, chez le receveur, en général dans la partie basse et latérale de l'abdomen. Cette région est traversée par des vaisseaux qui peuvent servir à irriguer le rein transplanté (artère iliaque interne et veine iliaque externe).

La veine rénale est implantée dans la veine iliaque externe ou primitive et l'artère rénale est revascularisée par l'artère iliaque interne. L'uretère peut être implanté dans la vessie, mais nous préférons l'implantation urétéro-urétérale directe utilisant l'uretère propre du receveur après ablation du rein détruit sus-jacent.

On peut combiner la transplantation avec l'ablation des deux reins pathologiques du receveur si ces reins sont infectés ou mal irrigués et responsables d'une hypertension artérielle grave.

Il est possible également, en cas d'échec d'une première transplantation, de faire une deuxième transplantation au même malade, auquel cas le rein est implanté dans la fosse iliaque opposée.

Les suites opératoires

Dans la plupart des cas, les suites immédiates sont bonnes et la sécrétion urinaire se rétablit en 5 à 10 minutes après le raccord

des vaisseaux. Elle est souvent très abondante pendant les deux premiers jours ; elle doit être équilibrée par une administration d'eau et d'électrolytes adaptée à chaque cas. L'anurie immédiate est rare ; elle s'observe lorsque le temps de suppression d'apport de sang oxygéné a dépassé les délais normaux en l'absence de réfrigération, ou si le rein prélevé a souffert de phénomènes agoniques prolongés ou de collapsus grave chez le donneur (rein de cadavre).

Si l'anurie immédiate est rare, l'anurie secondaire est plus fréquente. Elle peut témoigner d'une réaction grave de rejet massif avec augmentation de volume du rein et fièvre. A la réintervention, le rein est trouvé violacé et énorme bien que ses vaisseaux soient perméables. Cette réaction explosive traduit, selon toute apparence, une incompatibilité grave entre le receveur et le donneur.

Il semble toutefois que ce rejet massif puisse être prévu et prévenu par l'institution d'un traitement intensif à la cortisone dès les premiers signes de rejet. C'est ainsi que l'on doit mettre en route ce traitement dès l'apparition des symptômes de crise : diminution de la sécrétion urinaire, chute de concentration uréique et sodique de l'urine, fièvre avec augmentation du volume du rein, protéinurie. L'administration de fortes doses de cortisone fait régresser tous les symptômes et ramène une diurèse normale. Depuis que ce traitement est appliqué, on voit exceptionnellement les rejets massifs précoces observés dans les premières années.

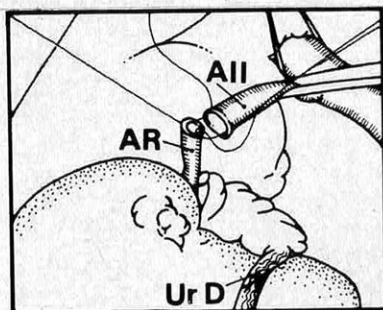
Des difficultés peuvent survenir du côté de l'uretère (obstruction ou fuite d'urine par fistule en cas de lâchage des sutures ou de nécrose urétérale). Il faut réopérer et ces réinterventions sont toujours délicates car elles sont souvent faites à la suite de crises de rejet nécessitant de fortes doses de cortisone qui ralentissent considérablement la cicatrisation.

De graves accidents infectieux sont parfois observés dans les suites des transplantations, surtout après irradiation totale. Les septicémies étaient au début responsables de la mort de plus de la moitié des transplantés. Les accidents infectieux précoces sont devenus rares depuis qu'on utilise la chimiothérapie qui altère moins profondément les lymphocytes.

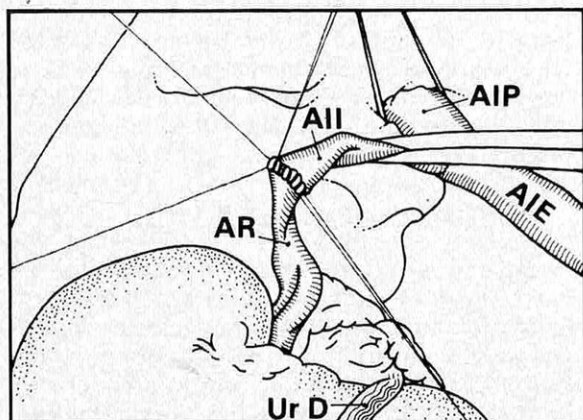
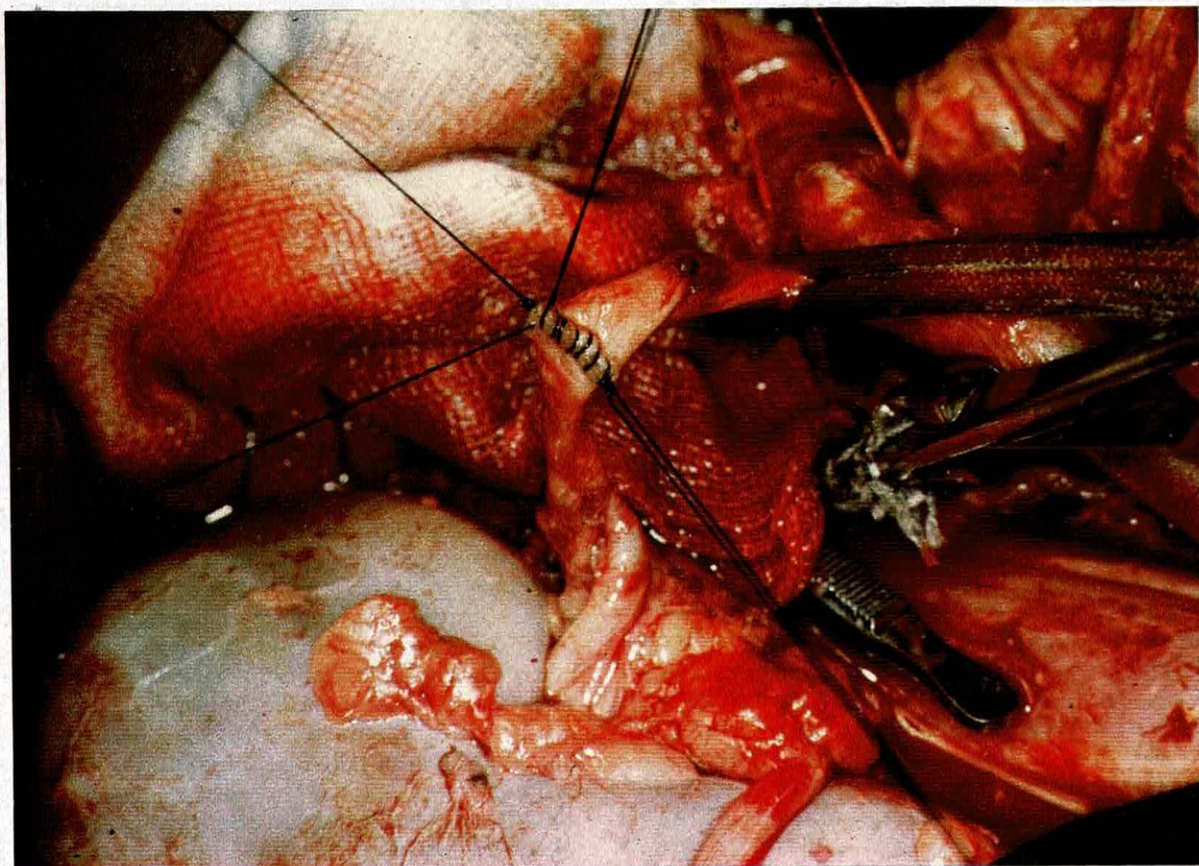
Évolution des greffes du rein

Lorsque le transplanté a surmonté les épreuves du premier mois, l'évolution est habituellement favorable pendant deux à trois mois à condition que le traitement par Imuran soit poursuivi sans défaillance et que les malades soient surveillés très attentive-

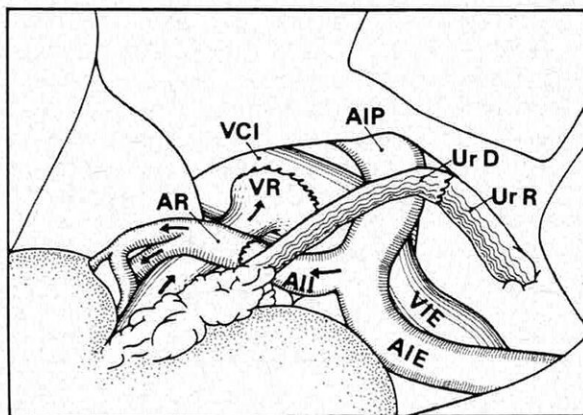
L'OPÉRATION (suite)



*Les deux branches artérielles
sont mises en contact.*



*La suture
artérielle termino-terminale va
conduire le sang de l'artère
iliaque inférieure
vers le rein.*



Raccord terminé : le rein reçoit le sang artériel de l'iliaque inférieure, la veine rénale se jette dans la veine cave ; l'urine s'écoule par l'uretère du receveur vers la vessie.

ment par une consultation hebdomadaire. On doit vérifier les fonctions rénales, le taux des globules rouges et blancs et effectuer des contrôles par urographie et biopsie (prélèvement sur le rein pour examen microscopique). Cette surveillance attentive permet de dépister à temps des complications secondaires redoutables et variées.

Des crises de rejet peuvent s'observer comme au cours du premier mois, quoiqu'elles soient moins fréquentes et s'espacent au fur et à mesure qu'on s'éloigne de la transplantation. Les crises cèdent souvent au traitement corticothérapique mais de moins en moins bien au fur et à mesure qu'on avance dans le temps.

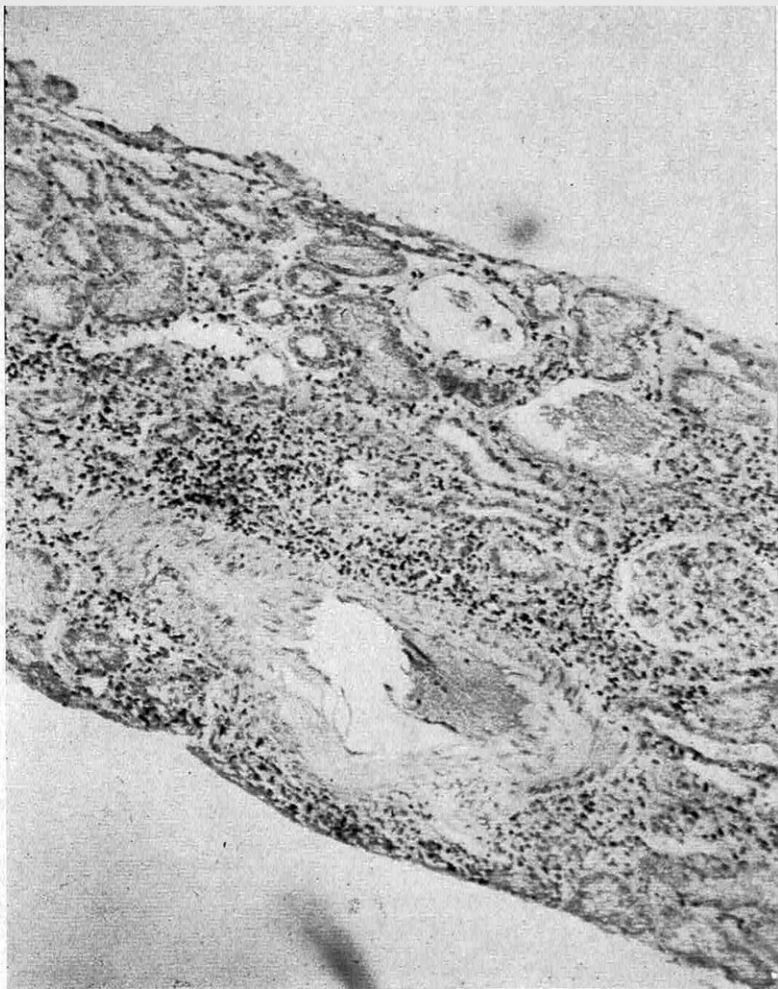
Les accidents liés au traitement résultent de la dépression immunitaire prolongée : poussées fébriles par pneumopathie à virus ou par infections variées, voire tuberculose aiguë. Les affections virales sont fréquentes (zona, herpès).

Préoccupant est l'ictère par hépatite observé sous traitement à l'Imuran : c'est un ictère fébrile avec rétention de bile qui nécessite l'arrêt de l'Imuran et son remplacement par d'autres médicaments.

Vers la fin de la première année, on peut observer, à côté de reins strictement normaux ayant des fonctions d'épuration dépas-

*La biopsie du rein
transplanté après deux mois.
Sur la « carotte »
de tissu rénal prélevée à
l'aiguille, on note
l'infiltration du tissu par de
nombreuses cellules,
apparaissant sous la forme
d'un pointillé noir.*

*Ces cellules
sont principalement
des lymphocytes et
des plasmocytes.
Elles sont les supports
de la réaction de l'hôte
contre la greffe.
Il est nécessaire de traiter
le sujet receveur pour
diminuer cette réaction:
traitement immunodépresseur
par irradiation, agents
chimiques, ou sérum
antilymphocytes.*



sant la moitié de la normale, d'autres cas où se produisent des altérations progressives des fonctions rénales qu'expliquent soit des lésions glomérulaires, ce qui est rare, soit surtout des lésions interstitielles avec fibrose et envahissement cellulaire. Plus rarement on observe des lésions artérielles avec oblitération progressive des artéioles.

Dans ces cas de destruction progressive du transplant, on est obligé soit de soumettre de nouveau les patients aux séances de dialyse par rein artificiel, soit d'envisager une deuxième transplantation.

Il est possible de faire une deuxième transplantation dans les 8 ou 15 jours qui suivent une première transplantation. On peut alors placer un second rein au même endroit que le précédent après ablation du premier rein transplanté. Si le premier donneur était un parent, on utilisera en second lieu un rein de cadavre (ou inversement).

Si l'échec est secondaire, après quelques mois, ou tardif, après quelques années, il est préférable d'implanter le second rein de l'autre côté. Le deuxième rein transplanté peut être un rein de parent ou un rein de cadavre. Il est intéressant de noter qu'un deuxième transplant même en dehors de la parenté peut parfaitement fonctionner pendant une longue période.

Il ne semble pas qu'une deuxième transplantation détermine des phénomènes de sensibilisation avec rejet plus accéléré. La possibilité de transplantations répétées fait que l'échec d'une première transplantation n'est plus un arrêt de mort pour le malade, comme il l'était à la période où on les soumettait à l'irradiation totale. Il existe des malades ayant subi avec succès jusqu'à quatre greffes rénales successives.

Les résultats

Les résultats sont mieux jugés sur un groupe homogène, c'est pourquoi nous présentons ceux obtenus par le groupe de transplantation rénale de l'Hôpital Necker, dirigé par le Professeur J. Hamburger.

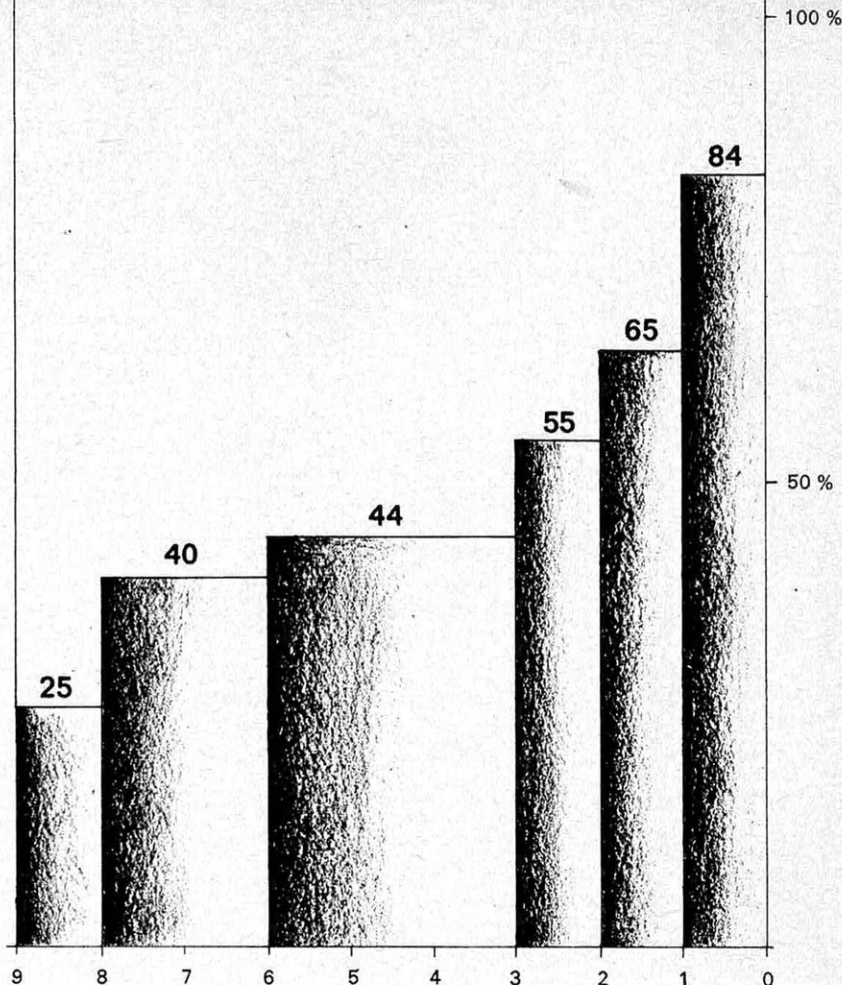
Au 1^{er} septembre 1968, sur 100 malades transplantés depuis 10 ans, on compte 59 survivants *actuels*. Ils ont reçu un transplant rénal qui assure leur survie :

- le plus ancien depuis 9 ans
- 2 de 6 à 8 ans
- 20 de 3 à 6 ans
- 5 de 2 à 3 ans
- 9 de 1 à 2 ans
- 22 récents (moins de un an)

*Tableau des résultats des greffes rénales.
Il s'agit de la statistique des résultats obtenus par le groupe de transplantation de l'hôpital Necker sur un travail d'une durée de 10 ans.*

En abscisse, de droite à gauche, les années successives, en ordonnée, le pourcentage de survies selon les tranches d'ancienneté de la greffe rénale.

On note que sur les malades opérés au cours de la dernière année, 84 pour cent sont en survie. Parmi ceux qui ont été opérés entre 2 et 3 ans plus tôt, on note 55 % de survie. Sur le groupe le plus ancien, opéré il y a 8 ou 9 ans, 21 % seulement sont actuellement en survie.



Par rapport au total des malades opérés dans les mêmes tranches de temps, nombre variable selon les circonstances, il est intéressant de noter que le pourcentage de malades survivants croît peu à peu de 25 % (cas de plus de 8 ans) à 65 % (cas de 1 à 2 ans).

L'explication de cette croissance est double :

- il est compréhensible que le pourcentage des cas anciens soit moins bon car les causes de décès s'accumulent au cours des années ;
- la conjonction et la meilleure application des techniques, dont plusieurs récentes, rend compte aussi en partie de cette progression. D'autre part, il y a bien sûr un grand nombre de bons résultats récents, mais dont l'avenir est incertain.

- Enfin, la plupart des échecs dans la première année ont été observés au début des expériences entre 1959 et 1961.

L'analyse des survies démontre enfin le phénomène rassurant que les accidents sont les plus fréquents dans les deux premières années ; ils deviennent rares après deux ans, exceptionnels après trois ans. Aucun décès n'a été observé dès que la greffe a fonctionné plus de quatre ans.

Perspectives d'avenir

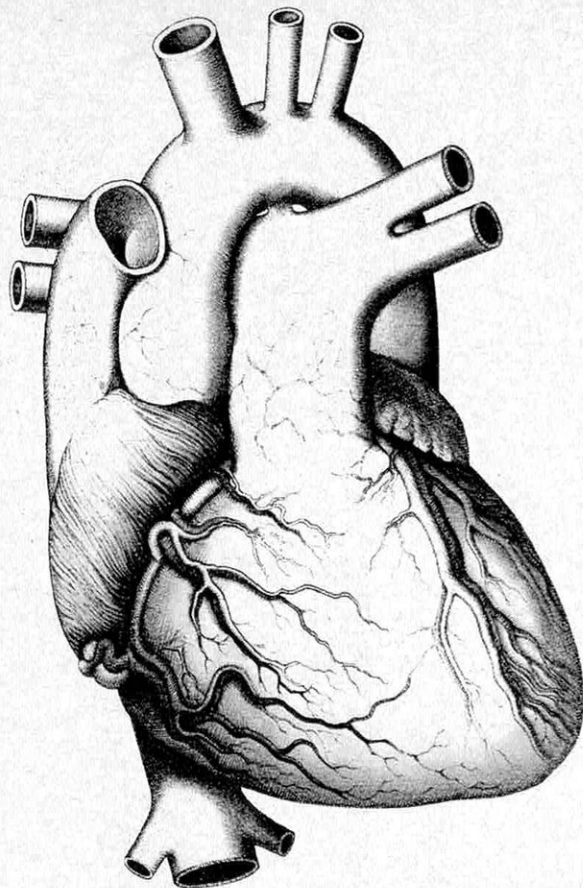
Dans les prochaines années, il est probable que les groupes tissulaires seront inventoriés et permettront de choisir le receveur compatible avec un greffon rénal donné.

La protection immunitaire du receveur sera améliorée par l'utilisation de sérum de cheval à activité spécifique antilymphocytaire.

Le prélèvement sur cadavre pourra se faire dans de meilleures conditions si le cadavre est perfusé par une machine cœur-poumon entretenant l'oxygénation des viscères avant le prélèvement. On est toutefois loin de la constitution de banques d'organes, car il est peu probable que les organes prélevés puissent être conservés, même au froid, plus de 3 jours.

Les services d'uro-néphrologie devront comporter des divisions de malades en instance de transplantation où l'on pourra choisir le receveur dont les caractères immunitaires s'accordent avec ceux d'un prélèvement d'urgence. Une organisation à l'échelon régional doit coordonner les annonces de sources de reins possibles avec celles des besoins des malades candidats receveurs en appariant les cas compatibles.

Professeur agrégé J. AUVERT



TRANSPLANTATION CARDIAQUE ET GREFFES VALVULAIRES

L'expérimentation animale de la transplantation cardiaque commence en 1905 : Alexis Carrel arrive ainsi à faire battre, pendant vingt et une heures, le cœur d'un chien dont les vaisseaux sont branchés sur ceux du cou d'un autre chien. Il s'agissait là d'une homotransplantation *hétérotopique* (l'organe n'occupait pas sa place normale dans le corps), et en outre dans des conditions telles que les ventricules n'avaient aucun travail à fournir pour assurer la vie. La transplantation *orthotopique* (en place normale dans le thorax) est la seule qui intéresse la chirurgie cardiaque. Elle vise à remplacer le cœur défaillant par un cœur sain. Curieusement, c'est une hétérotransplantation qui fut effectuée la première et c'est en 1964 que Hardy utilise le cœur d'un chimpanzé comme transplant chez l'homme ; le malade meurt presque aussitôt. L'homotransplantation orthotopique a vu le jour au Cap le 3 décembre 1967 ; Ch. Barnard transplantait pour la première fois le cœur d'un homme décédé sur l'un de ses patients. Mais il serait erroné de penser que la transplantation est née d'une façon magique, d'une tentative audacieuse, non prépa-

rée, et quelque peu téméraire, d'un chirurgien sud-africain.

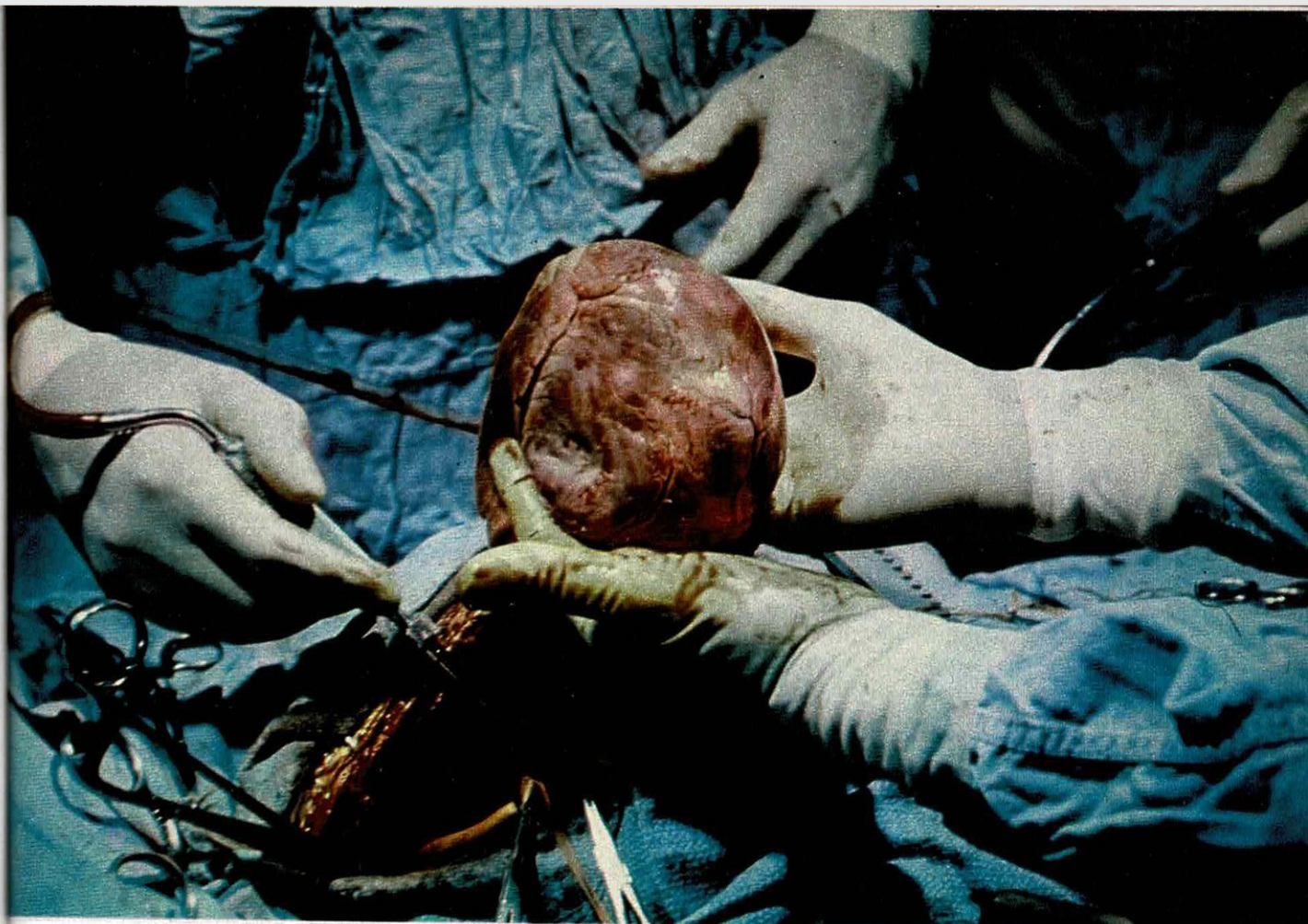
Tout avait commencé vraiment, il y a plus de dix ans maintenant, aux Etats-Unis. Malgré les progrès de la médecine, beaucoup pensaient qu'il n'y aurait d'autre solution dans le traitement de certaines cardiopathies congénitales ou acquises que le remplacement total du cœur.

Deux possibilités s'ouvraient aux chercheurs :

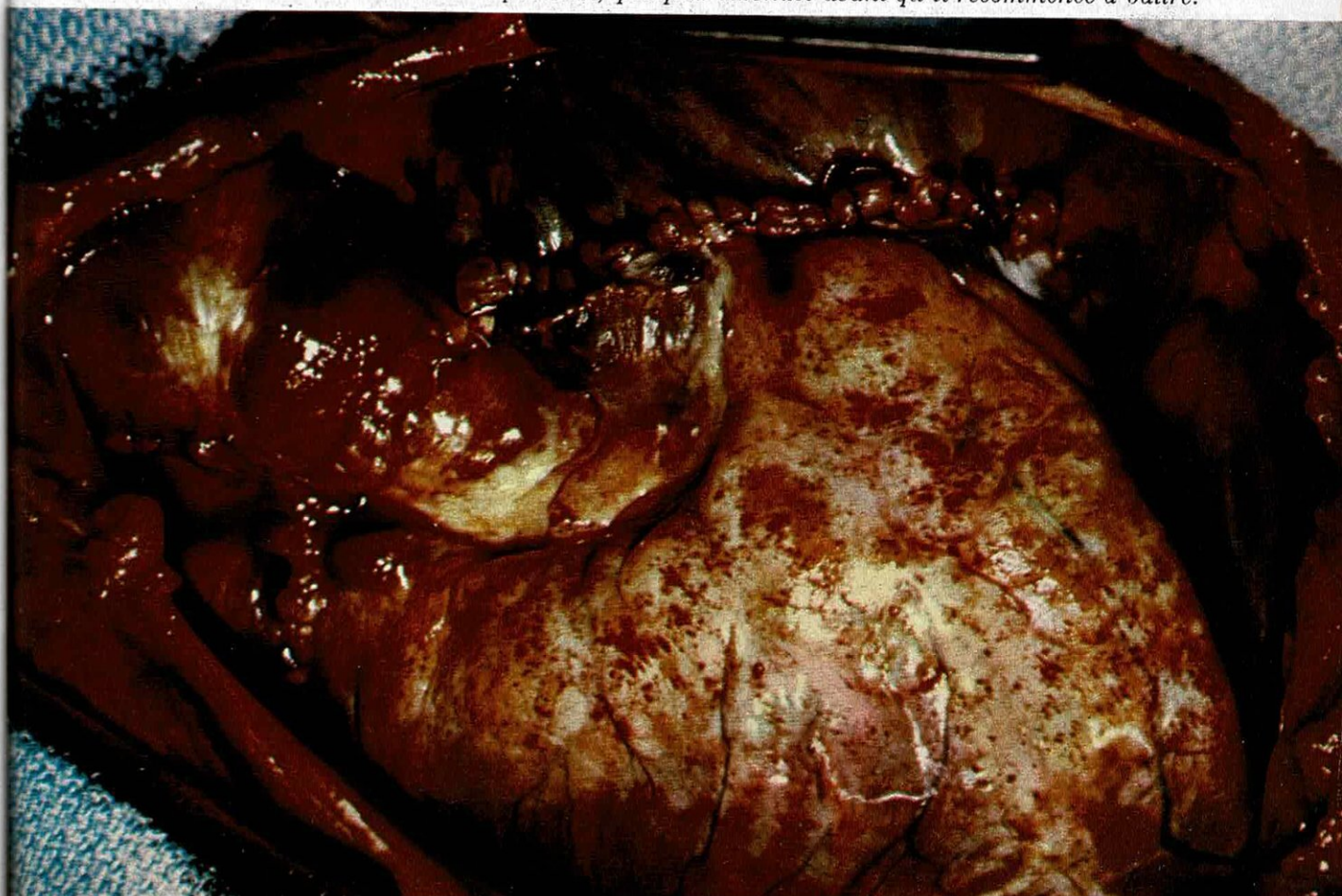
- **Le remplacement du cœur par une machine.**

Les essais de Kolff et de De Bakey sont connus de tous. Les efforts américains sont considérables dans ce domaine.

La D.G.R.S.T. française a engagé une « action concertée » sous la présidence des professeurs Bouvrain et Corabœuf (qui fut le premier sans doute, au monde, à avoir réalisé un cœur artificiel implantable chez le chien), et investi une somme importante pour subventionner les essais des différentes équipes de ce pays. Mais les obstacles sont de taille et, sans qu'il soit possible de prévoir l'avenir, il est certain qu'un long délai passera avant la réalisation pratique et sûre d'une pareille prothèse.



*Une greffe du cœur, par l'équipe du docteur Cooley, à Houston (U.S.A.) ;
sur la photo ci-dessus le greffon, prélevé sur une jeune fille de 15 ans en état de coma dépassé,
va être mis en place et suturé dans la cage thoracique du receveur.
Ci-dessous, le cœur dans sa nouvelle position, quelques secondes avant qu'il recommence à battre.*



● La greffe du cœur d'un homme à un autre homme.

N. Shumway, le premier, s'y engagea. Tout était à penser et à tenter (expérimentation, technique...); les greffes rénales venaient alors de voir le jour (J. Hamburger et Merrill, mai 1950) et, il faut bien le dire, peu prévoyaient en elles de réelles possibilités thérapeutiques; l'immunologie tissulaire était à son début...

Paradoxalement, c'est avec des crédits infimes et sans comparaison avec les sommes investies pour les cœurs prothétiques que le chirurgien de Palo-Alto fit ses premières expériences (avec Richard Lower, installé maintenant à Richmond), et qu'il imagina la technique chirurgicale qui nous sert actuellement. Une expérimentation intensive fut développée et Shumway fut le premier à obtenir une série animale survivant avec recul. En France, J.P. Cachera, dans le service du Professeur Ch. Dubost, s'attaqua plus tard avec succès à la transplantation cardiaque chez le petit chien... on connaît la suite! La publicité tapageuse, et souvent irritante de médiocrité, faite autour de la transplantation cardiaque, n'enlève rien à la valeur de l'exploit réalisé par Barnard ni au sérieux de son équipe parfaitement préparée pour l'accomplir et la réussir. Le nom du Père Boulogne et de ses chirurgiens (Ch. Dubost et J.P. Cachera) sont connus de tous.

A l'heure actuelle, plus de 100 essais de transplantation ont été faits. Deux malades ont eu deux transplantations successives. Il est certain que, quels que soient les problèmes qui sont encore à résoudre, la transplantation cardiaque est en voie de devenir un procédé thérapeutique et qu'on a le droit de la proposer à un malade dont l'état le justifie...

Comment la greffe est devenue possible

Quatre éléments sont intervenus pour rendre possible la transplantation cardiaque :

LE DÉVELOPPEMENT DE L'EXPÉRIMENTATION ANIMALE

Il serait enfantin de nier l'importance déterminante de ces recherches. Elles ont pris leur essor avec la chirurgie de transplantation. Aux Etats-Unis, de véritables fermes de chiens opérés ont été construites (Blumenstock) et c'est au rythme d'une transplantation de cœur par jour qu'expérimentent certaines équipes de pointe.

Ce que l'on a longtemps cru irréalisable en France se fait maintenant, en particulier à Broussais (Dr Laurent), à Marie-Lannelon-

gue (M. Weiss), à Lyon (J. Descotes, Pr. Michaud), à Montpellier (Cl. Romieu).

Deux types d'expérimentation se pratiquent :

● Les essais à **court terme**. En fait, il constituent une mise au point chirurgicale, et cherchent à résoudre le problème du lieu et de l'ordre des organes à anastomoser ;

● Les expériences à **long terme**, testant la fonction de l'organe greffé et l'efficacité de la thérapeutique immunodépressive.

Cette expérimentation, nécessitant des moyens très importants, se fait essentiellement sur le chien, pour des raisons « économiques » et pratiques. Jamais on ne dira assez le mérite de ces équipes qui, par un labeur incessant et une extraordinaire ingéniosité, réussissent des prouesses techniques souvent beaucoup plus difficiles à réaliser chez l'animal que chez l'homme.

LES PROGRÈS DE LA TECHNIQUE CHIRURGICALE

Il est de bon ton de les minimiser. Et pourtant, rien ne serait possible sans la perfection technique (atraumatique, non sténosante) des anastomoses cardiaques et vasculaires.

La nouvelle « anatomie de reposition » a demandé une véritable **imagination créatrice**.

LE PROBLÈME DE LA RÉANIMATION

Il constitue, peut-être, le facteur le plus important du succès. Sa dimension même fait qu'il est impossible de l'envisager dans le cadre de cet article. Cette réanimation porte sur l'ensemble des fonctions de l'organisme. Elle demande une infrastructure importante (une chambre stérile en particulier), et un personnel particulièrement qualifié.

LE PROBLÈME DE L'IMMUNOLOGIE ET DE LA TOLÉRANCE DE LA GREFFE

C'est véritablement la difficulté majeure qui reste encore à régler. La cortisone, l'azathioprine (Imuran) et le sérum antilymphocytaire constituent, en gros, les bases de la thérapeutique immunodépressive post-opératoire. Il n'y a pas de codification précise de cette thérapeutique qui varie encore suivant chaque équipe. Ce que l'on peut affirmer, c'est que l'on maîtrise, chez l'homme, le « rejet » des greffes rénales et qu'il n'y a aucune raison pour ne pas parvenir à une solution identique pour les autres organes, le cœur en particulier, tout en sachant que les « pannes » transitoires dues au rejet ont des conséquences différentes suivant les organes. Si elles sont facilement « remédiables » pour le rein et le foie, elles sont mortelles

pour le cœur, la « panne » de celui-ci se traduisant plus souvent par l'arrêt circulatoire que par une défaillance cardiaque longtemps contrôlable.

La technique chirurgicale

Si la transplantation cardiaque est une intervention relativement « facile » sur le plan technique, les impératifs qui l'entourent tant dans sa préparation que dans ses suites sont de réelles difficultés qu'il n'est pas toujours simple d'aplanir.

La technique de transplantation cardiaque nécessite deux salles d'opération contiguës, l'une où se fait le prélèvement, l'autre où est faite la greffe proprement dite. Des précautions minutieuses sont prises pour apporter au receveur un cœur sain et stérile.

LE PRÉLÈVEMENT SUR LE DONNEUR

Le donneur est transporté dans la salle d'opération où va avoir lieu le prélèvement dans les conditions absolument identiques à celles d'une intervention de chirurgie cardiaque.

Le chirurgien procède aux temps suivants : après avoir désinfecté le champ opératoire et mis les champs stériles, par sternotomie médiane il découvre le cœur dans le péricarde ouvert. Il vérifie que le cœur qu'il va prélever est bien sain et mesure au besoin les régimes de pression qui règnent dans les cavités cardiaques ou les gros vaisseaux qui doivent être normaux.

Tout est prêt alors pour entreprendre la transplantation, mais ce n'est habituellement qu'à ce stade que l'intervention est réellement entreprise sur le receveur.

La préparation du transplant va alors être faite selon deux procédés différents possibles : soit celui de Barnard qui utilise une circulation extracorporelle, soit celui de Shumway, repris ensuite par Cooley, qui n'utilise pas une telle circulation.

Dans la technique de Barnard, après avoir injecté de l'héparine, le chirurgien monte une circulation extracorporelle : le sang est recueilli dans le système cave et passe dans un oxygénateur, puis il est injecté dans le système artériel soit par l'artère fémorale, soit par l'aorte ascendante ou le tronc artériel brachio-céphalique. Cette circulation extracorporelle a l'avantage d'assurer la survie du cœur et de bien le refroidir pour lui faire tolérer une éventuelle ischémie.

Dans la technique de Shumway, au contraire, tout est basé sur le fait que le cœur non irrigué supporte aisément une anoxie par ischémie d'une heure environ, si l'on prend

soin de le refroidir par immersion dans du sérum glucosé à 4°. Après avoir injecté de l'héparine pour éviter la coagulation dans les cavités cardiaques et surtout dans la circulation coronaire, le cœur est prélevé le plus tard possible afin de réduire au minimum le temps d'ischémie.

Le prélèvement comporte quatre temps opératoires distincts que les équipes chirurgicales font dans un ordre différent selon les modalités techniques qu'elles ont choisies :

- section de l'oreillette droite qui porte en réalité sur les veines caves supérieure et inférieure pour laisser indemne cette cavité et respecter notamment le nœud de Keith et Flack qui donne aux battements cardiaques leur stimulation sinusale normale ;

- section des veines pulmonaires au ras du sac péricardique pour bien conserver l'intégrité de l'oreillette gauche, cavité toujours plus petite qu'on ne le pense ;

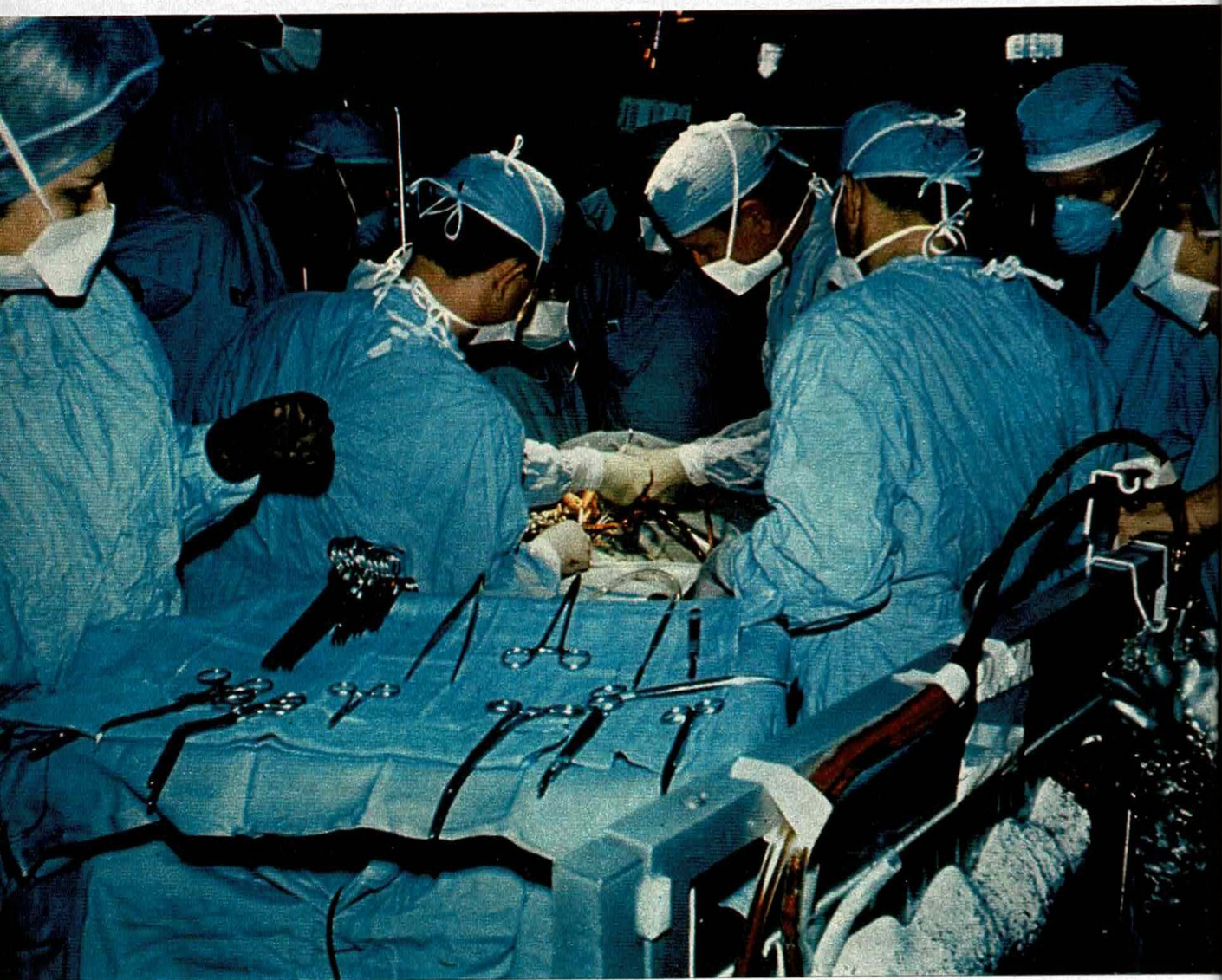
- section de l'artère pulmonaire soit très haut sur le tronc, soit même franchement sur le premier segment de la branche droite et de la branche gauche, afin que le chirurgien qui fera la transplantation ne soit pas gêné par une artère pulmonaire « trop courte » ;

- section de l'aorte, soit relativement basse, sur l'aorte ascendante, soit au contraire très loin au delà, sur le tronc artériel brachio-céphalique. Tout dépend du procédé opératoire que l'on a choisi, notamment du désir éventuel que l'on a de perfuser le lit coronaire (de façon continue ou discontinue). Ces variantes techniques dépendent elles-mêmes du procédé de transplantation employé.

Dans le procédé de Barnard, après avoir été prélevé, le cœur est séparé de la circulation extracorporelle qui l'a refroidi et maintenu en vie ; la canule veineuse introduite dans l'oreillette droite est supprimée. Ce cœur est transporté avec sa canule de perfusion coronaire et sa sonde de décharge ventriculaire gauche dans la salle d'opération où le receveur l'attend. Ni le rinçage des cavités cardiaques ou de la circulation coronaire, ni l'immersion de ce transplant ne sont pratiqués.

Dans le procédé décrit par Shumway et utilisé par la majorité des auteurs, dès son prélèvement, le cœur est immergé dans le sérum glucosé refroidi à 4° et transporté dans un récipient hermétique dans la salle de transplantation.

Un dernier temps de préparation du transplant précède sa greffe sur le receveur : il faut en effet préparer les oreillettes de ce transplant et les ouvrir largement en arrière pour qu'elles viennent bien s'insérer sur les



oreillettes du receveur sans que la suture crée de rétrécissement.

A la face postérieure de l'oreillette gauche, une résection économique passe par le bord périphérique des orifices d'abouchement des veines pulmonaires.

Il convient par contre d'ouvrir largement l'oreillette droite sans compromettre l'intégrité du nœud de Keith et Flack, soit en faisant une incision longitudinale d'une veine cave à l'autre au bord postéro-externe du sinus veineux, soit en reportant très en dehors cette incision, qui en bas commence alors sur la veine cave inférieure et parcourt la face antéro-externe de l'oreillette droite vers la pointe de l'auricule.

LA TRANSPLANTATION SUR LE RECEVEUR

Sur la table d'opération de la deuxième salle, le malade qui va recevoir le transplant

*L'équipe
du docteur Cooley au travail
lors d'une
transplantation cardiaque.*

est couché sur le dos. Comme pour toute opération de chirurgie cardiaque à cœur ouvert, il a été pris en charge par le médecin anesthésiste et les collaborateurs du chirurgien : il est endormi ; l'électrocardiogramme, l'électroencéphalogramme, les pressions enregistrées par les cathéters placés dans l'artère radiale et dans une grosse veine permettent de surveiller à tout moment le déroulement de l'intervention.

L'opérateur a désinfecté la peau du champ opératoire, placé les champs stériles, monté les circuits de la circulation extracorporelle.

Par incision médiane à travers le sternum et le péricarde, il découvre le cœur dont il fera l'exérèse et le remplacement.

Dès qu'il a connaissance que le cœur à greffer est en bon état, il fait injecter l'héparine et met en place les canules qui permettront de faire la circulation extracorporelle : une canule de perfusion dans l'artère fémorale, une canule dans chaque veine cave. A partir de ce moment, la vie du receveur est entièrement sous la dépendance de la machine « cœur - poumon » et la transplantation peut avoir lieu.

Le premier temps est celui de la résection du cœur malade : celle-ci est facile et un peu comparable à la technique de prélèvement décrite plus haut. Mais, ici, l'opération est plus « économique ». L'aorte ascendante sur laquelle a été placé un clamp vasculaire est sectionnée le plus près possible du cœur. Le tronc de l'artère pulmonaire également. Quant aux « oreillettes », elles ne sont pratiquement pas excisées. Au contraire, l'opérateur cherche à conserver le plus d'oreillette droite ou gauche possible et résèque le cœur malade au niveau des sillons auriculo-ventriculaires. C'est essentiellement une « ventriculectomie ». Ainsi, bien que l'on résèque davantage sur le septum interauriculaire et que l'on emporte volontiers les auricules, le sujet conservera une bonne partie de ses propres oreillettes. Ce procédé a l'immense avantage de faire que l'excision « veineuse » du cœur porte sur les oreillettes, et non sur les veines pulmonaires (au nombre de 4) et les veines caves (au nombre de 2), ce qui, dans cette éventualité, allongerait la durée de l'intervention et ferait apparaître un risque réel de thrombose.

La transplantation proprement dite est alors entreprise. Elle est faite de quatre temps que les différentes équipes font dans l'ensemble dans le même ordre :

- **anastomose sur l'oreillette gauche** : certains commencent par insérer le septum interauriculaire ; d'autres commencent par le bord gauche ; la suture est faite soit par un seul surjet, soit par un double surjet.

- **anastomose sur l'oreillette droite** : elle est conduite de la même façon, mais habituellement du septum vers la face superficielle. Toutefois, au niveau du septum interauriculaire, certains se contentent volontiers d'un seul plan. Par contre, notamment lorsque la paroi postérieure de l'oreillette droite est large, certains auteurs viennent la suturer à l'intérieur de l'oreillette du receveur et doublent ainsi le plan septal.

- **suture entre les deux artères pulmonaires** : elle se fait sur le tronc, un centimètre au-dessus des valves du transplant.

- **suture aortique** : elle est faite à un centimètre environ au-dessus des sinus de Val-salva.

Le déroulement exact de l'intervention est cependant différent selon que l'opérateur utilise le simple refroidissement du cœur selon le procédé de Shumway ou la perfusion des artères coronaires.

Il est en effet possible d'opérer selon la technique de Barnard en perfusant les artères coronaires par l'intermédiaire d'une canule placée dans l'aorte descendante. Cette canule a l'inconvénient d'être un peu gênante dans le champ opératoire et certains préfèrent mettre en place, en permanence ou de façon intermittente, une canule de perfusion dans chaque artère coronaire comme dans toute opération portant sur l'orifice aortique.

Il est aussi possible de ne pas perfuser du tout les artères coronaires et de faire confiance, comme Shumway, au refroidissement par immersion préalable pour protéger le transplant de l'anoxie qu'il supporte pendant l'intervention. Ceci est fonction des préférences de chaque équipe et de la rapidité de l'acte opératoire. Dans le procédé décrit par Shumway et repris par Cooley, le délai moyen de la greffe ne doit pas excéder 60 minutes, entre le moment où le cœur a été prélevé et celui où il est reperfusé par la circulation extracorporelle et l'aorte du receveur. Lorsque la transplantation est terminée, lorsque le cœur est bien perfusé par la circulation extracorporelle, lorsqu'il est bien réchauffé, lorsque l'opérateur a bien purgé les cavités de l'air qu'elles pourraient encore contenir, l'arrêt de la circulation extracorporelle est envisagé : il n'est pas rare que ce cœur se défibrille ou reparte spontanément. Un ou plusieurs chocs électriques, s'il le fallait, assureraient la défibrillation.

Le rythme est normalement sinusal, mais il n'est pas surprenant que l'électrocardiogramme mette en évidence une interférence des complexes normaux P-QRS-T du cœur transplanté avec les ondes P qui correspondent aux battements des oreillettes du receveur.

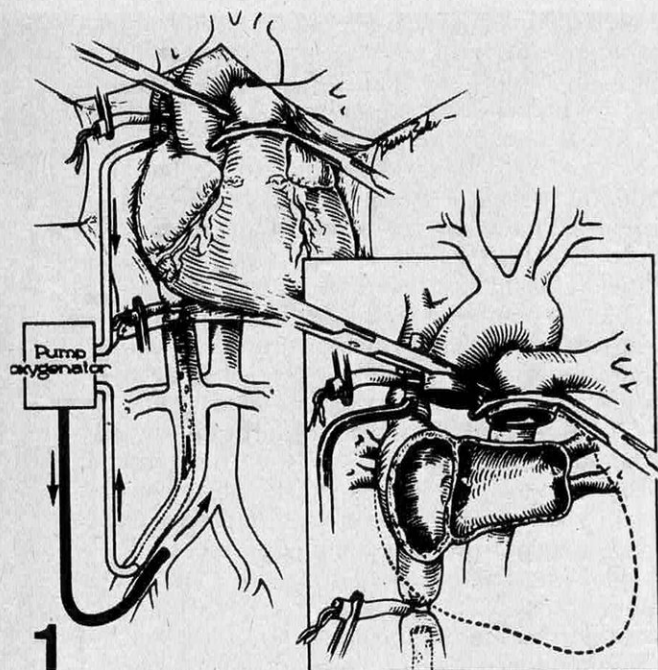
Il n'est pas rare qu'au moment de l'arrêt de la circulation extracorporelle, il soit nécessaire de faire appel à une perfusion de drogues sympathicomimétiques, notamment à l'isoprotérénol (isuprel) pour assurer des battements cardiaques stables, toniques et bien efficaces.

Dès l'arrêt de la machine cœur - poumon, c'est ce cœur transplanté qui va reprendre la commande de la circulation sanguine, donc de la vie.

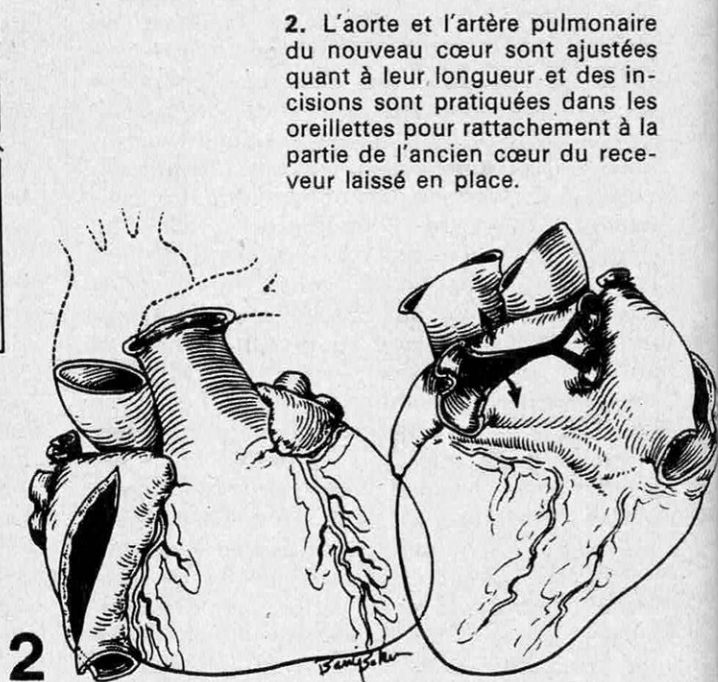
Le chirurgien peut alors terminer l'intervention comme il le fait pour toute opération à « cœur ouvert ». Les canules qui ont servi à la circulation extracorporelle sont retirées des veines caves et de l'artère fémorale.

LES ÉTAPES D'UNE TRANSPLANTATION CARDIAQUE

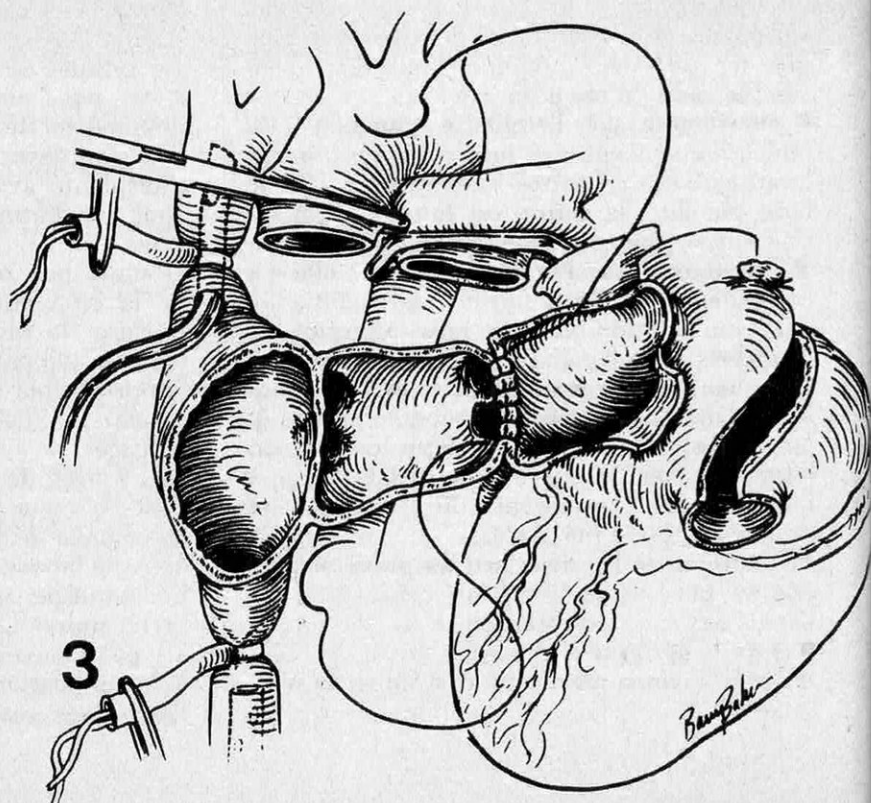
(technique du Dr Cooley)



1. Pendant l'opération, les organes vitaux du receveur sont alimentés en sang oxygéné par une dérivation du courant sanguin à travers une machine « cœur-poumon ». Le cœur est excisé, les parois postérieures des oreillettes restant en place pour qu'y soit rattaché le nouveau cœur.

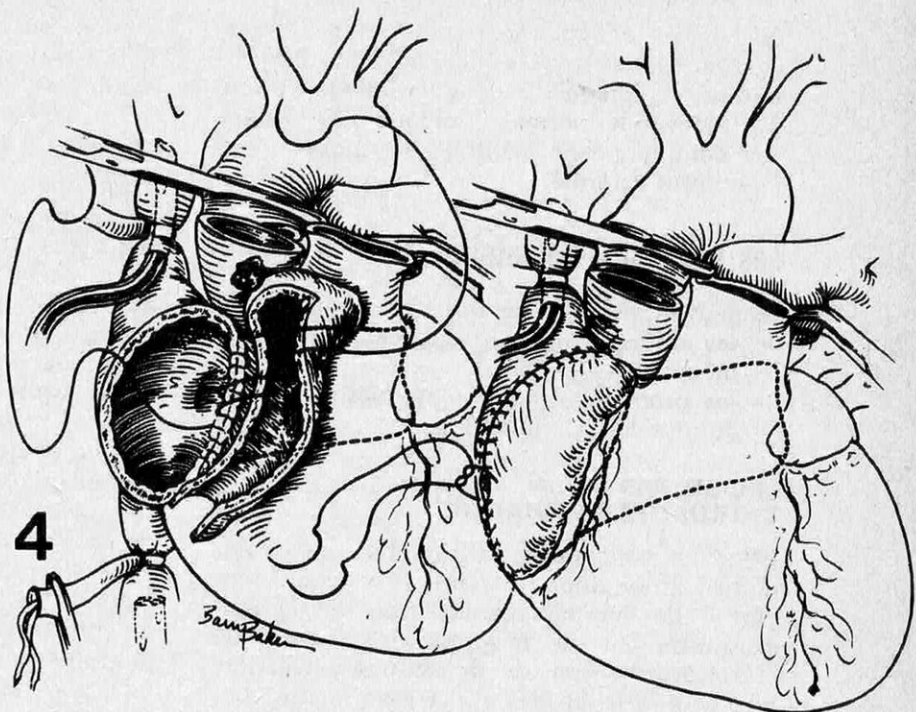


2. L'aorte et l'artère pulmonaire du nouveau cœur sont ajustées quant à leur longueur et des incisions sont pratiquées dans les oreillettes pour rattachement à la partie de l'ancien cœur du receveur laissé en place.

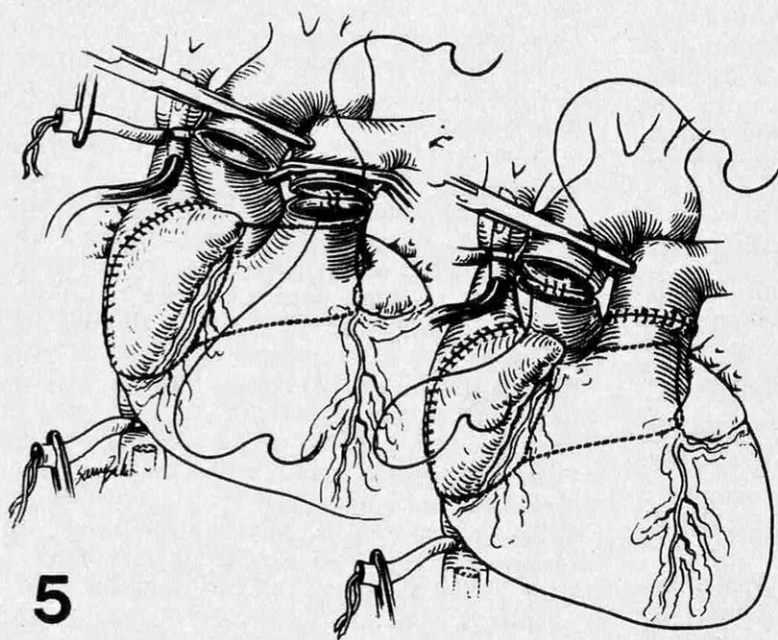


3. La mise en place du nouveau cœur commence par la suture des deux oreillettes gauches suivant leurs bords latéraux.

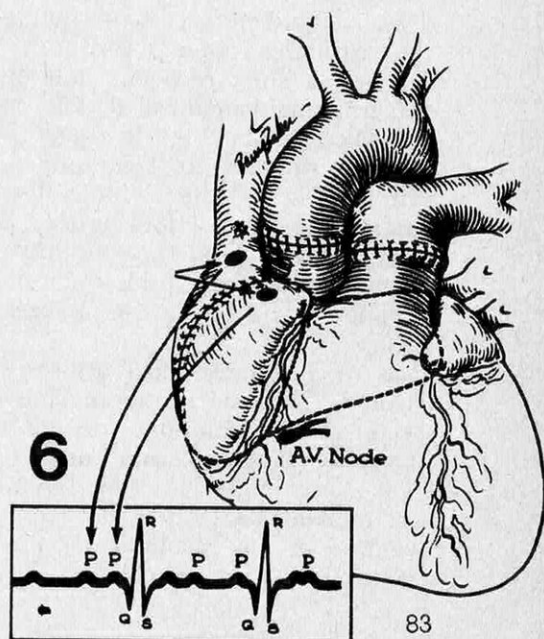
4. Les parois médianes des deux oreillettes sont suturées au système interauriculaire conservé de l'ancien cœur. La connexion de l'oreillette droite est alors terminée latéralement.



5. L'opération se termine par l'anastomose des artères pulmonaires et des artères du donneur et du receveur.



6. Aspect final du cœur transplanté. On a indiqué les nœuds sinusaux de Keith et Flack des deux cœurs, qui ont été respectés. Sur l'électrocardiogramme apparaissent leurs deux ondes auriculaires P.



L'héparine rendue nécessaire pour l'intervention est neutralisée par l'injection de protamine et, lorsque la coagulation de l'opéré est redevenue normale, lorsque l'hémostase est complètement vérifiée, le thorax peut être enfin refermé.

Les soins post-opératoires

Ils peuvent être divisés en trois chapitres :

- les suites de la chirurgie cardiaque elle-même ;
- les problèmes immunologiques ;
- la lutte contre l'infection.

LES SUITES DE LA CHIRURGIE CARDIAQUE

Elles ne sont guère différentes de celles d'une intervention majeure à « cœur ouvert ». La surveillance attentive de la tension artérielle, de la pression veineuse, de l'électrocardiogramme, du rythme cardiaque, de la diurèse et des fonctions rénales, des constantes biologiques sanguines, est habituelle. Pour cette raison, l'opéré est constamment surveillé par un appareillage électronique de « monitoring » et des examens de laboratoire sont régulièrement pratiqués. Il faut savoir que de la digitaline et de l'isoprotérénol peuvent être nécessaires à cet opéré pour pallier les inconvénients temporaires de l'énervation cardiaque et pour tonifier le myocarde.

LE PROBLÈME IMMUNOLOGIQUE

La transplantation cardiaque, pour réussir, doit obéir aux règles maintenant bien définies par les équipes de « greffes de rein » sans lesquelles toute greffe d'organe est vouée à l'échec.

Non seulement les compatibilités sanguines et tissulaires doivent être observées, mais encore le sujet receveur doit être soumis à un traitement médical dont le but est d'effacer les réactions dites de « rejet ».

Dépuis que les transplantations rénales ont vu le jour, la science nouvelle qu'est l'immunologie s'est développée considérablement et des produits sont apparus. Ils ont pour but de faire tolérer les organes transplantés et de les laisser assurer leurs fonctions.

Les médicaments ainsi utilisés sont les suivants : l'Imuran, l'actinomycine C, la cortisone et les solutions de globulines antilymphocytaires (sérum antilymphocytaire). Les doses employées sont fonction du poids du malade, de la date par rapport à l'intervention et des résultats des examens de laboratoires. Certains dosages permettent en

effet de surveiller la tolérance du cœur greffé et d'ajuster le traitement aux doses les meilleures.

LA LUTTE CONTRE L'INFECTION

Tout opéré cardiaque est menacé de complications infectieuses graves si des précautions particulières ne sont pas prises.

Tout sujet subissant une transplantation d'organe et soumis en outre à certains traitements immunodépresseurs est menacé de complications infectieuses.

Ceci explique pourquoi tant de précautions sont prises par les équipes de chirurgie cardiaque lorsqu'elles ont effectué une transplantation. En dehors de règles d'aseptie rigoureuses pendant les interventions de prélèvement ou de greffe, elles vont veiller à ce que l'opéré ne soit pas victime d'une complication de surinfection. Les médecins, les infirmières, le personnel hospitalier ont été soumis à des prélèvements pour dépister ceux qui, porteurs de germes, ne pourraient sans danger s'approcher de l'opéré ; les locaux d'hospitalisation ont été modifiés pour créer de véritables « départements aseptiques », où, après une grande désinfection préalable, tout est fait de façon aussi stérile qu'en salle d'opération. La literie de l'opéré, son alimentation, son matériel de table, de toilette, ses papiers, tout le linge du malade comme du personnel sont soumis à une désinfection préalable.

Pour « l'intendance hospitalière » cela représente une charge très importante que seuls ceux qui l'ont vécu peuvent vraiment réaliser. Ceci a même permis à certaines branches de l'industrie (laboratoires Bouillé et Roger Bellon du groupe Rhône-Poulenc) de pousser plus avant certaines études et de proposer aux hôpitaux des matériaux tel que le linge chirurgical en matière non tissée, livré stérile prêt à l'emploi et conçu pour ne servir qu'une seule fois.

Grâce à ces moyens importants et à ces règles rigoureuses d'aseptie, il est maintenant facile d'éviter et de prévenir les complications infectieuses graves qui pourraient menacer les opérés.

Le choix du donneur

Le choix du donneur est assurément l'un des problèmes les plus difficiles à résoudre avant une transplantation cardiaque. Des conditions très précises doivent être respectées pour que cette transplantation soit irréprochable tant sur le plan médical que dans le domaine moral. Il faut rendre cette justice à Barnard et à son équipe de l'hôpital

Groote Shuur au Cap, d'avoir d'emblée défini les quatre points importants qui sont indispensables à cette intervention :

— toutes les règles de la loi doivent être respectées ;

— toutes les précautions doivent être prises pour que le cœur transplanté soit normal ;

— le transplant doit être de conditions génétiques aussi proches que possible des tissus du receveur ;

— aucune maladie transmissible ne doit être présente sur le donneur.

Les trois derniers points concernent uniquement le domaine médical.

Le cœur transplanté doit être normal : c'est la raison pour laquelle le donneur est toujours examiné par un ou plusieurs cardiologues qui, par une conversation avec la famille, par l'examen clinique, par l'électrocardiogramme, par la radiographie du thorax, cherchent à déceler la moindre anomalie qui ferait alors refuser ce cœur. Même au dernier moment, à thorax ouvert, les chirurgiens l'examinent en détail avant de faire la transplantation.

La compatibilité entre le donneur et le receveur est toujours déterminée par des tests de laboratoire : non seulement les groupes sanguins fondamentaux (A, B, O) doivent être compatibles, mais les études de compatibilité tissulaire mises au point à l'occasion des greffes de rein doivent être effectuées. Les travaux de Dausset font autorité dans le monde, comme ceux de Tarazaki (Etats-Unis) ou de Van Rood (Hollande).

Sans cette étude particulièrement longue et difficile, le résultat peut être compromis. Aucune équipe de transplantation en France n'accepterait de faire une greffe d'organe sans le « feu vert » des immunologistes.

Quant à la pathologie de transmission, elle doit être écartée au moindre doute. Tout sujet porteur d'une maladie transmissible, qu'elle soit infectieuse (syphilis, septicémie, tuberculose en évolution...) ou cancéreuse, ne peut évidemment donner un organe à un autre sujet. C'est la raison pour laquelle il faut examiner avec une grande attention le sujet donneur avant une transplantation.

Mais le premier point intéresse non seulement les médecins mais aussi le grand public qui, pour faire confiance à ses médecins, doit être mieux averti des conditions dans lesquelles tel ou tel organe d'un sujet peut être demandé à une famille pour en faire bénéficier un autre malade. Il faut transplanter un cœur sain, donc bien vivant. L'on ne peut effectuer un prélèvement d'organe que sur un sujet mort. N'y a-t-il pas là un paradoxe incompréhensible ?

Les circonstances sont malheureusement trop simples et trop certaines pour qu'il puisse persister quelque doute quant à l'espoir de survie des malades que l'on choisit. Ce sont, en effet, des sujets dont le cerveau est détruit dans ses fonctions par la survenue d'un accident vasculaire (rupture d'anévrisme, par exemple) ou d'un traumatisme grave (hémorragie cérébro-méningée). Le sujet a perdu tout état de conscience. Il est dans un coma profond, sans tonus musculaire, sans réflexes, en mydriase bilatérale (dilatation persistante de la pupille) et sans ventilation pulmonaire spontanée. Sans l'aide de l'appareil de ventilation artificielle branché sur le malade par trachéotomie ou intubation laryngée, toute survie n'est plus possible. Grâce à cela le cœur bat encore, la tension artérielle se maintient plus ou moins bien... Le médecin réanimateur, le neurochirurgien savent très bien qu'ils ne peuvent plus rien apporter à ces malades pour les faire survivre et espérer une réapparition des fonctions du cerveau. Ce malade est définitivement mort et pour que rien ne puisse leur échapper, ils ne décident d'arrêter la ventilation artificielle qu'après avoir enregistré plusieurs tracés électroencéphalographiques. Lorsque tout signe électrique a complètement disparu (tracé nul) sur deux enregistrements faits à plusieurs heures d'intervalles, tout espoir est définitivement perdu, toute réanimation devient vaine.

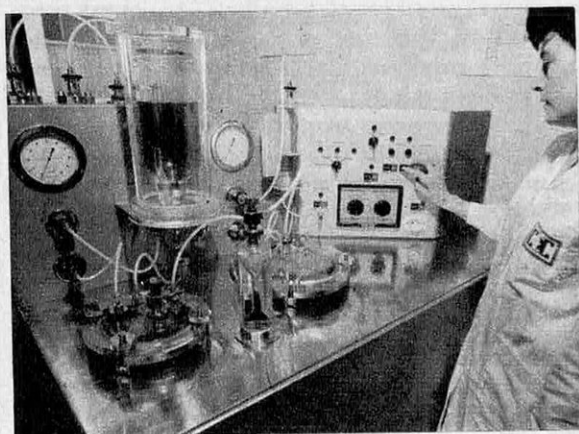
C'est à partir de ce stade, avant de suspendre des thérapeutiques devenues inutiles, que l'autorisation de faire les prélèvements d'organes peut être demandée aux proches de ce malade. Chacun répond alors en fonction de ses convictions philosophiques, religieuses ou morales. Si la réponse de la famille est favorable, l'utilisation pour un autre malade du cœur, des reins ou du foie encore maintenus en vie artificielle pour un très court moment est alors possible.

Chacun doit comprendre combien est grand d'intelligence et de générosité ce geste d'une famille qui vit le drame de la disparition d'un être cher.

Toutes les explorations de laboratoire, toutes les garanties indispensables avant de décréter qu'un sujet est définitivement mort, font qu'un délai de plusieurs heures, voire de plusieurs jours, s'écoule souvent avant que la transplantation ne soit réalisée.

Conservation des cœurs prélevés

Il faut insister sur le fait que rien à l'heure actuelle ne remplace, pour la greffe car-



*Une équipe de médecins
et de techniciens français
a mis au point un appareillage
complexe de conservation des organes,
associant froid, oxygène hyperbare
et perfusion par un liquide physiologique.
En page de droite,
un cœur de chien en cours de perfusion,
avant son immersion
dans l'enceinte de conservation.*

diacque, le cœur prélevé juste après la mort. Il est certain aussi que tant qu'il ne sera pas possible de greffer dans des conditions telles qu'il y ait synchronisation presque parfaite entre la mort d'un donneur et la transplantation chez un receveur, le développement considérable que l'on est en droit d'attendre de cette chirurgie ne sera pas possible. Dans les conditions basales, c'est-à-dire à 37°, il est possible, sans dommage irréversible, de clamper l'aorte (pour interrompre la circulation coronaire) pendant une heure chez l'homme. Après l'ablation du clamp, qui rétablit la perfusion des artères coronaires, nourricières du cœur, celui-ci reprend ses mouvements normaux après une courte phase de fibrillation ventriculaire.

Ce qui est vrai dans les conditions physiologiques normales ne l'est plus dans les conditions pathologiques, c'est dire que sur un cœur malade, la tolérance à l'anoxie est beaucoup moins grande.

Pour conserver les cœurs prélevés, il existe actuellement trois possibilités : le froid, la perfusion, l'hyperbarie.

Lillehei et Lower ont essayé l'hyperbarie. Beaucoup (J.P. Cachera en particulier) ont essayé le froid. L'utilisation des perfusions (sang, plasma, liquides artificiels) est classique depuis longtemps pour la perfusion des organes isolés.

L'important est de **tester la valeur d'un cœur conservé** : déjà son aspect, l'allure des contractions, le rythme de celles-ci et les données électrocardiographiques faites sur ce cœur isolé donnent de bons renseignements ; mais ceux-ci sont insuffisants pour connaître la force dynamique de cet organe. Meilleure est, à ce point de vue, la mesure de la pression d'éjection systolique. Les dosages biochimiques et enzymatiques sont d'un intérêt certain pour connaître la détérioration du muscle cardiaque. Mais, en vérité, le seul test de la viabilité d'un cœur conservé réside dans la possibilité qu'il a

d'être transplanté en position orthotopique ; et c'est finalement la survie de l'animal transplanté qui donnera la seule garantie de la valeur de la technique de conservation employée.

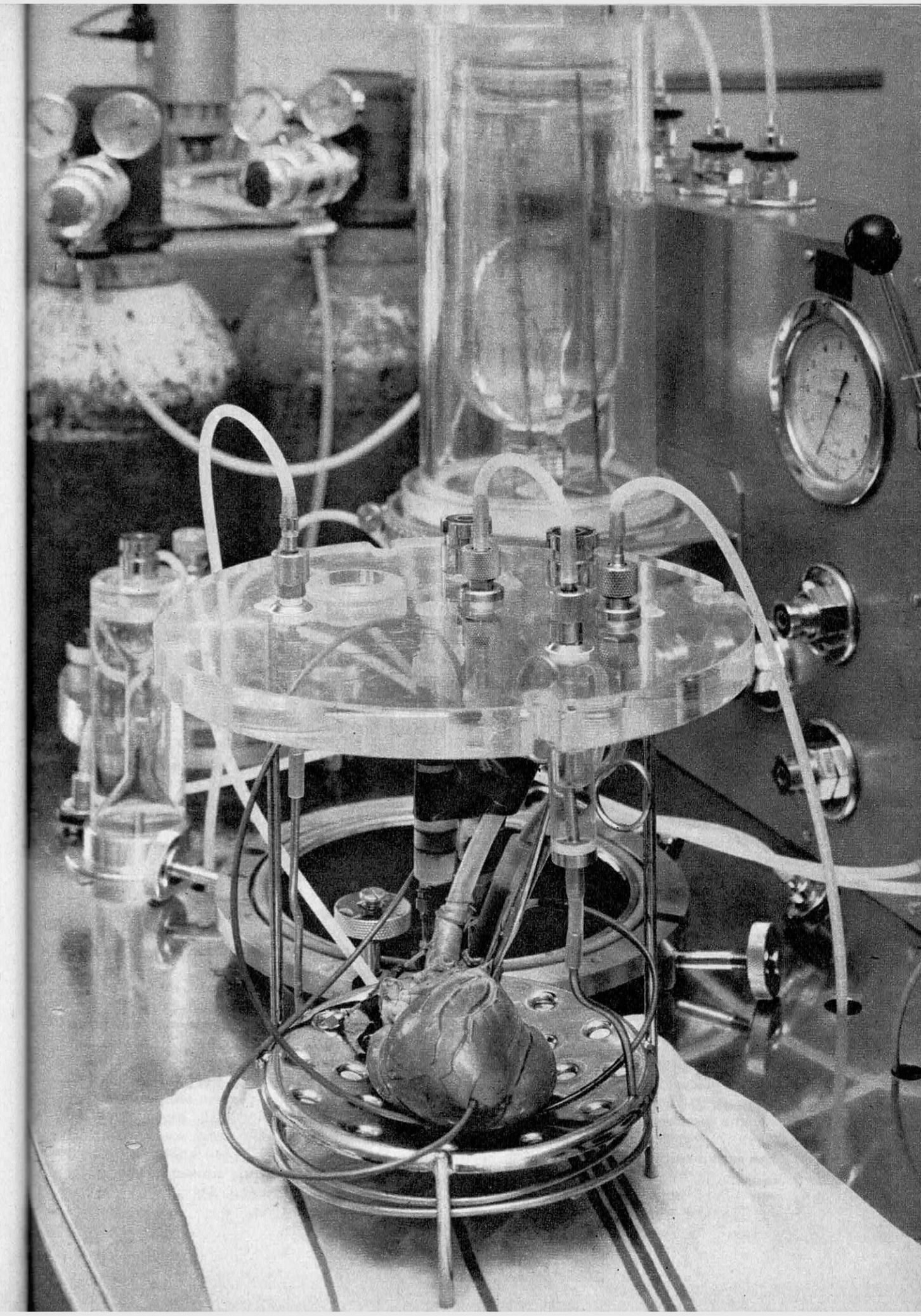
Il est normal que beaucoup d'équipes se préoccupent de ces problèmes.

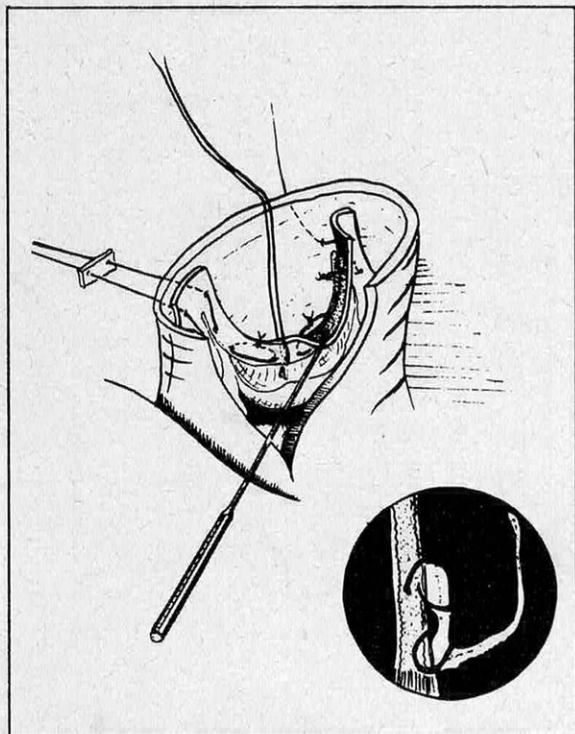
La France est, dans ce domaine, en fort bonne position. Au nouveau Centre de transplantation d'organes créé à Lyon par l'I.N.S.E.R.M., Descotes est attelé à ce problème depuis plus de deux ans et a fait construire avec ses collaborateurs un appareil de perfusion destiné à conserver l'organe sous hypothermie modérée.

Le Centre d'Etudes Cryogéniques de Grenoble (filiale de l'Air Liquide) a mis au point sous la direction de de Roissart et Latreille un appareil complexe qui permet de combiner les avantages de l'hypothermie, de la perfusion et de l'hyperbarie. Cet appareil a été testé pendant un mois au Centre Chirurgial Marie-Lannelongue.

A l'opposé de ces procédés de conservation complexes, nous avons eu l'occasion d'observer aux Etats-Unis, dans les laboratoires du professeur De Bakey à Houston, un procédé de conservation particulièrement simple. Son principe est complètement différent ; il est inspiré par les expériences des physiologistes classiques (expériences sur le poumon isolé, Léon Binet et Daniel Bargeton). Il est remarquable par sa simplicité et se rapproche des conditions vitales.

Le bloc cœur - poumons entier est prélevé sur l'animal et sorti de la cage thoracique, le cœur lui-même restant dans le sac péricardique. Une ventilation artificielle, faite par la trachée de l'animal, permet de conserver les battements normaux du muscle cardiaque pendant de nombreuses heures : le cœur continue à être irrigué par le propre sang de l'animal dont les veines caves, l'aorte et ses branches thoraciques, ont été liées. Une hypothermie modérée à 30° per-





Fixation par suture sur la paroi de l'aorte d'une valve hétérogène (veau, porc, etc.), le plus souvent préparée par traitement chimique. La même technique est mise en œuvre pour le remplacement d'une valve de l'artère pulmonaire.

met sans doute de dépasser le cap des 24 heures. Il n'est pas impossible d'imaginer une série de petits « containers » stériles contrôlés par un électrocardiographe et un indicateur de pression artérielle. Ils ont été imaginés par Dietrich (Houston) ; l'un de ceux-ci a été construit pour le Centre Marie-Lannelongue par la firme Dassault. Dans ce centre chirurgical, Michel Weiss et Cl. Planché essaient à l'heure actuelle de préciser la durée maximale de conservation que l'on peut attendre de cette technique.

LES GREFFES VALVULAIRES

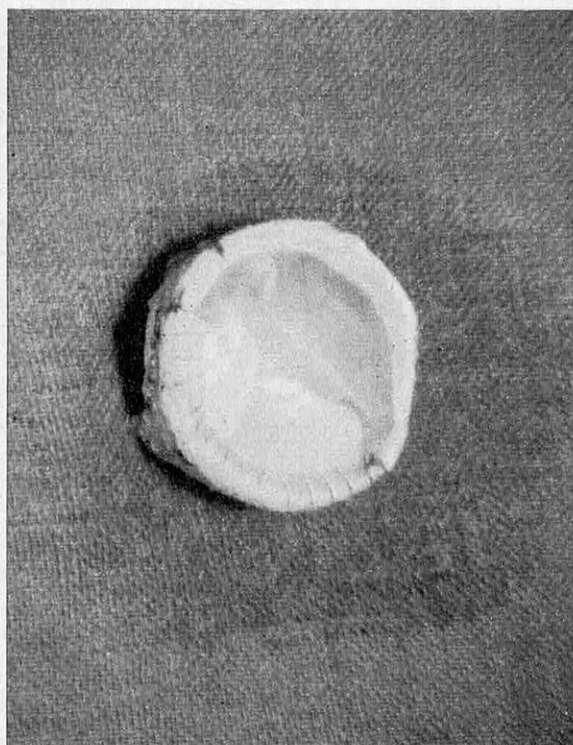
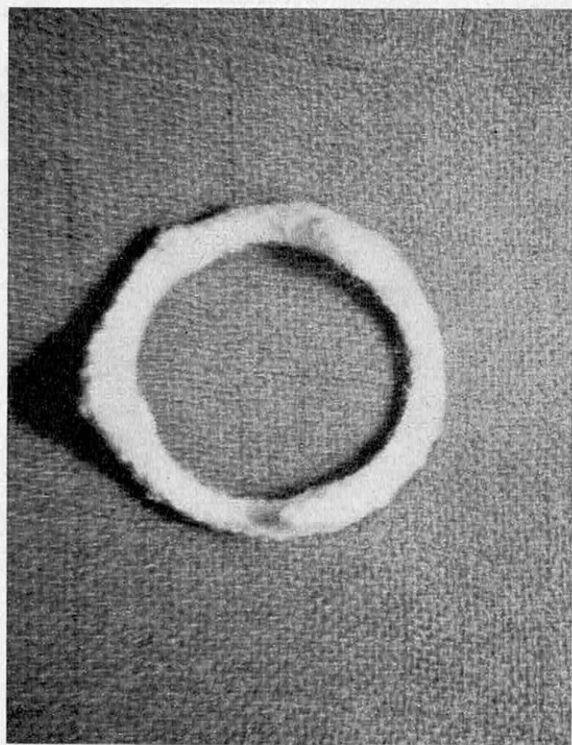
Pour être moins spectaculaire que la transplantation cardiaque, le problème des greffes valvulaires présente un intérêt considérable dans la chirurgie cardiaque actuelle. Il est intéressant de constater qu'il y a dix ans le même problème s'est posé aux expérimentateurs désireux de remplacer une valve cardiaque qu'à ceux tentant plus tard de remplacer la totalité du cœur... Il y eut le même choix entre la prothèse et la greffe, la même hésitation entre la valve ar-

tificielle et le désir de greffer, à la place des valves malades, des valves saines prises « ailleurs »... Curieuse répétition des choses. On sait que les valves (il faudrait peut-être dire « valvules ») cardiaques sont au nombre de quatre. Les valves aortiques et pulmonaires sont simples ; elles sont faites de trois valvules en nid de pigeon. Les valves mitrale et tricuspide qui séparent respectivement les oreillettes des ventricules droit et gauche sont, par contre, infiniment plus complexes à cause des très nombreux cordages qui assurent l'attache de leur bord libre à la paroi interne et profonde du ventricule.

Peu et mal vascularisées, ces valves s'ouvrent et se ferment 30 à 40 millions de fois par an, et cela la vie durant. Malgré leur aspect de grande fragilité et leur finesse (elles sont presque pellucides), elles sont particulièrement résistantes ; néanmoins, certaines affections (rhumatisme articulaire aiguë en particulier) ou certaines infections (maladie d'Osler) les touchent avec un « tropisme » particulier. Dans certains cas, la détérioration est telle qu'il faut les changer.

LES VALVES ARTIFICIELLES

On connaît la fantastique histoire des valves artificielles. Si les premiers modèles ont été imaginés aux Etats-Unis par Hufnagel, Banhson et Kay, la première valve « pratique » a été construite par Albert Starr (Oregon). Il s'agit d'une valve à bille, travaillant sur le principe du « ludion » sous des barreaux métalliques, s'ouvrant et se fermant à la systole et à la diastole. Celle-ci a été placée à des milliers d'exemplaires de par le monde, tant sur l'orifice aortique que sur l'orifice mitral ou tricuspide. Avec ce dispositif, ont été appareillées, sur un même malade, une, deux ou trois valves déficientes. Depuis, on peut dire que, tous les six mois, sort maintenant une valve nouvelle, construite suivant un principe identique ou différent (valve à ménisque, à plateau, en ailes de papillon, etc.). Beaucoup de ces modèles s'améliorent d'année en année, un peu comme les voitures d'une même série au moment de chaque Salon de l'Automobile : on change le matériau de la bille, de l'attache valvulaire, on troque le plastique pour le titane, le dacron pour le téflon, on habille le matériel de produit synthétique. Au fur et à mesure que s'accroît le nombre des valves mises en place, on les perfectionne, car, malgré les tests incroyables de sévérité auxquels elles sont soumises, rien ne remplace l'expérience humaine. C'est parce qu'elles n'ont pas toutes donné satisfaction que l'expérience des greffes valvulaires s'est développée.



*Montée sur un support métallique en forme d'anneau
et enrobé d'un matériau plastique inerte (à gauche),
l'hétérogreffe de valvule (à droite)
est prête pour l'implantation dans l'aorte,
ou dans les cavités du cœur en remplacement de valvules
auriculo-ventriculaires défectueuses.*

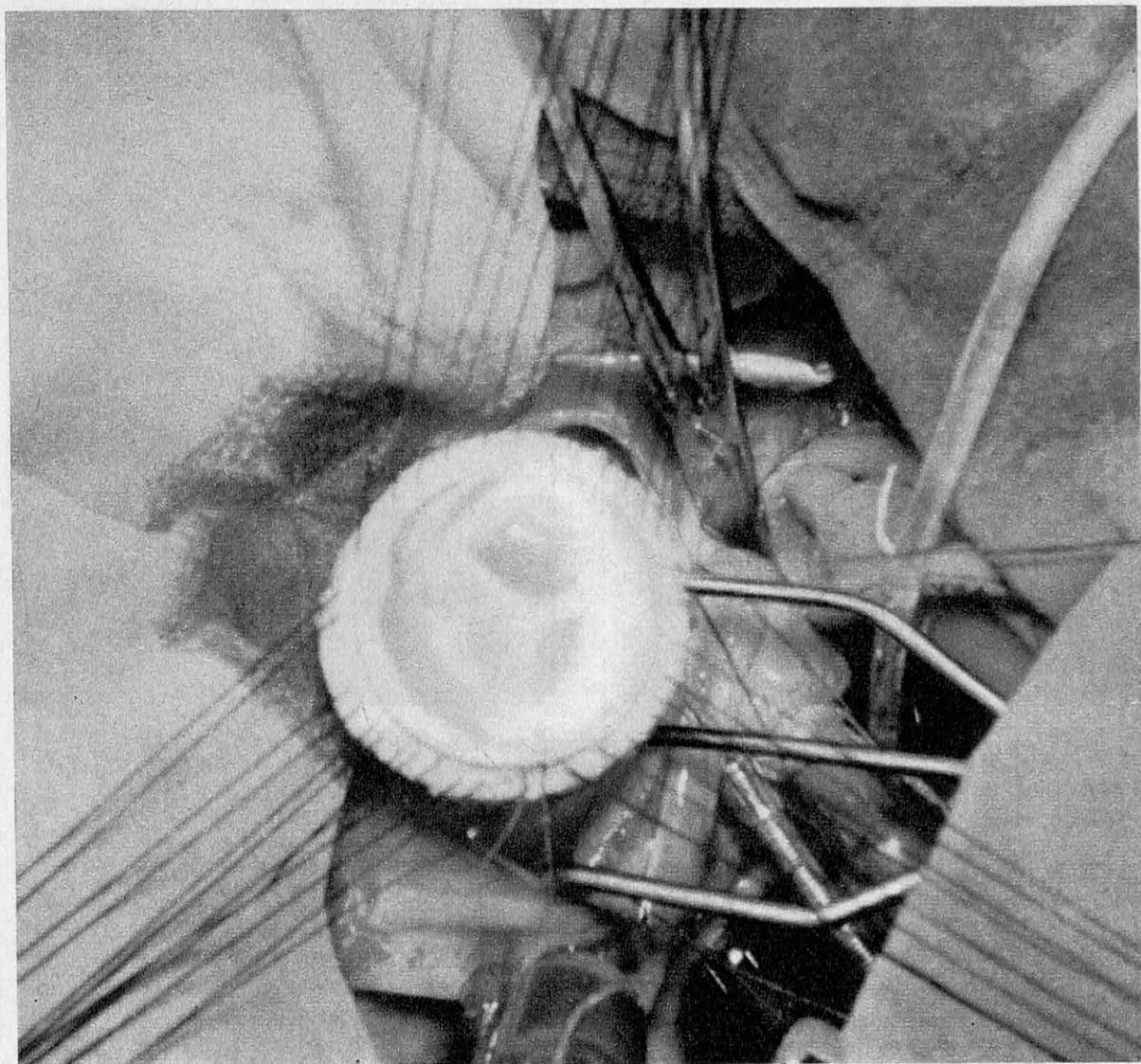
LES GREFFES VALVULAIRES

Il y a longtemps (15 ans) que Gordon Murray avait placé, au Canada, sur l'aorte thoracique d'un chien, puis de l'homme, des valves aortiques retournées — ceci afin de pallier certaines graves insuffisances aortiques, la valve mise en place empêchant au moment de la diastole le reflux du sang de la moitié inférieure du corps. Malgré une préparation inadéquate et des moyens chirurgicaux très peu importants (Murray ne possédait pas de circulation extracorporelle), certains de ces malades étaient en vie huit ans après l'opération, avec une correction partielle mais efficace de leur cardiopathie. En fait, c'est Carlos Duran (Oxford) qui fit la première expérimentation de la greffe valvulaire aortique orthotopique sur le chien et il découvrit aussi la première méthode de fixation de ces greffes sur la paroi aortique. C'est D. Ross (1962) à Londres qui plaça la première *homogreffe* (valves humaines prélevées sur le cadavre) chez l'homme, suivie quelques mois après par Barratt-Boyes en Nouvelle-Zélande. Ils ont été suivis par de nombreux auteurs (Kirklin et Malm). Notre équipe a été la première à en poser

en France, mais c'est actuellement Dubourg et Fontan (Bordeaux) qui ont la plus grande expérience sur ce sujet.

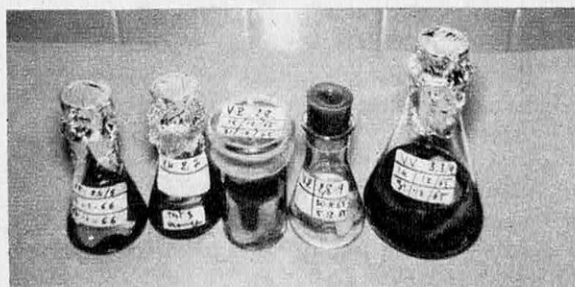
Un autre pas a été franchi, celui de l'utilisation des *hétérogreffes*. A l'époque, l'impossibilité surtout de constituer une banque de valves approvisionnée nous avait amenés à utiliser les valves *hétérologues*. Une expérimentation animale, menée par Duran, nous autorisait à essayer chez l'homme cette méthode. Des raisons évidentes plaident en faveur de cette technique :

- a) des conditions de prélèvement beaucoup plus favorables (prélèvement aseptique au moment même de la mise à mort de l'animal) donnent une sécurité d'asepsie plus grande ;
- b) l'obtention d'un nombre illimité de valves permet d'être très sévère sur les critères de choix des appareils valvulaires : animaux indemnes de toute affection et choisis très jeunes pour des raisons d'ordre immunologique ;
- c) enfin, choisissant des espèces différentes (veau, porc, agneau), il est possible d'obtenir toute la gamme de calibres aortiques souhaitables.



Pose d'une hétérogrefe montée sur métal et plastique : les fils de suture sont mis en place et le greffon va être descendu dans l'aorte.

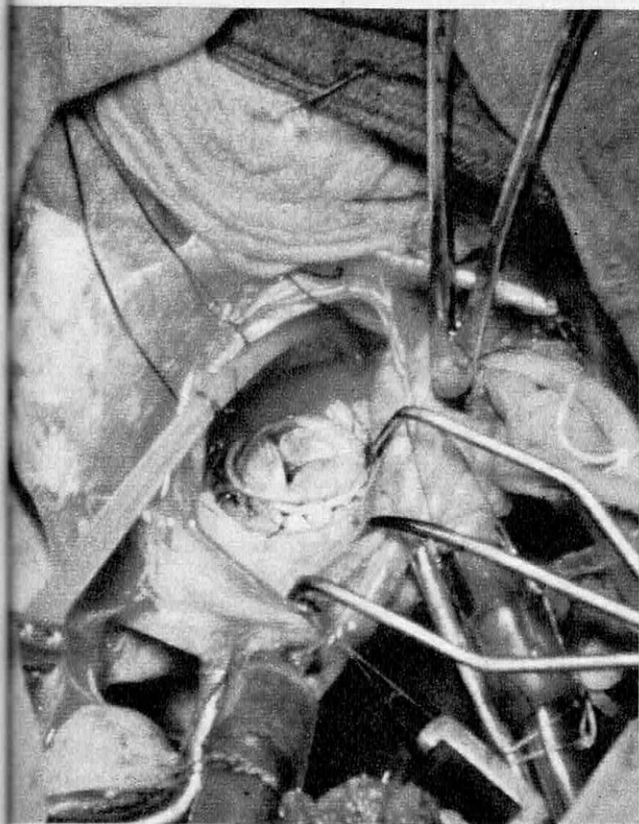
Prélevés en vue de greffes, les greffons valvulaires hétérologues sont tués par un traitement chimique ou par irradiation et conservés dans des liquides protecteurs.



Les deux premières valves hétérogènes aortiques placées au monde l'ont été en septembre 1965 au Centre Chirurgical Marie-Lannelongue. L'une des malades ainsi traitée est actuellement en parfaite santé ; son auscultation est normale ; il n'y a pas de souffle diastolique, à peine un petit souffle systolique ; la radio et l'électrocardiogramme sont redevenus normaux ; elle n'a reçu aucune thérapeutique anticoagulante ni immuno-dépressive.

PRÉPARATION ET POSE DES GREFFES

Qu'il s'agisse d'homo- ou d'hétérogrefe, les greffons doivent être préparés avant la pose. Certes, les homogreffes peuvent être employées fraîches (Shumway) ; elles nécessitent alors un prélèvement stérile sur le cadavre, qui constitue la grosse difficulté de



Le greffon hétérologue (au centre) est fixé dans l'aorte à la place de l'ancien appareil valvulaire, lui-même supprimé.

cette méthode ; la conservation du greffon se fait dans un liquide physiologique à 4°, liquide contenant aussi des antibiotiques. En fait, les homogreffes sont en général préparées et conservées soit par des procédés **chimiques** (formaldéhyde, bêta-propiolactone, cialit), soit par des procédés **physiques** (lyophilisation, stérilisation « atomique »). Les hétérogreffes doivent être « tuées » par des procédés analogues à ceux employés pour les homogreffes, mais plus poussés. A. Carpentier a actuellement à l'étude un procédé original qui vise, pour les hétérogreffes, à détruire toute la spécificité du donneur. En ce qui concerne la pose des greffes l'évolution des techniques est, elle aussi, passionnante à suivre. On a d'abord remplacé une valve aortique par une autre valve aortique, puis une valve aortique a été mise en place pour se substituer à une valve pulmonaire. Enfin, D. Ross, pour obtenir le meilleur

leur « greffon » possible, utilise la valve pulmonaire d'un malade pour la placer en position aortique chez le même malade (il y a alors « autogreffe »), et remplace la valve pulmonaire utilisée par une homogreffe conservée, la valve pulmonaire « travaillant » moins que la valve aortique puisqu'elle est soumise à des pressions très inférieures. Tout ceci ne constitue pas, en fait, une grande innovation puisque les valves pulmonaire et aortique ont même forme et pratiquement mêmes dimensions.

Malgré des expériences multiples et les trésors d'imagination déployés par de nombreux chirurgiens, les greffes de valve mitrale et de valve tricuspидienne ont toutes été des échecs. On s'est alors aperçu que l'on pourrait utiliser la valve aortique malgré une morphologie tout à fait différente, à condition de la monter sur un anneau rigide et de la retourner (Wooler, Ionescu, Dubost, Carpentier). Ainsi peut-on placer des culots de valve aortique pour remplacement mitral et tricuspидien.

Le principe de cet anneau fut dès lors utilisé pour monter facilement et rapidement en position aortique les homo- et les hétérogreffes.

LES RÉSULTATS

Il est bien difficile de les établir, car le temps n'est pas encore venu (un recul de 10 ans étant nécessaire pour se faire une opinion) de comparer les résultats actuels de chacune de ces méthodes de remplacement valvulaire.

Les avantages des prothèses sont dans la facilité de leur pose, la relative solidité du montage réalisé. Les inconvénients résident dans la nécessité d'un traitement anticoagulant à vie et dans la détérioration de certains matériaux.

Outre leur faible prix de revient, les avantages des greffes (qui n'en sont sans doute pas, au sens biologique du terme, en dehors des homogreffes fraîches) résident dans leur très bonne tolérance et dans l'absence de tout traitement anticoagulant à prescrire au malade. Mais certaines lyses et certaines insuffisances ne sont pas encore expliquées. En conclusion, on peut dire que de tels progrès ont été faits en dix ans qu'il est certain que la prochaine décade verra la réalisation de la prothèse idéale et de la greffe parfaite.

**Drs J.P. BINET, J. LANGLOIS,
J. F. CONSO et Cl. PLANCHÉ**
(Centre Chirurgical Marie-Lannelongue)

LA FONDATION POUR LA RECHERCHE MÉDICALE FRANÇAISE

« Prenez intérêt, je vous en conjure, à ces demeures sacrées que l'on désigne du nom expressif de laboratoires. Demandez qu'on les multiplie et qu'on les orne. Ce sont les temples de l'avenir, de la richesse et du bien-être. C'est là que l'humanité grandit, se fortifie et devient meilleure ».

Pasteur

Cinq mille chercheurs et techniciens se consacrent en France aux recherches médicales et biologiques, à ces recherches qui concernent chaque homme et chaque femme puisqu'elles s'adressent aux maladies invincibles, qui ont toutes les chances d'atteindre demain l'un de nous.

La moyenne de vie des Français nés sous le Premier Empire ne dépassait pas 35 ans,

et rares étaient ceux qui atteignaient à l'époque 60 ans. Un siècle et demi plus tard, cette espérance de vie est passée à 68 ans pour les hommes et 75 ans pour les femmes. La mortalité du petit enfant tombe, dans le même temps, de 40 pour cent à moins de 2 pour cent. Aujourd'hui, plus de huit millions de Français ont dépassé 60 ans, et un million sont octogénaires.

Cette victoire sur la mort, qui s'est accompagnée d'un progrès comparable sur la maladie et sur la souffrance, est due à l'effort des chercheurs qui ont œuvré, et œuvrent encore, dans des conditions qui leur font honneur, mais qui sont trop souvent celles de l'ingratitude, de l'isolement et de la misère.

L'aventure scientifique que constitue la recherche médicale appartient au champ de la culture et de l'esprit. Son caractère risqué, incertain, novateur, le fait que les critères habituels de rentabilité et de nécessité ne puissent à première vue lui être appliqués, expliquent qu'elle ne relève pas exclusivement des initiatives d'un pouvoir absorbé par des priorités diverses et qu'elle ait atteint son plus grand rayonnement dans les pays où les citoyens lui ont volontairement et sous une forme personnelle apporté leur appui moral et matériel.

Les grandes fondations américaines — dont le rôle dans l'épanouissement scientifique de ce pays n'est discuté nulle part — ont été le symbole de la participation directe, libre et efficace des entreprises et des personnes au destin scientifique et culturel de leur nation. Elles sont aussi la manifestation d'un certain sens de la responsabilité collective, de cette responsabilité en fonction de laquelle les milliers d'individus qui souffrent de maladies cardiaques, nerveuses, cancéreuses ou rénales, voient leur souffrance personnelle assumée et partagée par toute une communauté solidaire.

La Fondation pour la Recherche Médicale Française (1), reconnue d'utilité publique, a été créée en 1962. Son but est d'apporter aux centres de recherche, où se déroulent des travaux dont dépendra demain notre vie, l'appui moral et matériel qui leur a fait si cruellement défaut dans le passé.

Elle a, en six ans, récolté plus de vingt-cinq millions de francs et soutenu plus de trois cents groupes ou instituts, grâce à la générosité de particuliers, de communautés ou d'entreprises qui se voient ainsi étroitement associés à des recherches auxquelles

(1) Fondation pour la Recherche Médicale Française, 60, boulevard de Latour-Maubourg, Paris 7^e - tél. 468.67.81 - C.C.P., Paris 18.824.91.

ils apportent certes un précieux soutien matériel, mais aussi, et peut-être surtout, l'encouragement de leur appui moral.

Les grandes fondations médico-sociales étrangères, comme la Fondation Carlsberg au Danemark, disposent de budgets cent fois plus importants que ceux de la F.R.M.F. Le revenu de la fondation Carlsberg représente une participation de 1,15 franc par habitant alors que celui de la F.R.M.F. représente à peine 0,10 franc par Français.

D'autres comparaisons peuvent être faites : alors que chaque Français, à titre privé, ne donne chaque année pour la recherche médicale que 0,14 francs, chaque Américain donne 5,40 francs, chaque Anglais 1,16 franc, chaque Suédois 0,75 franc.

L'exemple de la contribution individuelle à la lutte contre le cancer est lui aussi éloquent. Chaque année, un Français donne 4 centimes, alors qu'un Anglais donne l'équivalent de 73 centimes.

La marge en notre défaveur est énorme, beaucoup plus considérable que la différence que l'on peut trouver entre les budgets nationaux consacrés respectivement à la recherche biomédicale par les divers gouvernements européens.

CONSTRUIRE ET FONCTIONNER

En dix ans, les crédits d'équipement destinés à la construction d'instituts de recherche français ont été quintuplés. Les fruits de cet effort sont visibles et nombre d'instituts ainsi créés pour les recherches de cancérologie, de neurologie, de biologie, de cardiologie, n'ont pas leur équivalent à l'étranger ; mais ces magnifiques instruments de travail ne peuvent marcher qu'au tiers de leur rendement, faute de crédits de fonctionnement suffisants.

Le Centre de Cancérologie et d'Immunogénétique de Villejuif emploie 137 personnes travaillant exclusivement à la recherche, et son budget annuel est d'environ 1 400 000 francs (budget de fonctionnement exclusivement). Or, la moitié des dépenses en personnel (salaires et charges) et les quatre cinquièmes des dépenses de fonctionnement ne proviennent que de ce que l'on appelle pudiquement des « crédits aléatoires » ; ils ne sont pas couverts par les crédits officiellement et régulièrement alloués par l'Etat. Si ce Centre peut fonctionner, c'est grâce à la Fondation pour la Recherche Médicale Française, à la Ligue contre le Cancer, aux commerçants du Kremlin-Bicêtre et de Villejuif, à tous ceux qui ont à cœur de soutenir ses travaux.

Le Centre neurophysiologique Saint-Antoi-

ne, un des meilleurs de France, magnifiquement installé dans le nouveau Centre hospitalo-universitaire de Saint-Antoine, enseigne la physiologie fondamentale et la neurophysiologie à 300 étudiants. Il comprend à l'heure actuelle 27 chercheurs. Or, son budget annuel est de 195 000 francs. Il est clair que cette somme est tout à fait insuffisante, car elle doit notamment permettre de couvrir l'enseignement de ces 300 étudiants et toutes les recherches entreprises. Le déficit de ce centre était l'année passée de 60 000 francs. La Fondation a couvert en partie le déficit ; sans cet apport privé, les travaux entrepris auraient dû s'interrompre.

Cet exemple peut être étendu à la quasi-totalité des centres de recherche. Le professeur Halpern, qui dirige un centre de recherches allergiques et immunologiques à l'hôpital Broussais, a connu des déficits annuels variant entre les deux tiers et les trois quarts de son budget. Depuis deux ans, il est soutenu par des ouvriers et des cadres appartenant à une entreprise parisienne (Viniprix) qui l'ont adopté et lui apportent le soutien sans lequel il n'aurait pu poursuivre sa tâche. « Je vous écris du fond de l'abîme, pour vous demander si vous pourriez venir à mon secours. La situation financière de mon centre est plus que catastrophique... Mes fournisseurs d'animaux, de produits courants, ne sont plus honorés... Je suis chroniquement déficitaire et aux abois... Je n'ai que 90 000 F de crédits de fonctionnement, et mes chercheurs sont à présent cinquante... Qui me tirera de la situation désespérée dans laquelle je me trouve placé, presque au terme de ma carrière qui n'a pourtant pas toujours été très facile ?... » Ainsi s'exprimait le professeur Halpern dans une lettre à la Fondation.

UNE RESPONSABILITÉ COLLECTIVE

Participer à l'effort de la Fondation pour la Recherche Médicale Française est un symbole de la solidarité collective mais aussi de la responsabilité intellectuelle, c'est-à-dire du désir d'orienter personnellement les voies dans lesquelles s'engage la science.

Préférer la médecine à l'espace ou à l'arme nucléaire, orienter en ce sens les répartitions budgétaires, telle est l'influence qui peut être exercée à condition que tous y participent en une action commune.

Une tâche capitale attend la Fondation pour la Recherche Médicale Française, à laquelle pourraient participer chaque Français, chaque association culturelle et chaque entreprise industrielle ou commerciale.

Dr ESCOFFIER-LAMBIOTTE

la transplantation du foie

Moins ancienne que la transplantation rénale, moins spectaculaire que la transplantation cardiaque, la transplantation hépatique est sans doute l'une des plus délicates à réaliser. Cette difficulté se comprend aisément si l'on songe à la complexité infinie des fonctions de cette glande et, par voie de conséquence, à son extrême fragilité. Mais depuis maintenant plus de 10 ans que ce problème a été abordé par Goodrich, des progrès considérables ont été effectués et la transplantation hépatique a maintenant largement dépassé le stade de l'expérimentation. Il est impossible de dissocier cette chirurgie du nom de Thomas Starzl qui a fait de Denver la capitale mondiale de la greffe de foie, tant sur le plan de l'expérimentation que sur celui de l'application à la pathologie humaine.

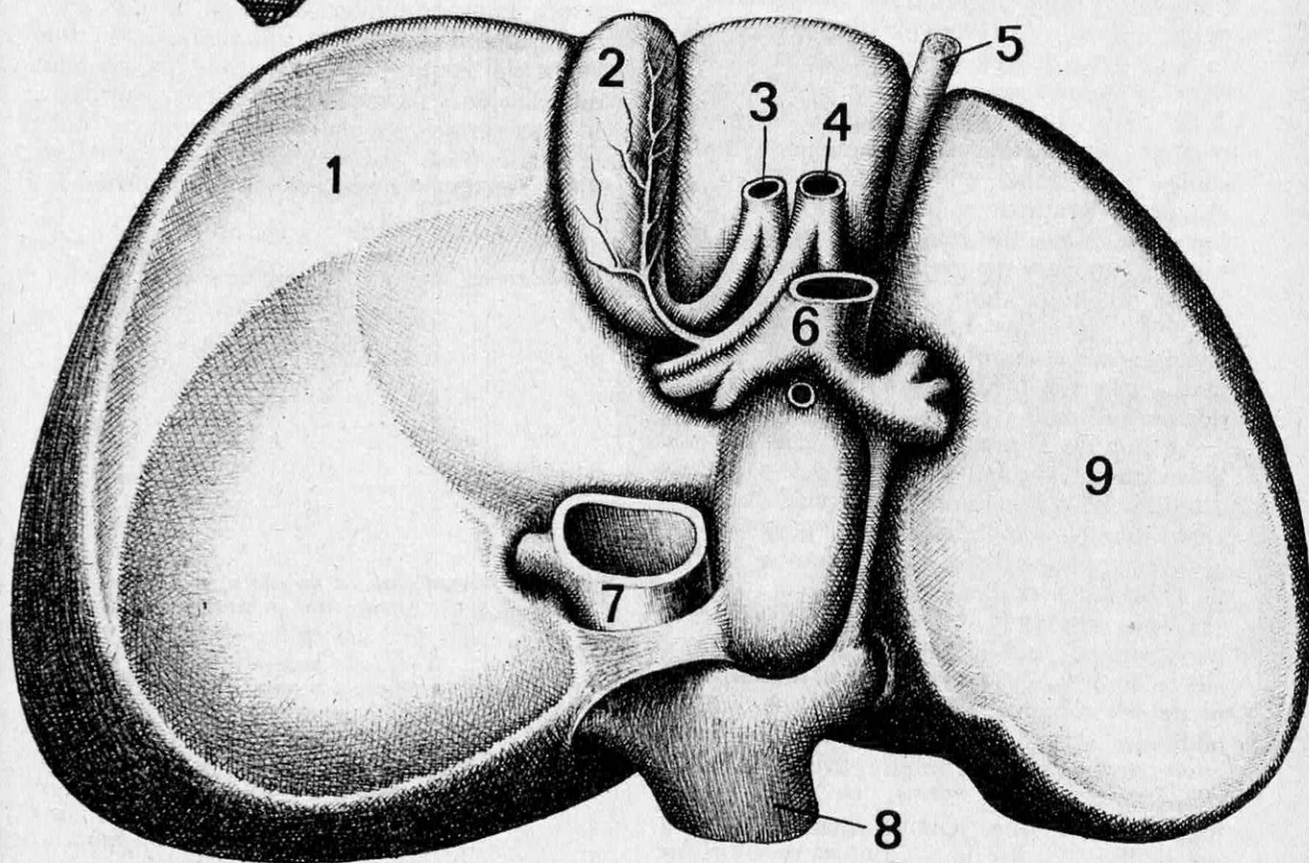
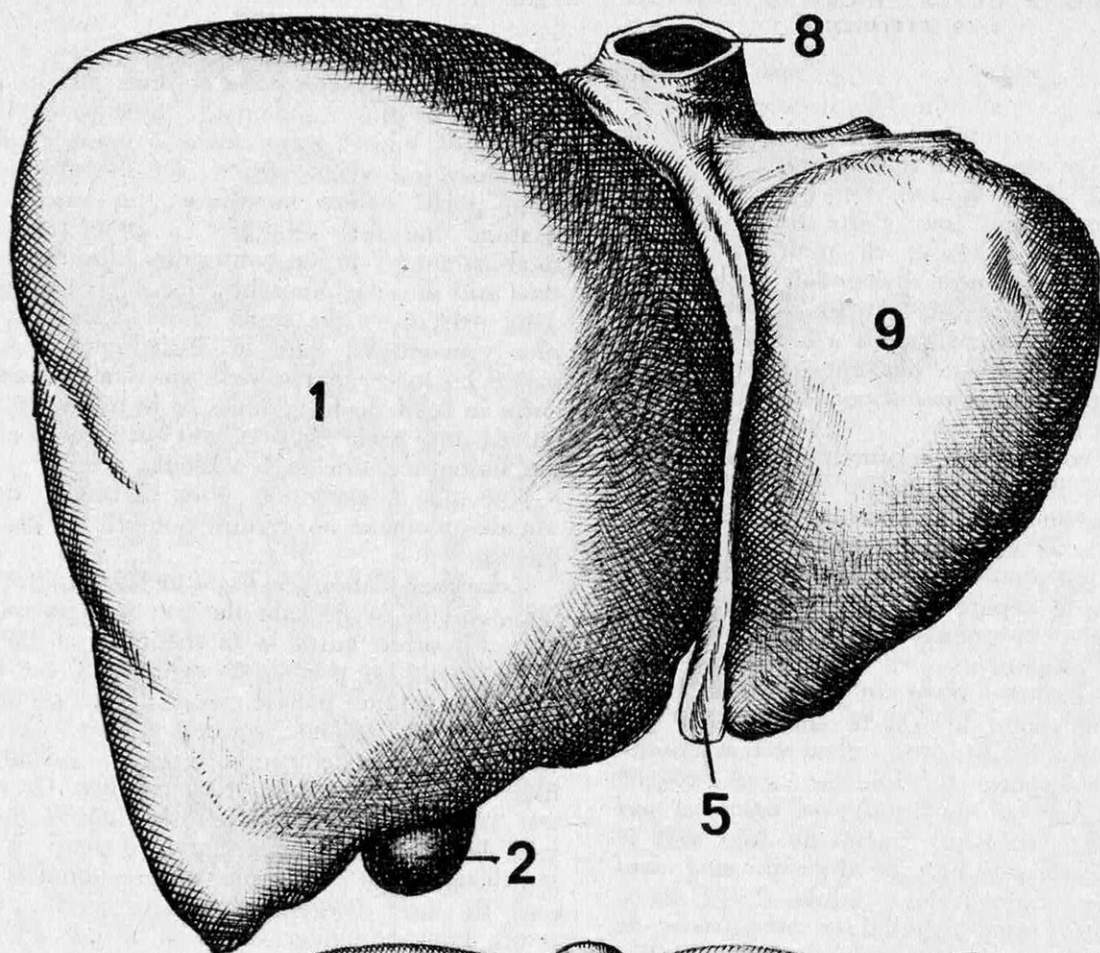
On peut distinguer deux grandes variétés de transplantations hépatiques :

- la transplantation *orthotopique*, au cours de laquelle le foie du donneur est mis à la place du foie du receveur dont le propre foie a été retiré ;
- la transplantation *hétérotopique* qui consiste à placer chez le receveur la totalité ou une partie du foie du donneur, le receveur conservant son propre foie.

Si ces deux variétés de transplantations posent des problèmes immunologiques assez voisins, elles sont par contre bien différentes sur le plan de la réalisation technique comme sur celui de l'application humaine.

Le foie, organe glandulaire le plus important ; poids chez l'homme, environ un kilogramme. En haut, vue de la face supérieure du foie. En bas, la face inférieure :

1. lobe droit ;
2. vésicule biliaire ;
3. canal cholédoque ;
4. artère hépatique ;
5. ligament suspenseur ;
6. veine porte ;
7. veine cave sous-hépatique ;
8. veine cave sus-hépatique ;
9. lobe gauche.



TECHNIQUE DE LA TRANSPLANTATION ORTHOTOPIQUE

Elle consiste donc à remplacer le foie du receveur par celui du donneur et pose de ce fait le maximum de difficultés, car de la réussite ou de la non réussite de la greffe dépend la survie du receveur qui ne possède plus son propre foie. Cette transplantation orthotopique a suscité de multiples expérimentations animales, que ce soit sur le chien, avec notamment les équipes de Starzl aux Etats-Unis et de Mikaeloff à Lyon, ou sur le porc, animal utilisé par nous-mêmes depuis 1964, et plus récemment par Calne en Angleterre.

Pour comprendre le principe de cette intervention, il est nécessaire de se rappeler quelques notions anatomiques simples. Le foie est une volumineuse glande située dans l'abdomen, immédiatement sous le diaphragme qui le sépare de la cavité thoracique. De couleur brunâtre, relativement fixé par divers « ligaments », il reçoit une double vascularisation : *artérielle* par l'artère hépatique naissant de l'aorte abdominale par l'intermédiaire du tronc coeliaque (l'artère hépatique apporte au foie le sang oxygéné nécessaire à sa nutrition) ; et *veineuse* par le tronc porte (qui amène au foie tout le sang provenant du tube digestif, sang contenant notamment les produits de la digestion qui seront métabolisés au niveau de cette glande). Après avoir traversé le foie, le sang issu de ces deux vaisseaux se jette dans la veine cave inférieure par l'intermédiaire des veines sus-hépatiques, veines extrêmement courtes et pratiquement inutilisables pour faire une anastomose, ce qui oblige en pratique à prélever avec le greffon le segment de veine cave situé au-dessus et au-dessous de l'abouchement des veines sus-hépatiques. Enfin sont annexées au foie les voies biliaires : canal hépato-cholédoque amenant la bile dans le duodénum, vésicule biliaire branchée en dérivation sur ce canal.

Le but de l'intervention est donc de prélever sur le donneur le foie et les vaisseaux satellites et d'anastomoser ces vaisseaux aux vaisseaux correspondants du receveur, un geste complémentaire permettant à la bile de s'écouler normalement.

Cette chirurgie nécessite actuellement deux équipes travaillant de façon synchrone sur le donneur et le receveur : le foie est libéré de ses connexions péritonéales et tous les pédicules vasculaires sont disséqués : veine cave sus-hépatique, veine cave sous-hépatique, veine porte, artère hépatique, canal hépato-cholédoque. Quand ces gestes ont été réalisés par les deux équipes, on pratique

l'hépatectomie chez le receveur après clampage préalable des différents vaisseaux. Le receveur peut alors recevoir le foie du donneur. Les connexions vasculaires sont rétablies le plus rapidement possible, habituellement dans l'ordre suivant : veine cave sus-hépatique, veine cave sous-hépatique, veine porte, artère hépatique. La vascularisation une fois rétablie, on procède au rétablissement de la continuité bilio-digestive, soit en anastomosant l'une à l'autre les deux extrémités du canal cholédoque, soit, plus souvent, en liant le cholédoque à sa partie basse et en réalisant une anastomose entre le fond de la vésicule et le duodénum ou une anse grêle ; la bile peut ainsi s'écouler par l'intermédiaire de la vésicule.

Une telle intervention pose au cours de son déroulement un certain nombre de problèmes.

Celui tout d'abord de la protection du greffon pendant la période de non vascularisation. En effet, entre le moment où le foie du donneur est prélevé et celui où il est à nouveau irrigué par le sang du receveur, s'écoule un délai variant avec l'entraînement du chirurgien mais oscillant habituellement entre 30 et 40 minutes. Or, il est prouvé que, à la température de 37 degrés, le parenchyme hépatique ne peut supporter un temps d'ischémie (suppression d'apport de sang oxygéné) supérieur à 20 minutes. Pour prolonger ce délai il est donc nécessaire d'abaisser la température du foie avant le temps de reposition proprement dit. Plusieurs procédés peuvent être utilisés : le plus simple est la mise en place, dans la veine porte du donneur, d'un petit cathéter en polythène relié à une perfusion ;

Préparation du donneur et du receveur : à gauche schéma des dérivations assurant le retour au cœur des sangs veineux inférieur et porte chez le receveur pendant la période d'arrêt de la circulation dans la veine cave. Cette technique n'est pas toujours indispensable. A droite, schéma d'une circulation extra-corporelle établie sur le donneur avant le prélèvement du greffon dans le but d'abaisser sa température.

on peut ainsi, avant l'ablation du foie, mettre en route un système de perfusion par sérum physiologique ou solution de Ringer à la température de 4°. Ceci assure un lavage du greffon et un abaissement de sa température entre 15 à 20°, ce qui donne un délai largement suffisant pour la réposition. Un autre procédé, plus complexe mais indiscutablement plus sûr, est la mise en place d'une circulation extra-corporelle comprenant une pompe, un échangeur thermique et un oxygénateur. Ce circuit est relié au donneur par deux gros cathéters introduits respectivement dans une veine et une artère iliaque. Lorsque la dissection du foie est terminée, la circulation extra-corporelle est amorcée et abaisse ainsi la température globale du donneur. La température du foie est contrôlée par deux couples thermoélectriques et l'organe est prélevé quand sa température paraît satisfaisante (15 à 17° C).

Un autre problème se pose, chez le receveur, lors du clampage des différents vaisseaux. En effet, lorsque la veine cave d'une part, la veine porte d'autre part sont clampées, on assiste à deux phénomènes : d'une part l'arrêt du retour du sang veineux cave inférieur vers le cœur a pour conséquence un risque de désamorçage de la pompe cardiaque ; d'autre part, l'arrêt du retour du sang veineux porte entraîne un stockage du sang dans tout le système veineux tributaire du tronc porte. Ces deux phénomènes associés peuvent entraîner la mort dans un délai extrêmement bref. Ce problème est lui aussi résolu de différentes manières. Pour notre part, nous plaçons chez le receveur deux circuits de dérivation ou shunts : l'un allant d'une veine fémorale à une veine jugulaire assure le retour du sang veineux cave, l'autre allant de la veine splénique à une autre jugulaire assure le retour du sang veineux porte. Ces deux shunts sont retirés dès que, les vaisseaux ayant été déclampés, le sang peut à nouveau suivre son cours normal.

Mais, actuellement, on peut, dans certains cas, se passer de ces circuits de dérivation.

Le troisième problème est un problème d'anesthésie, de surveillance et de réanimation ; nous avons l'habitude, chez l'animal d'expérience, de contrôler en permanence la tension artérielle, l'électrocardiogramme et la température du receveur qui sera transfusé en fin d'intervention avec le sang prélevé sur le donneur après l'hépatéctomie.

Ces transplantations orthotopiques du foie sont, chez l'animal, grevées d'un certain nombre de complications à l'origine d'une mortalité post-opératoire allant cependant en diminuant au fur et à mesure que les équi-

pes chirurgicales sont mieux entraînées. A l'heure actuelle, que ce soit aux U.S.A., en Angleterre ou en France, les différentes équipes ont une mortalité globale inférieure à 30 % en moyenne.

ÉVOLUTION DES TRANSPLANTATIONS

Quelle est l'évolution à distance de ces transplantations ? Il faut ici distinguer l'évolution spontanée et l'évolution sous traitement immunosuppresseur. Dans tous les cas, cette évolution doit être suivie sur un certain nombre de critères :

— critères cliniques : allure générale de l'animal, variation du poids, couleur des selles, des urines, des conjonctives, recherche de manifestations ictériques.

— critères biologiques, lesquels sont très nombreux étant donné la complexité des fonctions hépatiques. En pratique expérimentale, il est utile d'étudier la coagulation sanguine car le foie a une place capitale dans le métabolisme des facteurs de la coagulation : on observe généralement une phase initiale d'hypocoagulabilité bientôt suivie d'une hypercoagulabilité ; ces manifestations sont nettes chez le chien, beaucoup moins importantes chez le porc où elles nous paraissent sans conséquence clinique. On doit étudier d'autre part la bilirubine, pigment biliaire dont l'élaboration témoigne de la fonction de synthèse et d'épuration hépatique, certains enzymes dont l'élévation est liée à une souffrance de la cellule hépatique (transaminases, ornithyl-carbamyl transférase), le cholestérol sanguin, l'urée et la glycémie. Enfin, des numérations globulaires permettent de suivre notamment l'évolution des lymphocytes et des polynucléaires.

— critères anatomo-pathologiques, d'une énorme valeur pour apprécier l'évolution à l'étage tissulaire et cellulaire.

— enfin, on a pu pratiquer dans certains cas des artériographies pour s'assurer de la bonne perméabilité des troncs vasculaires, et des scintigraphies, en utilisant certaines substances comme par exemple le rose Bengale marqué ou l'or radioactif.

L'évolution spontanée d'une transplantation orthotopique de foie se fait constamment vers la mort s'il s'agit d'une greffe allogénique (donneur et receveur de même race mais de caractères génétiques différents, ce qui en matière de transplantation hépatique correspond aux cas humains : on peut prélever le rein d'un jumeau, pas le foie). La mort est liée aux phénomènes de rejet qui se manifestent en règle générale de façon nette à partir du quatrième jour, entraînant la mort entre le 7^e et le 15^e jour. Sur le

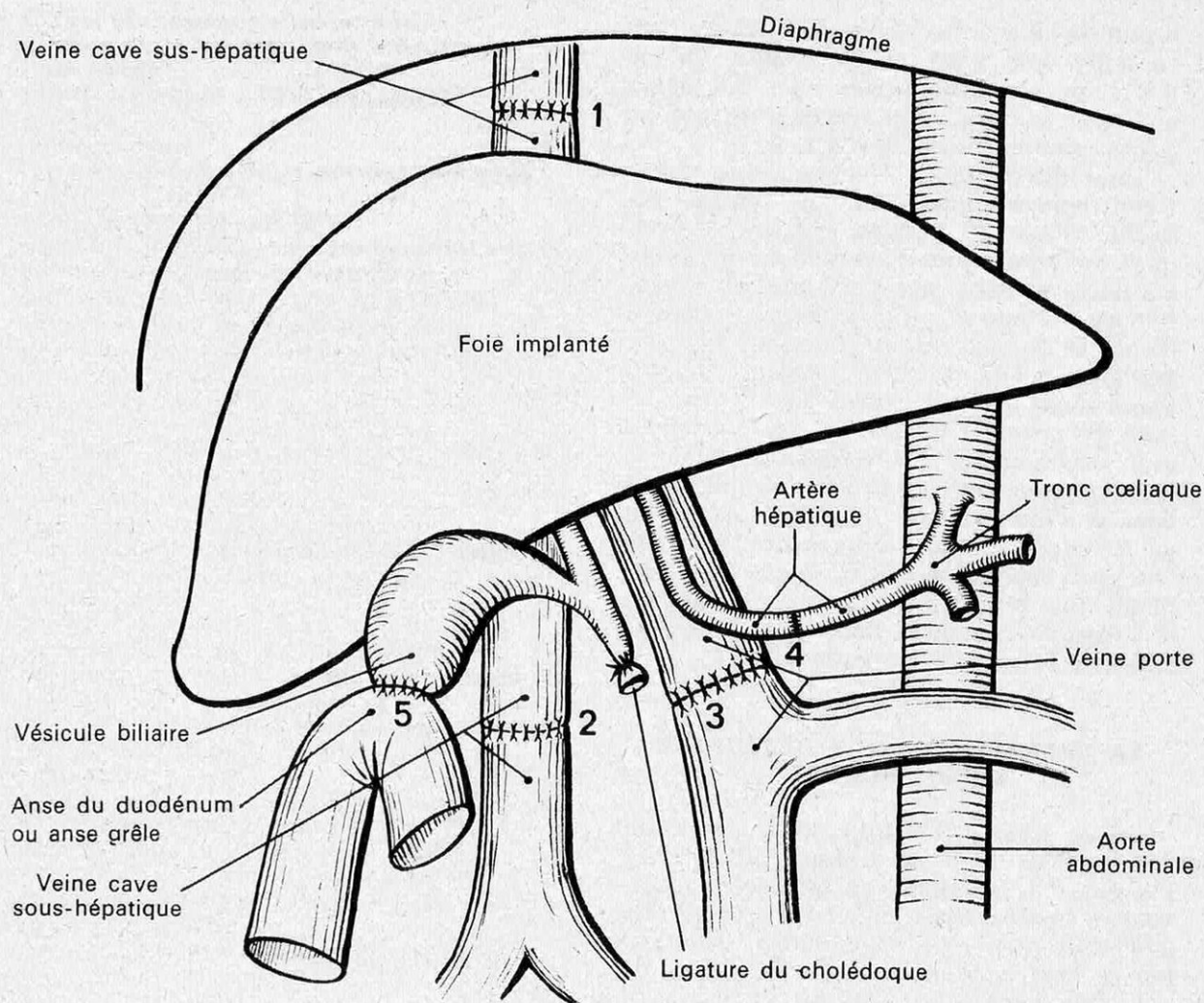


Schéma de la mise en place du foie chez le receveur

Le greffon est mis en place avec un segment de la veine cave du donneur.

Les anastomoses circulatoires et biliaires sont effectuées généralement dans l'ordre où elles sont, ici, numérotées.

plan clinique apparaît une chute du poids, un ictère, alors que le dosage biologique met en évidence une élévation progressive de la bilirubine, des transaminases, de l'ornithyl-carbamyl transférase, une chute du cholestérol, puis, à un stade terminal, de l'urée. L'examen anatomo-pathologique montrera l'infiltration lympho-plasmocytaire mutilant progressivement le parenchyme noble, c'est-à-dire les cellules hépatiques.

Cependant, alors que chez le chien ces manifestations de rejet sont absolument constantes, le porc réagit de façon différente ; si les phénomènes de rejet « type chien » peuvent s'observer, on peut voir également des rejets très atténués, sans grande conséquence biologique et clinique. C'est ainsi que nous avons eu plusieurs animaux de fratrie différente qui, en l'absence de tout traitement particulier, ont vécu un mois, deux mois, et dans un cas 171 jours. Jusqu'à présent, cette particularité n'a pu être

expliquée. Bien plus, Calne a récemment pu constater que chez le porc, alors qu'une greffe de rein était rejetée dans des délais normaux, ce délai était prolongé quand on greffait simultanément foie et rein !

Toute différente est l'évolution sous traitement immunosuppresseur. A l'heure actuelle, toutes les équipes utilisent à quelques variations près l'association de sérum antilymphocytaire, de cortisone et d'azathioprine (Imuran). Ce traitement permet d'obtenir des survies extrêmement longues, atteignant chez le chien plusieurs années. Starzl d'une part, Mikaeloff d'autre part, se sont spécialement intéressés à ces problèmes avec des résultats très voisins. Toutefois, il faut compter avec certaines complications liées à l'infection du foie transplanté ou au traitement immunosuppresseur lui-même. On peut cependant admettre que la transplantation hépatique orthotopique permet d'obtenir chez l'animal, dans un nombre considérable de cas, des survies indéfinies.

LA TRANSPLANTATION HÉPATIQUE CHEZ L'HOMME

Où en est-on à l'heure actuelle en ce qui concerne ce type de transplantation chez l'homme ? L'expérience en est encore relativement limitée, mais on peut d'ores et déjà admettre que cette intervention est maintenant bien codifiée et, entre les mains de quelques équipes, rares il est vrai, susceptible de donner des résultats valables. Starzl est sans aucun doute celui qui a la plus grande expérience : à ce jour, il a effectué plus de 20 tentatives avec des survies appréciables puisque dépassant un an pour certaines. Or, il ne faut pas perdre de vue que la transplantation orthotopique de foie s'adresse à des patients dont l'espérance de vie se compte habituellement en semaines, voire en jours.

En effet, quelles sont les affections relevant de la transplantation ? Elles sont peu nombreuses en variété, mais par contre relativement fréquentes.

Le cancer primitif du foie, dans sa forme diffuse, a jusqu'à présent représenté le principal motif de transplantation chez l'homme. Cette affection, relativement rare en Europe occidentale, très fréquente par contre sur le continent africain, évolue de façon explosive et tue en quelques semaines. Starzl a obtenu chez un jeune enfant une survie de 13 mois après transplantation pour ce type de cancer.

Les cirrhoses peuvent également justifier, dans certains cas soigneusement sélectionnés,

Un exemple typique de rejet : évolution des critères biologiques après une transplantation expérimentale du foie chez le porc sans traitement immunodépresseur.

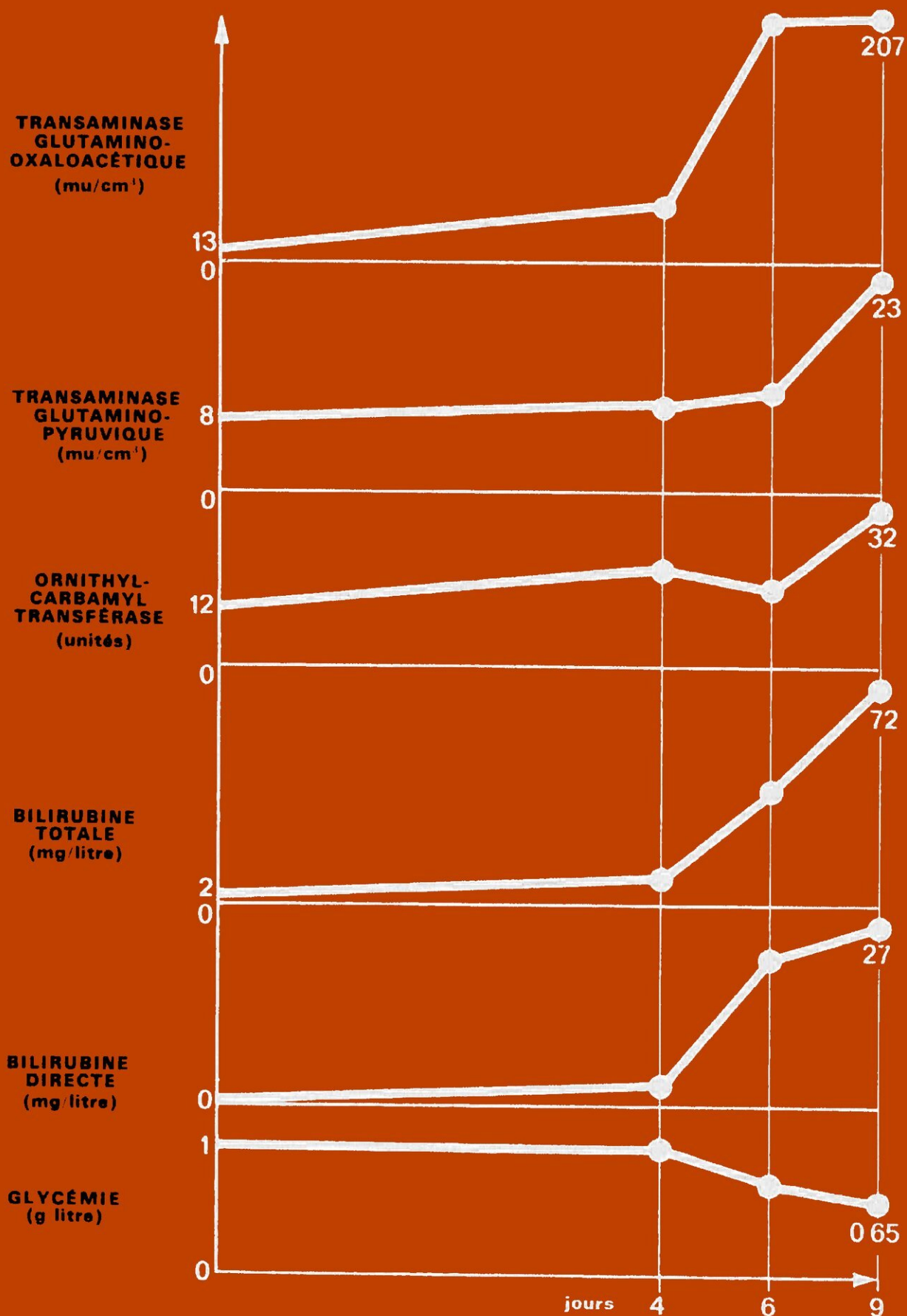
L'élévation du taux sanguin des transaminases, enzymes qui effectuent le transfert du groupement amine (NH₂) d'un corps à un autre, donnant pour la première, en haut, de l'acide glutamique et de l'acide oxaloacétique, et pour la seconde de l'acide glutamique et de l'acide pyruvique, comme leur nom l'indique, traduit l'existence de nécrose cellulaire, hépatique en particulier.

Il en est de même pour l'ornithyl-carbamyl transférase qui intervient normalement dans la formation de l'urée, mais est spécifiquement hépatique.

En ce qui concerne la bilirubine, pigment biliaire qui témoigne de la fonction d'épuration du foie, on distingue la bilirubine directe, d'origine hépatique, et la bilirubine totale qui comprend celle d'autre provenance, rate en particulier.

Enfin, la régulation du taux de glucose dans le sang dépend en principale partie de l'état du foie.

Tous ces critères sont restés voisins de la normale jusque vers le 4^e jour avant de se détériorer, la mort de l'animal survenant le 9^e jour.



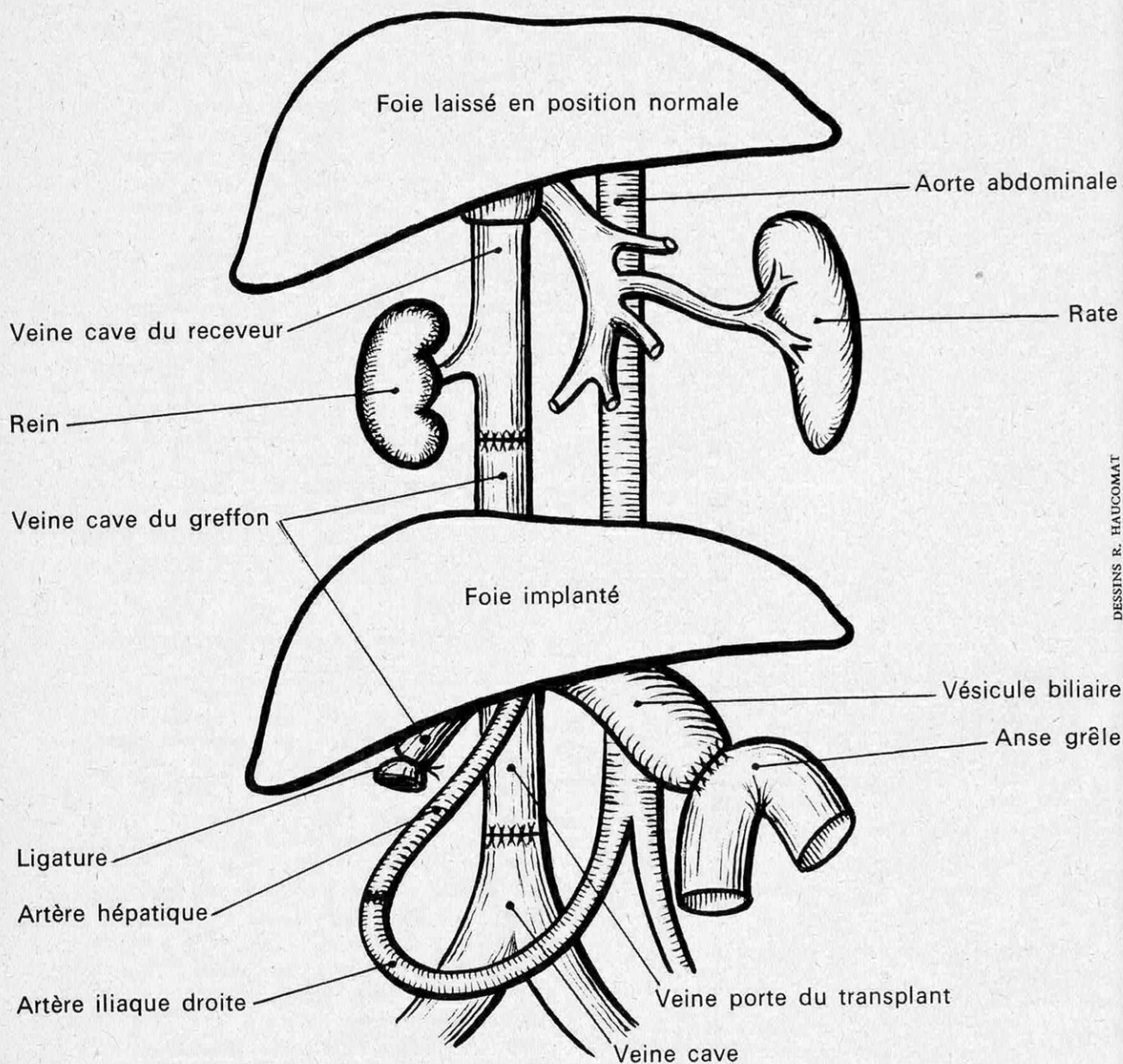


Schéma d'une modalité de transplantation hétérotopique

Le segment de veine cave apporté avec le greffon est lié à sa partie inférieure et anastomosé à la veine cave du receveur dont la partie inférieure est elle-même anastomosée à la veine porte du greffon. L'artère hépatique reçoit le sang oxygéné amené par l'artère iliaque droite. La bile s'écoule par une anastomose entre la vésicule et une anse grêle.

tionnés, une transplantation, et la tendance actuelle semble s'orienter dans cette voie. A côté de certaines maladies rares, comme l'échinococcose alvéolaire diffuse du foie, une des meilleures indications paraît être l'agénésie des voies biliaires, malformation congénitale consistant en une absence de développement des voies biliaires et qui, dans la majorité des cas, aboutit inexorablement à la mort quelques mois ou quelques années après la naissance. Enfin, dans quelques années, certains comas hépatiques relèveront peut-être d'une telle chirurgie qui n'est qu'au tout début de sa carrière.

TRANSPLANTATION HÉTÉROTOPIQUE

Dans ce type de transplantation, étudiée en France par Michoulier à Lyon, Léger et Chapuis à Paris, le foie du receveur est laissé en place, celui-ci recevant la totalité ou une partie du foie du donneur. Le foie du donneur ne peut évidemment être implanté en situation habituelle, d'où le nom de transplantation hétérotopique.

Sur le plan expérimental, le but de cette intervention est assez différent de celui recherché par la transplantation orthotopique. Primitivement, on se proposait d'étudier uniquement les phénomènes de rejet au niveau du foie transplanté, l'avantage de cette méthode étant la possibilité de survie de l'animal receveur puisque ce dernier conserve son propre foie.

De très nombreuses techniques de montage ont été proposées et réalisées ; l'une des plus anciennes consiste à placer le greffon au-dessous du foie de l'hôte. Le greffon reçoit son sang artériel grâce à une anastomose entre l'artère hépatique et une artère du receveur, artère iliaque droite, par exemple ; la veine porte est anastomosée au segment inférieur de la veine cave du receveur. Tout le sang quittant le foie s'écoule par l'intermédiaire des veines sus-hépatiques dans un segment de veine cave apporté avec le greffon et dont l'extrémité supérieure est anastomosée au segment supérieur de la veine cave du receveur, le bout inférieur de la veine cave apporté avec le greffon étant bien entendu fermé (voir figure ci-contre). Une anastomose entre la vésicule et une anse grêle termine l'intervention. Dans d'autres cas, un cathéter placé dans le cholédoque et traversant la paroi abdominale de l'animal permet de recueillir la bile du foie transplanté et donc de vérifier une partie de son fonctionnement.

Ces transplantations posent le même problème de protection du greffon par l'hypo-

thermie pendant la période de non vascularisation qui s'écoule entre son prélèvement et sa reposition.

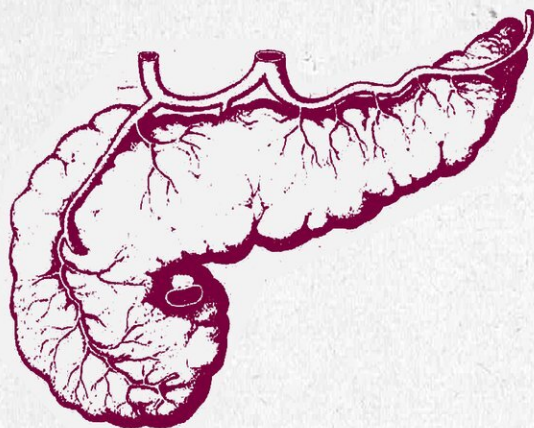
En l'absence de traitement immunosuppresseur, on voit ici encore apparaître des phénomènes de rejet aboutissant à une destruction rapide du parenchyme hépatique transplanté. Mais beaucoup plus intéressante a été la constatation suivante : sous traitement immunosuppresseur, le rejet peut être évité ou jugulé, mais on assiste malgré tout à une atrophie du greffon, atrophie beaucoup plus lente mais aboutissant cependant à une destruction du parenchyme hépatique.

Certains auteurs ont alors émis l'hypothèse d'un principe actif n'existant que dans le sang portal et dont l'absence aboutirait à l'atrophie progressive de la glande transplantée. C'est ainsi que d'autres montages ont été imaginés de façon que le greffon reçoive du sang veineux provenant, non pas du système cave comme précédemment, mais du système porte. Les résultats obtenus ont été nettement plus satisfaisants sur le plan de la durée de survie du transplant, mais sans que celle-ci paraisse indéfinie. On en est actuellement à admettre l'existence d'une substance X sécrétée par le foie du receveur et inhibant le fonctionnement du foie transplanté, mais les problèmes posés par la transplantation hétérotopique sont loin d'être résolus.

Les applications humaines de la transplantation hétérotopique sont encore très peu nombreuses. Quelques tentatives ont été réalisées aux Etats-Unis avec, semble-t-il, des résultats peu encourageants, mais il est trop tôt pour se faire une idée définitive. On peut cependant admettre, bien que ceci ne soit pas notre opinion personnelle, la possibilité de telles transplantations dans certaines cirrhoses et surtout certaines insuffisances hépatiques suraiguës d'origine toxique ou virale, le foie transplanté n'ayant pour but que d'assurer temporairement son rôle jusqu'à ce que le foie du receveur retrouve ses fonctions.

En fait, il faut considérer que la chirurgie de la transplantation hépatique n'en est qu'à ses débuts et qu'elle permettra dans l'avenir d'obtenir des guérisons dans des affections aujourd'hui encore incurables. On peut d'ores et déjà considérer que le problème technique est résolu. Par contre va se poser à très court terme le problème des donneurs (un projet de loi est actuellement à l'étude) et celui, extrêmement délicat, de la conservation et d'une éventuelle « banque de foies ».

LES TENTATIVES DE TRANSPLANTATION PANCREATIQUE



Le pancréas, glande située à l'étage supérieur de la cavité abdominale, est un organe dont les fonctions sont primordiales. Il assure en grande partie, par une sécrétion d'insuline, hormone émanant de cellules spéciales groupées en îlots (îlots de Langerhans) et passant directement de ces cellules dans la circulation générale, la régulation du taux des sucres dans le sang. La défaillance de cette fonction hormonale (fonction endocrine) est à l'origine du diabète.

Le pancréas joue de plus un rôle déterminant dans la digestion des aliments. Des cellules disposées en grappes et différentes des cellules des îlots de Langerhans sécrètent des ferments digestifs très actifs qui, par l'intermédiaire d'un canal collecteur, sont déversés dans l'intestin au niveau du duodénum (fonction exocrine). Ces ferments ou enzymes sont indispensables à une digestion normale des sucres, des protéines et des graisses. Si leur sécrétion est perturbée, il apparaît alors des troubles nutritionnels incompatibles avec une vie normale.

Ces deux fonctions majeures, sécrétion d'insuline et sécrétion d'enzymes digestifs, peuvent, partiellement tout au moins, en cas de défaillance de la glande, être compensées par des traitements substitutifs, mais il

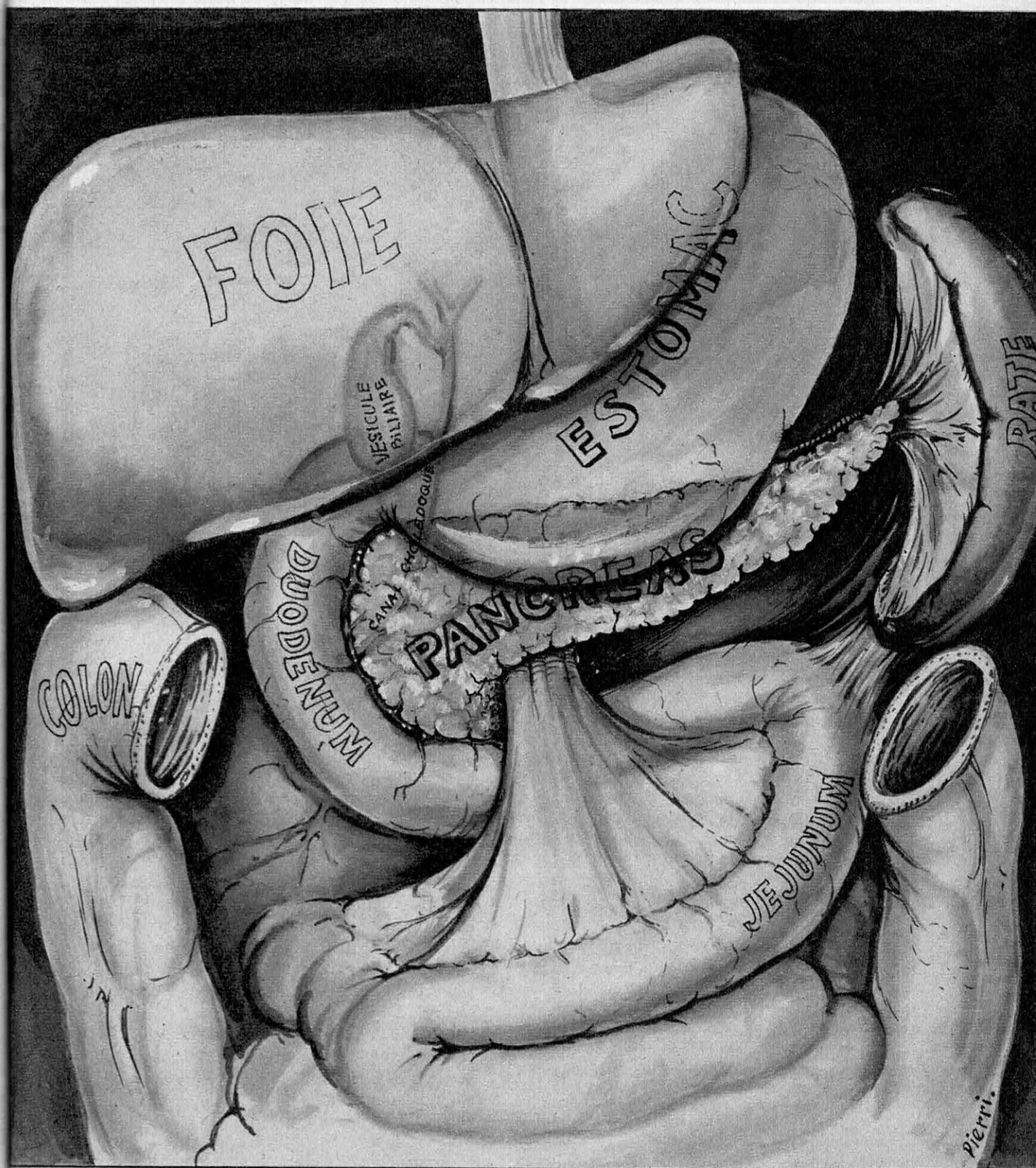
est des cas où ceux-ci sont peu opérants. C'est dire l'intérêt de remplacer le pancréas déficient par un pancréas normal, autrement dit de pratiquer une transplantation de pancréas.

LES PREMIÈRES TENTATIVES

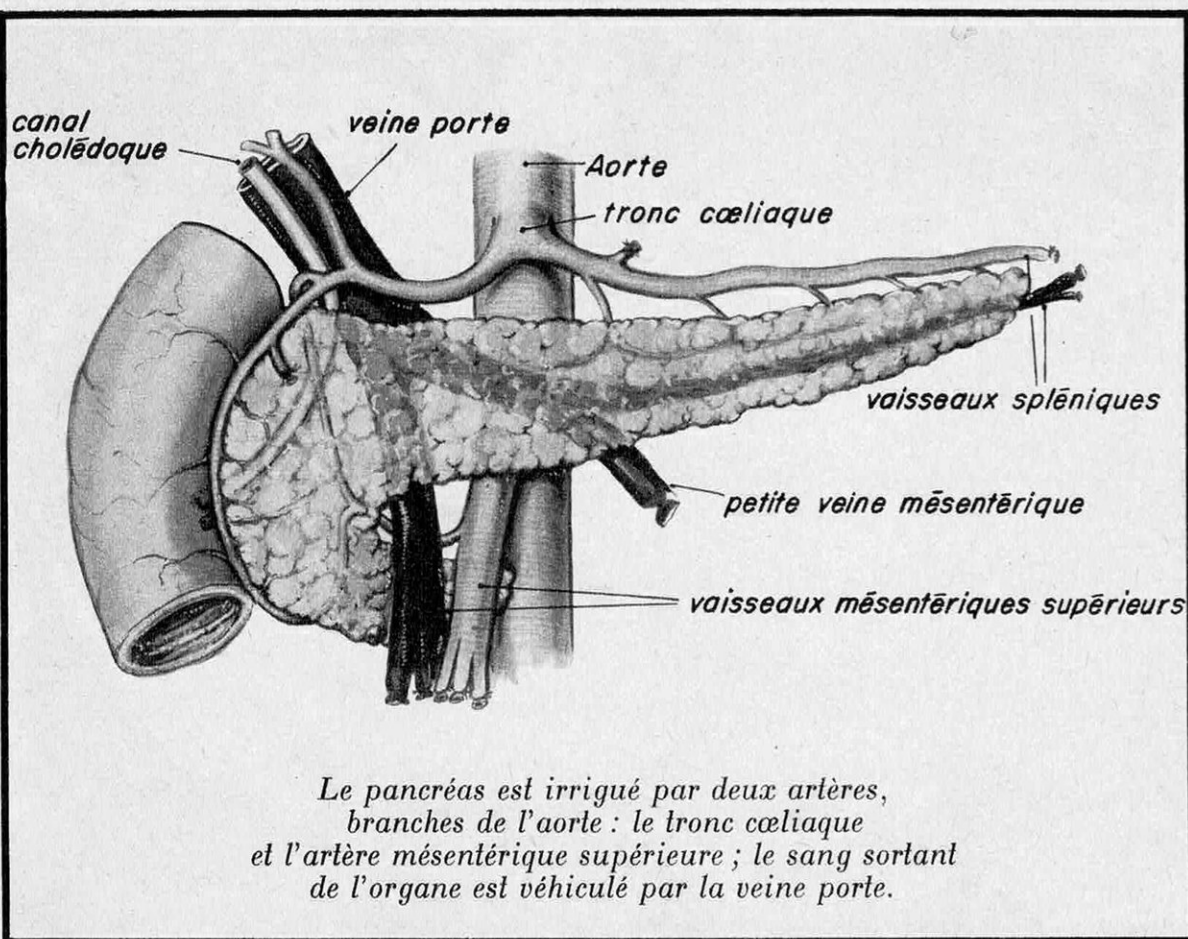
Dès 1927, des physiologistes français (Gayet, Guillaumie, Delezenne, Hallion), décrivent une technique de greffe pancréatique chez le chien. En 1929, Houssay montre qu'une greffe de pancréas chez un chien rendu diabétique fait tomber la glycémie (taux des sucres dans le sang) à un chiffre normal.

Abandonnée pendant près de 20 ans, la transplantation pancréatique fait l'objet, à partir de 1957, d'une série d'études sur l'animal, émanant de chirurgiens et de chercheurs qui se proposent d'étudier les conditions techniques et biologiques nécessaires au remplacement du pancréas chez l'homme.

Dans cet esprit ont été réalisées d'abord des autotransplantations. Une partie du pancréas de l'animal est prélevée puis réimplantée chez le même animal. Ces autotransplantations expérimentales constituent le préalable indispensable aux homotransplan-



*Le pancréas,
en partie situé derrière l'estomac
s'inscrit dans le duodénum
et s'étend jusqu'à la rate.*



tations, car elles renseignent sur le fonctionnement du greffon en dehors de toute réaction d'ordre immunologique. Dans les homotransplantations, le pancréas prélevé chez un donneur est implanté partiellement ou en totalité chez un receveur conservant ou non son propre pancréas.

Simultanément, les efforts des chercheurs ont porté sur la mise au point d'un traitement destiné à combattre les phénomènes immunologiques de la réaction de rejet.

La première transplantation pancréatique chez l'homme a été réalisée par Lillehei le 31 décembre 1966. Depuis cette date, 8 transplantations ont été pratiquées à notre connaissance.

PROBLÈMES ANATOMIQUES

Une description anatomique du pancréas et des organes qui l'entourent explique les différentes techniques qui furent proposées. Le pancréas s'étend de l'anse duodénale dans laquelle il s'inscrit jusqu'à la rate ; il est situé en avant de la colonne vertébrale et derrière l'estomac. Il adhère intimement

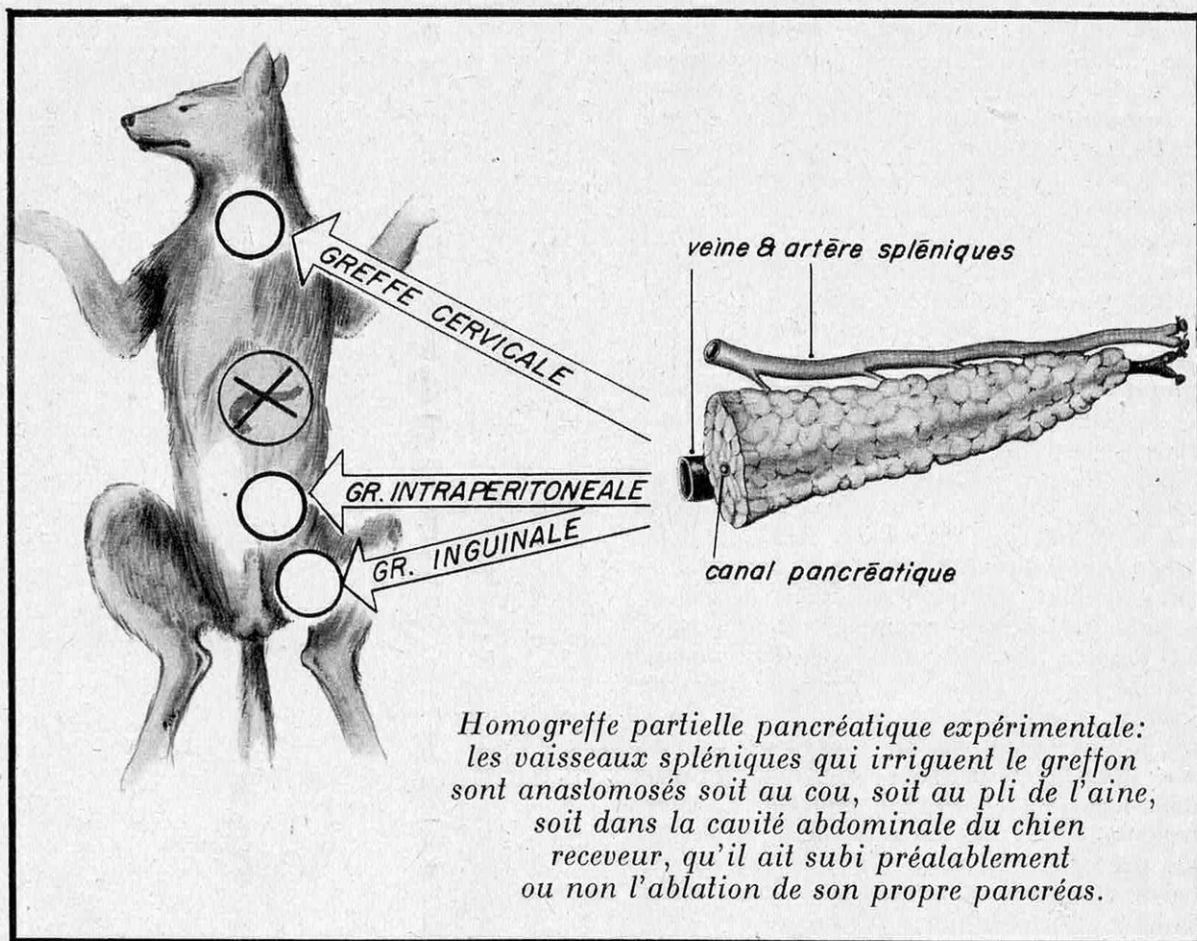
au duodénum, si bien que, très souvent, l'un et l'autre organe ne peuvent être dissociés et doivent être prélevés en bloc.

Fait important, la vascularisation du pancréas est assurée par deux artères, l'une est le tronc cœliaque, l'autre est l'artère mésentérique supérieure, le sang veineux s'écoulant dans la veine porte. Ces vaisseaux assurant par ailleurs la vascularisation d'autres organes essentiels, le prélèvement du pancréas en entier rend pratiquement obligatoire le sacrifice de l'animal donneur. Cependant, la partie gauche du pancréas étant vascularisée uniquement par l'artère de la rate (artère splénique), il est possible de prélever cette partie du pancréas en laissant le donneur en vie. Seule l'ablation de la rate est indispensable.

Ainsi les transplantations de pancréas peuvent-elles être partielles ou totales.

LA GREFFE PARTIELLE DU PANCRÉAS

La technique de prélèvement est valable aussi bien chez l'animal que chez l'homme. La portion gauche du pancréas est isolée



puis prélevée avec les vaisseaux de la rate, cette dernière étant supprimée.

Chez l'animal, le greffon est mis en place sous la peau du cou ou du pli de l'aîne, sa vascularisation étant rétablie par anastomose des vaisseaux de la rate irriguant le pancréas aux vaisseaux du cou ou du pli de l'aîne. La tranche de section de la glande est abouchée à la peau pour que le suc pancréatique puisse être recueilli au besoin après cathétérisation du canal excréteur (canal de Wirsung). Dans la même séance opératoire, le pancréas de l'animal receveur peut être supprimé, ce qui permet d'étudier objectivement la valeur fonctionnelle du greffon.

Cette technique a un double avantage : sa simplicité d'exécution et le maintien en vie du donneur, qu'il s'agisse d'une autogreffe ou d'une homogreffe. Ses inconvénients ne sont pas négligeables. Ils sont liés essentiellement à l'existence d'une fistule pancréatique à la peau, source d'infection.

Chez l'homme, le greffon partiel peut être prélevé chez un donneur vivant et implanté dans la cavité abdominale, ses vaisseaux étant anastomosés aux vaisseaux iliaques ;

la tranche de section pancréatique est par ailleurs introduite dans une anse intestinale où s'écoulent des sécrétions pancréatiques, ou encore mise à la peau de l'abdomen.

LA GREFFE TOTALE DU PANCRÉAS

Le greffe totale de pancréas ne permet que des homogreffes, car le prélèvement du bloc duodéno-pancréatique en entier est suivi du décès de l'animal donneur. Chez l'homme, le prélèvement ne pourra donc être effectué que chez un sujet en état de coma dépassé ou sur un cadavre.

Le bloc duodéno-pancréatique est isolé avec un segment d'aorte portant l'origine du tronc coélique et l'artère mésentérique supérieure ainsi que la veine porte, pour les raisons précédemment exposées.

En expérimentation, le greffon est susceptible d'être branché, comme dans le cas d'une greffe partielle, sur les vaisseaux du cou ou du pli de l'aîne. Cette solution apparaît très utile sur le plan des explorations fonctionnelles, car elle rend facile le

recueil du suc pancréatique et des sécrétions duodénales et permet une surveillance constante de l'état anatomique du greffon. Si le greffon est placé dans la cavité abdominale, son comportement ne peut être analysé que si une extrémité du duodénum est abouchée à la peau pour recueillir les sécrétions pancréatiques.

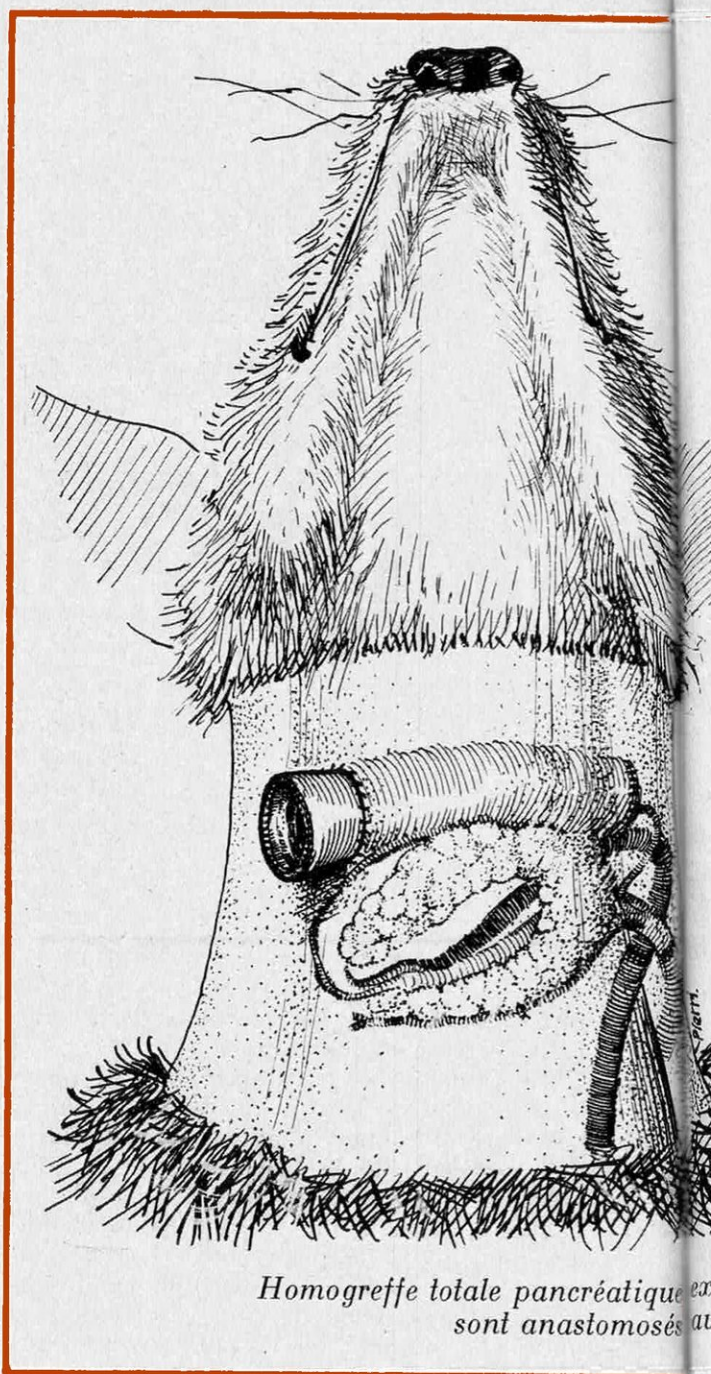
Chez l'homme, l'implantation du greffon s'effectue dans l'abdomen. Sur le plan technique, il est difficile de reconstituer la disposition anatomique normale (greffe orthotopique), d'autant plus que, dans bien des cas, le pancréas du receveur n'est pas supprimé (1). Le greffon est alors implanté dans le petit bassin, ses vaisseaux étant anastomosés aux vaisseaux iliaques ou à l'aorte et à la veine cave inférieure. Il s'agit alors d'une greffe dite hétérotopique. Le duodénum où aboutissent les sécrétions exocrines du pancréas est soit réimplanté dans le circuit digestif du receveur, soit simplement abouché à la peau. Ce dernier procédé apparaît actuellement encore comme la solution la plus favorable. Elle évite une anastomose digestive qui risque de lâcher, provoquant ainsi une péritonite mortelle, car les phénomènes de rejet du duodénum semblent plus précoces que ceux qui surviennent au niveau du pancréas. Elle permet surtout de recueillir les sécrétions pancréatiques exocrines et de les analyser, ce qui constitue un moyen de surveillance constante du greffon en vue de prévenir son rejet.

MESURES THÉRAPEUTIQUES POST-OPÉRATOIRES

Il convient d'abord d'éviter la réaction de rejet. Au moment de l'intervention, le receveur est soumis à un traitement immunosuppresseur comportant l'administration d'Imuran, de corticoïdes et de sérum antilymphocytes. Les doses de ces différentes médications sont ajustées en fonction d'un certain nombre de signes cliniques et biologiques. De plus, des irradiations par la radiothérapie conventionnelle ou par la bombe au cobalt sur le greffon contribuent à prévenir le rejet.

En dehors de ces traitements immunosuppresseurs, le receveur doit faire l'objet d'une rééquilibration quotidienne en eau et en électrolytes, surtout lorsqu'une extrémité du duodénum est abouchée à la peau. En effet,

(1) La greffe est dite supplétive si le pancréas du receveur est laissé en place. Elle est dite substitutive si le pancréas du receveur a été enlevé.



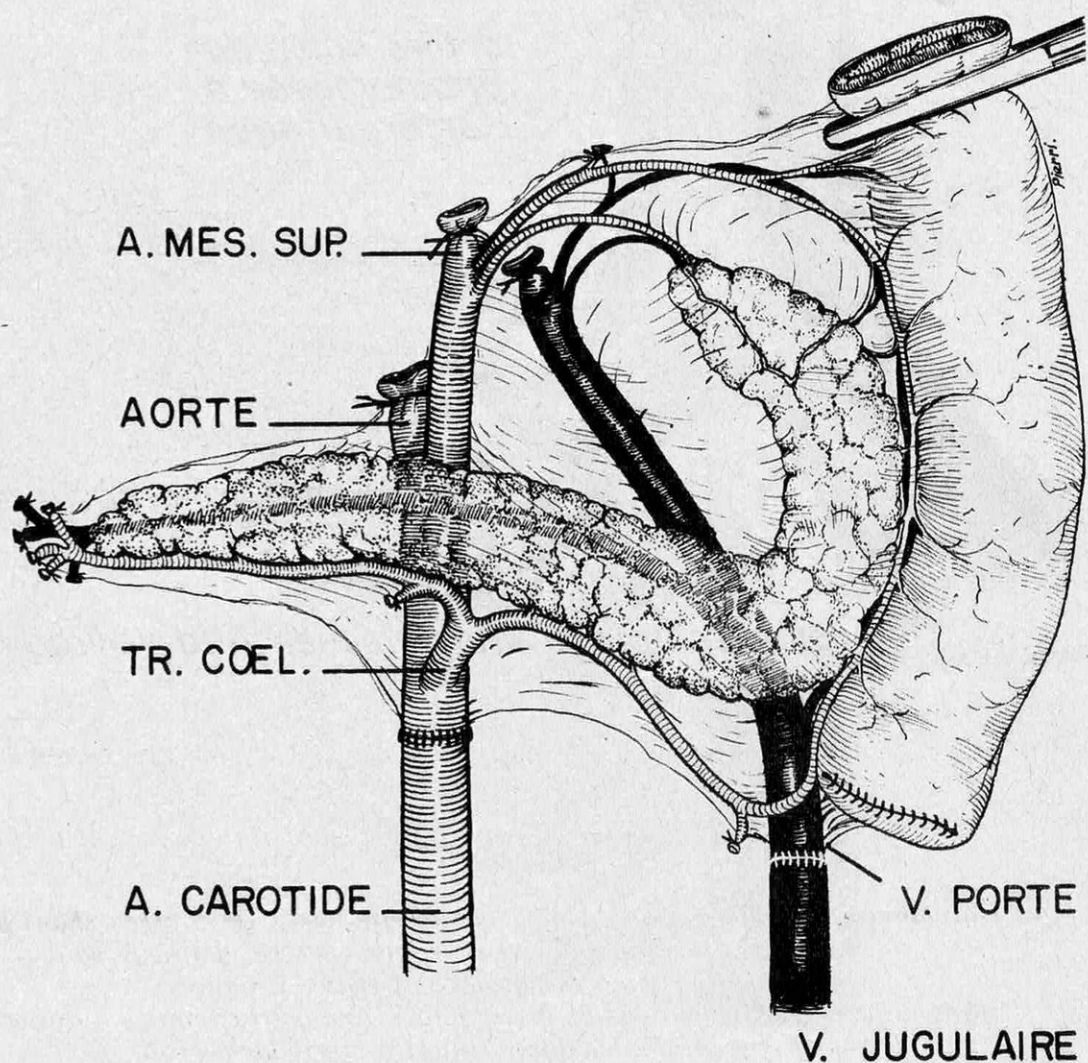
*Homogreffe totale pancréatique
sont anastomosés*

les pertes en eau, en bicarbonates et en électrolytes ne sont pas négligeables et doivent être compensées.

Enfin, des antibiotiques sont administrés en vue de prévenir ou de combattre l'infection, fréquente chez des receveurs fragilisés par le traitement immunosuppresseur.

LES RÉSULTATS SUR LE PLAN FONCTIONNEL

Il y a lieu de distinguer la fonction endocrine et la fonction exocrine du transplant.



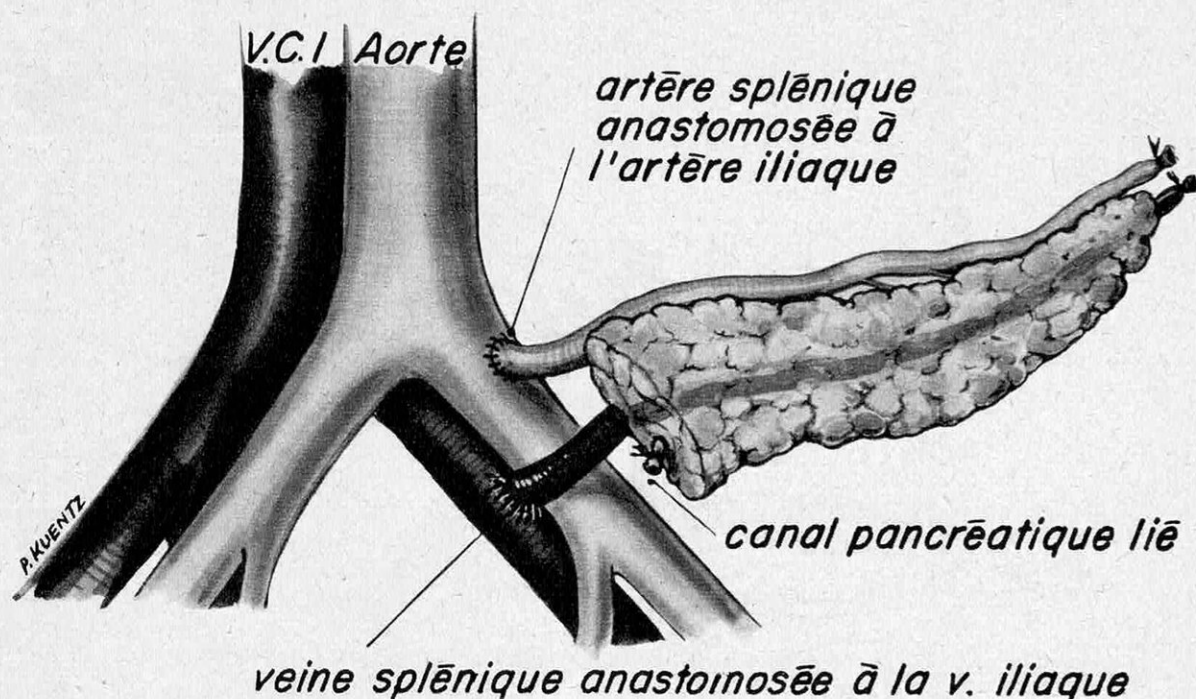
ur expérimentale : les vaisseaux du bloc duodéno-pancréatique
 és aux vaisseaux du cou de l'animal receveur.

La fonction endocrine est suivie par des dosages réguliers de la glycémie. En cas d'homogreffe, qu'elle soit partielle ou totale, les taux de sucres jusqu'alors élevés chez un receveur diabétique reviennent à la normale et le restent tant que le greffon n'est pas rejeté.

Il apparaît même parfois une hypoglycémie légère ; elle démontre les potentialités fonctionnelles d'un greffon dont les sécrétions endocrines (insuline et autres) ne sont plus soumises à un certain nombre de régulations physiologiques. Du fait d'une

implantation de la veine du pancréas dans le système cave inférieur et non plus dans la veine porte, le sang émanant du greffon ne traverse pas le foie où l'insuline subit des modifications ; de plus, la régulation nerveuse de la sécrétion pancréatique n'existe plus, car les filets nerveux correspondants ont été sectionnés.

Une brusque élévation du taux des sucres dans le sang signifie l'apparition d'une réaction de rejet. Après le rejet définitif, la glycémie ne cesse d'augmenter pour atteindre des valeurs égales à celles observées



*Homogreffe partielle (ci-dessus) et homogreffe totale (ci-contre) chez l'homme.
Les vaisseaux du pancréas prélevé chez un donneur sont
anastomosés sur les vaisseaux iliaques,
dans le petit bassin. En cas de greffe totale, une des extrémités du duodénum
peut être implantée dans l'intestin ou abouchée à la peau.*

avant la transplantation chez le receveur diabétique.

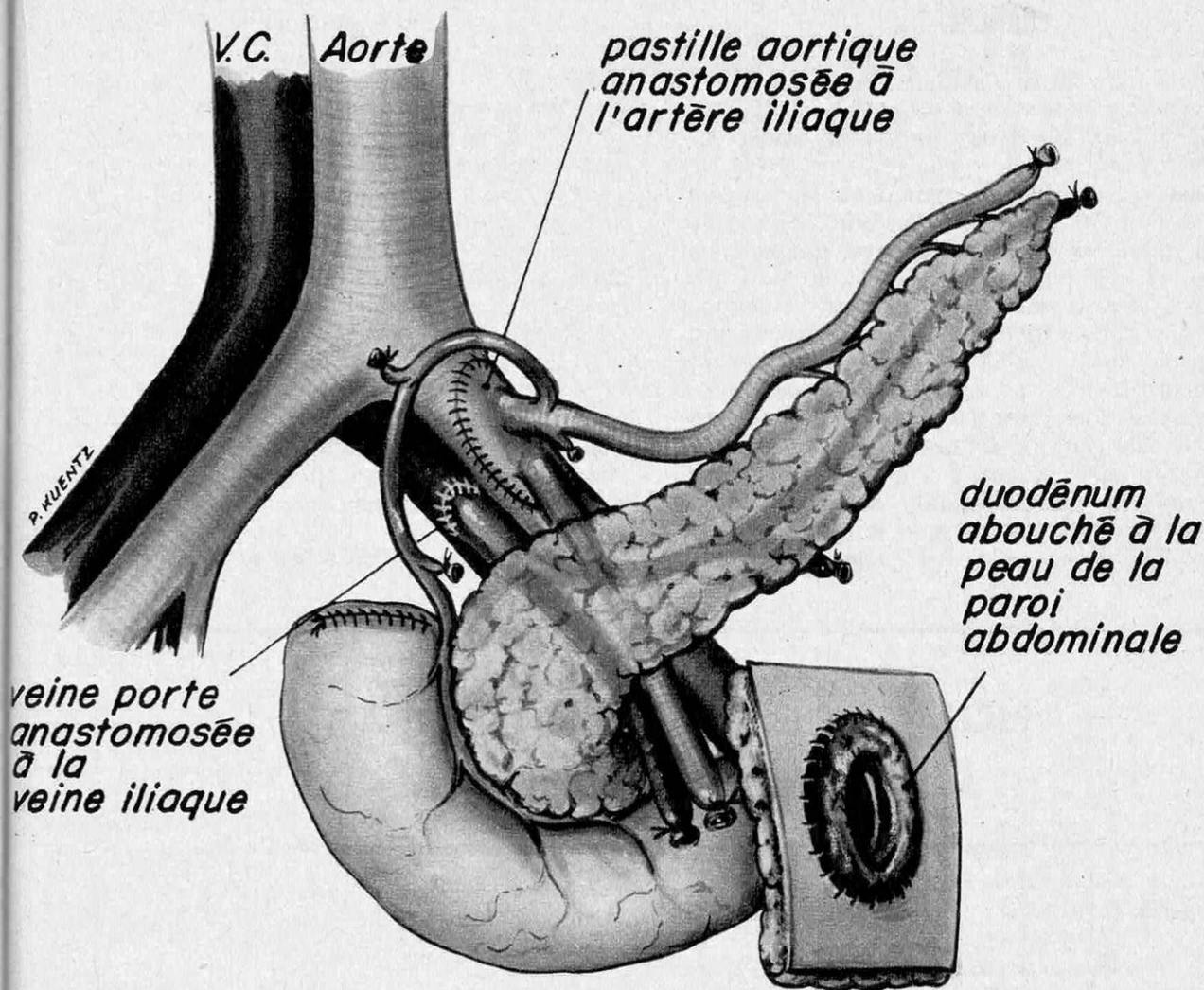
De nombreuses études ont montré que, lors du rejet du transplant, la fonction endocrine résiste davantage et plus longtemps que la fonction exocrine, les îlots de Langerhans étant encore histologiquement normaux alors que la glande exocrine est déjà en voie de dégénérescence.

C'est dire tout l'intérêt que présente l'analyse de la fonction exocrine du greffon, ce que permet l'abouchement à la peau d'une des extrémités du duodénum. La moindre altération du volume de la sécrétion qui, chez l'homme, peut atteindre 2 litres par 24 heures, la moindre modification du taux des ferments pancréatiques et des bicarbo-

nates dans la sécrétion du pancréas, jointe à une augmentation du taux de ces mêmes ferments dans le sang, fait saisir au début la réaction de rejet et permet éventuellement de la pallier.

LA SURVIE DU GREFFON

Les problèmes techniques de la greffe duodéno-pancréatique étant résolus, la survie dépend de l'efficacité du traitement immunosuppresseur. Expérimentalement, la durée moyenne de survie est relativement limitée et n'atteint pas un mois. Cependant des résultats prometteurs ont été obtenus puisque



certain auteurs font état d'une survie de plus de 5 mois.

La mort du greffon est liée en général à la réaction de rejet, bien que l'on ait pu observer des complications telles que des pancréatites aiguës et des infections en rapport avec l'emploi des drogues immunosuppressives. Ces mêmes infections ont pu provoquer la mort de l'animal alors que le greffon pancréatique par lui-même restait parfaitement viable. C'est ainsi que des cas de péritonite par lâchage d'anastomose digestive ou par perforation duodénale ont été observés.

Chez l'homme, ainsi que nous l'avons noté, huit homotransplantations pancréatiques ont été effectuées à ce jour à notre connais-

sance depuis le 31 décembre 1966, dont cinq à Minneapolis (U.S.A.). Il s'agissait dans tous les cas de malades jeunes, entre 28 et 43 ans, atteints de diabète grave depuis l'enfance et de plus en plus résistants aux thérapeutiques médicamenteuses (insuline entre autres).

Des survies de plusieurs mois (5 mois) ont été obtenues; l'un des malades greffés est toujours en vie. Il s'agit là d'un succès incontestable, puisque tous les autres traitements s'étaient avérés inopérants. D'ailleurs les décès observés n'étaient pas liés obligatoirement à une réaction de rejet du pancréas greffé. L'un des malades, par exemple, est mort de pneumonie, un autre d'embolie pulmonaire.

INDICATIONS DE LA TRANSPLANTATION PANCRÉATIQUE

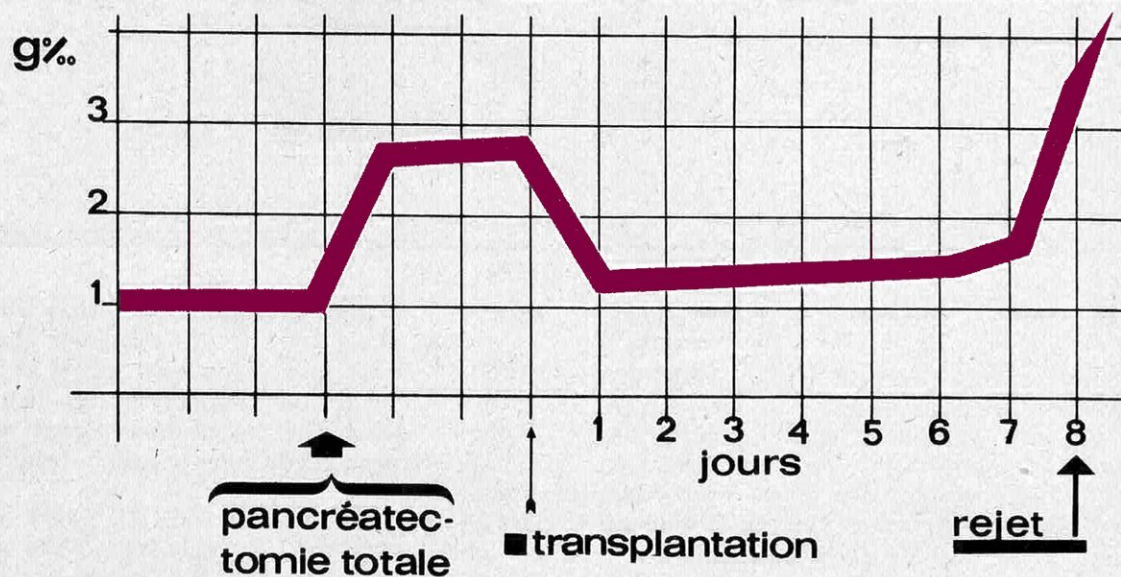
Bien que les indications théoriques de la greffe duodénopancréatique chez l'homme soient multiples (transplantation après excrèse pancréatique quelles qu'en soient les raisons, insuffisance pancréatique congénitale ou non), l'indication majeure de la greffe du pancréas chez l'homme est actuellement représentée par le diabète juvénile, pour peu qu'il soit sévère et résistant aux thérapeutiques substitutives actuelles. Certes, le pronostic des transplantations pancréatiques est encore réservé. La fragilité de la glande, les complications liées à l'existence d'une sécrétion pancréatique externe abondante et riche en ferments posant journellement des problèmes de rééquilibration hydro-électrolytique ou d'infection lorsque le duodénum est abouché à la peau, font que les résultats

sont jusqu'à présent moins bons que ceux obtenus avec les transplantations de rein ou même de cœur. Tout laisse prévoir cependant que le développement des connaissances dans le domaine de l'immunologie, dans celui de l'antibiothérapie et de la physiopathologie de l'opéré entraîneront à court terme des résultats bien supérieurs. Le fait que le pancréas, organe essentiel, n'est pas comme le cœur un organe vital et que le greffon, pour peu qu'il soit mal supporté, puisse sans dommage immédiat être extirpé chirurgicalement, constitue un argument de poids pour, le moment venu, légitimer les transplantations pancréatiques sur une plus grande échelle.

C'est vers un tel objectif que tendent les efforts de toutes les équipes, dont la nôtre, qui depuis plusieurs années se sont attachées à l'étude des transplantations et de la physiopathologie du pancréas.

Prof. agrégé J. GRENIER et M. GILLET

HOMOGREFFE DE PANCREAS variations de la glycémie



Après ablation du pancréas chez un animal, le taux de sucre dans le sang s'élève pour s'abaisser dès que la transplantation a été réalisée, et rester stable tant que des phénomènes de rejet ne se sont pas produits.

UNE INTERVENTION ENCORE EXPERIMENTALE: LA TRANSPLANTATION D'INTESTIN

L'intestin s'étend de l'estomac au rectum et comprend, à part le duodénum (sa portion initiale qui fait suite à l'estomac), deux parties : l'intestin grêle et le côlon ou gros intestin. Si ce dernier, organe réservoir, peut à la rigueur être supprimé sans trop de dommages, l'intestin grêle, organe de digestion et d'absorption, est au contraire indispensable à la vie.

Or il arrive que le médecin se trouve désarmé, du point de vue thérapeutique, devant un patient dont l'intestin grêle est réséqué ou impropre à fonctionner. Ainsi apparaît tout l'intérêt des homotransplantations d'intestin.

Les premières tentatives de transplantation d'intestin grêle sont relativement récentes. Ces tentatives remontent à une dizaine d'années chez l'animal, plusieurs équipes s'étant proposé d'en déterminer les conditions techniques et le devenir fonctionnel. Ce n'est que récemment qu'elles furent tentées chez l'homme par Lillehei à Minneapolis.

De par la constitution anatomique de cet organe, de par les problèmes particuliers que soulèvent ses fonctions, la transplantation d'intestin grêle se heurtait a priori à un certain nombre d'obstacles. Il convenait de savoir tout d'abord si, privé de son innervation extrinsèque, c'est-à-dire des petits filets nerveux sympathiques et parasympathiques qui entourent les vaisseaux mésentériques (les vaisseaux de l'intestin) et qui sont sectionnés en même temps que ceux-ci lors du prélèvement de l'organe, l'intestin grêle était capable de se mouvoir et de faire progresser sur toute sa longueur, de 4 à 6 mètres, les aliments en voie de digestion qu'il

contient. Autrement dit, il s'agissait de savoir si le système nerveux situé dans les parois de l'intestin était suffisant pour assurer à lui seul, et sans le secours du système nerveux extrinsèque, la progression du bol alimentaire.

Il fallait savoir également si la section obligatoire des fins vaisseaux lymphatiques qui accompagnent les vaisseaux sanguins et qui sont sectionnés comme eux, mais sans pouvoir être reconstitués, n'allait pas à tout jamais compromettre les transplantations de l'intestin. Les vaisseaux lymphatiques font parvenir normalement dans la circulation générale une grande partie des aliments, des graisses en particulier, que l'intestin digère. Comment allait donc se comporter du point de vue fonctionnel un intestin transplanté, mais privé de l'intégrité de ses lymphatiques ?

Dernière inconnue enfin : les drogues immunosuppressives, obligatoires pour permettre au receveur de tolérer le greffon, inhibent les formations lymphatiques responsables de la production d'anticorps et à l'origine des réactions de rejet. Or, la paroi de l'intestin grêle contient sur toute sa longueur une nappe de follicules clos, autrement dit de formations lymphoïdes, assurant entre autres la défense de cet organe soumis constamment à l'infection. Quels peuvent donc être, dans ces conditions, les résultats d'une inhibition des formations lymphoïdes de l'intestin ?

L'importance de tous ces problèmes explique qu'il se soit avéré nécessaire, sur le plan pratique, de sérier les difficultés. C'est par des séries d'autogreffes expérimentales chez

le chien que le rôle du système nerveux extrinsèque et du système lymphatique a été éclairci. C'est ensuite par des séries d'homogreffes que fut précisée l'action sur l'intestin des drogues immunosuppressives.

AUTOTRANSPLANTATIONS D'INTESTIN GRÊLE

Les transplantations peuvent être totales ou partielles ; autrement dit, la totalité ou seulement une partie du grêle peut être prélevée puis réimplantée. Cette réimplantation peut reconstituer l'état anatomique antérieur (transplantation orthotopique) ou bien être effectuée ailleurs (transplantation hétérotopique).

● Autotransplantation du grêle en totalité.

Cette intervention ne pose pas de problème technique particulier. L'artère mésentérique supérieure est isolée à son origine aortique, la veine mésentérique à son abouchement dans la veine porte. Ces deux vaisseaux sont sectionnés, ainsi que les filets nerveux qui les entourent, de même que les vaisseaux lymphatiques liés avec le tissu cellulograsseux qui les contient. L'intestin grêle lui-même est sectionné à sa jonction, d'une part avec le duodénum, et d'autre part avec le côlon. Le système vasculaire de l'intestin est alors lavé avec du sérum froid, puis l'artère et la veine sont réimplantées sur l'aorte et la veine porte. Ni le système nerveux, ni le système lymphatique ne peuvent être reconstitués. La continuité digestive est rétablie par suture de l'intestin prélevé, d'une part au duodénum, d'autre part au côlon.

Dès que la vascularisation de l'intestin réimplanté est assurée, ce dernier est animé de mouvements péristaltiques et de contractions qui laissent prévoir que sa fonction motrice est conservée. Les jours et les semaines qui suivent l'intervention ne font que confirmer cette impression première : l'animal est sujet à des diarrhées rebelles qui signifient au moins que, malgré la section de ses nerfs extrinsèques, l'intestin peut assurer le transit, du duodénum vers le gros intestin, des aliments qu'il contient. Il n'y a pas d'occlusion.

L'autotransplantation expérimentale lève ainsi le premier obstacle à la conception d'une homotransplantation d'intestin chez l'homme. Elle lèvera bientôt la deuxième inconnue, celle qui concerne les potentialités d'absorption d'un intestin privé des vaisseaux lymphatiques.

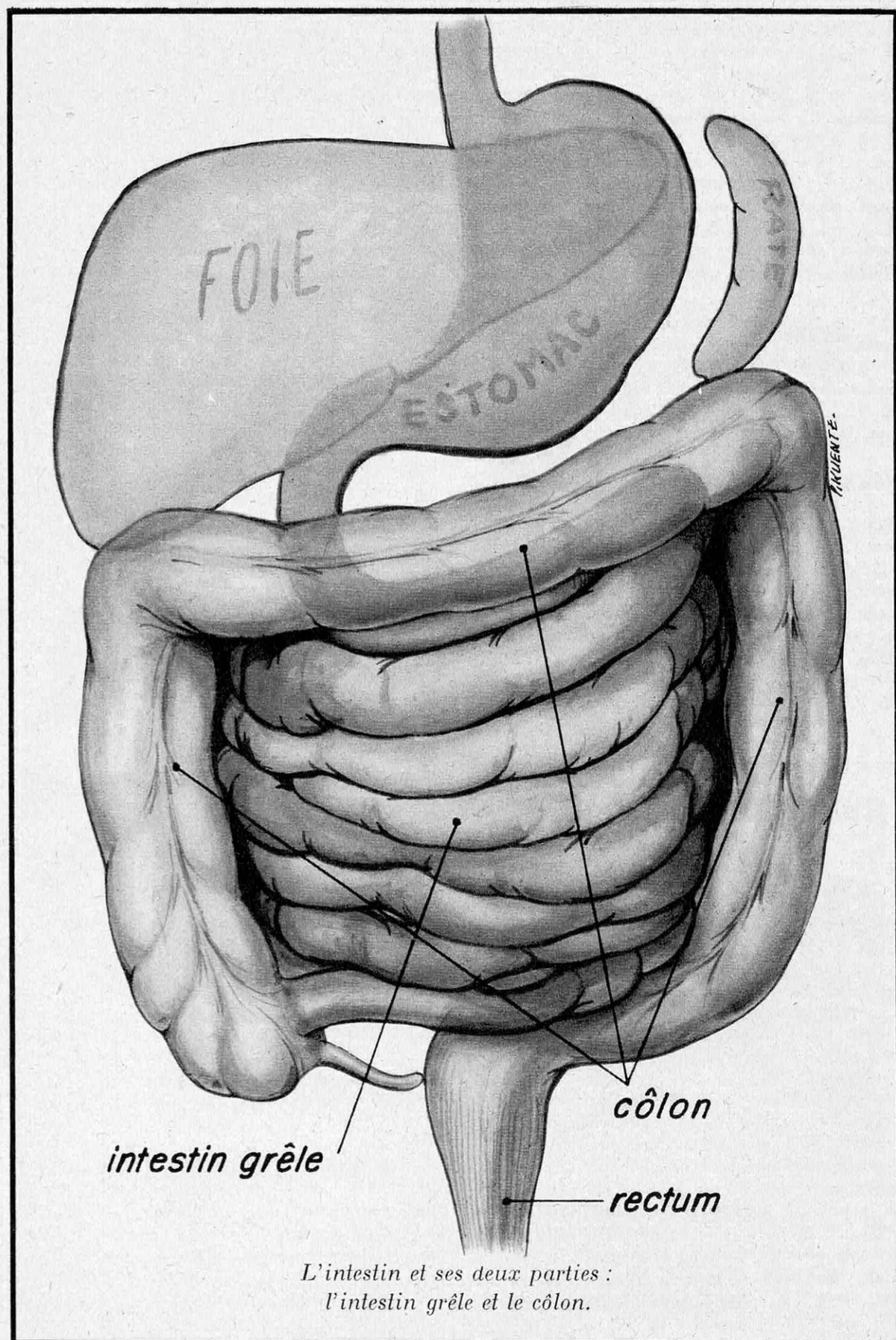
Après l'autotransplantation, le chien maigrit,

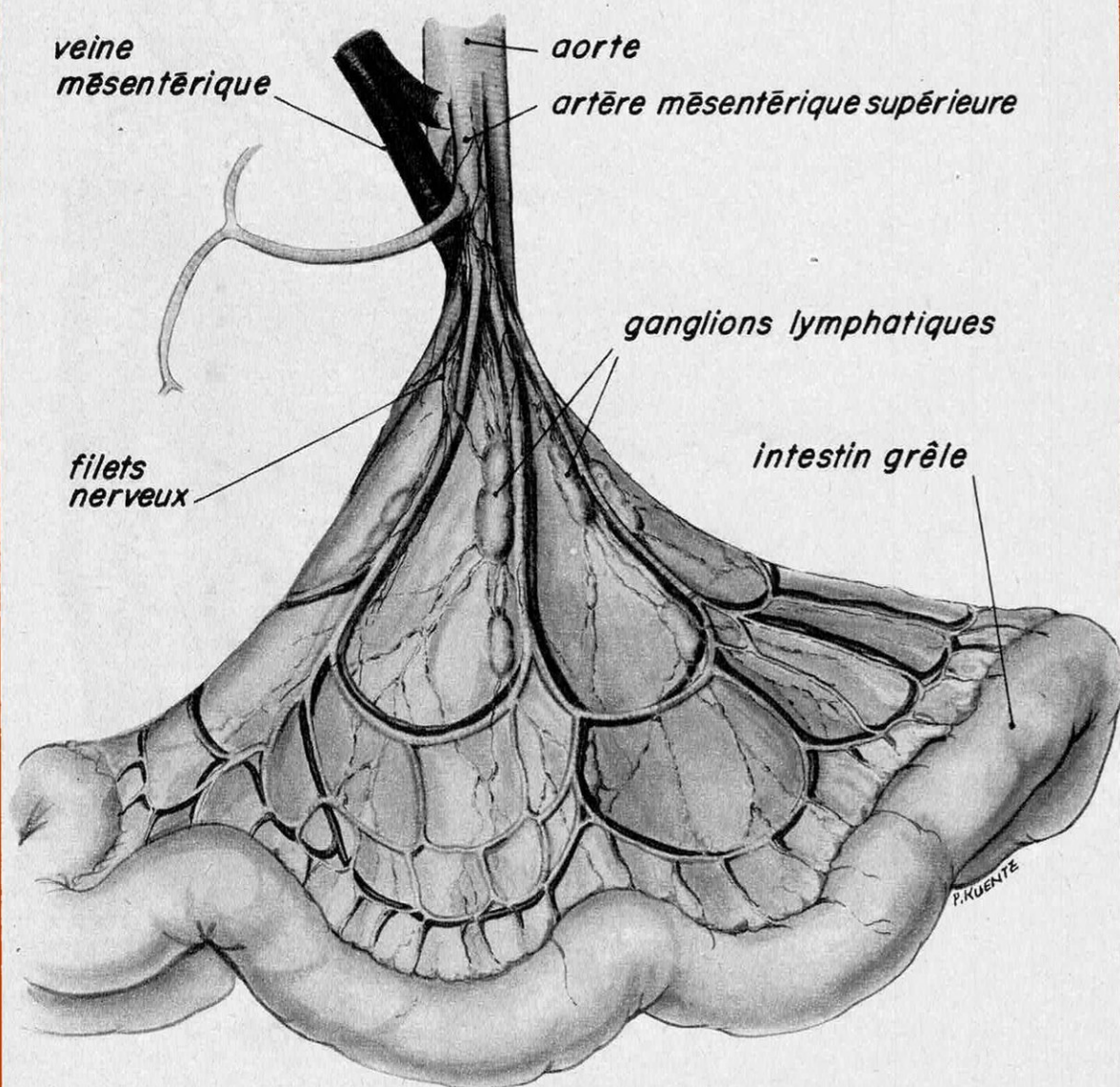
les diarrhées qu'il présente sont de nature graisseuse, et cela pendant trois semaines. Après la quatrième semaine, tout rentre dans l'ordre ; l'animal reprend du poids. Il apparaît comme guéri de l'intervention qu'il a subie. De tels chiens ont vécu pendant sept ans. Que s'est-il passé ? De nombreux examens de l'intestin après réouverture de l'abdomen trois à quatre semaines après l'autotransplantation ont montré que les lymphatiques de l'intestin, précédemment liés, s'étaient spontanément raccordés aux lymphatiques de l'abdomen et fonctionnaient normalement. Pendant les trois premières semaines post-opératoires, l'animal, n'absorbant pas du fait des sections lymphatiques, maigrit. Il reprend son poids normal dès que, vers la troisième ou quatrième semaine, la reconstitution de nouvelles voies lymphatiques est effective. Ainsi la conséquence des sections des lymphatiques ne constitue plus un argument pour faire surseoir aux homogreffes d'intestin.

Restaient cependant à éclaircir les modalités précises selon lesquelles s'exercent les fonctions de l'intestin au cours des premières semaines de la transplantation. C'est dans ce but que furent réalisées des autogreffes partielles d'intestin grêle.

● Autotransplantations partielles expérimentales. Il est facile de prélever un segment de la partie terminale de l'intestin grêle, après section de la partie terminale de l'artère mésentérique supérieure et de la partie initiale de la veine mésentérique supérieure. Ce segment intestinal est alors réimplanté en un lieu choisi de l'organisme, le cou, le pli de l'aîne par exemple, ou la cavité abdominale, les vaisseaux de l'intestin étant anastomosés soit aux vaisseaux du cou, soit aux vaisseaux fémoraux, soit sur l'aorte et la veine cave inférieure. Une des extrémités de l'intestin est fermée, l'autre est abouchée à la peau. Il est ainsi possible de recueillir les sécrétions intestinales ou d'introduire dans la lumière du grêle des substances telles que des sucres, des protéines ou des graisses marquées par des isotopes radioactifs. Si la substance introduite dans l'intestin est absorbée, la radioactivité sera décelée dans le sang où son taux sera d'autant plus élevé que l'absorption sera plus intense. Ce sont de telles études qui furent effectuées grâce aux autotransplantations partielles d'intestin grêle au cou.

Le suc intestinal qui s'écoule du greffon contient des enzymes dont les taux sont variables en fonction de la date de la transplantation par rapport au prélèvement, en fonction des excitations mécaniques qui sol-





Les différents éléments anatomiques isolés lors de l'opération
de transplantation de l'intestin grêle :
les vaisseaux (artère et veine) mésentériques ;
les filets nerveux et les canaux lymphatiques sectionnés
sans possibilité de reconstitution chirurgicale ultérieure.

licitent l'intestin (introduction d'une canule dans la lumière du segment intestinal) et en fonction, semble-t-il, d'un certain nombre de conditions physiologiques telles que l'alimentation.

Il ressort de ces expériences que l'autogreffe est à même de sécréter et que cette sécrétion s'adapte comme celle de l'intestin normal à un certain nombre de stimuli. Il faut cependant noter qu'avec le temps le segment intestinal se rétrécit et que la sécrétion devient visqueuse. Ce phénomène s'explique par le fait que l'intestin ne remplit plus son rôle normal, puisqu'il est isolé ; la muqueuse devient riche en cellules à mucus. Il en est de même pour ce qui est de l'absorption des graisses, des sucres et des protéines, dont l'intensité s'estompe avec le temps. L'utilisation de composés radioactifs a même montré que dans les premières semaines post-opératoires les graisses neutres pouvaient être absorbées en faibles quantités alors que l'on pensait que cette absorption nécessitait l'intégrité des voies lymphatiques. La voie sanguine y supplée, mais dans une étroite mesure.

Toutes ces recherches montrent finalement que, malgré les sections nerveuses et lymphatiques, l'intestin grêle transplanté est capable d'assurer des fonctions qui sont d'emblée apparemment normales quant à la motricité, et qui deviennent satisfaisantes dès la troisième semaine quant à l'absorption.

Mettant à profit les résultats de ces recherches, l'autotransplantation d'intestin grêle trouve chez l'homme quelques applications utiles.

● **Autotransplantations partielles chez l'homme.** La paroi du tube digestif, de l'œsophage au rectum, est animée de mouvements péristaltiques ayant pour résultat la progression du bol alimentaire. Si, après suppression de l'estomac, la continuité digestive est facilement assurée par une anastomose sous le diaphragme d'un segment intestinal avec la partie terminale de l'œsophage, il est parfois plus difficile de remplacer un œsophage entier réséqué depuis son origine dans la région cervicale jusqu'à sa terminaison dans l'abdomen. Certes, quelques artifices techniques parviennent en général à faire monter à travers le thorax ou sous la peau du thorax une partie de l'estomac ou du gros intestin, dans lequel vient s'aboucher le segment œsophagien restant. Il ne s'agit pas là d'une transplantation, car l'estomac ou le gros intestin gardent, malgré leur ascension, leurs attaches vasculaires normales. Mais il est

des cas où cette ascension, vu le chemin à parcourir, ne s'avère possible qu'au prix de sections vasculaires, et l'on se doit alors, pour assurer la continuité digestive, de pratiquer une autotransplantation. L'organe choisi est en général l'intestin grêle, dont la partie terminale est prélevée avec ses vaisseaux, anastomosés ensuite sur les vaisseaux du cou. Le segment intestinal ainsi transplanté est abouché d'une part, en haut, au segment œsophagien restant, et, d'autre part, en bas, à l'estomac. Ainsi est rétablie la continuité digestive.

Plusieurs transplantations de ce type ont été effectuées avec succès. Le segment d'intestin grêle garde ses dimensions normales et ne se rétrécit pas comme le segment intestinal isolé et abouché à la peau, car il est remis en circuit et assure une fonction permanente.

Ainsi, il est démontré que les autotransplants d'intestin grêle demeurent fonctionnels.

Reste à discuter désormais le troisième point, qui doit décider de l'avenir des homotransplantations : l'action des drogues immunosuppressives sur les formations lymphatiques de l'intestin. Ne risquent-elles pas d'entraîner une infection sérieuse et de compromettre la vitalité et les fonctions du greffon ? Pour répondre à cette question, des homotransplantations d'intestin ont été effectuées chez l'animal.

HOMOTRANSPLANTATIONS EXPÉRIMENTALES D'INTESTIN GRÊLE

● **Homotransplantations totales et orthotopiques.** La technique est analogue à celle décrite à propos des autogreffes, à ceci près que l'intestin grêle de l'animal receveur est réséqué et remplacé par l'intestin grêle de l'animal donneur.

Sans traitement immunosuppresseur, les suites opératoires sont, au début, analogues à celles constatées au cours des autogreffes. Puis l'animal décline et la mort survient rapidement entre le septième et le dixième jour, parfois plus précocement, par rejet du transplant. Ce dernier est nécrosé et noirâtre, et l'animal meurt de péritonite.

Sous traitement immunosuppresseur, la survie est prolongée mais elle n'atteint pas, et de loin, celle des greffes de rein, de cœur, et même de pancréas. Dans un seul cas, particulièrement heureux, elle fut de 169 jours.

L'homotransplantation d'intestin grêle ne semble donc pas avoir expérimentalement un pronostic très favorable. Les homogreffes hétérotopiques semblent avoir permis d'en saisir les raisons.

● **Homotransplantations partielles.** La technique d'homotransplantation d'intestin grêle au cou de l'animal est analogue à celle qui fut décrite pour les autotransplantations partielles, à ceci près que le greffon est prélevé chez un autre animal que le receveur. Une partie de l'intestin du donneur peut soit être interposée entre deux segments du receveur, soit être abouchée à la peau. Dans ce dernier cas, il est possible à tout moment, non seulement de recueillir les sécrétions intestinales, non seulement d'étudier l'absorption, mais aussi de suivre les modifications anatomiques et histologiques de l'intestin lui-même après prélèvement d'un fragment de la paroi intestinale. De telles études ont montré l'altération rapide des fonctions de sécrétion et d'absorption de l'intestin dès qu'apparaissait une réaction de rejet et ont permis de préciser quelques modifications enzymatiques permettant de les prévoir et, par là-même, de les pallier. Elles ont montré aussi que l'introduction du sérum antilymphocytes dans l'arsenal des drogues immunosuppressives ne semblait pas accroître la durée de la survie et que son utilisation paraissait même accroître l'infection de la sous-muqueuse et même de la musculature (1), entraînant ainsi une destruction plus importante de la muqueuse. Ce phénomène s'explique très bien quand on sait que l'intestin se défend contre l'infection par les nombreuses formations lymphatiques qu'il contient, et que ces formations sont particulièrement inhibées par le sérum antilymphocytes. On saisit par là toute la gravité du problème. Les drogues immunosuppressives, dont le rôle est de s'opposer aux réactions de rejet de l'organe, ont pour conséquence indirecte, quand il s'agit de l'intestin, d'accroître les processus infectieux à son niveau et de faciliter ainsi la destruction d'une muqueuse nécessaire à ses fonctions essentielles. Toutes ces observations rendent très prudent quand il s'agit de poser l'indication d'une homotransplantation d'intestin chez l'homme, et pourtant cette homotransplantation a été pratiquée récemment à deux reprises.

(1) La paroi de l'intestin grêle comprend, de l'intérieur vers l'extérieur, la muqueuse digestive, la sous-muqueuse occupée par des vaisseaux sanguins, et une tunique musculaire, la musculature, responsable du brassage et de la progression des aliments.

HOMOTRANSPLANTATIONS D'INTESTIN GRÊLE CHEZ L'HOMME

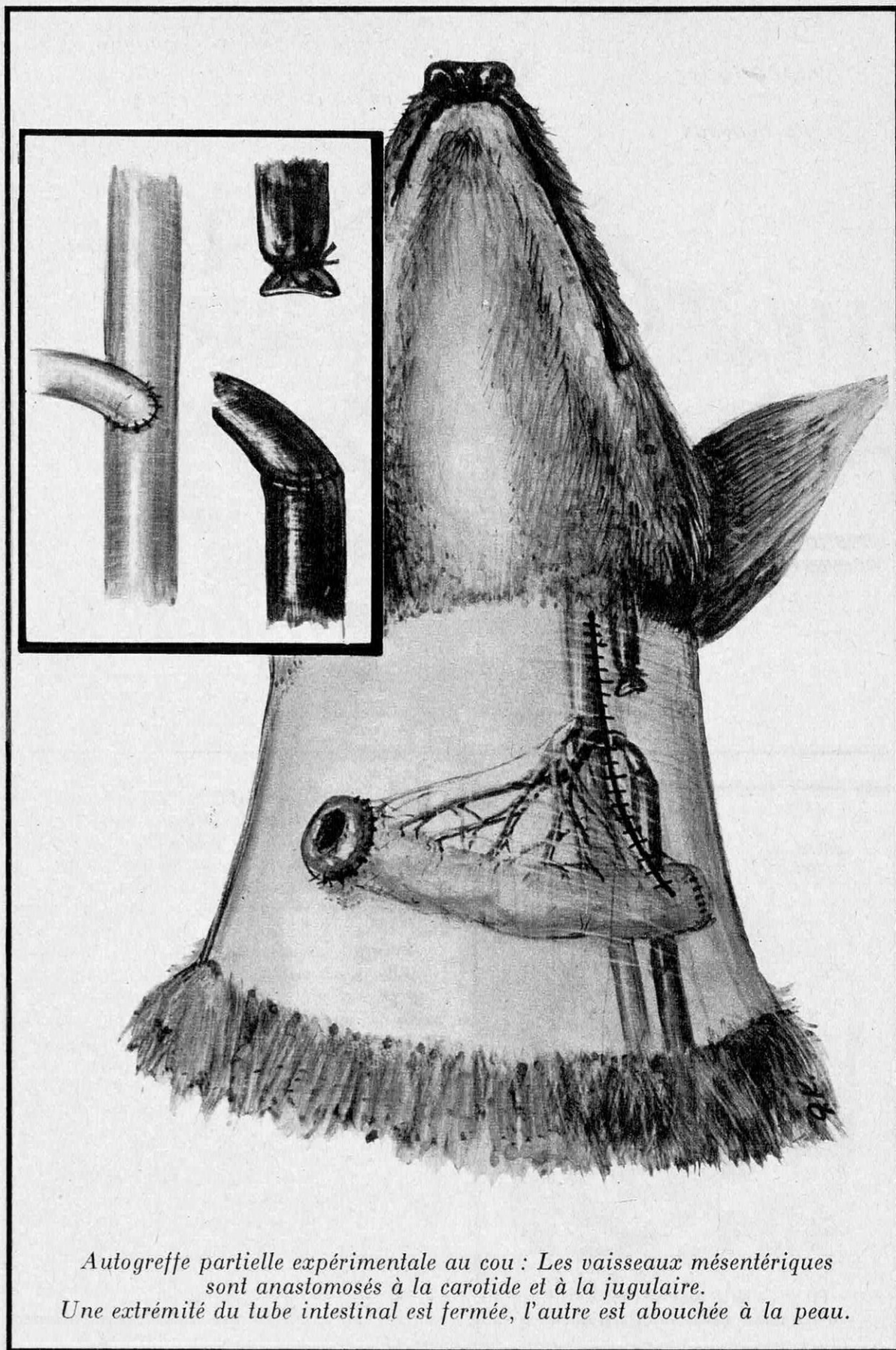
Elles peuvent être partielles, un segment intestinal, en général la partie terminale du grêle, étant à même d'être prélevée chez un donneur volontaire. Elles peuvent être totales, et l'intestin est alors obligatoirement prélevé sur un cadavre ou sur un patient ayant atteint le stade du coma dépassé.

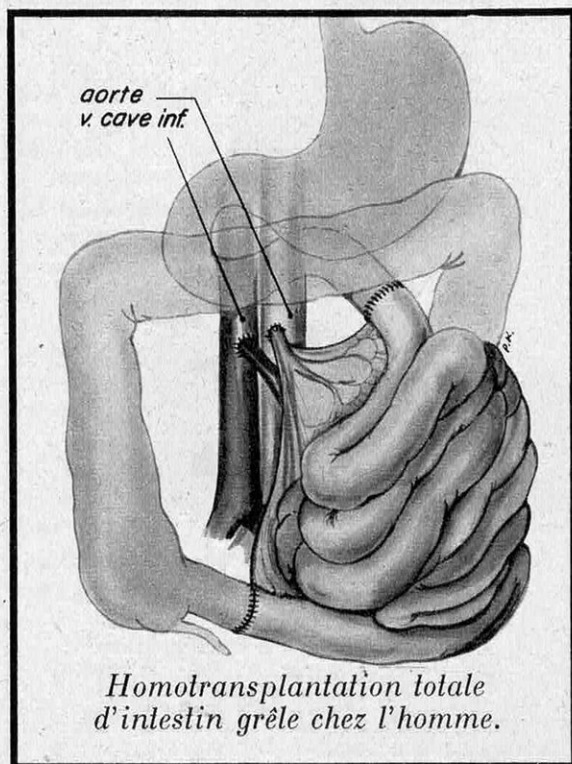
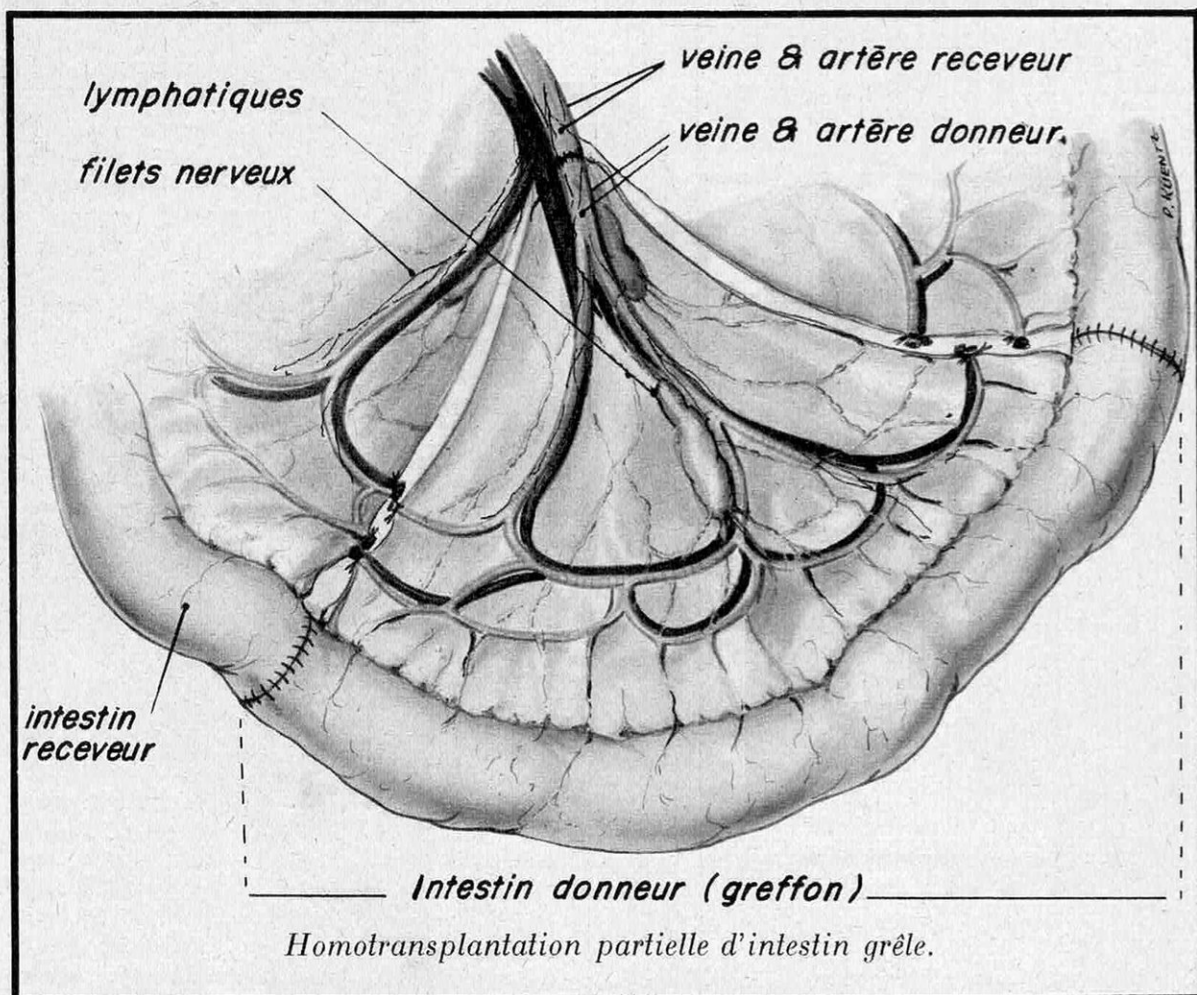
L'implantation du transplant chez le receveur ne pose pas de problème particulier. La veine mésentérique du greffon est anastomosée non pas à la veine porte, mais à la veine cave inférieure. Ainsi, le sang en provenance de l'intestin ne passera pas directement à travers le foie, comme c'est le cas chez l'individu normal, mais ceci n'entraîne pas en général de conséquences fâcheuses. Seule l'anastomose de l'artère mésentérique sur l'aorte peut s'avérer difficile quand il s'agit d'un receveur artérioscléreux, dont les artères sont malades et par là-même fragilisées.

C'est en effet l'artériosclérose de l'artère mésentérique supérieure, avec la thrombose, ou l'oblitération de cette artère, qui fournit le contingent le plus important de candidats à l'homogreffe intestinale chez l'homme. Cette affection entraîne parfois des nécroses étendues à tout l'intestin grêle qui, pour éviter une péritonite, doit être largement réséqué. On se trouve alors dans des conditions incompatibles avec la vie, à plus ou moins longue échéance, malgré les progrès actuels de la réanimation et les quelques observations de survie obtenues après une anastomose des quelques centimètres d'intestin restants au côlon. On voit alors tout l'intérêt que présentent les homotransplantations d'intestin chez l'homme.

Malheureusement, dans les deux cas où elles ont été effectuées, un décès rapide fut déploré avant même que des réactions de rejet aient fait leur apparition. Mais il s'agissait de malades fatigués, en état de dénutrition, choqués par la résection intestinale préalable. Il n'est pas exclu qu'une meilleure préparation à l'intervention, effectuée chez des malades plus jeunes et moins altérés, amène une survie immédiate plus prolongée.

En dehors de la thrombose des vaisseaux mésentériques, d'autres circonstances pathologiques peuvent conduire à l'homotransplantation d'intestin grêle : les résections massives du grêle pour des cancers étendus,



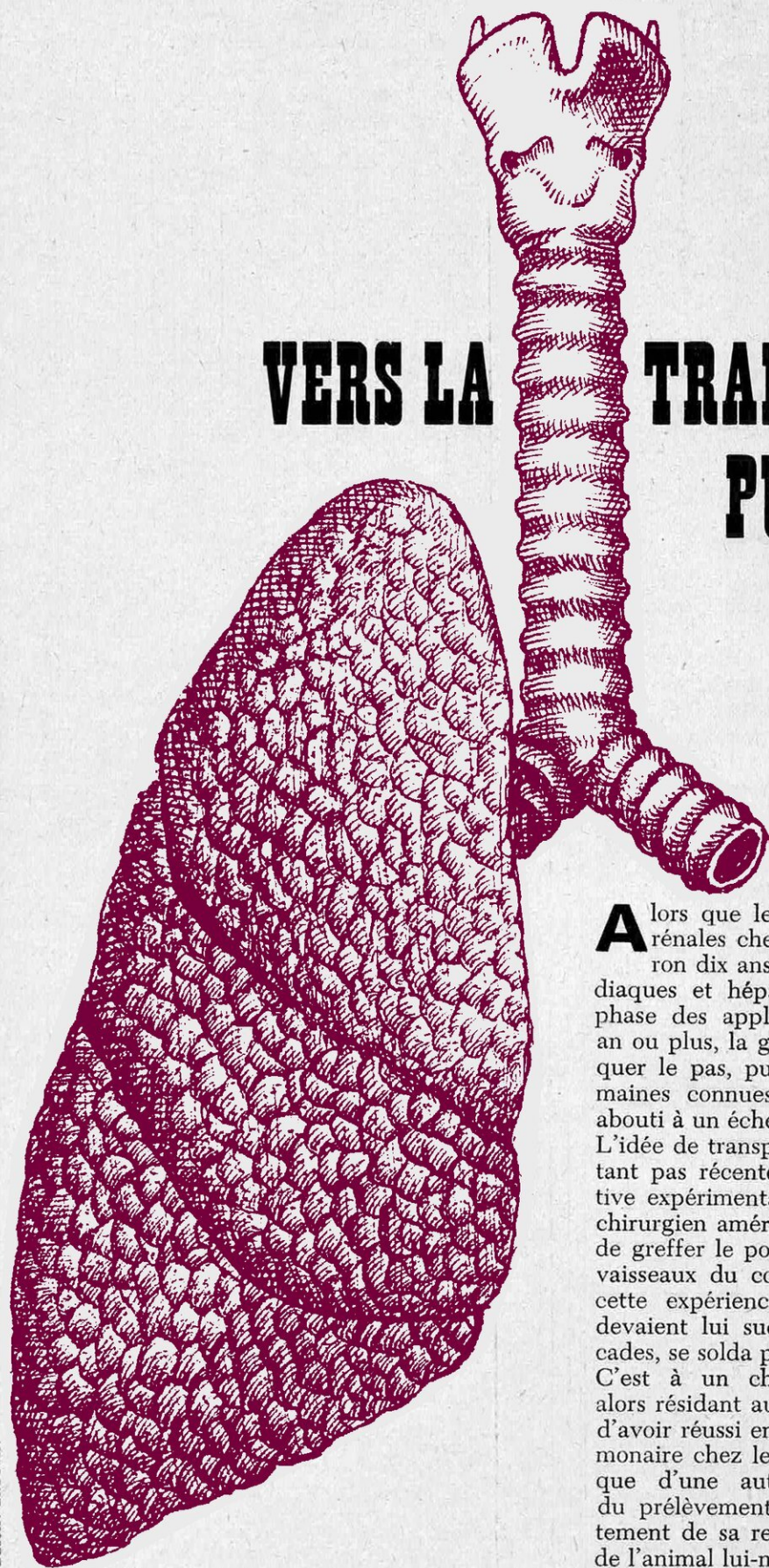


mais surtout les entérites gangréneuses diffuses, les déficiences congénitales ou acquises de l'intestin qui n'absorbe pas ou plus, entraînant par là dénutrition et mort ; enfin, les malformations intestinales du nouveau-né, dont certaines ne sont pas compatibles avec la vie. Là encore, le problème technique est simple, une survie immédiate prolongée serait certainement obtenue, mais se posent alors les graves incertitudes d'ordre immunologique dont il a été fait état. Ainsi s'explique que, dans ce domaine de la transplantation de l'intestin grêle, les recherches se poursuivent au sein des quelques équipes, dont la nôtre, qui, dans le monde, se sont penchées depuis plusieurs années sur ce problème.

Si l'on songe aux progrès réalisés depuis dix ans, et à leur accélération toujours croissante, il n'est pas déraisonnable de penser qu'à plus ou moins court terme, des connaissances nouvelles puissent faire entrer la transplantation d'intestin dans la pratique courante.

J. F. GRENIER (Inserm)
J. DOREMIEUX

VERS LA TRANSPLANTATION PULMONAIRE



Alors que les premiers succès de greffes rénales chez l'homme remontent à environ dix ans, que les transplantations cardiaques et hépatiques sont entrées dans la phase des applications pratiques depuis un an ou plus, la greffe pulmonaire semble marquer le pas, puisque les neuf tentatives humaines connues jusqu'à ce jour ont toutes abouti à un échec plus ou moins précoce.

L'idée de transplanter un poumon n'est pourtant pas récente, puisque la première tentative expérimentale remonte à 1907. C'est un chirurgien américain, Guthrie, qui tenta alors de greffer le poumon d'un jeune chat sur les vaisseaux du cou d'un chat adulte. En fait, cette expérience, comme toutes celles qui devaient lui succéder pendant plusieurs décades, se solda par un échec précoce.

C'est à un chirurgien français, Juvenelle, alors résidant aux USA, que revient le mérite d'avoir réussi en 1951 la première greffe pulmonaire chez le chien. Encore ne s'agissait-il que d'une autotransplantation, c'est-à-dire du prélèvement du poumon suivi immédiatement de sa remise en place dans le thorax de l'animal lui-même.

Les premières séries importantes d'homotransplantations (transplantation d'un organe prélevé sur un individu et implanté chez un autre individu de la même espèce) expérimentales commencèrent dès 1953, mais il fallut attendre 1962 pour obtenir des survies réellement valables, permettant d'espérer l'application de cette méthode chez l'homme.

C'est d'ailleurs l'année suivante, en 1963, que fut réalisée la première greffe pulmonaire humaine. Cette intervention, effectuée par J. Hardy, chirurgien de Jackson (USA), fut suivie d'une survie de 18 jours, résultat qui apparaît actuellement encore comme le meilleur de tous ceux qui ont été enregistrés dans ce domaine ⁽¹⁾.

Problèmes chirurgicaux de la greffe pulmonaire

Les formations anatomiques qui unissent le poumon au reste de l'organisme sont au nombre de six. Ce sont :

- **la bronche**, qui provient de la division de la trachée en une bronche droite et une bronche gauche destinées à chacun des deux poumons. A l'intérieur du poumon, cette bronche principale, appelée « bronche-souche », se divise en des branches secondaires vers chacun des lobes pulmonaires ;

- **l'artère pulmonaire**. Après avoir gagné l'oreillette droite par les veines caves, le sang veineux traverse le ventricule droit d'où il est chassé à l'intérieur des poumons. Il chemine ainsi dans une artère principale, le tronc artériel pulmonaire, qui se divise elle-même en une artère pulmonaire droite et une artère pulmonaire gauche se dirigeant vers chacun des deux poumons ;

- **les veines pulmonaires**, qui recueillent le sang qui a été oxygéné à l'intérieur des poumons pour le véhiculer vers l'oreillette gauche d'où il passera dans le ventricule gauche puis l'aorte. Ces veines sont au nombre de deux chez l'homme pour chacun des deux poumons ;

- **les artères bronchiques**, vaisseaux de très petit calibre (1 à 2 mm), nés de l'aorte. Ces artérioles, qui seules amènent au poumon du sang oxygéné, jouent théoriquement un rôle de nutrition permettant à cet organe d'effectuer son travail essentiel qui est l'épuration du sang veineux ;

- **les vaisseaux lymphatiques**. Ceux-ci sont destinés à drainer la lymphe du poumon pour la ramener vers les ganglions du médiastin (région médiane du thorax, entre les poumons et en arrière du sternum) d'où elle sera véhiculée vers le courant lymphatique

principal constitué par le canal thoracique ;

- **les rameaux nerveux**, issus du nerf pneumogastrique, jouant un rôle dans la transmission au poumon des phénomènes réflexes et des incitations provenant du système nerveux central.

L'ensemble de tous ces éléments constitue le pédicule pulmonaire ⁽²⁾.

Dans l'état actuel des possibilités chirurgicales, seules trois formations anatomiques peuvent être reconstituées dans une transplantation pulmonaire : la bronche, l'artère pulmonaire et les veines, dont le calibre est assez important pour en permettre la suture sans difficulté. Il est techniquement impossible de reconstituer les nerfs, les lymphatiques et les artères bronchiques. Leur calibre infime ou leur structure rendent impossible leur suture.

En fait, de nombreuses expériences ont montré que le fait de négliger ces éléments n'avait que peu ou pas d'importance. En effet :

- l'interruption des nerfs ne semble avoir de conséquences sérieuses que si l'on transplante les deux poumons à la fois. Or, le problème qui se pose avant tout chez l'homme est la greffe d'un seul poumon ;

- la circulation lymphatique se reconstitue d'elle-même dans un délai de 10 à 12 jours après la greffe, comme les expériences animales de Hardy l'ont prouvé de façon indiscutable ;

- les artères bronchiques elles-mêmes redeviennent perméables par développement spontané de nouvelles anastomoses. Une étude expérimentale que nous avons faite sur ce sujet il y a deux ans a montré la reconstitution habituelle de ce réseau un mois au plus après la transplantation.

Ainsi donc, la greffe pulmonaire se résume, et ceci sans inconvénient, au rétablissement de trois conduits de bon calibre : la bronche, l'artère, les veines, la suture de ces éléments ne présentant aucune difficulté chirurgicale majeure ⁽³⁾. Ce n'est donc pas le point de vue chirurgical qui fait la difficulté des greffes pulmonaires.

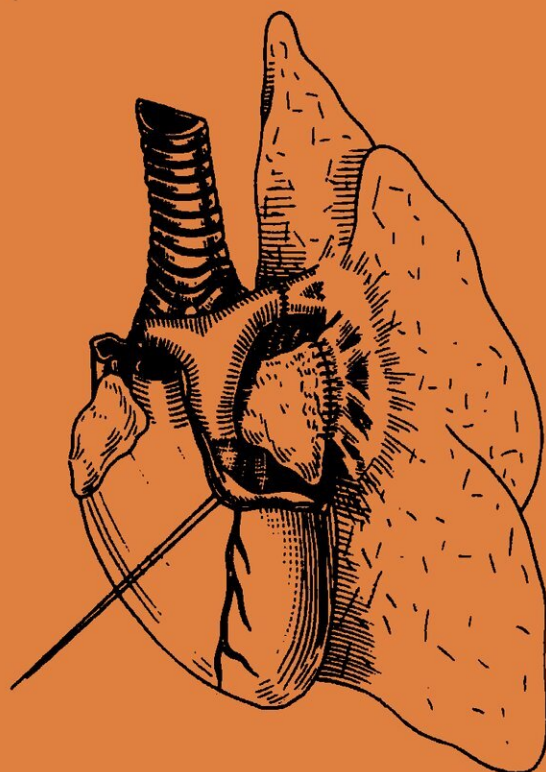
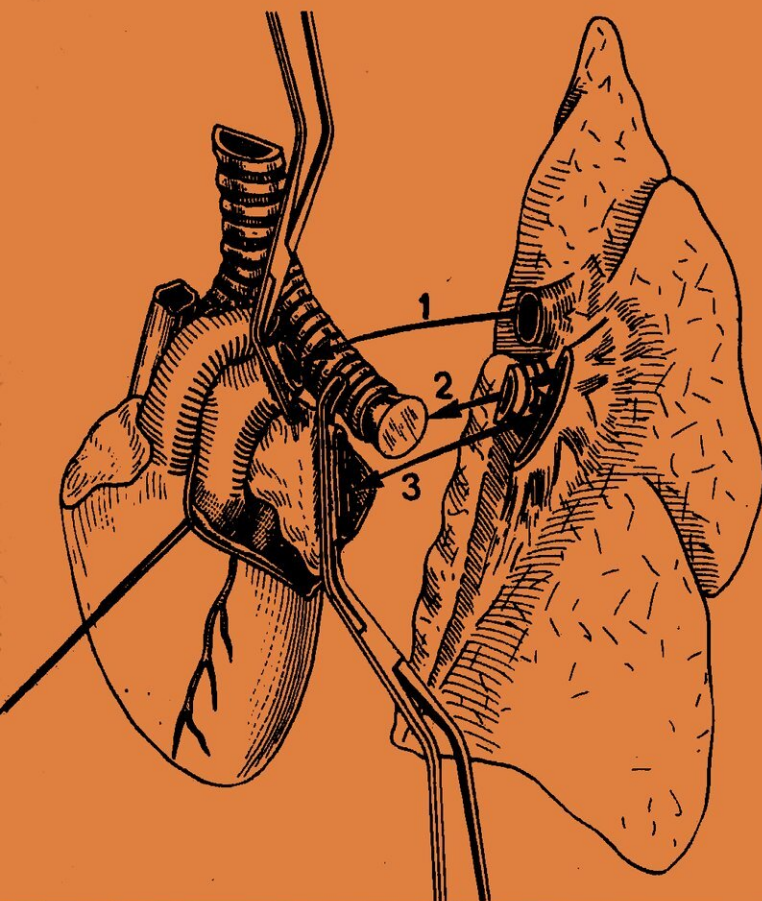
(1) Depuis la rédaction de cet article, une greffe pulmonaire a été réalisée en Belgique, le malade survivant depuis deux mois avec de bons résultats.

(2) L'anatomie du pédicule pulmonaire chez le chien est identique à cette description chez l'homme. La seule différence notable consiste dans la présence de trois veines au lieu de deux.

(3) L'existence chez le chien de trois veines pulmonaires, et le calibre relativement petit de ces vaisseaux, a conduit à utiliser un artifice qui consiste à faire porter la suture non pas sur ces veines, mais sur une collerette d'oreillette gauche prélevée en même temps que le poumon.



**Représentation schématique
des différents temps
opératoires
de la transplantation**



*Dessin de gauche : le greffon
est amené dans le champ opératoire
prêt à être suturé. 1. Artère
pulmonaire. 2. Bronche.
3. Collerette d'oreillette gauche.
Dessin ci-dessus : Les trois sutures
(artère pulmonaire, bronche, oreillette
gauche) sont terminées.*

État et devenir du poumon transplanté

Comme tout organe greffé, le poumon est soumis à deux ordres de manifestations :

— les unes précoces, liées essentiellement à l'acte chirurgical lui-même ;

— les autres secondaires, en rapport avec des phénomènes de nature immunologique.

● Les conséquences précoces de la greffe pulmonaire sont le fait de l'interruption de certains éléments, dont les nerfs, et sont surtout liées au temps que nécessite la confection des différentes sutures.

Durant la phase de réimplantation proprement dite, l'organe est, en effet, dépourvu de tout apport sanguin. Cette période d'anoxie est en fait assez brève puisque, chez le chien, l'ensemble des sutures artérielles et veineuses dure 30 à 45 minutes. Chez l'homme, cette durée semble être du même ordre.

Or, différentes expériences, dont celle de Blumenstock (Cooperstown, USA), qui a beaucoup travaillé dans ce domaine, ont montré qu'à la température de 37° le poumon était capable de supporter une anoxie de l'ordre d'une heure.

De fait, les autotransplantations faites expérimentalement dans ces conditions ont montré que le poumon réimplanté reprenait au bout d'une dizaine de jours, après une inhibition temporaire, une valeur fonctionnelle très voisine de ce qu'elle était avant la transplantation.

● Les manifestations secondaires et tardives dépendent, comme nous l'avons dit, de phénomènes immunologiques. Le poumon greffé dans les conditions d'homotransplantation n'échappe en effet nullement aux phénomènes de rejet constatés dans le cadre des autres greffes d'organes. Les greffes pulmonaires effectuées sur le chien en l'absence de toute thérapeutique immunodépressive aboutissent constamment



Photographie de l'intérieur de la bronche prise trois mois après la greffe du poumon.

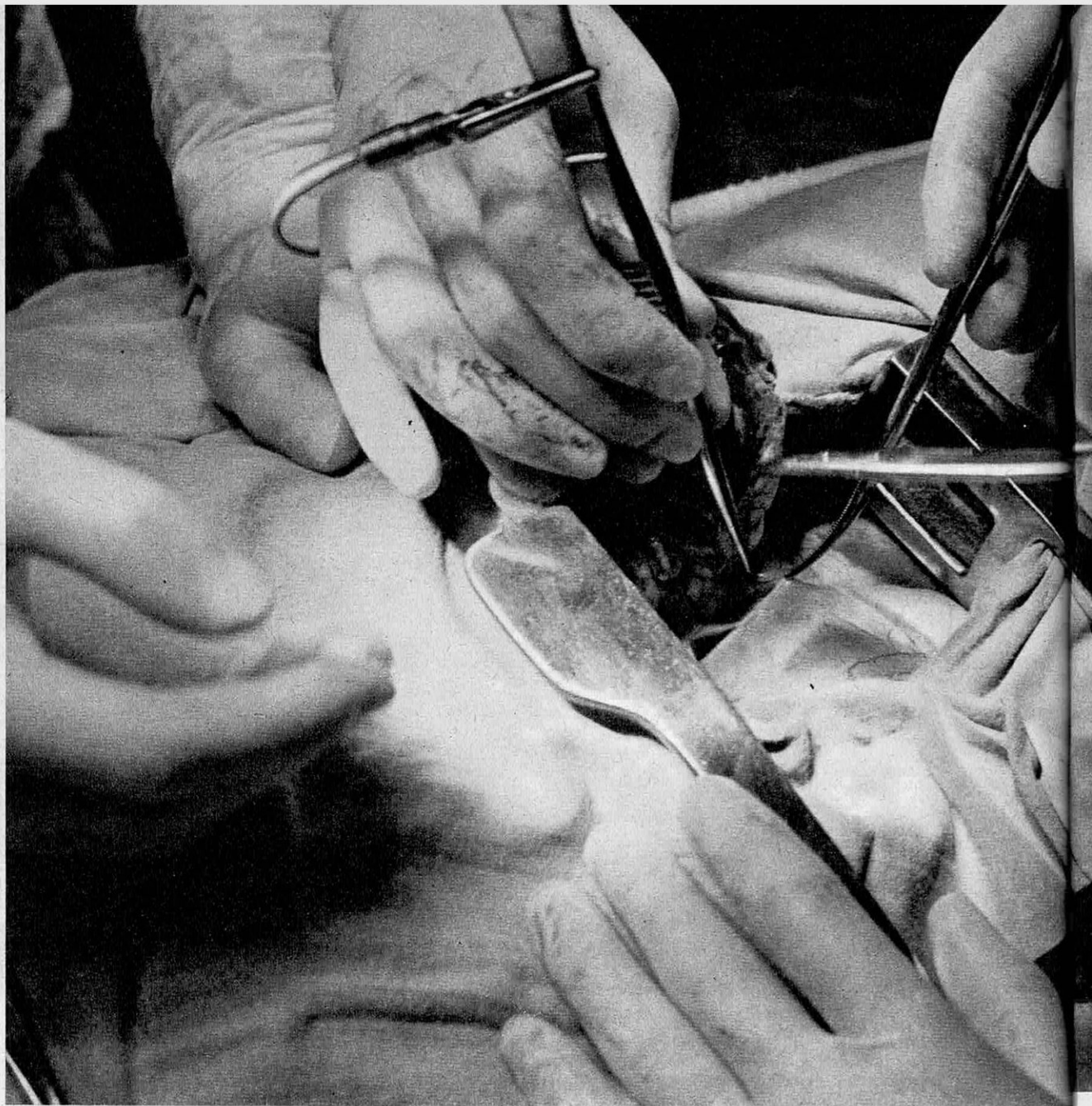
Les orifices que l'on distingue correspondent à la naissance des différentes bronches de division.

On distingue en haut et à gauche des fils inclus dans la paroi ; ce sont ceux qui ont été utilisés pour la suture du conduit.

Cette bronchoscopie a été réalisée en introduisant, chez le chien vivant endormi, un tube dans la trachée.

au rejet de l'organe dans un délai moyen de 10 à 12 jours après l'intervention. Les signes de ce rejet sont tout à fait voisins de ceux qu'on peut observer au niveau des autres organes transplantés dans des conditions identiques : l'animal maigrit, perd de l'appétit, sa température monte, les examens biologiques montrent une élévation rapide et importante des éléments sanguins de la série blanche (globules blancs), tandis que l'organe perd progressivement de sa transparence radiologique. Les examens histologiques effectués pendant cette période montrent que le tissu pulmonaire est envahi par une riche population cellulaire. L'ensemble aboutit à une densification de l'organe qui perd totalement sa valeur fonctionnelle.

Si le poumon subit les mêmes manifestations de rejet que les autres organes susceptibles d'être transplantés, il semble comme eux bénéficier de l'application des thérapeutiques dites « immunodépressives ». C'est ainsi que différentes équipes ont obtenu chez



le chien des survies de l'ordre de 1 à 2 ans durant lesquels le poumon gardait une valeur fonctionnelle satisfaisante et ceci sous l'influence de traitements tels que l'Imuran ou le Méthotrexate associés ou non à des dérivés de la cortisone. Actif sur les autres greffes d'organes, le sérum antilymphocytaire semble également bénéfique sur les poumons transplantés, ainsi que l'ont montré certaines expériences de Blumenstock et, plus près de nous, une expérimentation menée à Liège par Otte et Grosjean.

Il semble d'ailleurs que le sérum antilymphocytaire utilisé seul puisse se montrer plus efficace à l'égard des greffes pulmonaires que des greffes rénales, ainsi qu'il apparaît au vu des tout premiers résultats d'une expérimentation que nous menons actuelle-

ment en commun avec l'équipe du Professeur Hamburger.

Ainsi donc, le poumon est soumis comme les autres organes à des manifestations de rejet, lesquelles peuvent, là également, être, au moins temporairement, inhibées par les drogues immunodépressives.

Ce n'est donc pas non plus, semble-t-il, le point de vue immunologique qui fait la difficulté des greffes pulmonaires.

Le problème de l'infection

Il semble bien, en réalité, lorsqu'on étudie les observations cliniques des différentes tentatives de transplantations humaines, qu'une des causes d'échecs les plus souvent rencontrées soit l'infection.



*Vue du champ opératoire
au cours d'une transplantation
pulmonaire sur le chien.*

*Ce temps
correspond à la dissection du
pédicule pulmonaire.*

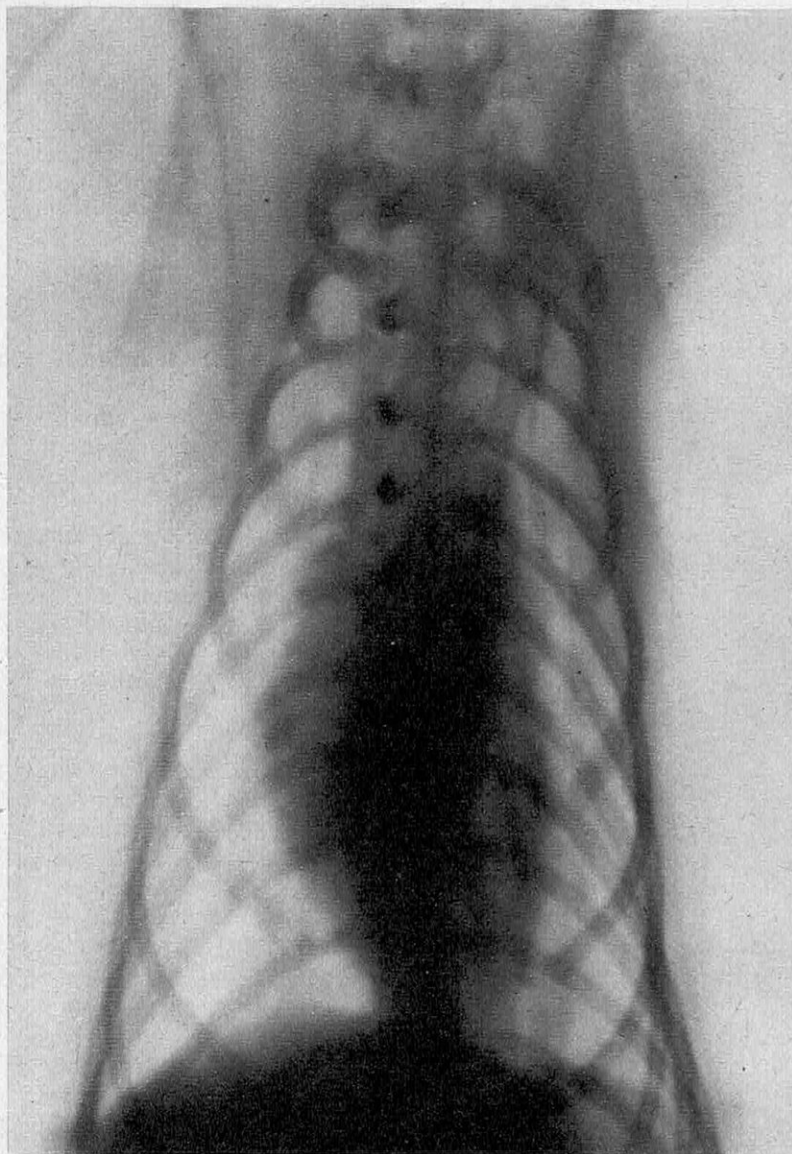
Parce qu'il est constamment, de par sa fonction, en contact avec l'air ambiant, le poumon est en effet un des organes les plus exposés aux contaminations bactériennes. Par ailleurs, les conditions dans lesquelles peuvent être envisagées les greffes pulmonaires chez l'homme contribuent à majorer ce risque infectieux, ceci étant vrai que l'on envisage la transplantation sous l'angle du donneur ou sous l'angle du receveur.

L'ablation d'un poumon (pneumectomie) représente une intervention encore importante dont la mortalité n'est pas nulle et il est impossible d'envisager le prélèvement de l'organe sur un donneur vivant volontaire comme cela est encore assez souvent le cas pour les greffes rénales. Force est donc de considérer comme seuls donneurs possibles les sujets définitivement décérébrés, comme pour les transplantations cardiaques ou hépatiques. Ces sujets physiologiquement (et légalement) morts ont généralement été maintenus au moins plusieurs jours en état de réanimation intensive. Un des éléments de cette réanimation est le maintien artificiel de la respiration par des appareils de ventilation mécanique branchés sur une canule introduite dans la trachée. On sait que les intubations trachéales prolongées sont très souvent la source de surinfections des voies respiratoires, et on peut en conclure que le poumon greffé risque plus que tout autre organe d'être surinfecté par des germes dont la présence est inhérente à la réanimation elle-même.

Les receveurs eux-mêmes sont par ailleurs très souvent porteurs de germes plus ou moins virulents au niveau de leur arbre respiratoire. Ceci tient à la nature des affections pour lesquelles peut se discuter une greffe pulmonaire. Les cas dans lesquels cette intervention serait actuellement la plus logique sont, pour ne citer que les plus fréquents ou les plus sévères, les insuffisances de fonctionnement pulmonaire liées soit à un emphysème, soit à des lésions de bronchite chronique, soit aux conséquences de certaines maladies professionnelles telle que la silicose. Or le propre de ces affections est fréquemment d'évoluer pendant plusieurs années, d'être majorées par des poussées infectieuses secondaires, par exemple à l'occasion d'un épisode grippal. La quasi-totalité de ces malades présentent de ce fait un état de surinfection plus ou moins latente de l'arbre respiratoire, parfois majoré par l'utilisation de respirateurs endotrachéaux destinés à pallier une fonction respiratoire définitivement déficiente, ou à faire passer au malade le cap difficile d'une phase de surinfection.

*Radiographie thoracique
d'un chien ayant subi
une homogreffe pulmonaire
deux mois auparavant.*

*Le poumon greffé
est le gauche,
qui apparaît à droite
sur cette photographie.
Il présente un aspect
normal identique à
celui du côté opposé.
L'image ovale,
au centre,
représente le cœur.*



Cette contamination bactérienne qui provient souvent du receveur potentiel, qui peut également provenir de la greffe elle-même, est d'autant plus redoutable pour le greffon que le malade transplanté sera obligatoirement soumis à une thérapeutique immunodépressive ayant elle-même pour conséquence d'inhiber les réactions de défense de l'organisme face à l'infection.

Les risques infectieux de la thérapeutique antirejet, bien connus pour l'ensemble des greffes d'organes, prennent donc une particulière acuité dans le cadre des greffes pulmonaires.

Possible et même relativement facile sur le plan chirurgical, concevable au même titre que d'autres transplantations sous l'angle immunologique, la greffe pulmonaire chez l'homme risque peut-être encore d'échouer pour des raisons infectieuses.

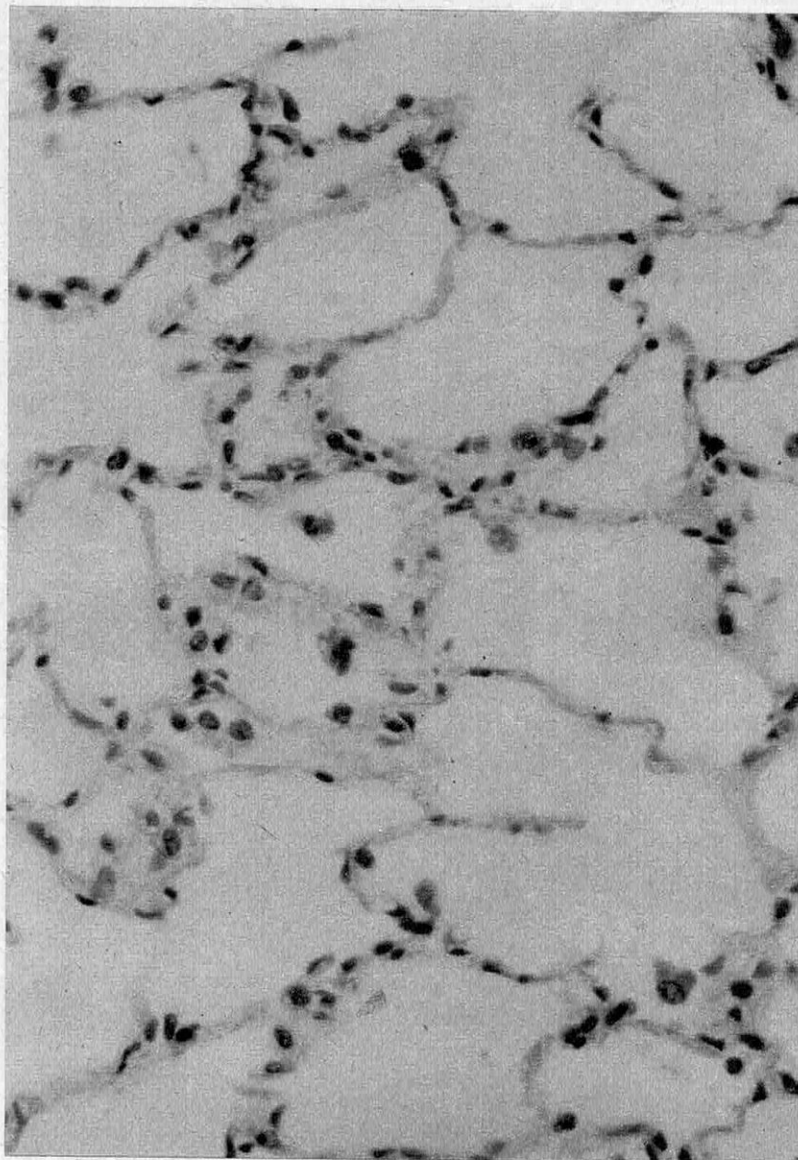
Vers une amélioration des possibilités actuelles

Deux voies peuvent permettre d'espérer une progression de la greffe pulmonaire :

- Une meilleure connaissance des phénomènes immunologiques ;
- La mise au point de techniques de conservation d'organes.

Nous ne nous étendrons pas ici sur les problèmes immunologiques, communs à toutes les transplantations d'organes. Nous soulignerons cependant qu'une meilleure connaissance des groupes leucocytaires, entre autres, en permettant une compatibilité plus exacte entre donneur et receveur, devrait autoriser dans l'avenir une utilisation moindre des thérapeutiques immunodépressives et par là même contribuer à diminuer l'ampleur des complications infectieuses possibles.

*Aspect microscopique
d'un poumon transplanté,
un mois après l'intervention.
On distingue les alvéoles
séparées par le tissu
pulmonaire proprement dit.
Les cellules
vues ici sont des cellules
normales du poumon.
Il n'y a pas d'aspect de rejet.
La prévention de celui-ci
a été assurée par
le sérum
antilymphocytaire.*



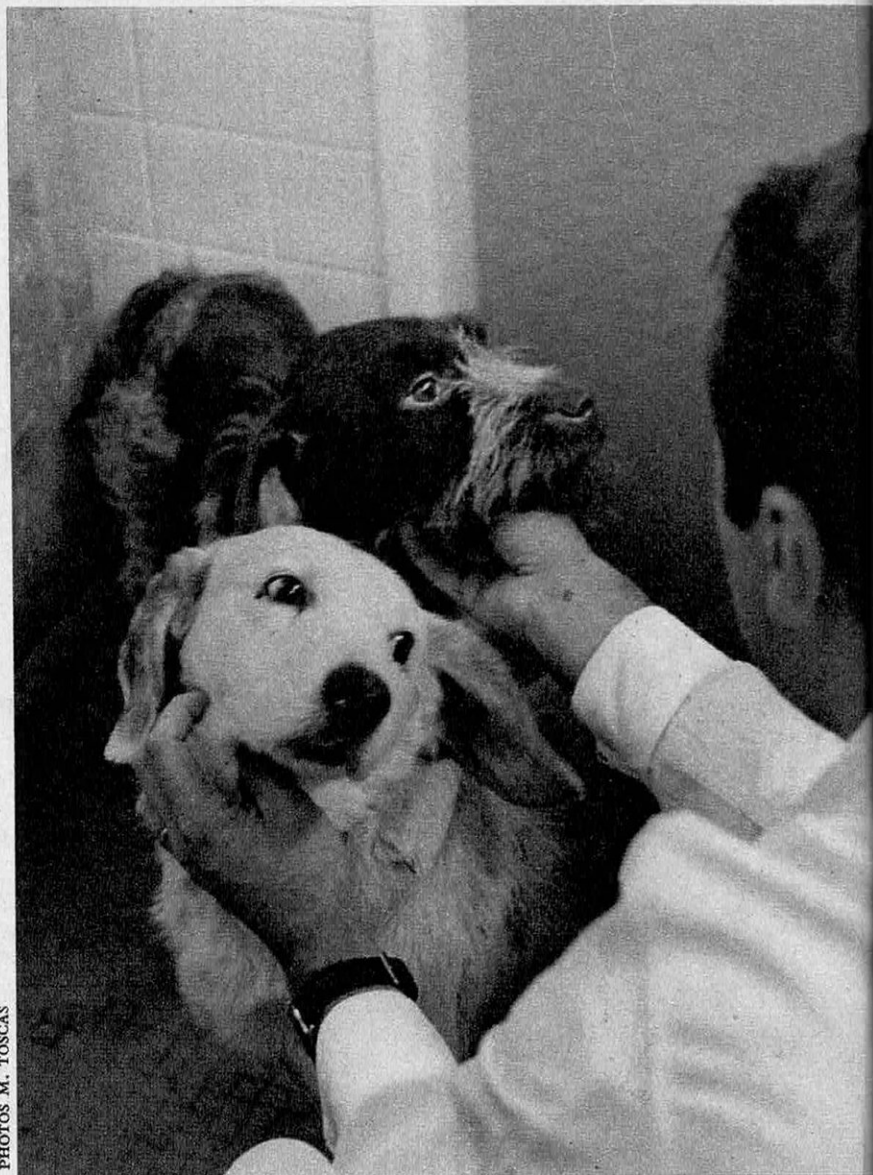
La possibilité de conserver un poumon pendant au moins quelques heures devrait permettre une nette amélioration de la situation actuelle. Etant donné la fréquence des surinfections pulmonaires chez les malades décérébrés, seuls donneurs possibles actuellement, on ne peut s'empêcher de penser qu'une solution préférable serait le prélèvement de l'organe chez des sujets morts accidentellement, chez qui il n'a pas été possible de mettre en route une réanimation efficace. On peut concevoir que ce prélèvement soit réalisable quelques instants après le décès. Le problème serait alors de maintenir ce poumon en état pendant le délai que nécessite la mise en route de l'intervention chez le receveur (temps du groupage leucocytaire du donneur, anesthésie du receveur, ouverture du thorax...). Ce délai peut être de l'ordre de quelques heures.

A 37°, comme nous l'avons vu, la tolérance du poumon à l'anoxie n'est guère que d'une heure au grand maximum. Force est donc de concevoir un moyen de conservation de l'organe. Bien des procédés ont été essayés ou sont actuellement à l'étude, basés sur l'utilisation soit de l'hypothermie, soit de l'hyperbarie, soit de l'association perfusion-ventilation de l'organe.

Tous les résultats ne sont pas encore concordants, et il est trop tôt actuellement pour dire que les techniques de conservation brève sont réellement au point. Il est logique toutefois de penser que, dans un délai rapproché, de l'ordre peut-être de quelques mois, ce problème sera totalement résolu, permettant à la greffe pulmonaire d'entrer dans la phase de ses applications cliniques au même titre que celle d'autres organes tels que le cœur, le rein et le foie.

*Les deux chiens ont subi
une homotransplantation
du poumon gauche.*

*Celui qui est au
premier plan est opéré
depuis quatre mois,
l'autre depuis deux mois.
Ils reçoivent chaque jour
une injection de sérum
antilymphocytaire*



PHOTOS M. TOSCAS

Greffes du bloc cardio-pulmonaire

Les problèmes techniques de la greffe pulmonaire étant relativement simples, et ceux de la transplantation cardiaque résolus, comme le prouvent la centaine de cas cliniques réalisés sur l'homme à ce jour, il pourrait sembler logique de croire que les greffes cardio-pulmonaires ne font qu'ajouter les difficultés dont la solution est par ailleurs connue dans chacun des autres domaines.

En fait, la situation n'est pas aussi simple qu'elle pourrait paraître et les résultats expérimentaux dans ce domaine sont encore bien décevants.

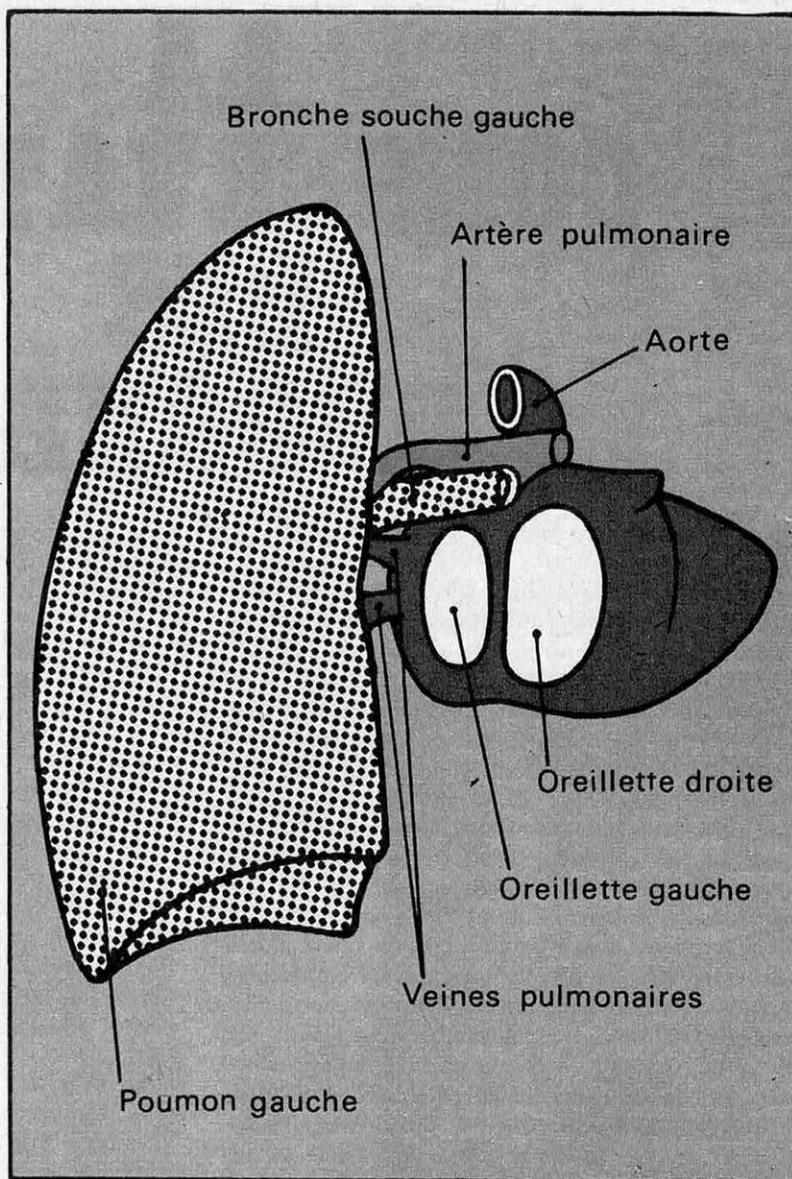
Depuis que le chirurgien soviétique Demikhov parvint à faire survivre cinq jours des chiens qui avaient subi la greffe de la totalité du bloc constitué par le cœur et les deux

poumons, ceci en 1948, les choses ont relativement peu évolué, puisque les meilleures survies, entre les meilleures mains, n'excèdent guère une dizaine de jours.

La difficulté majeure semble tenir au fait que l'ensemble du bloc transplanté est totalement privé d'innervation. Ceci n'aurait que peu d'inconvénients en ce qui concerne le cœur, puisque celui-ci fonctionne de façon autonome, mais l'absence de toute connexion nerveuse entre les poumons et les centres supérieurs entraîne comme conséquence principale une inadaptation de la respiration aux différentes conditions.

Cet inconvénient n'existe pas dans les transplantations d'un poumon isolé, telles que nous les avons exposées ci-dessus, puisque le poumon opposé, aussi malade ou anormal qu'il soit, reste toujours pourvu de ramifica-

*Représentation schématique
d'une greffe du bloc
cœur-poumon gauche.
Les organes sont vus ici
par leur face postérieure.*



DESSIN D'APRÈS MÉDECINE MONDIALE

tions nerveuses ; il apparaît toutefois lorsque, dans le même temps que la transplantation ou dans un délai de moins de trois mois après celle-ci (temps de la régénération des nerfs dans le poumon greffé), on essaie d'enlever le poumon du côté opposé à la greffe. C'est en grande partie pour cette raison que les greffes du bloc cardio-pulmonaire sont encore à un stade très rudimentaire, même dans le domaine expérimental. Et pourtant, il est incontestable que leurs applications pourraient être nombreuses pour ne citer que le cas des malades atteints de grande insuffisance respiratoire, dont le cœur a effectué de ce fait, pendant de nombreuses années, un travail supplémentaire dans de mauvaises conditions, aboutissant à la dégradation progressive.

Face à ce tableau pessimiste, il semble tou-

tefois qu'on puisse espérer trouver une solution à ces problèmes en tentant de réaliser des greffes de l'ensemble constitué par le cœur et un seul poumon. Ce montage, qui a l'avantage de laisser en place un des deux poumons du receveur, ne semble pas entraîner de perturbation du rythme respiratoire et paraîtrait pouvoir résoudre les problèmes physiologiques posés par les insuffisances cardiorespiratoires associées.

Les travaux expérimentaux dans ce domaine sont encore à leur stade initial et plusieurs équipes, dont la nôtre, s'y attaquent actuellement ; il serait donc prématuré d'envisager l'avenir de ces transplantations.

Pr. J. MATHEY et Dr J. Y. NEVEUX

LA CONSERVATION DES ORGANES

Les progrès en matière de transplantation sont strictement liés à l'amélioration des techniques chirurgicales, à la mise au point de thérapeutiques immunodépresseuses efficaces, et aussi à la conservation prolongée des organes à transplanter.

A mesure que les deux premiers problèmes approchent de leur solution, le troisième prend plus d'importance. Seule la possibilité de conservation, en effet, permet d'espérer un jour la « banque d'organes » qui transformera la transplantation, intervention jusqu'ici quasi-expérimentale, réservée à un nombre de cas infimes, en une intervention d'indications beaucoup plus larges dont pourront bénéficier de nombreux malades. Il faut bien dire, toutefois, que ce stade est encore lointain. Le problème immédiat est de substituer à deux interventions simultanées sur le donneur et le receveur, qui font d'une transplantation une prouesse technique, deux interventions séparées d'au moins quelques heures pendant lesquelles il sera possible de tester le greffon, sa viabilité, et de préparer le receveur.

L'importance de ce problème est telle que de nombreuses équipes s'y consacrent en France et à l'étranger, associant des ingénieurs et des techniciens, pour la mise au point d'appareillages souvent complexes, à des chirurgiens et des biologistes, pour le prélèvement, la surveillance et la repose des greffons.

Aux Etats-Unis, des travaux remarquables ont été réalisés par l'équipe de l'université de Denver (Starzl et collaborateurs) et un début d'application à l'homme a déjà été entrepris.

En France, le Centre d'Etudes Cryogéniques de l'Air Liquide vient de mettre au point un dispositif expérimental extrêmement précis permettant de tester les méthodes les plus récentes de conservation d'organes. Ce

« caisson hyperbare » permet d'espérer des stockages d'organes de plusieurs heures, voire de plusieurs jours.

PRINCIPES GÉNÉRAUX DE LA CONSERVATION

Les principes généraux qui guident la recherche en matière de conservation d'organes peuvent être déduits de l'expérience fort simple qui consiste à prélever en vue de sa transplantation sur l'animal un organe quelconque (foie, par exemple).

Au cours de cette intervention, il faut inévitablement sectionner les vaisseaux qui apportent au foie le sang oxygéné et les principes nutritifs (artère hépatique et veine porte) et ceux qui permettent leur évacuation après utilisation (veine cave sus-hépatique). Si le foie ainsi prélevé est abandonné à la température ambiante, des lésions irréversibles apparaissent en moins de 15 minutes et rendent l'organe impropre à toute transplantation.

Que s'est-il passé ? Très schématiquement, le phénomène essentiel est l'anoxie, liée à la suppression de l'apport d'oxygène aux cellules. Or l'oxygène est indispensable à tout métabolisme et à toute vie cellulaire, qu'il s'agisse de croissance, de division, de synthèse ou de catabolisme. Par ailleurs, l'interruption du courant sanguin empêche l'évacuation des déchets métaboliques toxiques. L'ensemble de ces facteurs crée des lésions cellulaires irréversibles.

Dès lors, si l'on veut empêcher l'apparition de ces phénomènes, deux possibilités existent :

- soit mettre l'organe dans une situation telle que ses besoins métaboliques soient nettement diminués (hypothermie, congélation) ;
- soit restaurer artificiellement une vie

*« Des segments de
carotide de chien furent
placés en cold storage dans la
solution de Ringer renfermant un grand nombre
de substances organiques et inorganiques.
Au bout de 1 à 2 jours
les segments artériels
étaient transplantés
sur un chien
et après quelques semaines
on examinait les résultats de la
transplantation. »*

*Conférence du Docteur CARREL
(Presse Médicale du 20 sept. 1913)*

physiologique comportant apport d'oxygène et de liquides nutritifs et évacuation des déchets (perfusion, hyperbarie).

LA CONGÉLATION

Issue de cette science neuve qu'est la cryobiologie, la congélation a des effets certains connus depuis longtemps.

Depuis trois cents ans déjà, on sait que de petits invertébrés, les anguillules du vinaigre, congelés dans un mélange de glace et de sel, peuvent être conservés et reprendre ultérieurement une vie normale. Depuis quelque temps également, on a prouvé que les cellules spermatiques peuvent être conservées pendant de nombreuses années à -80°C , dans une solution de glycérine à 10 %.

Mais en matière de conservation d'organes, on se heurte à de nombreuses difficultés tenant moins à la congélation elle-même qu'à la phase de refroidissement qui la précède. Trop rapide, elle provoque des lésions intracellulaires pendant ce que l'on a appelé le « choc thermique » (vitesse de refroidissement 1°C par minute). Trop lente ($0,1^{\circ}\text{C}$ par minute), elle provoque la formation de cristaux extracellulaires et laisse persister en dehors des cellules un milieu devenu concentré, acide, et qui finit par attaquer la membrane cellulaire et la détruire.

On conçoit donc les difficultés d'application de cette méthode. L'apparition de substances dites « cryoprotectrices » (glycérol, DMSO) devrait peut-être permettre d'atténuer ces lésions, mais les travaux jusqu'à présent réalisés n'ont pas donné de résultats probants.

L'HYPOTHERMIE MODÉRÉE

Contrairement à la congélation, l'hypothermie modérée se borne à abaisser la température de l'organe à un niveau supérieur ou égal à 0°C . Elle ne vise pas l'interruption

de toute vie cellulaire pendant la conservation, mais seulement un abaissement important du métabolisme et des besoins en oxygène.

C'est ainsi qu'à une température de 15°C , cette consommation est réduite à 12 % de la normale. Les cellules ayant alors des besoins minimes, on peut espérer qu'elles se conserveront plus longtemps.

De fait, des stockages d'organes à des températures de 0° à 10°C ont permis des survies appréciables, allant jusqu'à 24 et même 72 heures, surtout si l'on associe à l'hypothermie une perfusion de l'organe lui apportant l'oxygène (qui, même en quantité réduite, demeure nécessaire) et évacuant les produits du métabolisme qui continuent à se former.

L'OXYGÈNE EN HYPERPRESSION

L'« hyperbarie » à plusieurs atmosphères est une méthode toute récente dans la conservation des organes. L'un des résultats les plus spectaculaires fut obtenu en 1956 par le chirurgien hollandais Boerema qui montra la possibilité de maintenir en survie pendant plusieurs heures un porc dont le sang avait été remplacé par du plasma en plaçant l'animal dans un caisson sous une pression d'oxygène de quelques atmosphères.

Le principe de la méthode est relativement simple. Dans l'air que nous respirons, à la pression normale de 760 mm de mercure (une atmosphère), l'oxygène a une pression partielle de 150 mm de mercure. Si cet air, qui contient seulement 21 % d'oxygène, est remplacé par de l'oxygène pur et si l'on pressurise à 2, 3 ou 4 atmosphères au lieu d'une, la quantité d'oxygène qui se dissout dans les liquides, et par conséquent celle qui arrive au niveau des cellules, augmente considérablement.

Toutefois, cette méthode pose également des problèmes : sous certaines concentrations, l'oxygène hyperbare entraîne des lésions cellulaires (action sur certains enzymes ; synthèse d'ATP ou adénosine-triphosphate, forme d'utilisation de l'énergie à l'intérieur de la cellule) et entrave l'élimination des déchets métaboliques. C'est ainsi également que se pose le problème de la diffusion de l'oxygène, même en hyperpression, au sein d'un organe compact et volumineux comme le foie.

C'est pourquoi le nouveau caisson mis au point par le Centre d'Etudes Cryogéniques comportera l'utilisation simultanée de perfusion et d'un mélange oxygène-gaz neutre qui devrait permettre une meilleure diffusion du gaz et l'absence de lésions cellulaires.

Par ailleurs, enfin, certains auteurs (de Roisart) préconisent une conservation sous « hyperpression hydrostatique » (pression à 2 200 bars et très basses températures : — 20 ou — 196 °C). Cette méthode devrait permettre, selon la température, des conservations de quelques jours à quelques mois, mais il ne s'agit encore que d'un projet.

En fait, actuellement, la plupart des auteurs s'orientent vers l'utilisation simultanée de trois techniques :

- hypothermie modérée, ralentissant la vie cellulaire, diminuant les besoins en oxygène ;
- perfusion d'apport et contrôle des liquides d'évacuation ;
- hyperbarie, enfin, permettant un apport d'oxygène amplifié couvrant largement les

besoins, cette dernière technique étant peut-être la moins indispensable.

PRÉLÈVEMENT, SURVEILLANCE, REPOSE D'UN ORGANE

La séquence idéale d'une transplantation d'organe, problèmes immunologiques et infectieux mis à part, comporte trois étapes : le prélèvement et la mise en conservation de l'organe, la surveillance en cours de conservation, la mise en place chez le sujet receveur. Seule cette dernière phase, lorsqu'elle est couronnée de succès, permet d'affirmer que les deux premières se sont correctement déroulées.

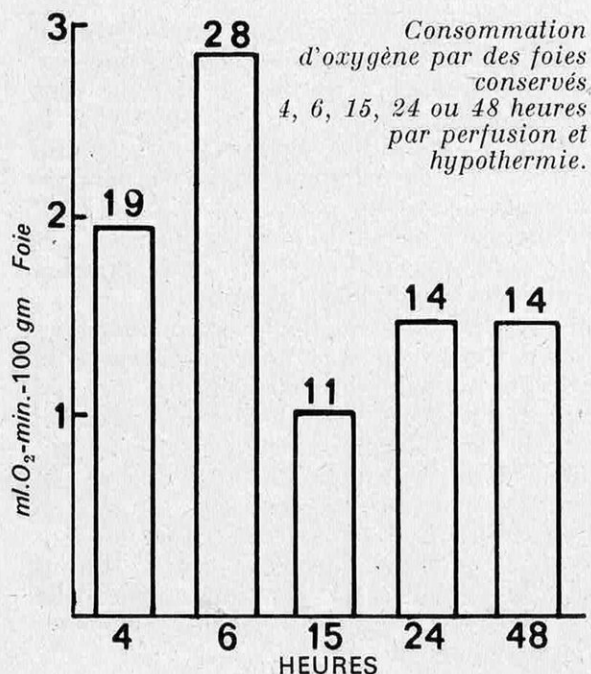
Le prélèvement : quinze minutes d'ischémie (arrêt d'apport de sang oxygéné), nous l'avons vu, suffisent pour rendre inutilisable un foie d'animal dans les conditions habituelles (température à 37 °C). Il importe donc, soit de mettre le foie en place en moins de 15 minutes, ce qui est très difficile, soit de modifier les conditions ambiantes afin d'augmenter le temps de latence.

Les premières transplantations expérimentales se sont heurtées à ce problème : il faut en effet en moyenne 30 à 40 minutes pour transporter un foie du donneur au receveur. C'est au cours de celles-ci qu'ont été posés les premiers jalons de la conservation d'organes, à savoir le refroidissement de l'organe en hypothermie modérée lui permettant de rester viable pendant les 40 minutes nécessaires.

Actuellement le problème se complique, car si l'on songe à l'existence future de banques d'organes, il sera nécessaire d'abord de prélever l'organe dans des conditions optimales puis de le transporter vers un centre de transplantation et de le stocker en caisson. C'est dire l'intérêt des travaux qui débutent actuellement pour la réalisation de petites unités de transport après refroidissement de l'organe, soit par perfusion isolée, soit par circulation extra-corporelle du donneur au moment du prélèvement.

La surveillance : Pendant la durée de la conservation, la surveillance doit être à même d'affirmer que l'organe reste intact et donc apte à la transplantation ultérieure.

Les critères que l'on a proposés sont nombreux et varient selon l'organe considéré. Dans le cas du foie, cliniquement, le problème est de vérifier l'aspect, la couleur, le volume et le poids de l'organe au début, pendant et après la conservation, de vérifier également qu'il ne se produit pas de coagulation d'un lobe entravant la perfusion de l'organe. La nature de la chambre de conservation joue un rôle important : simplement posé



sur une surface plane, le foie se détériore aux points de pression : suspendu verticalement dans un sac de matière plastique, il se tord et se coude. D'où l'intérêt des chambres de conservation où le foie est immergé et flotte dans un liquide nutritif.

Au point de vue biologique, les tests sont nombreux, de réalisation souvent longue et complexe. La consommation d'oxygène de l'organe réchauffé en fin de conservation, exprimée en millilitres d'oxygène par 100 grammes de poids, est un bon test mais ne permet plus la transplantation de l'organe. La *clearance* (coefficient d'épuration) à la brome-sulfone-phthaléine est un test fidèle. Ce colorant est en effet normalement fixé par les cellules hépatiques lorsqu'elles sont indemnes et éliminé dans la bile (en 45 minutes, près de 95 % du colorant injecté sont ainsi fixés). Expérimentalement ce test nécessite donc de pouvoir injecter dans le circuit de perfusion en amont de l'organe et de prélever en aval, mais il peut facilement être répété. La *clearance* à l'ammoniaque suit le même principe. Elle consiste à étudier, après une dose de charge de citrate d'ammonium, le pouvoir qu'a le foie d'éliminer ce produit (fonction de détoxication essentielle chez l'organisme vivant). On a même proposé de remplacer ces substances par des radioisotopes : à des dosages de technique complexe se substitue alors un simple comptage de la radioactivité dans l'échantillon correspondant.

Bien d'autres éléments sont importants : volume et nature de la bile produite, synthèse de substances énergétiques (ATP),

d'acides nucléiques, de glycolle, de protéines, artériographie, étude de la fixation globale de substances radioactives (cartographie), production d'acide lactique (Chapuis, Lenriot). Tous ces examens, qui doivent être répétés, font de l'expérimentation en matière de conservation d'organes une œuvre de longue haleine.

Sur le plan de l'étude microscopique, enfin, l'absence de lésions au niveau cellulaire a une valeur considérable mais nécessite, pour être faite dans des conditions valables, que l'on sacrifie l'organe.

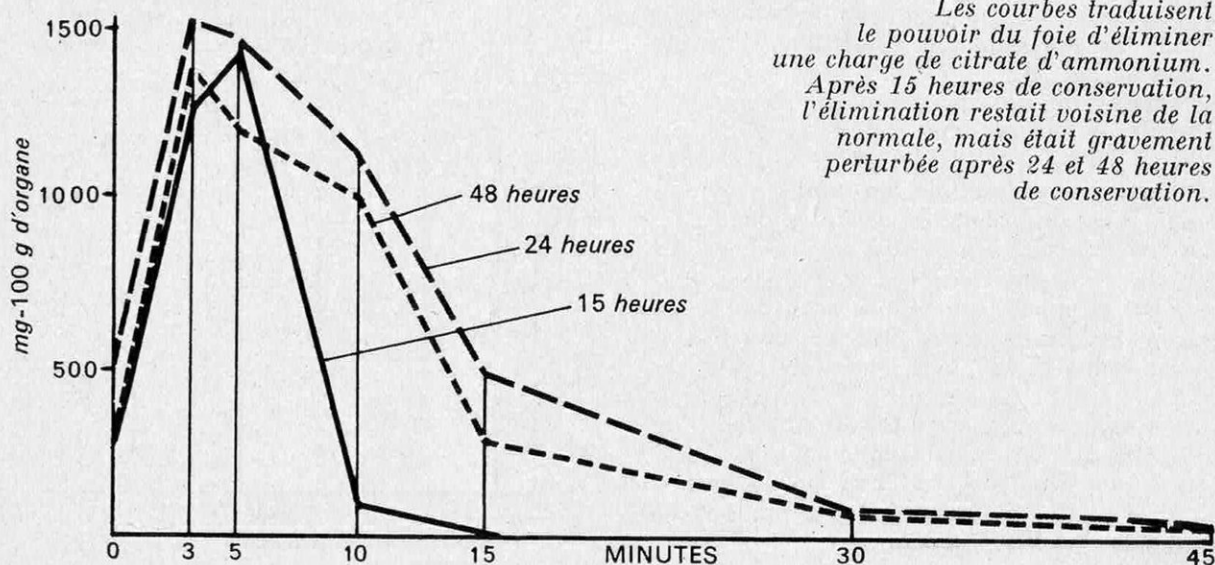
La repose : elle constitue le seul test de certitude. Si l'on songe que, contrairement au rein, le foie est un organe unique, que, contrairement au cœur dont les battements sont un test suffisant, le foie nécessite une surveillance prolongée avant qu'on puisse affirmer qu'il fonctionne bien, on conçoit que les problèmes posés par sa conservation soient particulièrement ardues.

LES RÉSULTATS OBTENUS AVEC LE FOIE

Les divers procédés que nous avons passés en revue ont été appliqués successivement ou simultanément, et il est intéressant d'étudier les résultats obtenus avec un organe aussi différencié que le foie.

L'hypothermie modérée sans perfusion a donné des résultats semblables à ceux qu'avaient déjà obtenus des équipes travaillant sur le rein. Les auteurs allemands (Schleifer, Giessen) ont conservé sans les léser des foies à 0 °C pendant plus de 12

Un exemple de tests de « *clearance* » à l'ammoniaque après conservation de foies par réfrigération



heures. Des auteurs américains (Mieny, Eise-
seman) conservent avec succès des foies de
porc à 6 °C pendant 15 heures : une per-
fusion d'une demi-heure permet de laver le foie
et d'abaisser sa température à 10-15°C, avant
stockage à 6 °C dans un sac en matière plas-
tique. La figure ci-dessous représente la con-
sommation d'oxygène du foie réchauffé après
15, 24 et 48 heures de conservation. On voit
que, même après 48 heures, cette consom-
mation reste importante et quasi-normale ; tou-
tefois, d'autres tests pratiqués simultanément
(clearance à l'ammoniaque, sécrétion biliaire)
décelent des altérations notables après 24 et
48 heures de conservation. L'auteur conclut
à la fiabilité de cette méthode pour la conser-
vation de greffons hépatiques pendant 15
heures.

La congélation, par contre, n'a pas donné
encore de résultats positifs. Malgré l'emploi
de substances cryoprotectrices, la réfrigé-
ration à -22 °C entraîne des lésions irréver-
sibles (Schleifer, Giessen).

L'hypothermie avec perfusion a été étudiée
de trois façons : épuration extra-hépatique,
expérimentation animale, maintien de foie
humain en survie.

L'épuration extra-hépatique réalisée par des
auteurs américains (Eiseman, Mac Dermott)
et français (Leger, Chapuis, Lenriot et coll.)
se propose un but différent de celui de la
conservation d'organes. Sur le schéma repré-
senté page 137, l'animal est supposé être en
insuffisance hépatique et le problème est de
savoir si le foie branché dans le circuit est
capable d'épurer le malade en jouant le rôle
d'un véritable foie artificiel. Ce foie est per-
fusé parallèlement par l'animal, dans des
conditions pratiquement physiologiques, à
une température 33-34 °C, et il est intéres-
sant d'étudier s'il peut ainsi se conserver ou
pas : les auteurs de ce travail estiment que
le foie peut se maintenir ainsi biologique-
ment et histologiquement indemne, pendant
3 à 8 heures.

Le circuit mis au point en expérimentation
animale par les équipes de Lyon et Louvain
(Mikaeloff, Kestens) a le mérite d'être plus
facilement reproductible, en clinique notam-
ment. Il est représenté en bas de la page 137.
Les foies ont été ainsi conservés avec succès
pendant plusieurs heures (1 h 30 à plus de 5
heures). Parmi les animaux qui ont subi une
transplantation avec ces foies conservés, l'un
a vécu plus de 80 jours, un autre plus de
60 jours.

Un auteur, américain, utilise un circuit de
même type mais plus simple (fig. p. 138).
Les foies refroidis à 10-15 °C survivent jus-
qu'à 25 heures mais ne sont pas reposés sur
l'animal. (Mieny, Eiseman).

Schéma d'une épuration extra-hépatique

*Le foie prélevé est perfusé
parallèlement par un animal
supposé être en état d'insuffisance
hépatique.
Ce foie peut se maintenir ainsi
physiologiquement indemne
pendant 3 à 8 heures.*

Schéma du circuit de perfusion de Kestens pour la conservation du foie

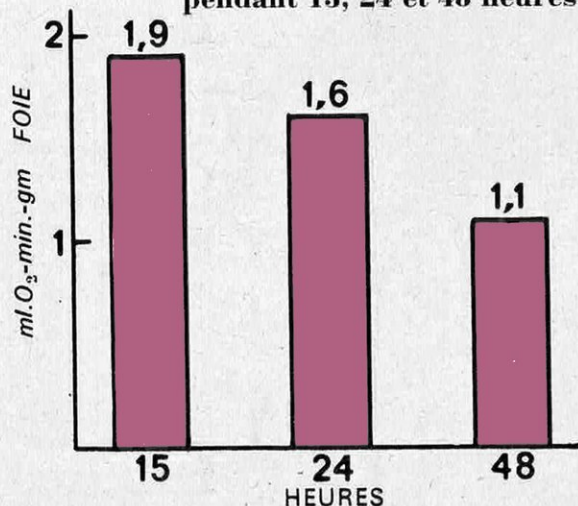
*Cette technique cherche à être
aussi physiologique que possible.
Le foie est alimenté d'une part en
un mélange de sang artériel et
veineux par la veine porte.*

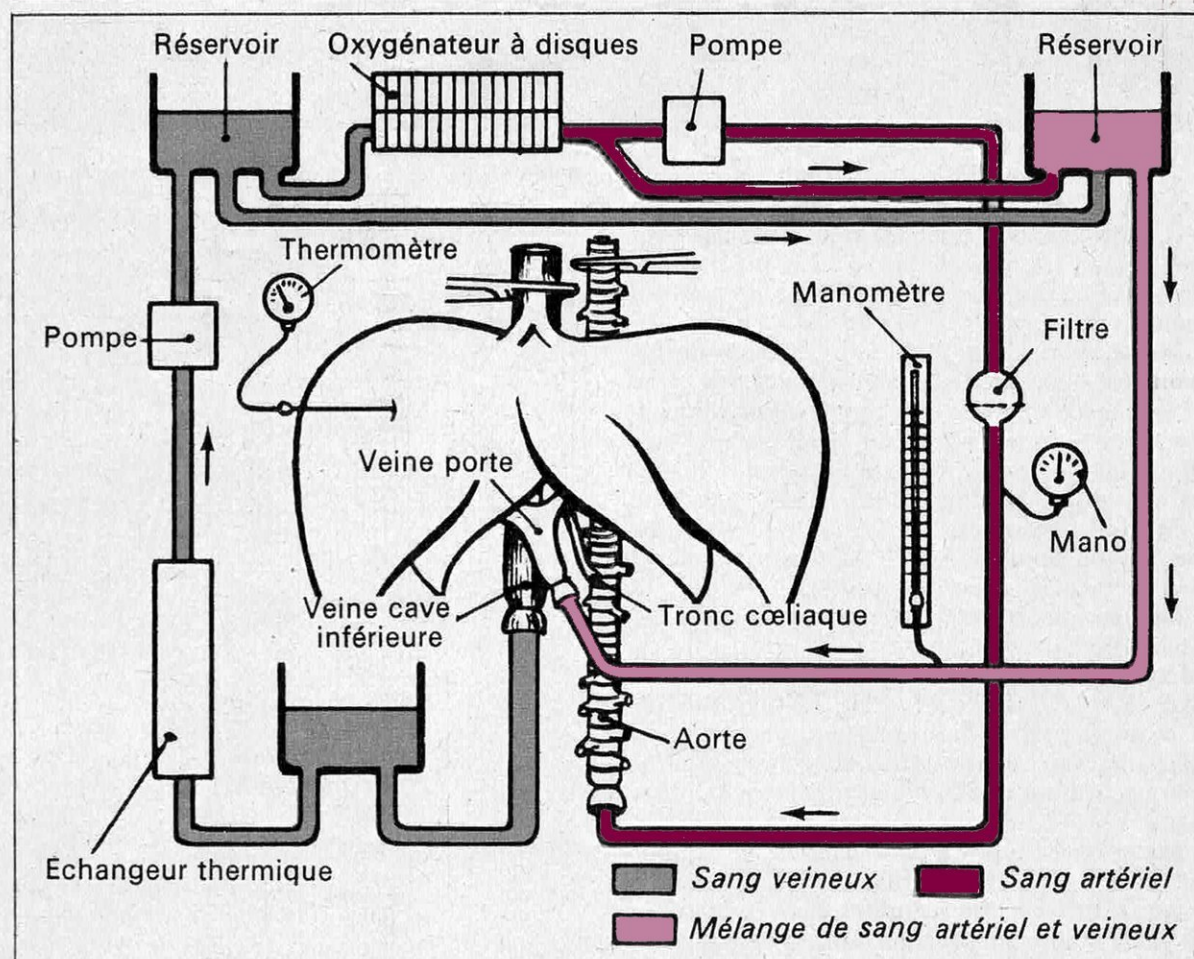
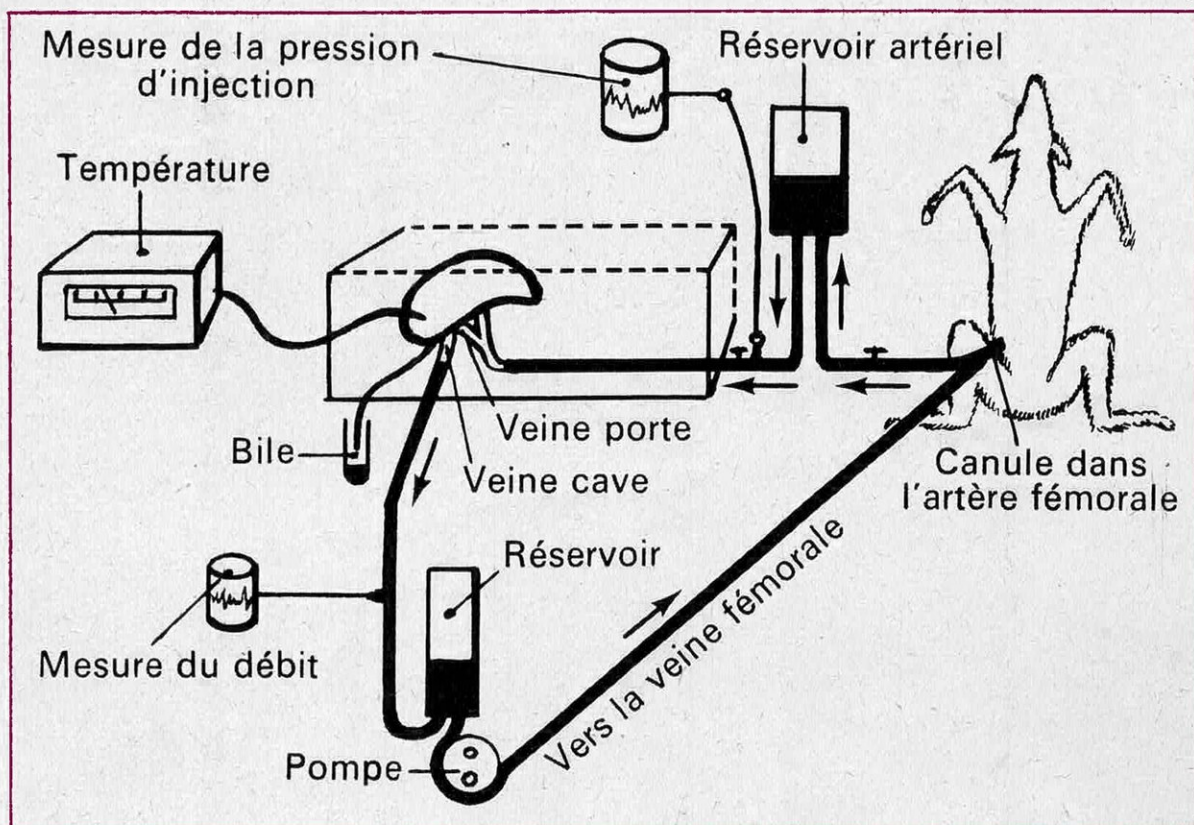
*Il reçoit d'autre part,
par le tronc cœliaque et l'artère hépatique,
du sang artériel perfusé par l'aorte,
libérée sur toute sa portion abdominale
et dont toutes les autres branches
sont liées.*

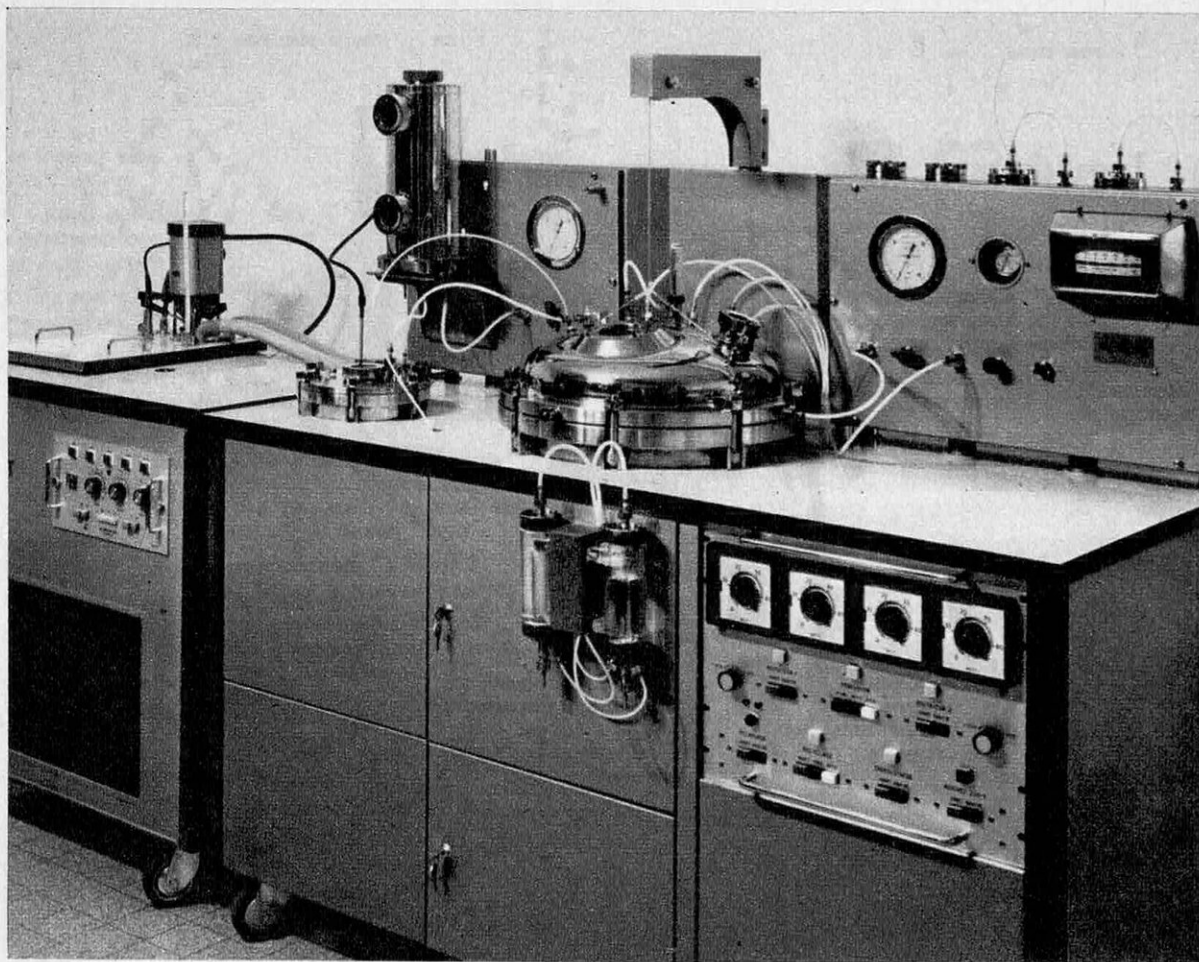
*Le retour veineux se fait par la veine
cave inférieure. Le sang passe dans
un échangeur thermique où il
est refroidi (4 à 10 °C).*

*La pompe joue le rôle d'un
cœur artificiel et propulse le sang
vers l'oxygénateur qui joue le rôle
des poumons.*

**Consommation d'oxygène
de foies réchauffés après
conservation à 6 °C
pendant 15, 24 et 48 heures**







Chez l'homme, enfin, le circuit représenté p. 137 a été utilisé une fois. Chez un sujet en coma dépassé dont un rein avait été prélevé pour transplantation, l'on a pu maintenir le foie en survie artificielle pendant 4 heures (Kestens).

L'association hypothermie-hyperbarie-perfusion est, de l'avis quasi général, la voie d'avenir en matière de conservation d'organes. Son étude, cependant, nécessite un appareillage coûteux, de mise au point délicate, et son expérimentation sera très longue car elle doit comporter de nombreuses séries selon que l'on fait varier la température de la perfusion, la nature des liquides qui la composent, son débit, la pression d'oxygène, la nature du mélange gazeux, la durée de la phase de décompression, etc.

Aux Etats-Unis, l'équipe de l'Université de Denver (Starzl) a déjà entrepris une étude de conservation hépatique de ce genre. Trente-cinq transplantations hépatiques ont été réalisées chez le chien, en cinq groupes différents selon le type de la conservation : faible ou fort débit de perfusion, utilisation de sang dilué ou de liquide sans hématies, hyperpression ou pression atmosphérique en

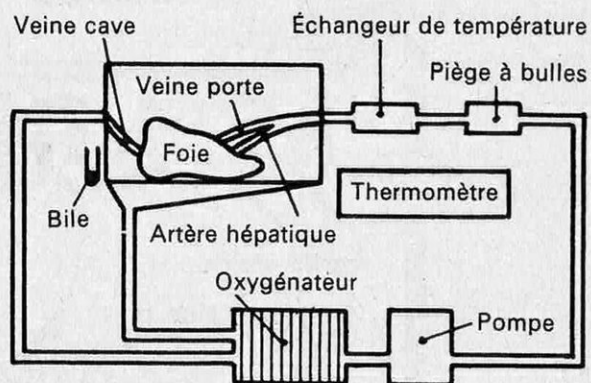


Schéma d'un circuit de perfusion pour la conservation prolongée d'un foie. Le système fonctionne ici en circuit fermé, sans réservoirs, et maintient l'organe à 10-15 °C. Le liquide de perfusion est un mélange de sang additionné d'héparine, de solution de Ringer et de dextran. Il parvient à l'organe par la veine porte et l'artère hépatique et le quitte par la veine cave. La bile s'écoule par un tube de polythène.

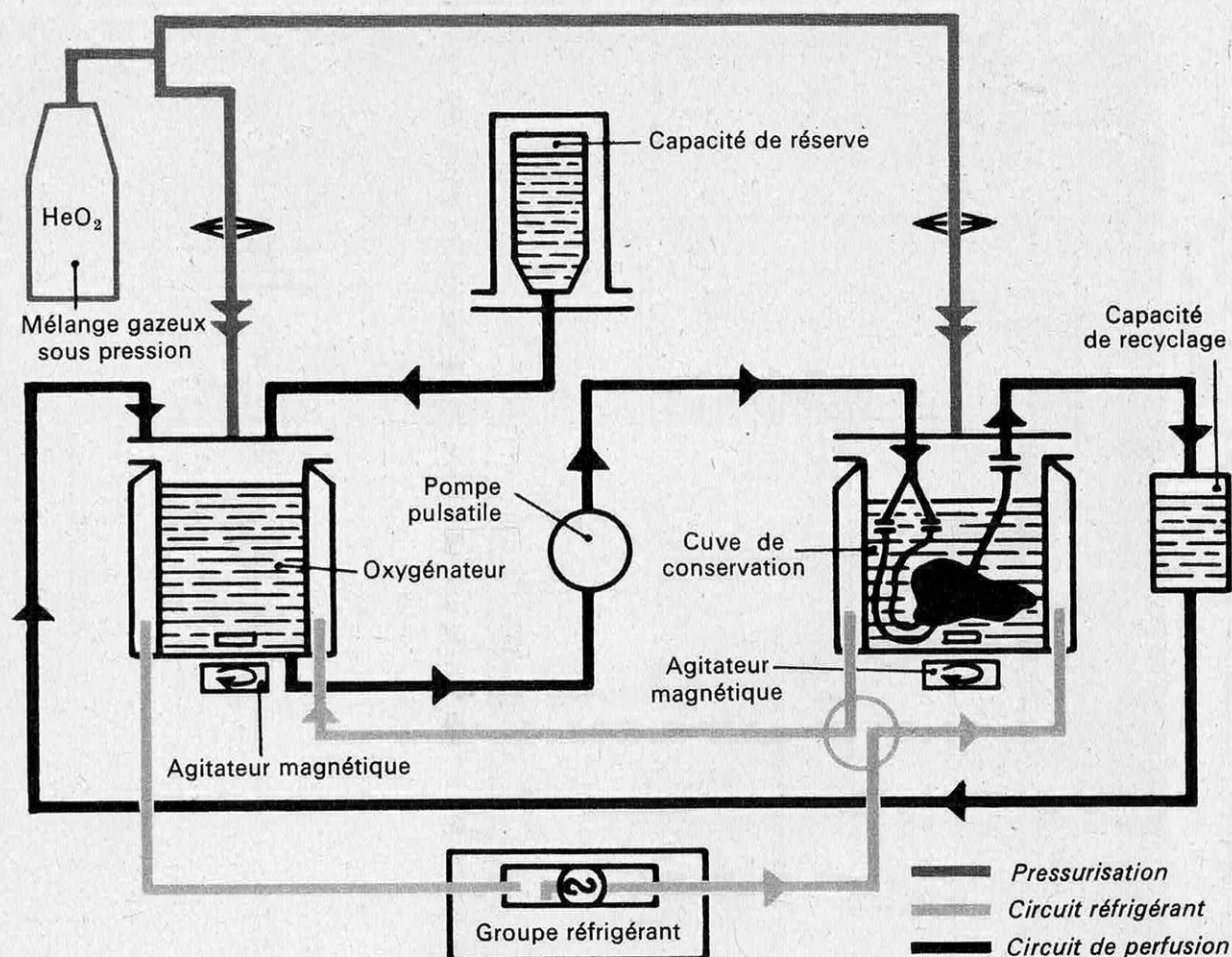
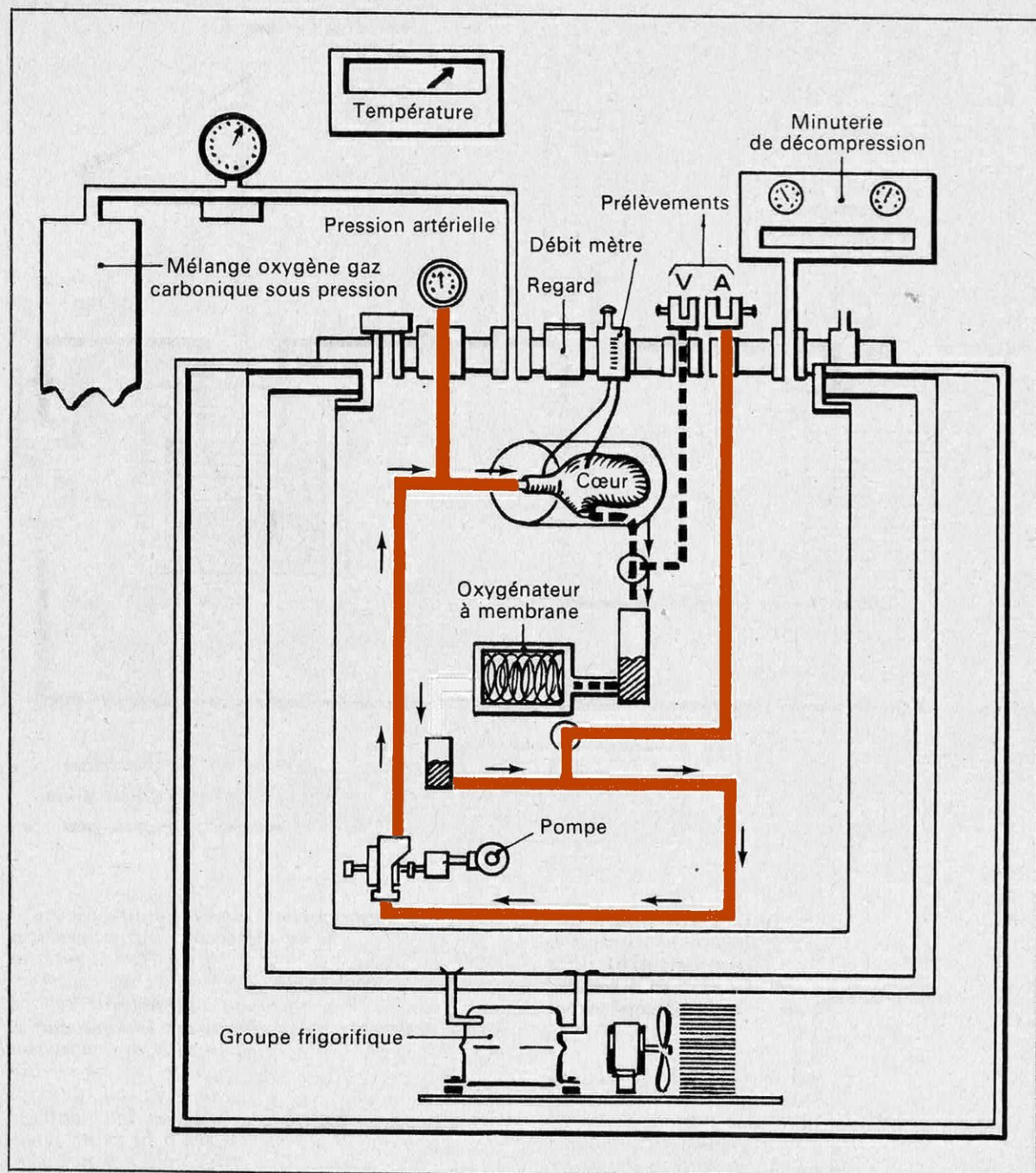


Schéma simplifié du caisson hyperbare mis au point par le Centre d'Études Cryogéniques

La pièce maîtresse de cet ensemble est l'enceinte de conservation à droite, qui contient l'organe immergé et flottant dans un liquide nutritif. Elle est reliée à une source de mélange gazeux (oxygène pur ou mélange d'oxygène et d'un gaz neutre) et peut être pressurisée sous 1 à 10 atmosphères. Un agitateur magnétique permet d'homogénéiser d'une façon continue le contenu de la cuve. L'oxygénateur, à gauche, contient le liquide de perfusion éventuellement renouvelé par une capacité de réserve, et est aussi pressurisable par un

mélange gazeux identique au précédent ou différent, à une pression qui peut être différente de celle de la cuve centrale. Un agitateur magnétique assure là encore l'homogénéité du liquide de perfusion qu'une pompe envoie à l'organe, ici un foie, lequel le reçoit par deux entrées raccordées à la veine porte et à l'artère hépatique. La sortie est raccordée à la veine cave sus-hépatique et conduit le liquide à la capacité de recyclage d'où il regagne l'oxygénateur. Une deuxième sortie non représentée est raccordée au cholédoque pour prélèvement de la bile. L'ensemble réfrigérant permet de refroidir ou de réchauffer les deux enceintes précédentes, à des températures qui peuvent être différentes. En page de gauche, en haut, le caisson hyperbare.

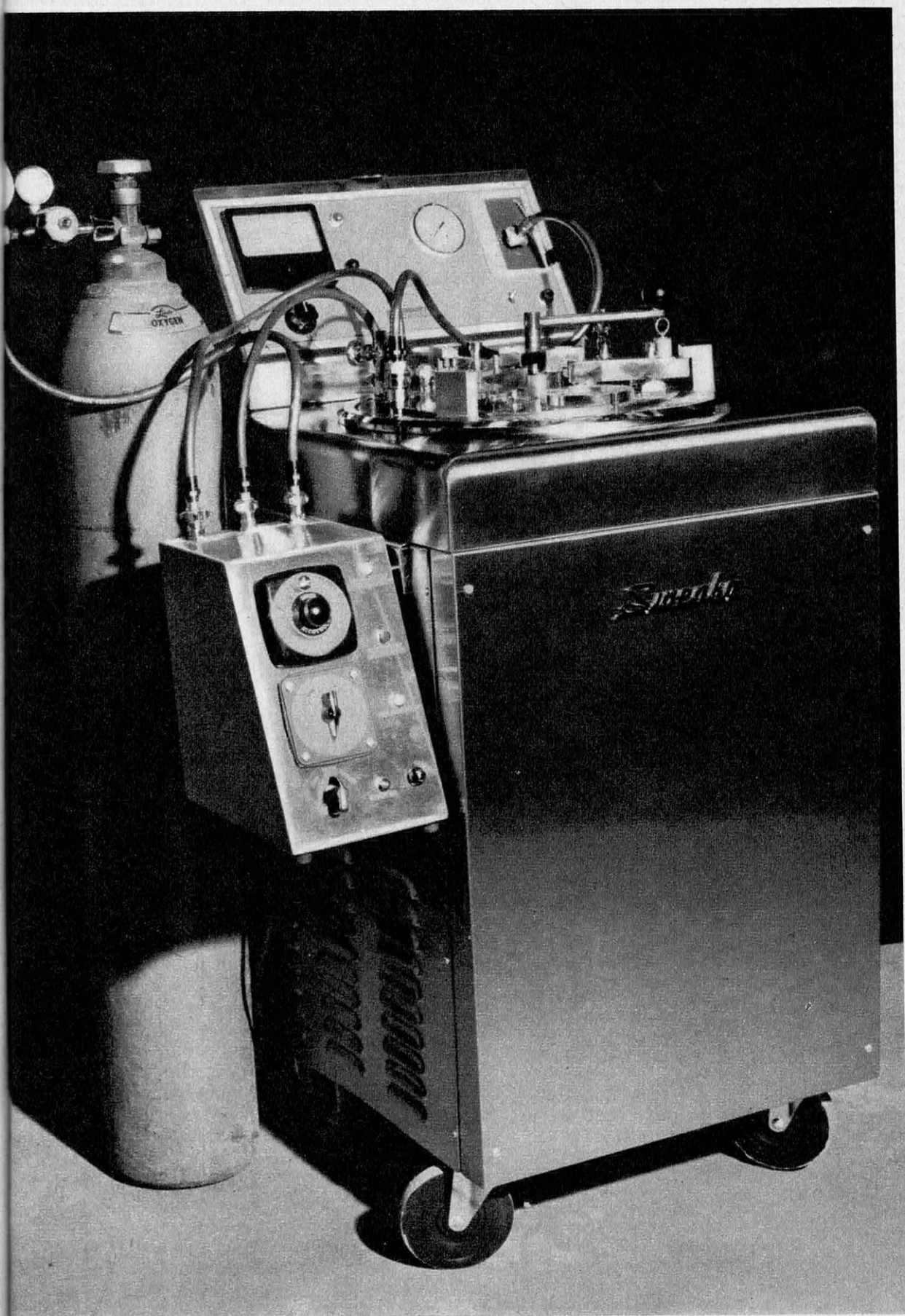


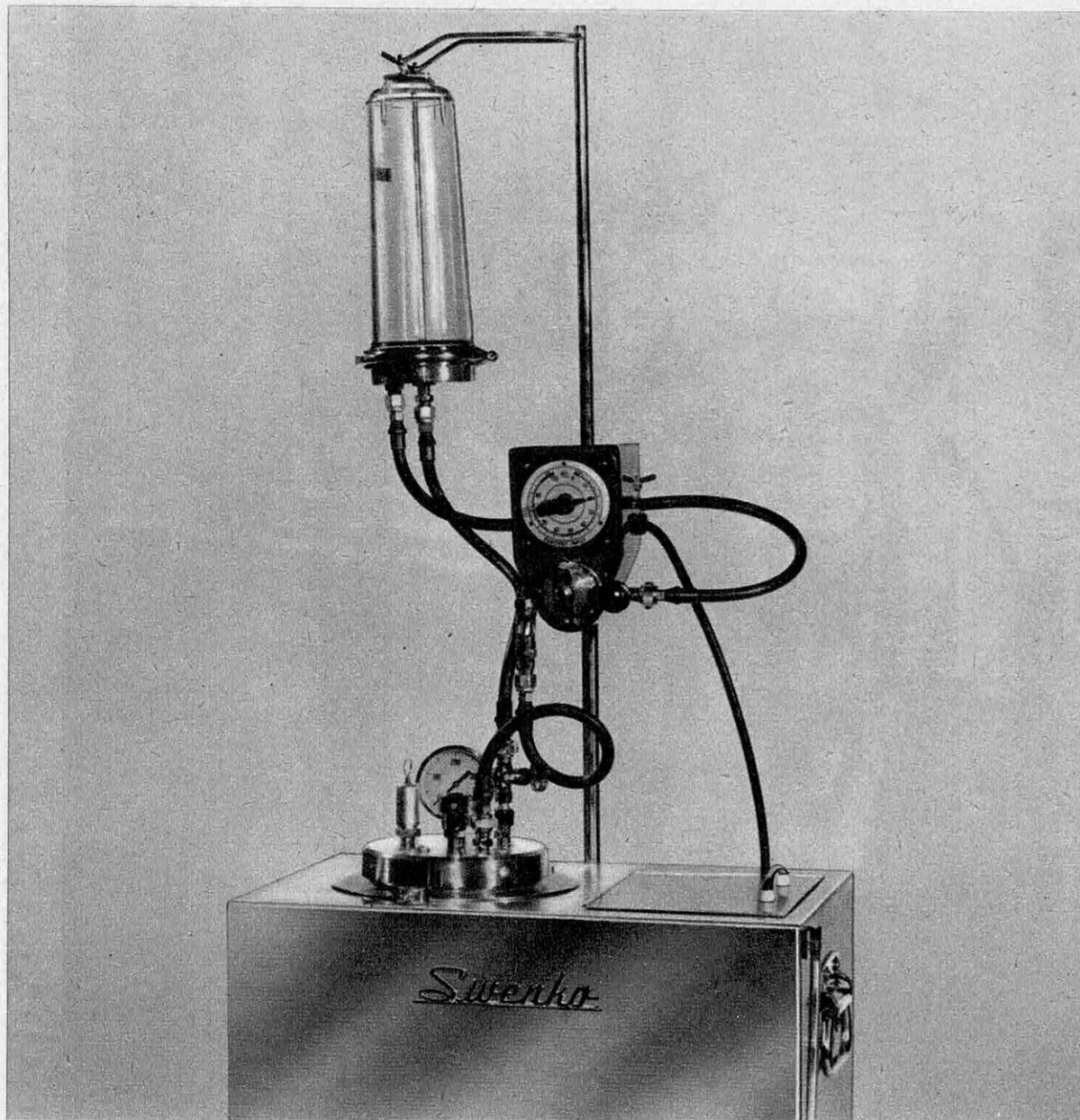
DESSINS R. HAUCOMAT

Une unité mobile pour l'étude de la conservation d'organes tels que le rein, le cœur, le pancréas ou le foie, utilisée au Département de chirurgie de l'Université de Minnesota. L'hypothermie est réalisée par un groupe frigorifique et l'hyperbarie par une bouteille contenant un mélange d'oxygène et de gaz carbonique. Le circuit de perfusion comporte une pompe pulsatile et un oxygénateur à membrane. Des prélèvements pour analyses peuvent être faits sur les liquides artériels et veineux.

oxygène pur, décompression rapide en 20 minutes ou lente en 3-4 heures.

Les meilleurs résultats ont été obtenus avec une série de 10 chiens dont les foies avaient été conservés sous oxygène pur à la pression de 4 atmosphères, à la température de 4 °C, avec un débit de perfusion de 6 millilitres par gramme de tissu et par heure et une décompression lente de 3-4 heures. Ces foies ont été conservés de 8 à 25 heures. Les chiens transplantés et immunologiquement traités ont vécu en moyenne 35,6 jours. L'un d'eux a survécu 97 jours, un autre 4 mois. Toutefois, la méthode employée par les au-





Dans cette cuve transportable par avion ou par ambulance, utilisée expérimentalement par l'Ecole de Médecine de l'Université de Minnesota, des organes tels que rein ou cœur ou des segments d'intestins ont pu être conservés pendant 4 à 8 heures avant implantation. Ils y sont maintenus à 2 °C sous 3 atmosphères d'oxygène, avec ou sans le système de perfusion par gravité adapté ici à la partie supérieure. La contenance du réservoir à niveau visible est d'un litre environ et une minuterie permet, si on le désire, une perfusion intermittente.

teurs américains présente entre autres deux inconvénients : d'une part, elle n'empêche pas régulièrement la formation de bulles gazeuses lors de la décompression, bulles nocives par les lésions qu'elles peuvent causer au niveau de l'organe ; d'autre part, la perfusion a été une perfusion en débit continu dont le risque est de ne pas assurer une perfusion homogène de l'ensemble de l'organe, notamment au niveau des petits vaisseaux et des capillaires.

En France, le Centre d'études cryogéniques vient de mettre au point un « caisson hyperbare » extrêmement perfectionné dont la figure p. 139 donne un schéma simplifié. Il comporte quatre parties essentielles : une cuve de conservation pressurisable, un oxy-

générateur, un groupe réfrigérant et un circuit de perfusion.

Ce caisson comporte deux avantages essentiels. Le premier est de pouvoir réaliser dans l'oxygénateur et la cuve de conservation des températures et des pressions différentes, ce qui devrait permettre d'éviter la formation de bulles gazeuses tant à la compression qu'à la décompression. Le second est d'avoir un circuit de perfusion original comportant une pompe à membrane dont le débit réglable se fait par impulsions.

En pratique, l'organe que l'on vient de prélever et de refroidir est raccordé au circuit de perfusion, lui-même à basse température. Puis il est immergé dans la cuve de conservation et pressurisé à 4 ou 8 atmosphères. Durant toute la période de conservation, il est possible de faire de nombreuses explorations biologiques et de faire varier les paramètres de température, pression, débit, etc. En fin de conservation, l'organe est réchauffé, oxygéné et dépressurisé avant d'être transplanté.

Cet appareil devrait permettre de conserver un foie plusieurs heures, voire plusieurs jours et de déterminer les paramètres optimaux. Il s'agit donc d'un prototype expérimental destiné à fixer les normes les plus favorables à une conservation prolongée.

LES AUTRES ORGANES

D'autres expériences ont été réalisées sur le rein, le cœur, le poumon, l'intestin et de duodéno-pancréas.

Pour le rein, l'association hypothermie-perfusion a jusqu'à présent donné des résultats égaux sinon supérieurs à ceux de l'hypothermie-hyperbarie.

C'est ainsi que trois chercheurs de l'Université de Californie (Belzer, Ashby et Dumphy) ont publié en septembre 1967 les résultats de leurs recherches sur la conservation de reins de chien. Leurs expériences ont porté sur deux lots de six reins. Dans le premier lot, les reins ont été conservés 24 heures, dans le second 72 heures. Après conservation, les reins ont été transplantés sur des receveurs dont l'autre rein était simultanément enlevé. Il n'y a eu qu'un seul décès dans le premier groupe, aucun dans le second.

Ces résultats remarquables ont été obtenus en hypothermie modérée (8 à 12 °C), mais avec un circuit de perfusion extrêmement perfectionné. Peu de temps après, les mêmes auteurs (mars 1968) ont publié leurs premiers résultats chez l'homme avec un circuit de perfusion identique : un rein conservé 17 heures a été transplanté avec succès.

D'autres travaux ont été réalisés en hypothermie-hyperbarie avec également de bons résultats : Lillehei, Manax, en 1964, ont conservé 24 heures des reins de chien sous 3 bars d'oxygène à 2-4 °C. Manax, en 1965, a obtenu des délais de 24, 48 et même 72 heures en portant la pression à 15 bars. Ackermann, enfin, en 1967, combina hyperbarie (4 bars), hypothermie (5-7 °C) et perfusion ; 20 reins ont été prélevés puis retransplantés au même animal après 24 heures de conservation, le rein controlatéral étant enlevé ; il y a eu 100 % de survie.

Parmi les autres tentatives de conservation d'organes, signalons à titre d'exemples :

- les travaux de Idezvki, Feemster, Dietzman et Lillehei qui ont conservé sans dommage pendant 22 heures à 4 °C et sous 3 atmosphères d'oxygène deux greffons duodéno-pancréatiques de chien ; transplanté, l'un tenait en mai 1968 depuis plus de cinq mois ;
- ceux de Momose et Salerno sur la préservation d'intestin en hypothermie et oxygène hyperbarique ;

- ceux de Largiader, Manax, Lyons et Lillehei qui ont conservé 48 heures des poumons à la température de 2 à 4 °C sous une pression d'oxygène de 3 atmosphères, dans une solution gluco-saline ; 52 transplantations ont été pratiquées chez le chien ; tous les receveurs ont survécu.

- ceux de Cachera, Lacombe, Dubost, qui ont dès 1966 réalisé 31 homotransplantations de cœur chez le chien après que le greffon ait été stocké 3 à 5 heures sous hypothermie et hyperbarie ; parmi eux, trois survies prolongées ont atteint 21, 73 et 119 jours.

- plus récemment, J.-P. Binet, en France, a expérimenté la conservation de cœur en hypothermie, hyperbarie et perfusion.

CONCLUSION

Chez l'homme, actuellement, des objectifs limités ont été atteints : Belzer a réalisé 20 greffes de rein avec des organes conservés 10 à 11 heures en moyenne. T.E. Starzl, père de la transplantation hépatique, a réalisé avec succès deux greffes de foie chez l'homme après conservation de 122 et 146 minutes (hypothermie, perfusion, hyperbarie).

Toutefois, bien des inconnues demeurent et de nombreux progrès restent à accomplir : meilleures conditions de prélèvement des organes, petites unités de conservation permettant le transport vers un centre de transplantation, banque d'organes, enfin, où seront stockés les viscères en attendant d'être transplantés.

Pr. Agrégé H. GARNIER
et Dr J. P. GORIN

■ **Les quatre-vingt-quinze moteurs de Saturn-Apollo**

En photos et en dessins, l'anatomie du « monstre » et la description du « grand tour de Lune » de ce printemps.

■ **Les neuf erreurs de Jules Verne**

Prophète génial, oui, mais il a commis dans son anticipation du voyage vers la Lune neuf erreurs graves de mécanique et d'astronomie, que dissèque Charles-Noël Martin.

■ **Trois Russes ont vécu un an dans une « boîte »**

Avec quinze litres d'eau chacun, seulement. Comment ? Et pourquoi ?

■ **L'atome rouge**

Quand ils se sont attaqués à la fabrication de leur première bombe A, les Russes n'avaient même pas assez de papier blanc ! Et pourtant ils ont découvert, bien avant les Français, des techniques encore classées « secrètes » !

■ **La productivité de la Nature ?**

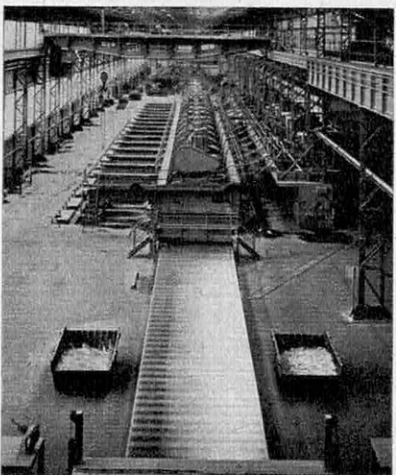
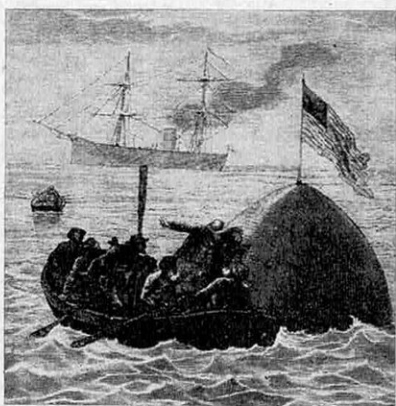
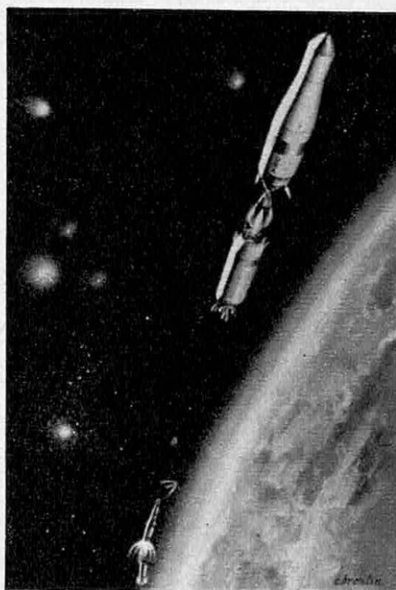
De la bactérie aux hommes, combien produit un hectare de nature ?

■ **Les révoltés de l'ADN**

Enfin dépisté, l'agent secret qui rend les cellules « folles ».

■ **La bataille du verre**

Ce qu'est vraiment l'immense empire industriel pour la conquête duquel s'affrontaient en bourse BSN et Saint-Gobain.



En vente partout, 3,50 F

SURVIE ARTIFICIELLE ET MORT DU DONNEUR

Il n'y a pas superposition entre l'instant de la mort et l'instant de l'arrêt cardiaque. Cette notion est déjà ancienne : elle était même appliquée, par exemple, dès 1959, à Lyon, par les professeurs Wertheimer et Jouvét, pour interrompre le fonctionnement d'un respirateur mécanique chez des sujets en état de « mort cérébrale ». Elle a été rappelée en 1962 par P. Mollaret ⁽¹⁾ et elle est devenue très actuelle à cause des tentatives spectaculaires récentes de greffes d'organes (de cœur en particulier) qui posent le problème du prélèvement d'organes « frais » sur des organismes « vraiment morts ».

Qu'« arrêt cardiaque » et « mort » ne soient plus synonymes, les médecins, les anesthésistes-réanimateurs entre autres, en étaient bien persuadés, longtemps avant le IV^e Colloque de l'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (Paris, 18 décembre 1968) sur l'arrêt cardiaque et respiratoire, pour avoir tous eu l'occasion de procéder à une resuscitation cardiaque suivie de survie définitive.

Si l'arrêt du cœur n'est plus un signe suffisant de mort, et encore moins l'arrêt de la respiration (le miroir que ne ternit plus le souffle de l'agonisant n'existe qu'au magasin des accessoires du Grand Guignol, et des respirateurs mécaniques efficaces fonctionnent en France actuellement, par milliers, depuis 1955), en revanche tous les spécialistes compétents sont d'accord depuis longtemps également : *la mort du cerveau si-*

gnifie sûrement que l'individu est « irrécupérable », même partiellement, et que la mort de l'organisme est inévitable. Cela tient au fait bien connu que le tissu cérébral « ne repousse pas » et que le neurone mort n'est pas remplacé.

Si une petite partie seulement des cellules nerveuses est ainsi éliminée, l'organisme peut « se débrouiller » avec ce qui reste fonctionnel ; des suppléances peuvent même s'établir pour assurer une survie sans trop de séquelles. Mais si la totalité de l'encéphale est lésée, on peut affirmer que la *personne* a définitivement cessé d'exister. Son organisme, lui, dont les fonctions ne sont plus régulées par le cerveau, va *continuer de mourir par étapes*, organe par organe, tissu par tissu. C'est ce que les médecins appellent le « coma dépassé ». Même si la durée de ces étapes est allongée par des procédés entretenant la respiration et la circulation, la dégradation est inéluctable à plus ou moins brève échéance : par exemple (mais le tableau, bien qu'aboutissant toujours au même résultat, peut être différent suivant la nature de la maladie, l'état préalable du corps, les moyens de survie utilisés), on verra successivement les glandes endocrines, comme la médullosurrénale, suspendre leur activité, la paroi intestinale s'altérer et laisser passer des germes pathogènes dans la circulation, le parenchyme hépatique faillir à ses fonctions métaboliques essentielles (la thermogénèse notamment), le rein cesser de réabsorber puis de filtrer, les capillaires des alvéoles pulmonaires être court-circuités les uns après les autres, les éléments du sang fuir des vaisseaux atones,

(1) « Les ultimes possibilités de la réanimation ou les frontières entre vie et mort », Presse Médicale, 25 août 1962.

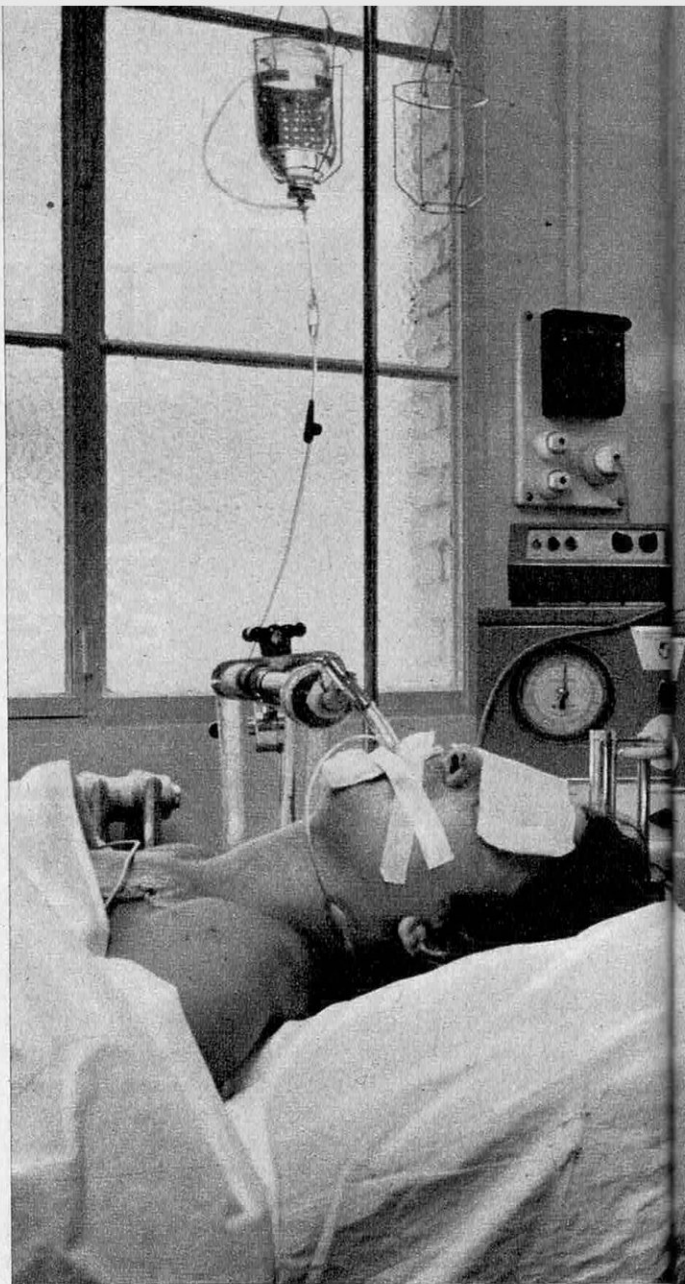
la cornée devenir opaque, et pour finir le cœur s'affaiblit.

Le réanimateur peut, pendant un temps parfois assez long, freiner cette évolution avec une respiration mécanique, à basse température, en oxygène sous pression, en apportant une nutrition artificielle, en remplaçant les hormones qui ne sont plus sécrétées, en faisant se contracter les artères, en ouvrant les capillaires, en luttant contre l'infection, au maximum en suppléant le cœur par une pompe. Il gagnera des heures, voire des jours, mais le résultat final sera le même. Les réanimateurs persistent pourtant à utiliser ces techniques et même à les perfectionner : d'abord parce que ce sont les mêmes qu'on utilise quand le cerveau n'est pas tout à fait mort et qu'il existe un espoir de récupération (il y a donc intérêt à s'y entraîner avec les « comas dépassés ») ; ensuite parce que de ces procédés et de la façon dont ils sont appliqués va dépendre la qualité des organes prélevés en vue d'une greffe.

Pour procéder à ces prélèvements sans problèmes (au moins sans problèmes médicaux), il suffit donc d'affirmer le décès de l'individu, c'est-à-dire la mort cérébrale. Or, contrairement à ce qu'on pourrait croire et même à ce qui s'est écrit à tort et à travers, le diagnostic de mort cérébrale est relativement facile. L'unanimité s'est faite sur ses modalités depuis longtemps, entre tous les spécialistes.

Le professeur Hamburger, entre autres, en avait posé les principes en 1964⁽¹⁾. En 1965, le Conseil National de l'Ordre des Médecins avait réuni une commission d'étu-

(1) Revue Française d'Etudes Cliniques et Biologiques.



Même en état de « coma dépassé »,
un sujet peut être
maintenu en survie
grâce à un appareillage moderne
de réanimation :
respirateur automatique (au fond)
branché directement dans la trachée ;
ensemble de contrôle en continu (à droite)
de quatre paramètres physiologiques
(fréquence cardiaque,
tracés électrocardio-
et électroencéphalographiques,
température corporelle).





PHOTOS MILTOS TOSKAS

des, dont les conclusions étaient, en résumé, les suivantes: consultation de trois praticiens (dont au moins un hospitalier) et procès-verbal en cinq exemplaires, conviction fondée sur le caractère irrémédiable des altérations du système nerveux central dans son ensemble, analyse méthodique des circonstances de l'accident, abolition totale de tout réflexe, mydriase (dilatation de la pupille) absolue, disparition de tout signal électroencéphalographique, caractère entièrement artificiel de la circulation et de la respiration, tous ces signes concordants étant observés pendant un temps suffisant.

Le Conseil National de l'Ordre avait ensuite délégué le professeur de Gaudart d'Allaines auprès de l'Académie Nationale de Médecine (11 janvier 1966) et celle-ci avait confié l'examen de ce problème médical à une Commission dont les conclusions furent

identiques. L'Académie de Chirurgie (6 décembre 1967) avait également discuté cette question, soulignant l'intérêt des transplantations de reins de cadavres que justifient les résultats statistiques, à condition que le prélèvement soit fait rapidement (6 à 12 heures) après la mort cérébrale.

Auparavant, d'ailleurs, un Colloque (16^e Congrès Français d'Anesthésie-Réanimation, Versailles, 1966) réunissant des médecins, des chirurgiens, des réanimateurs, des neurologues, des légistes et un théologien avait abouti aux mêmes conclusions. Le professeur Baumann y avait souligné le fait que la définition de la mort n'est pas tellement difficile, même avec les procédés nouveaux de survie artificielle. Il avait rappelé à ce propos comment avait procédé la Commission de l'Académie de Médecine (dont il était) pour fournir cette définition: les membres

273879

1

2

3

4

5

6

7

8



*En page de gauche,
exemple d'enregistrement
obtenu sur un malade
en « coma dépassé » :
de haut en bas : tracés « plats »
fournis par six dérivationes de
l'électroencéphalogramme ;
tracé de référence qui
permettrait de déceler
d'éventuels parasites
(bruits de fond du secteur, par exemple) ;
électrocardiogramme
(le cœur conserve une activité électrique bien
que son activité mécanique
ne soit plus valable).
Les petits accidents apparaissant
sur l'encéphalogramme
correspondent à des courants
émis en réalité par le cœur.
Ci-dessus,
à titre de comparaison,
quelques tracés d'électroencéphalogramme
sur un sujet normal.*

avaient été priés d'écrire chacun sur un papier, anonymement, les critères de mort qu'ils proposaient... et l'accord avait été parfaitement unanime.

L'année dernière, nous avons tenté aussi une mise au point sur ce sujet ⁽¹⁾. Les réanimateurs et tous ceux qui s'occupent de soins intensifs n'ont pas grand peine à distinguer un mort d'un vivant.

Enfin, un Comité américain de 12 membres appartenant aux Facultés de Médecine, de Santé publique, de Théologie et des Arts et Sciences, présidé par H. K. Beecher (professeur d'anesthésiologie à Harvard et au Massachusetts General Hospital), vient de publier son rapport sur la définition du coma irréversible ⁽²⁾. Les caractéristiques du « cerveau non fonctionnel de façon permanente » retenues par ce Comité sont exactement celles adoptées en France. Les voici telles qu'elles sont reproduites par Médecine et Hygiène (18 septembre 1968) :

1) absence de réceptivité et de réactivité : même les stimuli les plus douloureux ne suscitent aucune réaction ;

2) ni mouvements, ni respiration spontanée ;

3) aucun réflexe : pupilles fixes et dilatées ; aucune activité posturale (décérébrée ou autre).

Si on peut l'obtenir, note le Comité, l'électroencéphalogramme peut fournir des données confirmatives, mais les conditions d'enregistrement doivent être rigoureuses : électrodes convenablement appliquées, enregistrement concomitant de l'électrocardiogramme (afin de l'identifier s'il apparaît sur l'électroencéphalogramme) et utilisation aussi d'une dérivation non céphalique pour déceler éventuellement des apparences accidentelles ou artificielles. Enfin, les tests cliniques comme les tests électroencéphalographiques doivent être répétés au moins 24 heures après les premiers examens.

Il faut savoir qu'un électroencéphalogramme « nul » ou « plat » peut être observé sans qu'il s'agisse vraiment d'un coma dépassé, dans quelques cas exceptionnels d'intoxication grave ou d'hypothermie profonde, par exemple. Mais jamais dans ces cas l'absence de signaux électroencéphalographiques ne se prolonge au-delà de 24 heures et, surtout, jamais elle ne coïncide avec tous les autres signes cliniques.

Ainsi tout le monde est d'accord que ces critères assez évidents sont suffisants et les procédés plus complexes qui ont été propo-

(1) « Les prélèvements d'organes sur les morts en survie artificielle », Annales de l'Anesthésiologie Française, VIII spécial 2, 1967.

(2) Journal of the American Medical Association, 5 août 1968.

sés semblent bien superflus, comme l'usage d'aiguilles profondes pour recueillir un électroencéphalogramme thalamique, ou le recours à l'artériographie cérébrale qui montre l'arrêt de la circulation et naturellement signe la mort cérébrale (puisque trois minutes d'arrêt circulatoire suffisent pour aboutir à des lésions définitives).

En outre, tout le monde est également d'accord pour affirmer que le diagnostic de mort cérébrale ne doit être établi que par l'équipe qui traite le malade (réanimateur, neurologue, etc.) sans que l'équipe chirurgicale de transplantation y participe. Le professeur Dubost y a insisté récemment (octobre 1968) dans une conférence aux Annales.

Ajoutons qu'une fois posé le diagnostic médical de mort cérébrale, donc une fois établi le fait que la personne est décédée, le prélèvement d'organes ne présente pas de difficultés légales : le décret n° 47.2057 du 20 octobre 1947 et la circulaire 32 du 3 février 1948 du Ministère de la Santé et de la Population autorisent les chefs de services des hôpitaux publics à prélever tissus et organes aussitôt après la mort dans un but thérapeutique. Un arrêté du préfet Damelon, Directeur Général de l'Assistance Publique à Paris, a rendu possible ces prélèvements en salle d'opération.

Pour finir, la circulaire n° 67 (24 avril 1968) du Ministère des Affaires Sociales a mis au net toutes les notions que nous venons d'exposer : constat de décès établi après consultation de deux médecins (dont un chef de service hospitalier) basé sur la concordance de tous les signes cliniques et électroencéphalographiques déjà décrits.

En somme :

la mort cérébrale est indiscutablement l'équivalent de « mort tout court » ;

le diagnostic médical de mort cérébrale repose sur des critères précis, universellement admis, assez faciles à déterminer ;

le règlement sur lequel repose l'établissement du constat de décès est parfaitement clair ;

les conditions de prélèvement d'organes après ce constat sont également bien définies.

Les problèmes médicaux et légaux sont donc résolus. Par ailleurs, l'Eglise catholique ne s'oppose pas aux prélèvements d'organes. Au fond, le seul problème médical réellement grave que l'on pourrait encore se poser serait celui concernant *le choix du receveur*, plutôt que ceux liés au donneur. On peut se demander, en effet, si dans le monde entier toutes les tentatives de greffes ont été parfaitement justifiées par des raisons

purement médicales et indiscutables : état général du receveur, degré d'évolution de sa maladie, pronostic fatal inéluctable, technicité de l'équipe médico-chirurgicale, qualité de son matériel. On aimerait que tous les cas de greffe cardiaque (y compris celle de Bombay) fassent l'objet de publications aussi sérieuses et aussi détaillées que celle de l'équipe de Broussais, à propos de l'observation du R.P. Boulogne.

Ce problème des indications de la greffe est préoccupant. Il va de soi que le bon état du receveur (mais alors le pronostic de la cardiopathie est-il certainement fatal à brève échéance ?) augmente les chances de réussite. Faut-il admirer l'un d'oser greffer un receveur en bon état au risque d'écourter sa vie, mais aussi d'obtenir des résultats favorisant l'expansion des transplantations, ou louer l'autre de s'adresser à un cas désespéré au risque de déconsidérer la méthode, mais aussi sans crainte de trop raccourcir une vie ?

Restent des problèmes pratiques : perfectionnement des procédés de survie appliqués à l'organisme entier et aux organes prélevés (des progrès sont en cours), organisation des rapports entre les besoins de greffons (de plus en plus importants) et les possibilités de prélèvement (encore très limitées).

Restent surtout des problèmes psychologiques. La répugnance au don d'organes va paradoxalement croissant, alors que la légitimité des transplantations se précise et que les conditions où elles s'exercent s'améliorent. Il est bien sûr déplorable de constater que doivent mourir sur les routes des hommes jeunes pour que leurs cœurs soient greffés sur des sujets le plus souvent âgés, qui, même si l'opération réussit, ne remplaceront pas, socialement, les donneurs. Mais ce n'est sans doute pas la raison profonde. La désaffection des donneurs (ou plutôt des familles de donneurs éventuels) dont se plaignait récemment le professeur Dubost, s'explique peut-être davantage par le peu de réussite des transplantations dont les journaux font état (aucune survie valable pour le foie, 10 p. 100 environ pour le cœur sur 70 cas).

Mais le public oublie que 70 p. 100 des greffes *de rein* sont pratiquées grâce à des reins de cadavre et qu'en 1967, 1 200 malades avaient reçu des reins transplantés, avec 50 p. 100 de survie de plus d'un an, dont une de 8 ans et demi chez un malade de l'hôpital Necker. C'est justement le rôle de la Presse de rétablir la vérité et on peut espérer que cette mise au point y contribuera.

Pr. Agrégé P. HUGUENARD

problèmes hospitaliers :

LOCAUX ET

CHAMBRES STÉRILES

Quelles ressources doivent offrir l'architecture et les techniques hospitalières pour permettre aux chirurgiens tenant une greffe d'organe de mener jusqu'au succès leur tâche difficile ? Et tout d'abord, où réaliser le prélèvement ?

Si le prélèvement est fait sur un vivant (ce qui fut le cas pour de nombreuses greffes de rein), il est effectué dans une salle d'opération aseptique. On ne peut que souhaiter, pour cette opération majeure, une salle parfaitement équipée dans un groupe opératoire lui-même parfaitement agencé ; ces deux conditions ne sont d'ailleurs pas faciles à réaliser et bien des progrès sont encore à faire ; mais ces problèmes, que connaissent bien chirurgiens et ingénieurs, ne sont pas notre sujet.

Si le prélèvement est fait sur le cadavre, un problème se pose : les conditions d'asepsie rigoureuse normalement requises ne peuvent être réalisées que dans une salle d'opération et c'est là qu'un chirurgien désirera pratiquer ces exérèses. Mais transporter un corps dans un groupe opératoire... Même un non-initié entrevoit qu'un tel trajet n'est pas sans soulever des difficultés.

Certes, avec les comas dépassés, et notamment dans le cas des greffes de cœur, le problème est un peu différent. Mais pour d'autres, pour les greffes de cornée, par exemple, il serait souhaitable que les grands hôpitaux disposent, dans leurs morgues, d'une salle d'opération parfaitement aseptique et dotée de ses annexes normales où puissent être pratiqués les prélèvements.

Où pratiquer maintenant l'insertion du greffon ? Bien entendu, dans un groupe opératoire équipé comme nous l'avons dit précédemment. Les spécialistes préféreront certainement, quand on le pourra, que les salles de prélèvement et d'insertion soient le plus voisines possible. Et c'est ce que l'Administration de l'Assistance Publique est en train de réaliser dans le grand Centre médico-chirurgical qu'elle édifie actuellement à l'hôpital Necker.

Mais où faire vivre le malade qui a subi une greffe, et tout particulièrement une greffe cardiaque ou une greffe de moelle, alors qu'il est dans un état d'extrême faiblesse et de grande réceptivité aux germes pathogènes de toute nature ? Le mieux nous paraît être de prendre quelques exemples de réalisations récentes et, pour commencer, de voir comment est conçue l'unité stérile aménagée à l'hôpital Broussais, au 3^e étage du pavillon Leriche, unité qui a fait ses preuves en protégeant le retour à la santé du R. P. Boulogne.

Cette unité, réalisée par l'architecte de l'Assistance Publique, comprend essentiellement, conformément au schéma page 152, un sas d'entrée dit semi-stérile avec un lavabo stérile, un sas stérile, une chambre stérile, un sas de sortie avec un guichet-sas et une chambre de garde.

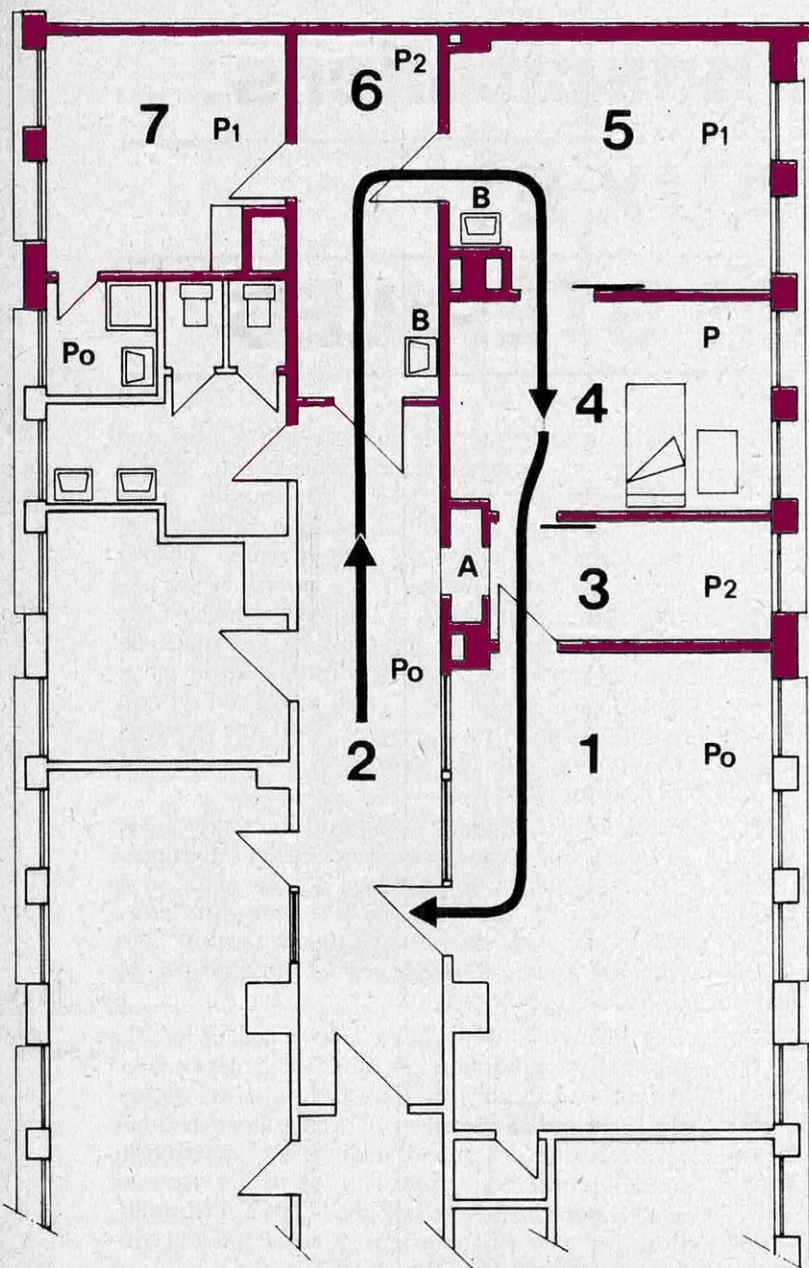
Les locaux sont organisés de manière à imposer aux médecins et aux infirmières une stricte discipline de circulation. Les portes de la chambre stérile sont à déplacement latéral, évitant les turbulences d'air ; elles sont à commande électrique au pied. Le sas de sortie comporte un guichet pour l'évacuation du sale ; il comporte deux portes du type à guillotine.

On notera que ce plan a permis de dégager et d'aménager les locaux nécessaires dans une construction préexistante.

Voici par ailleurs, page 154, le schéma du service construit à Villejuif pour le Professeur Mathé, Directeur de l'Institut de Cancérologie et d'Immunologie génétique.

On y trouve à l'entrée, pour le personnel, un vestiaire non aseptique, une salle de désinfection, un vestiaire aseptique ; pour les objets, un office pour le nettoyage éventuel et la préparation, une pièce de stérilisation et une pièce de réserve stérile.

L'ensemble aseptique comporte : une salle de radiodiagnostic, une chambre pour infirmière, une chambre pour médecin et 5 chambres pour malades.



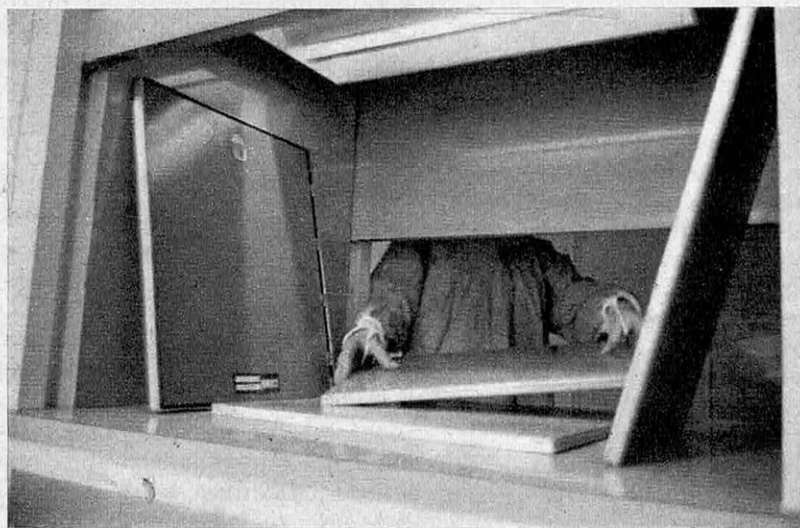
Plan de l'unité stérile
du Centre de chirurgie
cardiovasculaire de
l'hôpital Broussais.
Les flèches indiquent le sens
de circulation imposé.

1. réanimation
2. couloir
3. sas de sortie
(A : guichet)
4. chambre du greffé
5. sas d'entrée stérile et
stockage de matériel
médical
6. sas semi-stérile
(B : lavabos stériles)
7. chambre de garde.

La pression P régnant
dans la chambre du malade
assure « en amont » de
celle-ci une circulation d'air
rétrograde. C'est le contraire
« en aval ». Dans
tous les cas, on a
 $P > P_1 > P_2 > P_0$

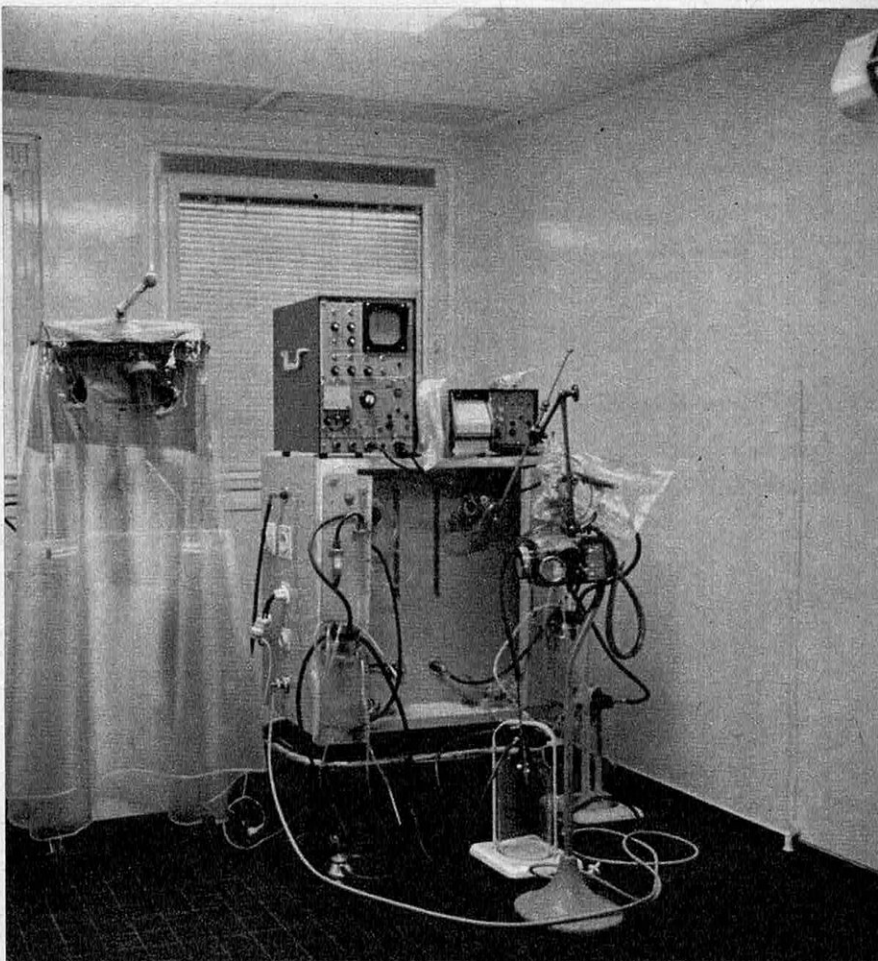
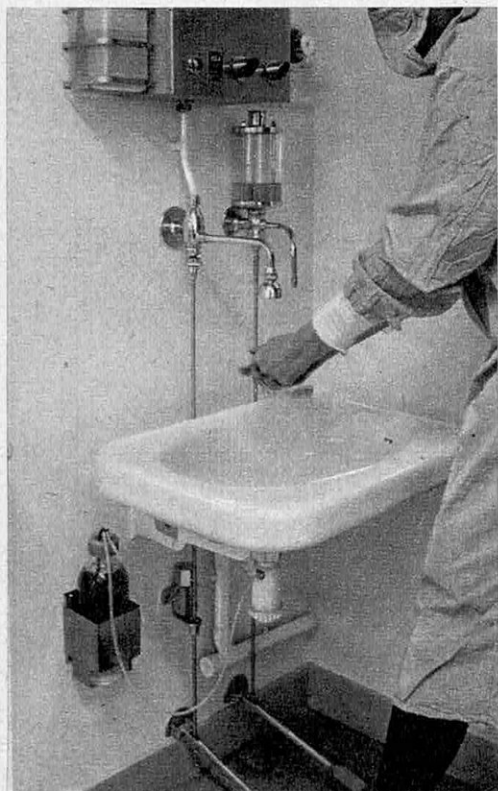
Poste de distribution
d'eau stérilisée par
ultraviolets, avec
commande au pied
(correspond à B sur
le plan).

PHOTOS J. P. BONNIN



Le guichet-sas d'évacuation
du « sale » (correspondant
à A, sur le plan),
avec stérilisation par
ultraviolets à
rayonnement direct, permet
par exemple la sortie
de radiographies prises
dans la chambre
du greffé.

*A demeure dans la chambre
du greffé, un ensemble
de contrôle physiologique
et à gauche,
la « borne de réanimation »
(respirateur automatique, etc.).*



Ces chambres peuvent s'ouvrir, par l'intermédiaire d'un sas, sur un couloir semi-aseptique et d'autre part sur le couloir du secteur aseptique.

L'intérêt de ce plan à plusieurs chambres est que, si un malade s'infecte, il peut être, soit exclu de l'ensemble aseptique, ce qui évite la contamination des autres malades, soit être desservi par le couloir semi-aseptique. Le professeur Mathé, en concevant le programme de l'unité, a également pensé aux enfants qu'il pouvait être amené à traiter. En effet, s'il est indispensable que la mère se tienne à proximité sans toutefois pouvoir pénétrer dans l'enceinte aseptique (elle peut être porteuse de germes), une chambre ouvrant sur le couloir semi-aseptique lui sera réservée.

C'est sur des principes analogues qu'est aménagée actuellement, sur les conseils d'un éminent hygiéniste, le professeur Maisonneuve, l'unité de greffe du rein actuellement en construction à Paris à l'hôpital Necker.

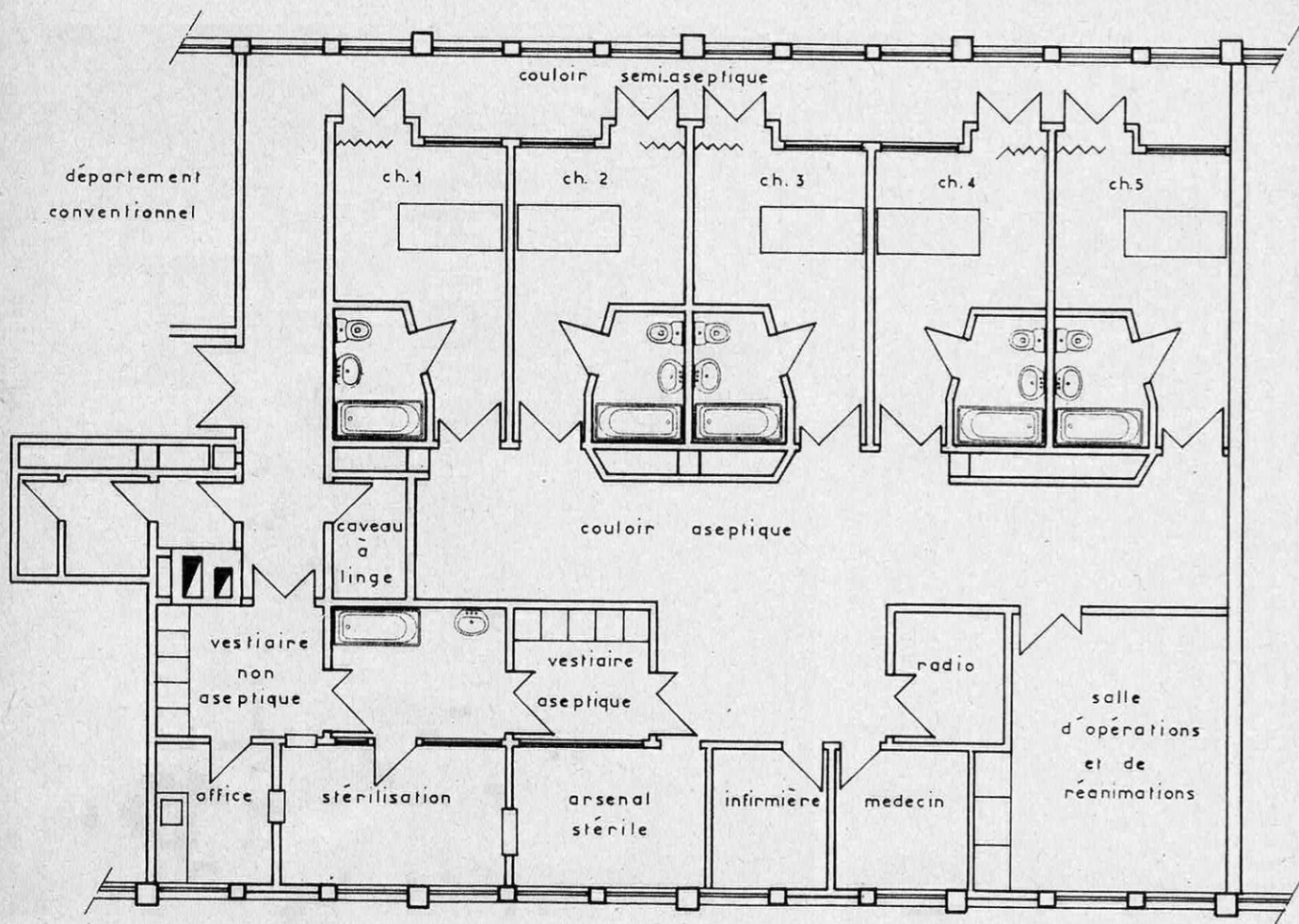
Citons encore un exemple intéressant : celui de l'unité de greffes prévue au Western Ge-

neral Hospital d'Edinburgh, dont l'architecte est Peter Womenley. Le schéma page 155 nous montre des précautions semblables à celles que nous venons de noter. L'originalité du projet est d'inclure les deux salles d'opérations, celle du donneur et celle du receveur, dans l'enceinte stérile. Cette enceinte contient en outre le couloir de service et les six chambres de malades. Un poste d'infirmière, largement ouvert sur le couloir, dessert chaque groupe de deux chambres.

Telle est l'architecture de la plupart des unités de greffes qui viennent d'être aménagées dans des hôpitaux existants ou actuellement en construction. Il sera du plus grand intérêt d'étudier leur fonctionnement pour savoir si l'on doit continuer dans cette voie ou étudier certaines modifications.

AMÉNAGEMENTS INTÉRIEURS DES LOCAUX STÉRILES DE L'HOPITAL BROUSSAIS

Il faut remarquer que, dans de telles installations, l'art de l'ingénieur est mis à contribution tout autant que celui de l'architecte.



C'est ainsi que, pour l'installation de l'hôpital Broussais, l'électricité, la climatisation, le traitement germicide de l'air, la stérilisation, les fluides médicaux et les « courants faibles » ont fait l'objet de soins tout particuliers.

L'éclairage des pièces est obtenu dans le sas et la chambre stérile à la fois par des appareils fluorescents et incandescents : éclairage fort pour interventions et soins au malade ; éclairage faible, réglable jusqu'à l'intensité veilleuse, de façon à ne pas gêner le malade pendant son repos tout en permettant une surveillance. Les divers appareils sont encastrés dans un plafond staff avec joint périphérique de manière à éviter tout mouvement de poussière.

L'alimentation électrique de l'installation de climatisation a été faite directement, indépendamment des autres distributions force. La climatisation a nécessité une alimentation électrique triphasée, alors que l'hôpital ne disposait pas de cette nature de courant. Pour assurer le plus possible la sécurité, on a utilisé deux transformateurs dont un en secours. Le sas stérile est équipé de tableaux élec-

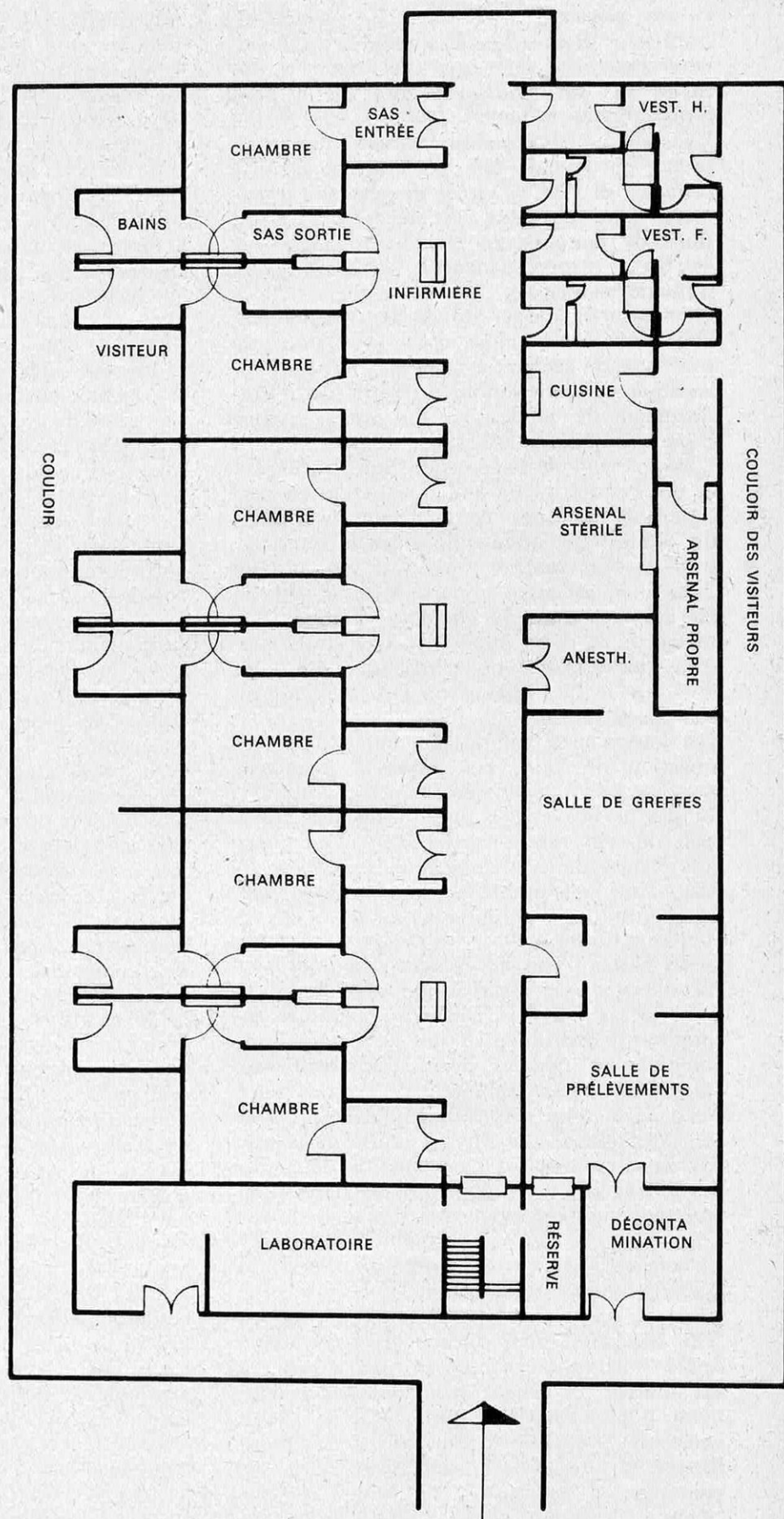
triques comprenant des prises de courant 220 et 110 volts. Ces tableaux électriques sont destinés aux essais de matériel médical divers, en particulier des respirateurs (ces matériels sont en effet introduits une fois pour toute dans les locaux stériles).

La chambre stérile du malade comporte une armoire près du lit, équipée de prises de courant pour radio, respirateurs et matériels de contrôle des divers paramètres physiologiques à surveiller (électrocardiogramme, électroencéphalogramme, etc). Pour ces derniers, une prise de terre spéciale a été créée.

La climatisation a été étudiée de manière à mettre les locaux en *surpression* par rapport au service et à obtenir une circulation d'air dans le sens souhaitable, la chambre de l'opéré étant en surpression par rapport au sas stérile et ce sas stérile étant également en surpression par rapport au sas semi-stérile et au sas de sortie.

La stérilité de l'air soufflé dans les locaux par gaine indépendante pour chaque pièce est assurée par filtrage bactériologique complété par un caisson comportant une batte-

*L'unité stérile de
l'Institut de Cancérologie
de Villejuif groupe
cinq chambres de malades,
salle d'opération et de
réanimation, logement du
personnel médical, etc.*



*Bloc opératoire à deux
salles, chambres de malades
(au nombre de six)
desservies par trois postes
d'infirmières,
laboratoire, etc.,
tel apparaît le département
stérile du Western
General Hospital
d'Edinburgh.*

rie de lampes à ultraviolets. La surface filtrante des dièdres bactériologiques a été calculée largement pour que le changement des filtres ne devienne nécessaire qu'au bout d'un temps assez long.

L'installation de conditionnement d'air comprend un laveur, une batterie de chauffe primaire et des batteries de chauffe secondaires pour chacune des pièces. Les conditions de température et d'hygrométrie ont été fixées respectivement à 25° C et 50 % d'humidité relative.

Pour assurer la sécurité de fonctionnement, l'installation est dotée d'un ventilateur de soufflage de secours à mise en marche automatique et d'un double dispositif de refroidissement du condenseur du groupe frigorifique qui alimente la batterie froide.

Compte tenu de l'exposition Sud des locaux et des conditions de leur occupation en personnes et matériel, compte tenu également du faible écart admissible entre la température de l'air soufflé et de l'air ambiant, le débit d'air est assez important (de l'ordre de 20 volumes dans la chambre d'opéré). En raison de ce débit important, une étude spéciale des bouches de soufflage a été faite afin que le mouvement de l'air ambiant ne soit pas sensible.

Les locaux sont équipés de matériel de stérilisation de l'air ; ces appareils sont soit mobiles, soit à poste fixe en applique murale. Au-dessus des portes sont placés des appareils de type rampe ou barrière ; l'un d'eux est disposé dans le guichet d'évacuation du sale. Tous ces appareils (onze en tout) sont équipés de ventilateurs assurant le recyclage de l'air à traiter.

Deux postes d'eau stérile avec savonnier sont installés dans le sas d'entrée semi-stérile et dans le sas stérile. L'eau, à température réglable, est distribuée sur les lavabos par robinetterie à pédales après traitement aux ultraviolets. Les siphons des lavabos sont aussi dotés d'un dispositif à pédale assurant leur stérilisation par l'hypochlorite de soude. La chambre stérile est équipée de deux prises d'oxygène et de deux prises d'aspiration qui sont montées à proximité du malade sur l'armoire citée au paragraphe concernant l'électricité. Cette armoire comprend la niche à bouches d'aspiration.

Dans le sas stérile est installée une prise d'air comprimé pour rinçage des respirateurs après stérilisation. Au-dessus de la croisée est réservé un orifice avec raccord et bouchon pour évacuation périodique à l'extérieur des vapeurs de formol et d'ammoniaque utilisés pour la stérilisation des respirateurs. Le sas stérile est relié par téléphone à l'extérieur et à l'hôpital. Le malade

peut disposer suivant avis médical d'un poste téléphonique mobile sur conjoncteur pour communiquer avec l'extérieur.

La chambre stérile est reliée à la chambre de garde par un téléphone duplex n'exigeant, en dehors de la mise sous tension, aucune intervention manuelle. Le malade dispose d'un appel de l'infirmière avec signalisation lumineuse et sonore.

L'ouverture du guichet de passage du sale déclenche un signal sonore dans le couloir du service. La porte d'entrée des locaux stériles est munie d'une sonnerie d'appel.

Donnons un dernier détail pour montrer toutes les difficultés de la tâche qui attend les techniciens chargés de mettre sur pied une unité de greffes.

Une des causes possibles de prolifération microbienne dans une chambre stérile de malade est la vidange du ou des lavabos. En effet, un siphon ordinaire, avec une simple garde d'eau, n'est pas une barrière suffisante pour empêcher la remontée des colonies microbiennes qui prolifèrent dans les canalisations d'évacuation à l'égout. Sur la demande du service technique de l'Assistance Publique de Paris a été mis au point un dispositif qui permet de faire d'un simple siphon de lavabo une barrière vraiment efficace entre le milieu pollué du tout-à-l'égout et la pièce aseptique ou stérile. Ce dispositif est composé d'un récipient en matière plastique permettant de recevoir une solution désinfectante et d'une pompe à injection ; le dispositif se place sur un lavabo chirurgical avec robinet à pédale. Le relâchement de la pédale du lavabo actionne la pompe qui envoie dans le siphon une dose de désinfectant.

Nous ne prétendons certes point avoir épuisé le sujet. Nous espérons seulement avoir donné au lecteur un aperçu de la complexité et de la difficulté des problèmes d'installation de locaux stériles. L'intérêt du problème dépasse d'ailleurs la question des greffes : de même que les voyages dans l'espace ont permis des progrès dont ont profité bien d'autres techniques, de même les solutions imaginées pour ce problème très ardu vont recevoir des applications dans d'autres domaines de l'hôpital où des malades souvent atteints d'infections différentes peuvent se contaminer les uns les autres, soit par suite des turbulences d'air, soit par les déplacements du personnel. Il en est ainsi dans les services de brûlés, de nourrissons, de malades septiques, centres de réanimation, en somme tous les services où l'infection microbienne est redoutable pour des malades en état de faiblesse extrême.

P. AUROUSSEAU et R. CHEVERRY

Les renseignements d'ordre technique ont été fournis par J. Martin, ingénieur divisionnaire de l'Assistance Publique.

LIBRAIRIE

SCIENCE ET VIE

24, Rue Chauchat, Paris 9^e - Tél. 824 72 86
C.C.P. 4192-26 Paris

LES MEILLEURS LIVRES DE L'ANNÉE 1968

AUTOMOBILE

COURS DE RÉPARATION AUTOMOBILE. Dhermy Y. — Généralités sur la réparation. Remise en état du châssis, du moteur. Entretien et réglage du carburateur. Entretien et remise en état des organes d'alimentation, du système de refroidissement, du système d'allumage, du système de graissage du moteur. Remise en état des organes de la transmission. Remise en état et réglage de la direction et du train avant. Remise en état des organes de suspension. Remise en état et réglage des freins. Entretien et remise en état des organes de roulement. Entretien et réparation de l'équipement électrique. L'outillage du mécanicien-réparateur et son emploi. Les travaux connexes à la réparation. 224 p. 16 x 25, 339 fig., 12 tabl., cart., 2^e édit., 1968 F 13,00

MANUEL DE L'ÉLECTRICIEN D'AUTOMOBILE. Compain G. — Le circuit électrique. La résistance électrique. Échauffement des conducteurs. Groupements de générateurs. Les accumulateurs. Magnétisme et électromagnétisme. Electro-aimants. Machines d'induction. Electromoteurs. Allumage. Redressement des courants. Lumière et vision. Éclairage. Schémas d'installations électriques. Additif : antiparasitage. 324 p. 13,5 x 21, 400 fig., nouvelle édit., 1968 F 22,60

LA CARROSSERIE AUTOMOBILE. Van Eeckhoven M. J. et Raudoux R. — Le tôlier. Les travaux de carrosserie. L'outillage pour travaux manuels, les moyens mécaniques. Les opérations principales en tôlerie. Débrossage, redressage et remise en état. Reconditionnement de l'infrastructure. Le montage des éléments d'une carrosserie. Le soudage. Technique du soudage. La peinture. Le plastique dans la carrosserie. L'organisation intérieure de l'atelier. L'estimation (devis). 152 p. 16 x 24, 144 fig. et photos, 1968 F 21,20

CHERCHER ET TROUVEZ VOUS-MÊME VOTRE VOITURE D'OCCASION. (Coll. « Faites-le vous-même » N° 16). Privat G. — La cote officielle de « l'Argus » de l'Automobile. Le budget réparations, le budget service. L'examen extérieur : tôlerie, portes, roues, glaces, phares, etc. Examen intérieur : sièges, pédales, accessoires. Moteur et organes annexes : bruit, compression, accélération, etc. Changement de vitesses, embrayage et transmission. Équipement électrique. Examen du dessous de la voiture sur le pont. Essai sur route. 64 p. 13,5 x 18, 76 photos. Cart. 1968 F 8,00

BATIMENT

GUIDE DU MONTEUR EN CHAUFFAGE. Introduction en calcul des installations. — Mouly R. et Gavelle R. — Rappel de notions générales de physique. Transmission et propagation de la chaleur. Les équations chimiques. La combustion. Les combustibles, l'électricité. La détermination des besoins en chaleur. La production, le transport, la distribution de la chaleur. Les chaufferies. Les sources à combustibles. Les installations à eau chaude : à circulation naturelle, à circulation accélérée. Les installations à vapeur basse pression, à vapeur haute pression. Les installations à air chaud. Chauffages spéciaux. Le conditionnement d'air. La climatisation. Production et distribution d'eau chaude. Réglage, conduite, régulation. Entretien. Chauffage par appareils divisés. Outillage. Organisation du magasin et

du chantier. Règlements. 528 p. 13,5 x 18, 346 fig. 63 tabl. 1 planche hors texte. Cart. 7^e édit. 1968 F 21,00

ENTRETENEZ VOUS-MÊME VOTRE MAISON DE CAMPAGNE OU VOTRE PAVILLON. (Coll. « Faites-le vous-même » n° 18). — Auguste P. et Golfier J. — Pour bien entretenir une maison. Le toit et le grenier. Évacuation des eaux de pluies. L'entretien des canalisations et des appareils sous pression. Les canalisations d'eaux usées. La fosse septique. Le puisard. Les puits, les pompes. L'électricité. Le gaz. Les conduits de cheminée. Les appareils de chauffage. Les caves. Les plafonds. Les parquets. Le carrelage. Les murs. L'humidité. Les ferrures. Les ouvertures, le calfeutrage. L'aération et la climatisation. Les meubles et les placards. Les tentures et les tapisseries. Les objets décoratifs. La chasse aux animaux nuisibles. La protection contre le vol, l'incendie. Les relations avec les autorités de la commune et les voisins. L'organisation et l'entretien. 64 p. 13,5 x 18, 24 fig. 166 photos. Cart. 1968 F 8,00

PUBLICITÉ

LE DESSIN PUBLICITAIRE. (Encyclopédie « AFHA ») Llobera J. et Oltra R. — Tome I : La technique de la plume. Le graphisme. Types de caractères. Têtes-types. La figure en publicité. Comment faire un sourire. Constitution des archives. La technique du trait. Les tramés à la plume. Principales façons de traiter : façon impressionniste, façon profilée, façon linéaire. La reproduction mécanique. Les auxiliaires de la plume : le pinceau, retouche à la gouache, la plume sur la photo. Spécimens de lettres romaines. Le dessin au tire-ligne. Le « direct » et ses dérivés. La trame. Le dessin à la plume « à l'anglaise ». L'annonce normalisée. Le texte. L'annonce à prédominance graphique. L'annonce argumentée. L'annonce-texte. Notions de typographie. Les caractères. La campagne publicitaire : annonces en série. Le montage de l'original. Le dessin, le graphisme, le texte. Retouches, révisions et corrections. L'annonce artistique. L'illustration. Trames mécaniques. Annonces à prédominance de texte. Structure de l'annonce, composition à la machine, épreuves montage de l'annonce. 312 p. 21 x 27, 385 illustr. Relié toile. 1968 F 60,00

Tome II : La technique de la gouache et son emploi. Mélanges et fonds de couleur. Dégradés et fondus à la gouache. L'original à reproduire en teintes planes. Le procédé offset. L'imprimé commercial. Trucs et astuces du métier. — Publicité indirecte. La reproduction trichrome. Publicité directe. Brochures et dépliants. La couverture. La mise en page. Histoire de l'affiche. Réalisation d'une affiche. Publi-cité sur les points de vente. Le présentoir. L'imprimé de fantaisie. — Films publicitaires. La liaison avec la campagne publicitaire. La réalisation de dessins animés. L'animation. Films d'images réelles. Spécimens de travaux professionnels. 236 p. 21 x 27, 42 fig. noir. 69 fig. couleurs, 28 pl. noir. Relié toile. 1968 F 60,00

DROIT

FONDS DE COMMERCE. VENTE ET GÉRANCE LIBRE. (Coll. « Voici vos droits »). Castro R. — Le fonds de commerce. — La vente du fonds de commerce : l'acte de vente. Les droits des créanciers du vendeur. Les droits du vendeur impayé. La vente forcée du fonds de com-

merce. — L'apport en société du fonds de commerce. — Le nantissement du fonds de commerce. — La gérance libre du fonds de commerce. — Formules. — 146 p. 13,5 x 20. 1968 F 15,50

COMMENT CONSERVER ET RECOUVRER UNE CRÉANCE (Coll. « Voici vos droits »). Bricard J. — Assurances. Baux commerciaux. Cessation des paiements. Copropriété. Dépôt. Echange. Effet de commerce. Factures. Fonds de commerce. Location. Mandat. Prêt. Séquestre. Sociétés. Successions. Vente. 212 p. 13,5 x 20. 1968 F 15,50

LES SUCCESSIONS. (Coll. « Voici vos droits »). Guimbellot R. — Ouverture de la succession. La dévolution de la succession. La transmission successorale. Liquidation et partage de la succession. La technique de la liquidation : partage. La succession au point de vue fiscal. Principales formalités en cas d'ouverture d'une succession. Principaux émoluments des notaires; droits de l'enregistrement de l'acte de partage. 160 p. 13,5 x 20. 1968 F 15,50

SERVITUDES — MITOYENNETÉ — CLOTURE — VOISINAGE. (Coll. « Voici vos droits »). Béraud R. — Classification des servitudes. Servitudes légales d'utilité publique. Servitudes administratives. Servitude naturelle d'écoulement; eaux. Servitudes mutuelles entre propriétaires voisins : plantations, constructions, vues, jours. Servitude de passage. Servitude d'aqueduc. Aménagement et entretien des servitudes. Actions possessoires. Extinction des servitudes. — Mitoyenneté. — Clôture. — Bornage. — Formules et textes. — 196 p. 13,5 x 20. 1968 .. F 15,50

PRÉCIS DES ACCIDENTS D'AUTOMOBILE. Bedour J. et ses collaborateurs. — Les règles de la circulation routière. La responsabilité des propriétaires et conducteurs de véhicules. Le dommage causé par les accidents de la circulation et sa réparation. L'assurance et la prévention contre les accidents de la circulation. Annexes. Textes : Modèle de conditions générales pour l'assurance automobile multirisques. — Croquis : Principaux panneaux de signalisation. Croquis d'accidents. Barème de responsabilité. 1038 p. 13,5 x 21. Relié. 5^e éd. 1968 F 62,00

MATHÉMATIQUES

MATHÉMATIQUES POUR PAPA. Berman S. et Bezard R. — Par sa conception même cet ouvrage s'adresse à tous ceux qui, anciens élèves de l'enseignement technique, secondaire et même supérieur, par souci d'aider leurs enfants, par nécessité professionnelle, par besoin de culture générale ou par désir de faciliter le dialogue avec la génération montante, veulent accéder aisément aux nouvelles mathématiques et ainsi approcher le domaine mystérieux des ordinateurs et, pour tout dire, vivre avec leur temps. — Premières notions sur les ensembles. Introduction à l'algèbre des ensembles. Questions de relations. La plume de ma tante et la notion de fonction. Équipotence; cardinaux. Nombres; opérations binaires. Opération étoile ou loi de composition interne. L'analyse combinatoire au secours des confiseurs et des joueurs; dénombrement. Sur les pas d'Evariste Galois ou aperçus sur la théorie des groupes. Les anneaux. Notions sur les corps. Lois de composition externe. Les vecteurs. Brève incursion dans les espaces vectoriels et définition générale des vecteurs. Notes annexes et compléments. Index. Symboles généraux. — 294 p. 15 x 24. 179 fig., 2 dépliants. Nbr. planches illustrées. 1968 F 29,00

MATHÉMATIQUES NOUVELLES POUR LE RECYCLAGE DES PARENTS (Coll. « Science-Poche » n° 8). Kaufmann A. et Culmann G. — Des concepts qu'il vaudrait mieux connaître avant de savoir compter. L'arithmétique des ordinateurs. Les lois de la pensée. La manifestation fondamentale de l'organisation chez l'homme : équivalence et ordre. Cantor a tort ou Cantor a raison. De la notion de relation à la notion de structure. A la mémoire de Galois. Structures à deux lois : anneaux et corps. Au-delà de la troisième dimension. Sylvester et Cayley s'en mêlent. Les matrices retrouvent les espaces vectoriels. A quoi tout cela peut-il bien servir. Lexique français-anglais. 196 p. 11 x 17, 175 fig., 1968 F 9,00

INITIATION A L'ANALYSE NUMÉRIQUE. (Coll. « Science-Poche » n° 2). Legras J. — Interpolation et applications : Interpolation d'une fonction. Approximation d'un opérateur intégral. — Les méthodes itératives : Résolution d'une équation. Systèmes d'équations linéaires. Exercices. Annexes : Matrices régulières de Lagrange. Polynômes de Tchebycheff. Calcul des valeurs propres extrêmes. 152 p. 11 x 17. 4 fig. 1968 F 9,10

DES POINTS ET DES FLÈCHES. La théorie des graphes. (Coll. « Science-Poche » n° 1). Kaufmann A. — Intérêt théorique et intérêt pratique de la notion du graphe. En raisonnant sur des couples. Proximité et ordre. Les éléments qui ont une propriété spécifiée. A la recherche d'un cheminement optimal. Des notions importantes aux noms sylvestres. Quand on ne tient plus compte des flèches. Comment se produit la saturation ? Diverses généralisations de la notion de graphe. Vers de nouvelles notions mathématiques; de la notion de graphe à celle d'image. Lexique français-anglais. 168 p. 11 x 17, 171 fig. 1968 F 9,10

RELATIVITÉ ET BON SENS. Une nouvelle approche des théories d'Einstein. (Coll. « Science-Poche » n° 5). Bondi H. — Traduit de l'anglais. — « Sur les épaules des géants »; concepts de force et d'accélération. La quantité de mouvement. La rotation. La lumière; théorie électromagnétique de Maxwell. Propagation des ondes acoustiques; le bang supersonique. Originalité de la lumière; absurdité du concept d'Ether. Du bon sens. La notion de temps. La vitesse. Les coordonnées et la transformation de Lorentz. Plus vite que la lumière; le passé et l'avenir. L'accélération; le « paradoxe » des jumeaux. La masse en relativité; l'équation d'Einstein. 176 p. 11 x 17. 33 fig. 1968 F 9,10

TRENTE ANNÉES QUI ÉBRANLÈRENT LA PHYSIQUE. Histoire de la théorie quantique. Gamow G. — M. Planck et les quanta de lumière. Niels Bohr et les orbites quantiques. W. Pauli et le principe d'exclusion. L. de Broglie et les ondes pilotes. W. Heisenberg et le principe d'incertitude. P.A.M. Dirac et les anti-particules. E. Fermi et les transformations de particules. H. Yukawa et les mésons. Les hommes au travail Le Faust de Blegdamsvej. 208 p. 16 x 21. 97 fig., dessins et photos. 1968 F 17,70

DICTIONNAIRE DES DÉCOUVERTES SCIENTIFIQUES. (Les Dictionnaires de l'Homme du XX^e siècle). T. de Galiana. — 2 600 noms. 2 400 faits essentiels, près d'un millier d'inventions, de découvertes ou d'apports personnels, avec des anecdotes, des détails parfois piquants, souvent inattendus, une illustration abondante. L'histoire de l'essentiel mise à la portée des lecteurs sans formation scientifique particulière. 256 p. 12,5 x 17,5. Nbr. illustr. 1968 F 9,90

INFORMATIQUE

COMPRENDRE ET ORGANISER LE TRAITEMENT AUTOMATIQUE DE L'INFORMATION. Bernard J. — Véritable cours, accessible sans aucune formation préalable, ce livre a précisément pour but d'enseigner progressivement l'organisation des traitements les plus complexes. Comprendre : La machine à traiter l'information. Un peu de technologie. Instructions et programmes. Organiser : Fichiers. Exploitation des fichiers dans les mémoires séquentielles, dans les mémoires à accès direct. Opérations de traitement. Étude du traitement d'une application donnée. Compléments et dispositifs technologiques. 512 p. 16 x 25. 193 fig., 3^e éd. 1968 F 62,60

CONCEPTION DE LA PROGRAMMATION DES ORDINATEURS. J. du Roscoët. Problèmes et méthodes : L'analyse. Étude fonctionnelle d'un programme. Le code-machine. Problèmes de fichiers. Exploitation de la simultanéité. Déroulement du programme. Mécanismes élémentaires du traitement. Méthodes et artifices de traitement en mémoire centrale. Problèmes standard de traitement interne. Entrées sorties; la carte perforée. Le ruban magnétique. Entrées-sorties séquentielles diverses. Mémoires à accès aléatoire. Assemblage du programme; segmentation. Programmes standard et systèmes. — Le langage de la programmation : Autocodes. Assemblage d'un programme en autocode. Description d'un assembleur : à un seul niveau, à plusieurs niveaux. Langages orientés-problèmes. Le Cobol. Le Fortran et l'Algol. 372 p. 16,5 x 24,5. 145 fig. Cart. 1967..... F 82,00

PRINCIPES DE PROGRAMMATION DES ORDINATEURS. Lauret A. — Généralités sur la programmation. Les instructions : Définitions et rappels. Le programme; caractéristiques générales. Les différentes catégories de machines; conséquences sur les codes d'instructions. Les mécanismes de la programmation : Rangement du programme en mémoire. Ruptures de séquences. Problèmes itératifs. Modification automatique du programme enregistré. Les sous-programmes; procédés de programmation. Auxiliaires de programmation : Liminaire. Qu'est-ce que le « software » ? Programmes et sous-programmes standard. Les langages symboliques et les programmes de traduction. Les programmes de mise au point.

Les programmes d'exploitation. Terminologie du traitement de l'information. Exercices : Énoncés. Corrigés. 168 p. 16,5 x 24,5, 73 fig. et tabl., cart. 1967 ... F 47,00

PROGRAMMATION DU SYSTÈME IBM 360. Opler A. et une équipe de Computer Usage Company (C.U.C.). Traduit de l'américain. — Introduction au système 360. — Langage d'assemblage. — Adressage. Transferts. Indexage, bouclage. Liaisons externes. Liaisons internes aux sous-programmes. Structure et organisation du programme. — Arithmétique binaire. Arithmétique virgule flottante. Arithmétique décimale. Conversions arithmétiques. — Manipulation du bit. Manipulation de l'octet. Manipulation du mot. Consultation de table. Transformation des caractères. Sortie des résultats. — Le PSW et les interruptions. Entrées-sorties (aspect technologique). Entrées-sorties (programmation). — Appendices. — 352 p. 16 x 25, 24 fig. Relié toile. 1968 ... F 59,60

ÉLÉMENTS FONDAMENTAUX DE L'INFORMATION. Poulain P. — Tome I : Équipements mécanographiques. Machines à cartes perforées. — Équipements mécanographiques de bureau (de la machine à calculer à la machine comptable). Principes de fonctionnement des machines à cartes perforées : Les fonctions que doivent remplir les machines. Étude technologique des machines, lecture, cycle, automatisme, programme. Description des machines à cartes perforées. Principes d'emploi des machines à cartes perforées : Analyse des imprimés. Mise au point des fichiers de cartes. Documents de base. Méthodes de traitement mécanographique. Organigramme général. Organisation matérielle d'un atelier de machines à cartes perforées : Problèmes matériels. Problèmes humains. Annexes. Exercices. 224 p. 16 x 25, 95 fig. 2^e éd. 1968 ... F 17,00

— Tome II. Description schématique des organes de l'ensemble électronique. Définition et caractéristiques essentielles de l'ordinateur. Structure d'un ensemble électronique. Principes mathématiques et physiques. L'information et son support dans les ensembles électroniques. Notion d'information : saisie, mise sur support, supports d'information employant des caractères imprimés ou des perforations, comportant un enregistrement magnétique. Organes d'entrée et de sortie de l'information. Unité centrale de l'ordinateur. Notions élémentaires de programmation des ensembles électroniques. Notion de programme enregistré. Évolution de la programmation. Fonctionnement de l'unité centrale. — Une étude de mécanisation administrative. Solution mécanographique. Implantation d'un ensemble électronique ; installation et problèmes humains. 224 p. 16 x 25, 85 schémas, 20 photos, 12 tabl. de caractéristiques. 2^e éd. 1968 ... F 19,40

L'ENTREPRISE MOYENNE ET L'ORDINATEUR. Henrion C. Ordinateurs et entreprises moyennes. Qu'est-ce qu'un ordinateur ? Les tâches mécanisables. L'installation d'un ordinateur dans une entreprise qui n'a jamais été mécanisée : opportunités et applications. L'installation d'un ordinateur dans une entreprise qui est déjà mécanisée. Vers une fonction information : L'entreprise moyenne face à cette mutation ; face à son futur. 144 p. 15 x 22. 1968. F 19,20

MATHÉMATIQUES POUR ÉLECTRONICIENS. Bergtold F. — Équations, nombres, signes. Addition, soustraction, multiplication, division. Puissances et exposants divers. Courbes, équations, fonctions. Fonctions de x. Transformation et résolution des équations. Mise en équation et résolution. Résolution graphique des problèmes à deux ou trois inconnues. Puissances, exponentielles, règle à calcul. Logarithmes, décibels et népers. Numérotation et graduations logarithmiques. Sections coniques. Triangles, angles, fonctions circulaires. Relations entre les fonctions trigonométriques. Séries de Fourier. Différentiation. Intégration. Coordonnées polaires et plan complexe. Vecteurs. Calcul sur les valeurs complexes. Algèbre booléenne. 324 p. 16 x 24. 353 illustr. 1968 ... F 43,30

L'ÉLECTRONIQUE DES ORDINATEURS. Les circuits de logique. Laupêtre J.J. et Smithson D. — Éléments de logique. — ET. OU. NOR. NAND. — Morphologie des circuits logiques. Utilisation de diodes, de transistors, de résistances logiques DCTL, CML, TTL, DTL, CTL, etc. — Circuits logiques en régime dynamique. Principes généraux ; exemples ; discussions. — Liaisons ; parasites et performance. Perturbations : transmissions sur lignes. Diaphonie. Remèdes contre ces perturbations. Exemples. — Circuits mémorisants. Bascules. Latch. S.R., T., J.K. Effets parasites. — Circuits de temps et de puissance. — Annexes : circuits intégrés ; rappels d'électronique et de mathématiques. — 292 p. 15 x 22. 365 fig. 1968 ... F 49,35

ALGÈBRE DE BOOLE. — Schémas électriques. Automatismes. Clément R., Degoulange F. et Caussin C. — Notions d'algèbre de Boole. Variables, opérations, fonctions booléennes. Notions sur les ensembles. Cercles d'Euler ou de Venn. Combinaison réunion-intersection. Expression et minimisation d'une fonction. Mise à profit de l'interdépendance de certaines variables pour simplifier les circuits. Les circuits séquentiels : circuits de pure combinaison ; circuits séquentiels ; séquence, phase d'un circuit séquentiel ; recherche d'une séquence ; circuits à séquences multiples ; circuits à séquences rigoureuses ; les discontinuités d'alimentation. — Problèmes résolus. Problèmes à résoudre. 284 p. 16 x 24, 422 fig. 74 tabl., cart. 1968 ... F 23,25

SPORTS

VOLLEY-BALL. Sotur N. — La technique : Généralités. Caractéristiques. Classification des gestes techniques. Les positions fondamentales. Les déplacements. Les passes. Les manchettes. — Le service : Bas frontal. Bas latéral. Haut. Tennis en force. Balancier classique. Tennis flottant. Balancier flottant. — Le smash : L'élan. L'appel. La suspension. La frappe de la balle. La chute. L'enseignement du smash. — Le contre : (block) : Description technique du geste. Exercices préparatoires sans ballon et avec ballon. Le contre collectif. Chutes et plonges. — La tactique : individuelle et collective. Tactique d'attaque et de défense. La tactique au service. La tactique à la réception du service. Exercices. Combinaisons d'attaques. Conseils aux entraîneurs. 144 p. 16 x 24. 175 fig. 24 photos. 1968. F 15,40

LE BASKET-BALL. Évolution. Technique. Pédagogie. Herr L. — Considérations préliminaires. La naissance du basket-ball. L'évolution des règles du basket-ball. Les principales règles du jeu. — Aspects techniques du jeu : Introduction à l'étude théorique du basket-ball. Analyse et phases du jeu. Organisation collective. Comportement individuel du joueur. — Aspects pédagogiques : But de l'entraînement : dressage ou éducation ? Principes fondamentaux de l'entraînement. Démarche pédagogique. Moyens. — 176 p. 13,5 x 18,5. Tr. nbr. fig. 1967 ... F 12,00

AGRÈS MASCULINS. Piard C. — Pédagogie générale. « Temps fondamentaux ». Préparation générale. Les anneaux : Initiation. Élan. Appui. Élan ; perfectionnement. — Parallèles : Initiation. Appui brachial. Suspension-basculas. Appui. — Barre fixe : Initiation. Rétablissements. Appuis. Rotations. — Arçons : Initiation, ciseaux. Éléments techniques. — Gymnastique, sport de loisirs. 192 p. 16 x 24, 269 fig., 1968 ... F 16,50

GYMNASTIQUE FÉMININE. Piard C. et R. — Agilité au sol : Roue. Roulade avant et arrière au sol. Appui tendu renversé. Souple. Flip-flap arrière. Saut de tête. Saut de mains. Randade. Saltos avant appel du pied. Sauts périlleux arrière. — Agilité en poutre : Déplacements. Roulades. Appuis manuels. Équilibre antéro-postérieur. Équilibre latéral. Roue. Équilibre « en force ». Souple. — Le saut du cheval : Familiarisation. L'impulsion. Envol. Sauts classiques. Barres asymétriques : Suspension et grand rétablissement facial. Suspension renversée en jarrets. Enrouler. Départ de soleil. Écart arrière. Renversement tour d'appui arrière. Tour d'appui ou enrouler avant. Élan. À l'appui. Pied. Barre arrière. Passemment filé. Tour avant d'une jambe. Basculé d'une jambe. Basculé faciale. Basculé dorsale. Tour dorsal avant. Tour dorsal arrière. Tours pieds barres. 228 p. 16 x 24. 269 fig. 1968 ... F 16,50

DÉFENDS-TOI ! Close-combat et self-defense. Thibault C. — Étude sur la législation et la jurisprudence en matière de légitime défense. — Techniques fondamentales de parade et de défense : Parades contre les attaques : de face, arrière, de côté, au sol. Défenses contre : le couteau, le bâton, le revolver, le fusil. — Les points vitaux, étude médicale des zones d'action. — 172 p. 15,5 x 21,5. 343 illustr. 1968 ... F 21,80

APPRENEZ VOUS-MÊME LE KARATÉ. (Coll. « Apprenez vous-même » N° 8). Habersetzer R. — Principes fondamentaux. Les armes naturelles du karatéiste. Les points vitaux. Le matériel. Exercices préparatoires. — Le travail individuel : les techniques de base (Ki-Hon). Conseils généraux. — Le travail avec partenaire : les assauts (Kumité) : Les katas. Les différents assauts. Le karaté comme self-defense. — Index des noms japonais. — 64 p. 13,5 x 18. 136 photos. Cart. 1968 ... F 8,00

PHOTOGRAPHIE

TECHNIQUE ET PRATIQUE DU TIRAGE. Noir et blanc. Couleur. Prioleaud J. — Tirage en noir et blanc : Les étapes de la reproduction photographique. Le tirage des images positives. Le traitement des papiers sensibles. Techniques du tirage. Le tirage par contact. Le tirage par projection. La technique des masques. Tirage de vues diapositives. — **Tirage des copies en couleurs.** — Principes généraux du procédé négatif-positif. Pratique du tirage négatif-positif. Conduite rationnelle du tirage en couleurs. Traitement des copies positives en couleurs. Le matériel de tirage. 156 p. 16 x 21. 70 schémas et tableaux. 20 hors texte noir et blanc. 14 photos ou fig. en couleurs. 1968 F 14,50

DES EFFETS SPÉCIAUX AUX TRUQUAGES. Monier P. — Cet ouvrage concerne uniquement le cinéma d'amateur, où toutes les interventions se produisent, à de rares exceptions près, lors de la prise de vues. L'auteur n'a retenu, au long des chapitres que les seuls truquages et effets spéciaux vraiment exécutables avec une caméra de format réduit. — Effets et procédés à la portée de tous. Supports de caméras et d'accessoires. Le travelling ou la caméra mobile. Volets, fondus enchaînés et surimpression. Les multiples ressources de l'optique. Emploi des caches et double impression, par le jeu des miroirs et des prismes. L'éclairage et ses sortilèges. Intempéries et cataclysmes à la demande. Titrage sur le « terrain ». Une palette dans la caméra. Votre caméra et les travaux de « laboratoire ». 144 p. 16 x 21. 215 illustr. photographiques. 1968 F 15,20

PROJECTIONS SONORISÉES ET DIAPORAMAS. Madier C. — Projections sonorisées et diaporamas. Problèmes posés : par la photographie, par l'idée directrice et le montage. Opérations pratiques terminales : les photographies. Du rythme. Le texte parlé. La sonorisation. Le magnétophone de base. Microphones. Matériel de montage et de présentation des bandes. Texte. Musique et bruitage. Sonorisation proprement dite. Musique et enregistrement des disques. Présentation du livret de projection. La projection des diaporamas. Les projecteurs. La projection en fondu enchaîné. La synchronisation lors de la projection. Diaporama et cinéma. Le mariage de la musique et de l'image. Quelques exemples de diaporamas. 144 p. 16 x 21. 101 dessins et illustr. 65 schémas. 1968 F 17,00

DOUZE LEÇONS DE CINÉMA. — Bellone R. — Les émulsions cinématographiques. La caméra et ses accessoires. La durée d'exposition. La technique de prises de vues. Les effets spéciaux. Les éléments du film. La préparation du film. La couleur. Techniques particulières à certaines prises de vues. Le tirage. Le montage. La projection. Compléments hors-texte. La sonorisation. 240 p. 13,5 x 18. 92 phot. 29 tabl. 2^e édit. 1968 F 24,00

RADIO

LA NOUVELLE PRATIQUE DES MAGNÉTOPHONES. Hémardinquer P. — Principes des magnétophones. Les supports magnétiques. Les platines mécaniques. Mon-

tage électronique des magnétophones. Montage d'une platine de machine à ruban. Réalisation d'une machine à ruban. La pratique des bandes magnétiques, choix et montage. L'enregistrement à quatre pistes et sa pratique. Les magnétophones spéciaux. Les magnétophones stéréophoniques. La télécommande et le contrôle automatique des magnétophones. Avantages et réalisation des magnétophones, à transistors. Les magnétophones à cassettes. Les magnétophones et le cinéma. Les magnétophones d'enseignement. 352 p. 13,5 x 21,5. 170 schémas et dessins, 16 tabl., 31 photos. 1968 F 22,00

MAINTENANCE ET SERVICE DES MAGNÉTOPHONES. Hémardinquer P. — L'entretien des magnétophones. Contrôle et essais. Mise au point et perfectionnement. Pannes simples et dépannage rapide. Les pannes caractéristiques des magnétophones. La recherche rationnelle des pannes. Dépannages pratiques et réparations des magnétophones. Les pannes des magnétophones de marque. Tableaux des pannes et du dépannage. 216 p. 13,5 x 21. 47 fig. Nbr. tabl. 1968 F 22,80

LES PETITS MONTAGES RADIO A LAMPES ET A TRANSISTORS. — Péricon L. — Comment bâtir en radio. Réalisation et installation d'un récepteur à cristal de germanium. Des récepteurs à lampes, sur secteur. Des récepteurs à lampes sur piles. Des récepteurs à transistors. Un cadre antiparasite simple. Des électrophones simples. Un amplificateur pour votre pick-up. Un émetteur-récepteur expérimental. La radiocommande des modèles réduits. Un radio-contrôleur simple. La mise au point de vos montages. — 168 p. 15,5 x 24. 127 fig., 2^e édit., 1968 F 15,50

AMPLIFICATEURS A TRANSISTORS DE 0,5 à 100 watts. Brault R. et J. P. — Formation de cristaux P. et N. Jonction PN. Constitution d'un transistor. Tensions de claquage. Fréquence de coupure. Amplification de puissance. Liaisons entre transistors. Circuits destinés à produire des effets spéciaux. Amplificateurs à transistors. Alimentations stabilisées. Alimentation pour chaîne stéréophonique. Convertisseurs de puissance stéréophonique. Convertisseur. Radiateurs pour transistors. Amplificateurs de puissance. Préamplificateurs. Amplificateurs. Conseils pour la réalisation d'amplificateurs à transistors. 175 p. 14,5 x 21. 93 schémas, 1968 F 24,00

MANUEL DE TÉLÉCOMMANDE RADIO DES MODÈLES RÉDUITS. 1^{re} partie. Ostrovidov S. : Notions d'électricité et de radio. Sources d'énergie. Appareils de mesure. Calcul des bobines de self. Filtres électriques. Relais. Moteur électrique. Commandes et transmissions. Réalisations. Les transistors. — 2^e partie : Spranceanu S. et Florea C. : Principes de la télécommande par radio. Les principaux schémas-blocs. Particularités des radio-émetteurs. Particularité des radiorécepteurs. Montages pratiques de radioémetteurs. Montages pratiques de radiorécepteurs. Construction et réglages. 264 p. 13,5 x 21,5. 189 fig. 4^e édit. 1968 F 18,00

GUIDE PRATIQUE POUR CHOISIR UNE CHAÎNE HAUTE FIDÉLITÉ. Cozanet G. — Un peu d'initiation ; quelques principes. L'amplification. Pourquoi une chaîne ? Les critères de la haute fidélité. La table de lecture, le tuner, l'amplificateur, l'ensemble de restitution sonore. Digression sur le magnétophone ; l'installation. 76 p. 12 x 27,5. Nbr. fig. et schémas. Reliure spirale. 1968 F 12,40

COMMANDES PAR CORRESPONDANCE

Les commandes doivent être adressées à la **LIBRAIRIE SCIENCE ET VIE**, 24, rue Chauchat, Paris (9^e). Elles doivent être accompagnées de leur montant, soit sous forme de chèque bancaire ou de mandat-poste (mandat-carte ou mandat-lettre), soit sous forme de virement ou de versement au Compte Chèque Postal de la Librairie : Paris 4192 - 26. Au montant de la commande doivent être ajoutés les frais d'expédition, soit 10 % (avec un minimum de F 1,40). Taxe urgent : F 1,30. Envoi recommandé : France : F 1,30, étranger : F 2,60.

Il n'est fait aucun envoi contre remboursement.

LIBRAIRIE SCIENCE ET VIE, 24, rue Chauchat, PARIS (9^e)

La Librairie est ouverte de 8 h 30 à 12 h 30 et de 14 h à 18 h 30. Fermeture du samedi 12 h au lundi 14 h.

Le directeur de la publication : Jacques DUPUY — Dépôt légal : 1969, N° 9 020 — Imp. des Dernières Nouvelles de Strasbourg

"ÉTUDES CHEZ SOI"

L'enseignement par correspondance de

L'ÉCOLE UNIVERSELLE

59, boulevard Exelmans - Paris 16^e

permet de faire chez soi, à tout âge, dans le minimum de temps et avec le minimum de frais, des études complètes dans toutes les branches du savoir, d'obtenir, dans les conditions les plus favorables, tous diplômes et toutes situations.

Demandez l'envoi gratuit de la brochure qui vous intéresse :

- T.C. 469 : Toutes les Classes, tous les Examens** : du cours préparatoire aux classes terminales A, B, C, D, E — C.E.P., C.E.G., B.E., E.N., C.A.P., Entrée en 6^e, B.E.P.C., Baccalauréat - Cl. préparatoires aux Grandes Ecoles - **Cl. des Lycées Techniques** : Brevet de Technicien, Baccalauréat de Technicien.
- E.D. 469 : Etudes de Droit** : Admission en Faculté des non-bacheliers. Capacité, Licence, Carrières Juridiques (Magistrature, Barreau, etc.).
- E.S. 469 : Etudes supérieures de Sciences** : Admission en Faculté des non-bacheliers, I.P.E.S., D.U.E.S., 1^{re} et 2^e année, Licence, C.A.P.E.S., Agrégation - **Médecine** : C.P.E.M., 1^{re} et 2^e année - **Pharmacie** : 1^{re} année **Etudes dentaires** : 1^{re} année (C.P.E.M.).
- E.L. 469 : Etudes supérieures de Lettres** : Admission en Faculté des non-bacheliers, I.P.E.S., D.U.E.L., 1^{re} et 2^e année, C.A.P.E.S., Agrégation.
- G.E. 469 : Grandes Ecoles, Ecoles Spéciales** : Industrie, Armée, Agriculture, Commerce, Beaux-Arts, Administration, Lycées Techniques d'Etat, Enseignement. (Préciser l'Ecole).
- O.R. 469 : Cours pratiques : Orthographe, Rédaction, Calcul, Ecriture, Conversation.**
- L.V. 469 : Langues Etrangères** : Anglais, Allemand, Espagnol, Italien, Russe, Chinois, Arabe, Espéranto - **Chambres de Commerce étrangères - Tourisme - Interprétariat.**
- P.C. 469 : Cultura** : Perfectionnement culturel. **Universa** : initiation aux études supérieures.
- A.G. 469 : Agriculture** : (France et Rép. afric.). Classes des Lycées techniques agricoles : B.E.A., B.T.A., Industries agricoles, Floriculture, Culture potagère, Arboriculture, Elevage, Génie rural, **Radiesthésie, Topographie.**
- C.T. 469 : Industrie, Travaux Publics, Bâtiment** : toutes spécialités, tous examens - Mécanique, Métallurgie, Mines, Chauffage, Froid, Matières plastiques, Chimie - Stages payés (F.P.A.).
- L.E. 469 : Electronique, Electricité** : C.A.P., B.P., B.T.S., Préparations libres.
- D.I. 469 : Dessin industriel** : C.A.P., B.P. - Mécanique, Electricité, Bâtiment, etc.
- M.V. 469 : Métier** : C.A.P., B.P., Aide-Métreur - Métreur - Métreur-Vérificateur.
- E.C. 469 : Comptabilité** : C.A.P., B.P., B.E.P., B.S.E.C., B.T.S., D.E.C.S., Expertise : Certif. de Révision Comptable, C.S. juridique et fiscal, C.S. d'organisation et de gestion des entreprises. **Préparations libres** : Caissier, Chef-Magasinier, Teneur de livres, Comptable, Chef comptable, Conseiller fiscal.
- P.R. 469 : Informatique : Programmation** - C.O.B.O.L.
- C.C. 469 : Commerce** : C.A.P., B.P., B.E.P., B.S.E.C., Employé de bureau, de banque, Sténodactylo, Représentant, Vendeur-Publicité, Assurances, Hôtellerie, - Mécanographie.
- C.S. 469 : Secrétariats** : C.A.P., B.P., B.E.P., B.S.E.C., B.T.S. - Secrétaire de Direction, de Médecin, de dentiste, d'Avocat, d'Homme de Lettres, Secrétariats techniques, Correspondance - **Journalisme - Graphologie.**
- R.P. 469 : Relations Publiques et Attachés de Presse.**
- C.F. 469 : Carrières Féminines** : Ecoles : Assistantes Sociales, Infirmières, Jardinières d'enfants, Sages-Femmes, Auxiliaires de Puériculture - Visiteuses médicales, Hôtesse, Vendeuses, etc.
- C.B. 469 : Coiffure** (C.A.P. dame) - **Soins de Beauté** : C.A.P. d'Esthéticienne - Visagisme, Manucurie (Stages pratiques gratuits) - **Parfumerie.** Ecoles de Kinésithérapie et de Pédicurie - Diet-Esthétique.
- C.O. 469 : Couture, Mode** : C.A.P., B.P., Coupe, Couture (Flou et Tailleur, Industries de l'habillement) - **Enseignement ménager** : monitorat et professorat.
- D.P. 469 : Dessin - Peinture et Beaux-Arts** : Illustration, Mode, Aquarelle, Peinture, Portrait, Caricature, Nu, Décoration - Antiquaire.
- E.M. 469 : Etudes Musicales** : Solfège, Guitare classique, électrique et tous instruments.
- C.I. 469 : Cinéma** : Technique Générale, Scénario, Décor, Prises de vues, de son, Projection, Cinéma 8 et 16 mm - Photographie.
- M.M. 469 : Marine Marchande** : Ecoles - Navigation de plaisance.
- C.M. 469 : Carrières Militaires** : Terre, Air, Mer, Admission aux écoles.
- C.A. 469 : Aviation civile** : Pilote, Fonctions administratives, Ingénieurs et Techniciens, Hôtesse de l'air.
- R.T. 469 : Radio** : Monteur, Dépanneur - **Télévision** : noir et couleur - **Transistors.**
- F.P. 469 : Pour devenir Fonctionnaire** : P.T.T., Finances, Travaux Publics, Banques, S.N.C.F., Police, Sécurité Sociale, E.N.A., Préfectures, Affaires étrangères et administrations diverses (Préciser la branche).
- E.R. 469 : Tous les Emplois Réservés** : Examens de 1^{re}, de 2^e et de 3^e catégorie. Examens d'Aptitude Technique.

La liste ci-dessus ne comprend qu'une partie de nos enseignements. N'hésitez pas à nous écrire. Nous vous donnerons gratuitement tous les renseignements et conseils qu'il vous plaira de nous demander.

ENVOI GRATUIT
N° 469

ÉCOLE UNIVERSELLE

PAR CORRESPONDANCE DE PARIS

59, Boulevard Exelmans - PARIS 16^e

14, chemin de Fabron - 06-Nice - 11, place Jules-Ferry - 69-Lyon (6^e)

NOM, PRÉNOM

ADRESSE

Initiales et N° de la brochure demandée



**vos meilleurs
clichés
sont
encore
à faire**

avec un



TOYOKO



PUBLI-CITÉ-PHOT

TOPCON

bien sûr !



CHEZ TOUS
LES CONCESSIONNAIRES
AGRÉÉS

RE SUPER Obturateur focal - 1 sec. au 1/1000° - Retardement - XM - Prisme et dépolis de visée interchangeables - Objectif 1,8-58 mm à présélection automatique - Retour du miroir instantané - Mise au point sur **dépoli FRESNEL** et **téléométrique** - Cellule Reflex CdS incorporée au miroir, couplée aux vitesses - Sensibilité 25 à 1600 ASA - Sac cuir T. P. **F. 2120,55 ttc**

RE 2 Obturateur Copal - 1 sec. au 1/1000° - Retardement - Synchro X (125°), M (jusqu'à 1000°) - Objectif 1,4-58 mm à présélection automatique - Retour du miroir instantané - Mise au point sur **dépoli** et collectrice **micro-prismatique** - Cellule Reflex CdS incorporée au miroir - Sensibilité 25 à 1600 ASA - Sac cuir T. P.

F. 1863,50 ttc

la cote suprême en 24x36