



## LES GREFFES\*

**D. HOUSSIN - Professeur de Chirurgie - Faculté de Médecine Cochin Port Royal - Université René Descartes - PARIS**  
**Directeur Général de l'Etablissement français des Greffes**  
**Chef du Service de Chirurgie de l'Hôpital Cochin - PARIS**

**\* Cette conférence s'inspire du livre "L'aventure de la greffe", publié par Didier Houssin aux Editions Denoël en février 2000.**

Avec des progrès énormes et des succès inoubliables, mais aussi des déconvenues et des découragements, alors que démarches individuelles et entreprises collectives se mêlent, l'homme apparaît, dans l'aventure de la greffe, tantôt maître de la nature, voire de son destin, tantôt jouet des techniques qu'il a su pourtant habilement mettre en œuvre. Des dizaines de milliers de greffes d'organes, de tissus ou de cellules ont été faites à ce jour de par le monde : innombrables aventures personnelles au sein de la marche appelée progrès.

La greffe, transposition dans le corps humain de l'art du jardinier, est une aventure du XXe siècle. Puisqu'il faut lui fixer un début, commençons à Lyon, le 24 janvier 1906, lorsque Mathieu Jaboulay, chirurgien de l'Hôtel Dieu, greffa le rein d'un cochon chez une femme se mourant d'insuffisance rénale. C'était la première greffe d'un organe chez l'homme. Pour éviter de s'aventurer dans les prédictions et la médecine fiction, il suffit de marquer la fin de la première étape, à Lyon encore, lorsqu'une équipe internationale de chirurgiens greffa la main d'un mort sur le bras d'un vivant, le 23 septembre 1998. Ce qui s'est passé entre ces deux dates a l'odeur de l'action plutôt que la sécheresse du savoir. C'est une histoire d'espoir, de lutte et de solidarité.

### UN COMBAT POUR LA VIE

Pour parler de la greffe, il faut d'abord parler de la vie. D'innombrables êtres microscopiques, qu'ils soient bactéries, virus ou parasites, ont su s'y prendre pour se greffer. Il faut rappeler ensuite que le monde végétal a été pendant longtemps le

seul objet de la greffe faite par l'homme. Dans ce cas là, c'est le greffon qui compte, nouveau langage de feuilles et de fruits, et non pas le receveur, simple porteur du greffon. Au début du XXe siècle, la médecine s'empare de la greffe et fait du corps humain le terrain de sa pratique. C'est alors le receveur qui compte, le greffon ayant pour tâche d'assurer la fonction défaillante au sein de l'organisme receveur.

Ce combat pour la vie concerne plusieurs des éléments, organes, tissus ou cellules, qui composent le corps humain. Les greffes d'organes sont les mieux connues. La greffe de ces "masses fonctionnantes" concerne trois milles malades chaque année en France : la plus fréquente est celle du rein ; celle qui donne les meilleurs résultats à très long terme est celle du foie ; la plus spectaculaire, aujourd'hui moins souvent pratiquée, est celle du cœur ; celles du poumon, du pancréas ou de l'intestin sont pratiquées à petite échelle ; dans certains cas enfin, la greffe de plusieurs organes est nécessaire.

Les greffes des tissus, ces "plages fonctionnelles", sont méconnues mais pourtant les plus nombreuses (près de dix milles chaque année en France). Au premier rang, la greffe des tissus osseux, ensuite celle des cornées, enfin les greffes de peau, de veine, d'artère ou de valves cardiaques qui sont pratiquées moins souvent. Il s'agit là aussi de faire retrouver une fonction au malade. Comme pour les organes, cette fonction est aussi parfois vitale. C'est le cas pour la peau ou les valves cardiaques.

La greffe des cellules, ces composants ultimes du monde vivant, reste en devenir pour beaucoup de types de cellules

(nerveuses, du pancréas, du foie, du cartilage, notamment). Toutefois, la greffe de cellules hématopoïétiques (celles qui produisent les globules rouges et blancs et les plaquettes du sang), pratiquée près de trois milles fois chaque année en France, est déjà le traitement quotidien de nombreuses maladies du sang, au premier rang desquelles les leucémies.

La greffe a pour caractéristique sa grande efficacité du point de vue thérapeutique, qu'il s'agisse de prolonger la vie de certains malades ou d'améliorer la qualité de celle-ci, mais le combat pour la vie qu'elle représente à des dimensions spéciales qu'il faut maintenant développer : la brutalité de la lutte après une longue attente ; les racines plongeant loin dans le passé ; l'aboutissement d'une démarche de recherche médicale et scientifique tout au long du XXe siècle ; et, comme dans tous les combats, le succès souvent, mais parfois aussi l'échec.

### L'ATTENTE

Etre malade, mais aussi attendre son traitement, voilà une des caractéristiques du malade dont l'état de santé réclame une greffe. Cette attente est liée au faible nombre de greffons disponibles. Elle résulte, surtout pour les organes, de la rareté de la circonstance, l'état de mort encéphalique, dans laquelle un organe viable peut être prélevé sur le corps d'une personne décédée. Pour les cellules hématopoïétiques, elle est liée à la difficulté de trouver un greffon ayant une compatibilité tissulaire suffisante avec le receveur.

Dans tous les pays développés où les greffes se font sur une large échelle, il a donc été nécessaire de mettre en place des

listes d'attente pour chaque type d'organe. Le nombre de malades en liste d'attente d'une greffe d'organe en France est aujourd'hui de 5892, la très grande majorité d'entre eux étant en attente d'une greffe de rein.

L'attente est de durée variable, quelques jours à quelques années, suivant le type de greffon attendu. Pour le malade concerné, cette attente est source d'inquiétudes supplémentaires liées à l'incertitude quant à la proposition d'un greffon. Durant l'attente, une aggravation de la maladie ou un décès peuvent survenir. Chaque année, en France, la mort survient ainsi chez environ trois cents malades qui sont en attente d'une greffe d'organe et pour lesquels la proposition d'un greffon en temps utile aurait pu être salvatrice.

## LA LUTTE D'UNE ÉQUIPE

La greffe d'organes a conféré à la greffe une dimension chirurgicale exceptionnelle, mariant les exigences d'un acte lourd réclamant la participation de nombreux intervenants et celles d'un acte d'urgence accompli dans plusieurs hôpitaux, presque simultanément. Dans l'hôpital A, on prélève ainsi plusieurs organes, de manière urgente, car sur un donneur à l'état circulatoire instable, au cours d'une intervention qui dure plusieurs heures. Ensuite, dans un délai qui n'excède pas quelques heures, quatre notamment pour le cœur ou les poumons, ces greffons doivent parvenir à l'hôpital B, à l'hôpital C, et à l'hôpital D, parfois distants de plusieurs centaines de kilomètres, plus rarement de quelques milliers de kilomètres. Des interventions tout aussi urgentes s'y déroulent alors, visant à la mise en place, chez le receveur, du greffon qui vient d'être apporté dans chacun de ces hôpitaux. Anesthésiste-réanimateurs, chirurgiens, infirmières de réanimation et de bloc opératoire, médecins et infirmiers(es) de coordination, notamment du prélèvement, transporteurs, qu'il s'agisse de pilotes, de motards ou d'ambulanciers, et coordonnateurs de l'Etablissement français des Greffes,

animant ce processus à un rythme rapide, à chaque heure du jour et de l'année.

En France, l'Etablissement des Greffes, interposé entre le prélèvement et la greffe joue un rôle d'organisation, de facilitation et de coordination, s'assurant, tout au long de la chaîne qui va du prélèvement à la greffe, du respect des principes éthiques, des règles de sécurité sanitaire et de répartition des greffons. La dimension internationale de cette chaîne apparaît parfois, conduisant à une interconnexion avec les organismes équivalents des pays voisins. Le caractère d'urgence, la contrainte de temps, et le nombre et la diversité des intervenants confèrent à cette activité l'apparence d'une lutte dont la vie du receveur est l'enjeu. Et ainsi, chaque jour, chaque nuit, va la greffe !

## DES RACINES PLONGEANT LOIN DANS LE PASSE

Dans les textes sacrés des grandes religions monothéistes, il est possible d'identifier des références pouvant être assimilées à des racines profondes. Au nom de la préservation de la vie humaine, œuvre de Dieu ou œuvre à l'image de Dieu, des actes de réimplantation sont rapportés, qui ont déjà une analogie avec la greffe.

La légende la plus forte, contée par Jacques de Voragine dans la "Vie dorée des Saints", attribuée à Saint-Côme et Saint-Damien la réalisation en l'an 528, d'une greffe de jambe chez un sacristain. Cette histoire frappa tant les esprits qu'elle suscita la créativité de beaucoup des imagiers du début du quinzième siècle, dont Fra Angelico. Elle fit de Saint-Côme et Saint-Damien les patrons des chirurgiens et peut être considérée comme une représentation fictive de la greffe qui allait, quelques siècles plus tard, devenir réalité médicale.

Dans un esprit différent, avec un autre fondement philosophique, l'Extrême Orient n'est pas en reste, l'exemple de l'échange de cœur pratiqué entre deux malades chinois par le médecin légendaire

Pin Chao, confère une dimension universelle au concept de greffe sur le corps humain.

## LES GRANDES ETAPES D'UNE DEMARCHE DE RECHERCHE SCIENTIFIQUE ET MEDICALE

Sélectionner telle ou telle avancée scientifique ou médicale conduit nécessairement à jeter dans l'oubli des étapes importantes et très nombreuses. Or, la greffe a reposé sur d'innombrables petits progrès. Afin de fixer quelques marques, il est cependant pratique de s'appuyer sur des avis objectifs et indépendants. L'attribution du prix Nobel de physiologie ou de médecine constitue un repère utile. Il a l'avantage de souligner des avancées conceptuelles nettes et fructueuses, mais néglige des observations médicales qui ont pourtant eu un impact considérable. Il est possible d'identifier cinq étapes.

La mise au point de l'anastomose vasculaire, qui valut le prix Nobel à Alexis Carrel en 1912 et qui marqua la mise au point du savoir-faire indispensable pour rétablir la continuité entre des artères et des veines, est l'avancée considérable qui ouvrit la voie à la chirurgie vasculaire et cardiaque et à la greffe d'organes.

Même si le lien n'est pas immédiat avec la greffe, la découverte des groupes sanguins par Karl Landsteiner lui valut le prix Nobel en 1930 et eut un impact très important car les règles de la transfusion sanguine s'appliquent à la greffe d'organe.

Bien qu'elle n'ait pas eu aujourd'hui le retentissement médical qu'il faudrait en matière de greffe, la découverte de l'état de tolérance immunitaire et plus particulièrement du rôle du système immunitaire dans le rejet, donna en 1960 le prix Nobel à Peter Medawar et Franck Burnet. Cette avancée très importante a fait miroiter le Graal de la greffe : la capacité d'obtenir l'acceptation du greffon tout en préservant la compétence immunitaire du receveur vis-à-vis de tous

les organismes étrangers, en particulier les virus, les parasites et les champignons microscopiques. Malheureusement, l'induction de cet état de tolérance, possible chez de petits mammifères, n'est pas encore à portée chez l'homme.

La mise en évidence du rôle de marqueurs biochimiques situés à la surface des cellules, les antigènes d'histocompatibilité, et de leur rôle dans le fonctionnement du système immunitaire valut à Baruj Benacerraf, Jean Dausset et Georges Snell le prix Nobel en 1980. Le respect des règles de la compatibilité tissulaire est un des aspects fondamentaux de la greffe de moelle osseuse entre personnes génétiquement différentes.

Enfin, c'est en 1990 qu'un chirurgien et un médecin, Joseph Murray et Donnall Thomas, obtinrent le prix Nobel pour avoir démontré l'importance du rôle des médicaments immunosuppresseurs dans la prévention du rejet des greffes d'organes ou de la réaction du greffon de moelle osseuse contre le receveur. Toute la fin du XXe siècle devait être marquée par l'effort important de l'industrie pharmaceutique afin de perfectionner ces médicaments vers plus d'efficacité et moins de toxicité.

Prix Nobel mis à part, il serait injuste de ne pas souligner dans ce chapitre l'importance considérable de l'observation médicale, faite en 1959 par Pierre Mollaret et Maurice Goulon, de l'état de mort encéphalique, aussi appelé mort cérébrale, mais qui était alors appelé coma dépassé. Cette observation ouvrit la voie à la possibilité de prélever des organes viables sur le corps de personnes décédées.

Il faut enfin mentionner le rôle fondateur qu'ont eu certaines "premières". Ces "premières", dont les résultats ne furent souvent pas bons du point de vue médical, ouvrirent le chemin à d'autres tentatives, cette fois-ci réussies, et doivent être considérées comme des points de départ de la greffe en tant que méthode thérapeutique.

## LE SUCCES SOUVENT, PARFOIS AUSSI L'ECHEC

Pour de très nombreux malades, la greffe est synonyme de renaissance. La vie se prolonge, quant elle semblait arrivée à son terme, où se poursuit dans des conditions bien meilleures du point de vue de la liberté d'action, du degré d'autonomie, et du bien être. La normalité de la vie retrouvée est alors souvent attestée par la reprise de l'éducation ou de la vie professionnelle, par une croissance retrouvée ou par la capacité d'avoir des enfants. Avoir le sentiment qu'on a guéri de la leucémie fêter le dixième anniversaire de sa greffe, puis le vingtième, témoigner de cette nouvelle vie, sont alors des marques spectaculaires du succès de la greffe.

Il y a cependant aussi des échecs et des déconvenues. Parfois, l'échec survient d'emblée, parce que la greffe est venue trop tard et n'est pas en mesure de renverser une situation rendue irréversible par la gravité de la maladie. Parfois, l'échec survient après une phase initiale satisfaisante, en raison d'un rejet du greffon ou d'une récurrence de la maladie initiale qui vient frapper ce greffon, ou encore d'une conséquence grave liée au traitement immunosuppresseur qu'il a fallu instituer. Ceci peut signifier le retour à l'état antérieur, par exemple à l'hémodialyse itérative ou, plus grave encore, la mort du malade.

La mort du malade ayant eu une greffe est toujours une catastrophe. Pour le malade et sa famille, c'est l'échec après tout ce qui a été enduré et espéré. Pour les médecins et toute l'équipe qui ont suivi ce malade et savent que l'équilibre est fragile entre la préservation de la vie du receveur et le maintien de la fonction du greffon, c'est l'annonce de la vanité de tous les efforts entrepris et, en plus, celle de la perte d'un greffon rare, donc précieux. Cette mort semble particulièrement injuste lorsqu'elle succède à une phase d'amélioration, qui faisait espérer un succès complet, ou lorsqu'elle est liée à

une maladie transmise par le greffon. Il paraît alors toujours inacceptable que du mal soit fait quant on veut faire du bien. La greffe, traitement d'ultime recours, retrouve alors ce qui a souvent été son point d'origine : la mort.

## DU NEUF A PROPOS DE LA MORT

Jamais la naissance comme procédant d'une mort n'a trouvé illustration aussi éclatante que dans le contexte de la greffe. Certes, il y a des circonstances où la greffe est rendue possible parce qu'un élément peut être prélevé sur le corps d'une personne vivante, mais ce qui constitue la grande spécificité de la plupart des greffes d'organes ou de tissus, c'est qu'elles sont possibles parce que des greffons peuvent être prélevés sur le corps de personnes décédées. Cette possibilité a imposé une révolution du cadre médical, juridique et institutionnel de la constatation de la mort.

## LA TRES LONGUE ET VIEILLE HISTOIRE DE LA CONSTATATION DE LA MORT

De façon bien compréhensible, l'homme a toujours eu peur d'être enterré vivant et, plus généralement, d'être considéré mort quand il ne l'était pas. C'est ainsi que, peu à peu, les médecins, forts de connaissances relatives au corps humain et à son fonctionnement, ont été invités à se prononcer sur la réalité de la mort. Les signes de celle-ci sont connus : inconscience, inertie, absence de respiration, froideur et pâleur. Soucieux de vérifier et de pouvoir certifier, les médecins inventèrent de multiples épreuves destinées à confirmer l'absence totale de réactivité, l'arrêt de la respiration et de la circulation du sang.

Pendant de longs siècles, la lenteur du ramassage des blessés, l'incapacité à mettre en œuvre rapidement des manœuvres de réanimation et l'équipement succinct des lieux où étaient amenés

les blessés et les malades graves, ne pouvaient guère faire remettre en question la constatation de la mort, dont l'apparence semblait immuable.

## LA NOUVELLE MORT

Après la deuxième guerre mondiale, tout allait être bouleversé, et la greffe avec, par l'accélération du ramassage des blessés, par la possibilité d'y associer d'emblée la mise en œuvre de méthodes médicales de réanimation, notamment d'assistance respiratoire et cardiaque, enfin par le développement, dans les hôpitaux, de services de réanimation permettant de prolonger et, si besoin, d'accentuer la mise en œuvre de ces gestes d'assistance. C'est ainsi que des blessés ou des malades, dont la gravité des lésions aurait très vite conduit à la mort quelques années auparavant, se virent hospitalisés et réanimés. Deux médecins français firent alors une constatation étonnante.

Celle de lésions intracrâniennes très graves, se traduisant par une destruction irréversible du cerveau, manifestée par l'absence totale de signes de fonctionnement cérébral, par l'aplatissement définitif, à l'électroencéphalogramme, des ondes électriques traduisant la fonction cérébrale, et par la disparition de la circulation du sang dans le cerveau, comme peut en témoigner une artériographie des artères cérébrales. Cet état tout à fait exceptionnel (environ 2000 des près de 300.000 décès qui, parmi les 550.000 décès annuels, sont constatés chaque année dans les établissements de santé français) peut coexister pendant quelques heures, mais quelques heures seulement, avec le maintien des fonctions cardiaques et respiratoires par assistance artificielle.

En 1959, Pierre Mollaret et Maurice Goulon, qui observèrent pour la première fois cet état, l'appelèrent "coma dépassé". En raison de la confusion qui peut s'installer dans les esprits entre le coma dépassé et le coma chronique, dans lequel le cerveau conserve une partie de ses fonctions et dont peut résulter un état

végétatif pendant de longs mois, voire de longues années, l'appellation de mort cérébrale fut rapidement préférée à celle de coma dépassé. La mort cérébrale, aussi appelée mort encéphalique dans un langage savant, fut alors reconnue comme état de mort, du point de vue juridique, autorisant les médecins, dans des conditions réglementaires tout à fait strictes, à signer un certificat de décès.

Malgré l'extrême rareté de sa survenue, l'observation de cet état et sa reconnaissance juridique comme état de mort, ouvraient la voie au développement des greffes d'organes, car lorsque le décès était constaté dans ces conditions, il devenait possible, si l'assistance artificielle était maintenue quelques heures, de prélever des éléments encore viables sur le cadavre. Ainsi, au début des années 60, les premières greffes de cœur, de foie et de poumon pouvaient être tentées. La greffe du rein allait prendre tout son essor. Un tel prélèvement n'allait cependant pas de soi. Il pose toujours la cruelle question du consentement du défunt.

## DEUIL ET CONSENTEMENT : UNE REDOUTABLE EPREUVE

Le recueil du consentement au prélèvement sur le corps d'une personne décédée brutalement est toujours d'une difficulté extrême, vis-à-vis de la famille qui est invitée à témoigner de la volonté du défunt, et pour les médecins et infirmières qui engagent ce dialogue. En effet, le deuil brutal suscite des réactions violentes d'émotion ou de fermeture. Celles-ci ne prédisposent pas à la compréhension et à l'échange verbal, surtout sur des notions difficiles telles que la mort encéphalique et le prélèvement.

Si, lorsqu'elle connaît la volonté du défunt, la famille s'efforce alors, même dans ces conditions très douloureuses, que cette volonté soit respectée, dans le sens de l'accord comme dans le sens du refus, l'ignorance habituelle dans laquelle elle se trouve de cette volonté la jette dans un profond désarroi.

Seul le respect de règles précises, quant au lieu où se conduit ce dialogue, quant à l'attitude à adopter vis-à-vis d'une famille en état de deuil brutal, quant au temps nécessaire laissé à la réflexion et à l'émotion, quant à la dissociation indispensable de l'annonce du décès et de l'interrogation sur la volonté du défunt, peut conduire à un témoignage favorable de la famille. La motivation et la formation des médecins et infirmières engagés dans ce dialogue sont alors critiques. Il n'est pas surprenant que, lorsque toutes ces règles ne sont pas respectées et même parfois lorsqu'elles le sont, un pourcentage important de ces familles témoigne de manière négative. Ces témoignages ruinent alors les efforts de ceux qui ont tenté d'organiser le prélèvement et les espoirs des malades en attente. De façon tragique, il arrive que, après un refus initial et quelques heures supplémentaires de réflexion, la famille témoigne finalement de manière favorable, mais qu'il soit alors trop tard pour réaliser le prélèvement.

## L'HOPITAL DANS L'AVENTURE

A travers la greffe, une nouvelle organisation s'imposa à l'hôpital. Elle prolonge les grandes mutations qui, au tout début du XIXe siècle, avaient conduit la médecine à s'intéresser aux cadavres, dans l'hôpital, sous l'angle de la compréhension des maladies. Le cadavre, jusqu'alors, n'avait en effet intéressé que la Faculté, sous l'angle de la connaissance anatomique du corps. Autour de noms tels que ceux de Bichat, Laennec, ou Bright, le lien se fit entre les signes des maladies et les lésions observées au niveau des organes à l'intérieur du corps. L'autopsie, destinée à rechercher les causes de la mort, trouva alors sa place à l'hôpital. Cette première phase s'accrut, avec le perfectionnement du microscope, par l'étude fine des tissus qui fonda l'anatomie pathologique. Avec la greffe, le corps d'une personne décédée n'est plus seulement l'instrument d'une démarche diagnostique, il devient la source même de l'acte thérapeutique.

Autour du recueil du consentement d'une personne décédée à un prélèvement en vue de greffe, il a fallu organiser de nouvelles modalités d'accueil des familles des personnes décédées, instituer un lieu propice à la bonne qualité du dialogue avec cette famille, désigner, former, reconnaître le travail des médecins et des infirmières qui jouent le rôle difficile du recensement des personnes en état de mort encéphalique dans les établissements de santé, qui recueillent le consentement au prélèvement et qui coordonnent les multiples tâches nécessaires pour l'organisation du prélèvement. L'hôpital dut alors prendre conscience qu'un mort pouvait se diriger, non plus vers la morgue, mais vers le bloc opératoire, pour y subir une intervention chirurgicale destinée à prélever des organes ou des tissus en vue de greffe. La notion que, dans l'hôpital, il faut donc "s'occuper des morts pour, et parfois avant de, s'occuper des vivants" n'est pas encore largement acceptée.

La densité du dispositif humain, médical et infirmier, mis en place dans les hôpitaux espagnols, et l'accent mis sur la formation et la professionnalisation de ces personnels, constituent certainement l'explication principale de l'efficacité de l'organisation du prélèvement d'organes en vue de greffe en Espagne, le pays où cette organisation est aujourd'hui la plus efficace dans le monde.

## **LA GREFFE : RAPPROCHEMENT DES CORPS ET BOULEVERSEMENT DU CORPS**

Dire que la greffe est une médecine du corps est manier l'euphémisme. Ce n'est pas pour minimiser l'impact psychologique que la greffe a, sur le receveur, mis face à l'intrus, sur la famille du donneur, et sur tous ceux qui les entourent. Il s'agit ici simplement de rappeler que la greffe rapproche fortement deux corps, qu'elle en modifie l'anatomie, d'autant plus

fortement que le chirurgien s'y emploie, et que la médecine peine bien souvent à maintenir ce rapprochement.

## **LE PRELEVEMENT ET LA CIRCULATION DES ELEMENTS DU CORPS HUMAIN**

Le prélèvement d'organe ou de tissus sur le corps d'une personne décédée est un acte chirurgical effectué dans le respect des règles propres à tout acte chirurgical, en particulier du point de vue de l'asepsie. Du fait du manque de greffon, il est bien souvent nécessaire que plusieurs éléments, organes ou tissus, soient prélevés sur le corps d'une même personne. Dans la salle d'opération, se rassemblent alors des chirurgiens de plusieurs spécialités, qui opèrent dans le respect des contraintes techniques propres à chaque organe puis s'égayent vers leur centre de greffe. Au moyen-âge, des reliques, bien souvent des petits fragments osseux du corps des saints, circulaient pour le motif du salut aux quatre coins de l'Europe. Aujourd'hui, au nom de la santé, une telle circulation existe dans le cadre des greffes.

Les greffons sont dans une situation de viabilité précaire pour les organes, moins précaire pour les tissus et les cellules. Le refroidissement du greffon est aujourd'hui la seule manière de prévenir la corruption des cellules le composant. Les éléments tissulaires rejoignent une banque de tissus où ils pourront être conservés au froid, parfois pendant de longs mois, avant d'être utilisés. En revanche les organes, plus fragiles, doivent être greffés dans les heures qui suivent. En effet, malgré la chaîne du froid, la viabilité des organes ne peut excéder quelques heures, et c'est pourquoi leur transport doit être rapide.

La banque d'organes, qui permettrait de préserver pendant des jours, des mois ou des années, la viabilité des organes, n'est pas encore au point. Des tentatives ont été faites pour porter des organes à très basse température en tentant d'éviter la cristallisation de l'eau contenue dans leurs

cellules, c'est-à-dire la formation de microcristaux acérés qui, lors du refroidissement ou du réchauffement, détruisent les structures de chaque cellule. Ceci a été tenté en injectant dans le greffon des molécules chimiques cryoprotectrices, sortes d'antigels, dont la toxicité est cependant aujourd'hui trop grande. La possibilité de conserver des organes durant quelques mois permettrait, du point de vue immunologique, de préparer le receveur pour un greffon donné et, en limitant le risque de rejet ou en facilitant l'induction d'une tolérance spécifique, constituerait un réel progrès.

## **LA REALISATION DE LA GREFFE : UN VOYAGE CHIRURGICAL**

Contrairement à la médecine, la chirurgie modifie la géographie corporelle et la greffe, dès lors qu'elle s'appuie sur un savoir-faire chirurgical, la bouleverse.

Le savoir-faire primordial de la greffe est en effet chirurgical. Après qu'ils aient identifié fonctions vitales et organes vitaux, il est apparu nettement aux médecins que le traitement de certaines maladies graves liées à la défaillance d'un organe vital imposait un dispositif de substitution. Celui-ci peut être de nature artificielle, constitué à partir d'éléments inertes (c'est le cas, par exemple, pour le dispositif extra-corporel du rein artificiel ou pour le cœur artificiel, qui est encore en développement mais pourrait un jour se révéler totalement implantable). Il était logique cependant que ce substitut soit recherché du côté du monde vivant, aujourd'hui principalement chez l'homme.

Après la mise au point de la technique de l'anastomose vasculaire au tout début du XXe siècle, la première tentative de greffe d'un rein humain fut tentée chez l'homme par Youri Voronoy à Kherson en Ukraine en 1933. A partir du début des années 50, des greffes de rein furent tentées à partir de donneurs vivants et, un peu plus tard, à partir de personnes

décédées en état de mort encéphalique. La réussite résulte de l'association, au savoir-faire chirurgical, d'une multitude de petits progrès tenant à la qualité de l'anesthésie, à celle des instruments chirurgicaux, des fils de suture et, bien sûr, à l'utilisation de médicaments immunosuppresseurs à même de prévenir le rejet.

Quel que soit l'organe greffé, la technique consiste en général à retirer l'organe malade et à le remplacer par le greffon. Celui-ci peut cependant, comme pour le rein, être mis en place dans une position différente de la position anatomique usuelle. Après avoir rétabli les connexions vasculaires, artérielles et veineuses, lorsqu'il en existe un, la continuité du canal assurant une fonction excrétrice (voie biliaire pour le foie, urètre pour le rein, canal pancréatique pour le pancréas, bronche pour le poumon, intestin pour le tube digestif), la greffe est terminée.

Elle est techniquement plus simple lorsqu'il n'y a pas de connexion vasculaire à rétablir, comme dans le cas des greffes de tissus, telle que la cornée, les os ou la peau. Bien qu'il ne s'agisse pas à proprement parler d'un acte chirurgical, la greffe de moelle osseuse s'en rapproche sur le mode mineur, en imposant le prélèvement sous anesthésie générale de la moelle osseuse du donneur, puis l'injection de celle-ci dans les veines du receveur.

## L'OBSTACLE BIOLOGIQUE AU RAPPROCHEMENT DES CORPS

Hormis dans des circonstances génétiques ou de reproduction particulières, les êtres vivants sont différents et vivent de plus chacun une histoire toujours différente. Réaliser une greffe entre deux êtres vivants, c'est donc tenter d'effacer certaines conséquences de cette différence. Les conséquences psychologiques liées à la différence d'identité entre donneur et receveur s'effacent quelque peu derrière les aspects biologiques.

Du point de vue biologique, la différence entre donneur et receveur se traduit en effet par des écarts de nature biochimique à la surface des cellules. Or, les êtres vivants qui, comme les mammifères et donc l'homme, sont composés de milliards de cellules, ont à leur disposition un système de défense destiné à identifier puis détruire des organismes jugés différents, en premier lieu les virus, les bactéries, les parasites ou les champignons microscopiques, mais aussi les cellules cancéreuses ou les greffons provenant d'autres êtres vivants. Ce système que l'on appelle "système immunitaire" repose sur des cellules spécialisées, sortes de globules blancs, appelées lymphocytes, qui jouent aussi bien le rôle de la détection, de l'alerte, que celui de la mise en œuvre du processus de destruction de l'élément étranger. Ce processus de destruction est le rejet. Il est d'autant plus intense s'il s'agit d'une greffe entre deux espèces différentes (xénogreffe) et que donneur et receveur sont éloignés du point de vue de l'évolution des espèces. Il est d'autant moins intense qu'il s'agit d'une greffe entre deux individus de la même espèce (allogreffe) et que ceux-ci sont génétiquement proches.

Le rêve de tout greffeur est de pouvoir induire un état de tolérance, dans lequel le système immunitaire du receveur est capable d'accepter le greffon tout en restant compétent vis-à-vis des autres agents étrangers. Aujourd'hui, ce rêve est encore inaccessible et il faut se contenter de prévenir ou de contrôler le rejet à l'aide de médicaments immunosuppresseurs. Le prix à payer de l'utilisation de ces médicaments est qu'affaiblissant les défenses immunitaires, ils exposent au risque d'infection voire, sur le long terme, de cancer.

## LE MAINTIEN DE L'EQUILIBRE ENTRE LE GREFFON ET LE RECEVEUR

La greffe est un travail d'équipe. Le travail du chirurgien, de l'anesthésiste et de toutes les infirmières spécialisées qui les

accompagnent, est précédé et suivi par celui d'une équipe nombreuse où les médecins jouent un grand rôle, en définissant les circonstances dans lesquelles la greffe pourrait au mieux se dérouler, puis en tentant de préserver un fragile équilibre entre le greffon et le receveur.

Là encore, la difficulté ne se pose guère pour les greffons tissulaires qui sont relativement peu sensibles au rejet. En revanche pour les organes ou la moelle osseuse, l'intensité de la réaction immunitaire, qu'elle soit de rejet ou qu'elle traduise la réaction du greffon de moelle osseuse contre le receveur, impose une surveillance très régulière de la fonction du greffon et un affinement constant du traitement immunosuppresseur afin de lui faire jouer son rôle de prévention ou de traitement du rejet sans qu'il soit la source de complications graves.

Les corticoïdes ont longtemps été, avec quelques médicaments anti-leucémiques, la base du traitement immunosuppresseur. Les vingt dernières années ont vu l'apparition de nouveaux médicaments (ciclosporine, tacrolimus, sirolimus, notamment) et d'anticorps anti-lymphocytes poly-ou monoclonaux. Il faut y associer toute une batterie d'agents anti-infectieux, qu'il s'agisse d'antibiotiques ou de médicaments antiviral, qui composent aujourd'hui l'arsenal de base de la médecine de la greffe.

Le rejet aigu est un phénomène fréquent mais en général aisément contrôlable. Cependant, au fil des années, il fait malheureusement parfois place à un rejet chronique plus difficile à traiter et qui conduira à la dégradation progressive de la fonction du greffon.

Lorsqu'il s'agit d'organes vitaux, la survie du malade est la marque du succès, la nécessité d'une nouvelle greffe ou le décès du malade étant celle de l'échec. Lorsqu'il s'agit d'organes ou de tissus n'ayant pas de caractère vital, l'arrêt de la fonction du greffon est la marque de cet échec.

On peut comparer l'évolution récente des résultats des différentes greffes d'organes et de moelle osseuse. La greffe de rein n'expose pas à un risque important de décès au décours immédiat de la greffe, mais se heurte à la dégradation progressive au fil des années de la fonction du greffon. En revanche, la greffe cardiaque, pulmonaire, hépatique ou de moelle osseuse expose à une mortalité notable au décours immédiat de la greffe. Pour le long terme, c'est le greffon hépatique qui, parmi les organes, paraît le plus à même de résister au rejet chronique.

## LE REVE CHIMERIQUE ET D'AUTRES REVES

Médecine de l'ultime recours, du bout de piste, la greffe se heurte à une très grande difficulté : l'obtention du greffon. L'homme songe toujours en premier à résoudre ses difficultés en faisant appel au monde animal.

Il l'a fait, dès le début du XXe siècle, lorsqu'il s'est agi de mettre au point les techniques de greffe. Celles-ci ont, en effet, toutes été réalisées d'abord expérimentalement chez l'animal. Ce recours aux animaux a continué plus tard lorsqu'il a été nécessaire de tester l'efficacité et la toxicité des nouveaux médicaments immunosuppresseurs.

L'homme s'est donc aussi tourné vers l'animal pour l'obtention du greffon, dès le début du XXe siècle. La plupart des premières greffes chez l'homme ont ainsi été des xénogreffes : pour le rein en 1906, et pour le cœur aussi, en 1964, c'est-à-dire avant l'événement pourtant souvent jugé fondateur d'Afrique du Sud.

Bien qu'il ait d'abord appelé l'attention, le primate supérieur (chimpanzé principalement) ou un peu moins supérieur, comme le babouin, est aujourd'hui tombé en défaveur. Le risque jugé plus grand de transmission à l'homme d'agents infectieux pathogènes, les considérations économiques, mais aussi morphologiques, ont écarté les

primates, bien que des démonstrations convaincantes aient été faites de la capacité d'un organe de primate supérieur à fonctionner chez un homme, de manière efficace.

C'est au porc que l'on songe aujourd'hui principalement, en raison de considérations économiques et morphologiques liées à la reproduction facile et à la croissance rapide de ces animaux. On se fonde aussi sur les progrès de la génétique moléculaire et sur la capacité de produire des animaux transgéniques exprimant des molécules d'allure humaine à la surface des cellules de certains organes susceptibles d'être utilisés comme greffons. Ceci pourrait limiter l'intensité de la phase initiale du rejet des xénogreffes dans la combinaison donneur-receveur porc-homme. Des incertitudes concernant le risque de transmission d'agents infectieux d'origine porcine à l'homme s'ajoutent cependant à la démonstration encore insuffisante de l'efficacité de greffes d'organes porcins chez des primates pour faire obstacle au passage, dès aujourd'hui, à des essais cliniques chez l'homme. Selon l'optimisme ou l'inquiétude de chacun, celui-ci est promis, pour certains, dans les années à venir et, pour d'autres ne se fera jamais.

Etant là sur le front de la recherche en matière de greffe, il est utile d'évoquer une autre source de greffon qui pourrait résulter des avancées rapides de la biologie cellulaire et de la génétique moléculaire : la capacité, à partir d'une cellule ayant conservé des potentialités de différenciation importantes, de créer en incubateur, un tissu (cela est déjà faisable pour les cellules cutanées ou cartilagineuses par exemple) et surtout un organe présentant à la fois l'architecture tridimensionnelle et la diversité des cellules qui doivent le composer.

Les xénogreffes d'un côté, l'ingénierie tissulaire et l'organogenèse in vitro de l'autre, sont les deux grandes voies de recherche afin de pallier le manque de greffons. Ces voies se confrontent en

permanence à l'autre possibilité de substituer certaines fonctions défaillantes : celle qui fait appel à la fabrication d'organes ou de tissus artificiels.

Le quotidien de la greffe et de ses progrès en terme de faisabilité est cependant moins imaginaire : il s'agit, dans un esprit de solidarité, d'organiser de manière plus efficace le recueil d'éléments sur le corps de personnes décédées ou, s'agissant par exemple des cellules hématopoïétiques, à partir de donneurs vivants.

## LA GREFFE : UN PHENOMENE SOCIAL

Au-delà de la portée thérapeutique de la greffe, des questions individuelles d'ordre psychologique tenant à l'unité du corps qu'elle pose, et des perspectives scientifiques très larges qu'elle ouvre afin d'en améliorer les résultats ou la faisabilité, un champ de savoir nouveau se prête à l'étude : la greffe en tant que phénomène social.

La raison essentielle de cette émergence est qu'avec la greffe une tierce personne s'introduit dans la relation traditionnelle entre le malade et son médecin. Il ne s'agit plus alors entre eux seulement d'outil (médicament, dispositif médical) ou de pratique (acte chirurgical, entretien...), mais d'un être humain, soit une personne vivante mais saine, soit une personne récemment décédée. Cette question de société est accentuée par la difficulté qui résulte du déséquilibre entre le nombre de malades en attente de greffe et le nombre de greffons disponibles, déséquilibre qui prend des proportions considérables dans les pays en voie de développement. La participation nécessaire du public pose ainsi le problème de son information et de son adhésion.

Derrière la greffe, se profilent donc le droit, la justice et l'information.

## LE CADRE JURIDIQUE TRES DEVELOPPE DU PRELEVEMENT ET DE LA GREFFE

Peu d'activités médicales font l'objet d'un cadre juridique aussi développé. Dans tous les pays pratiquant à grande échelle l'activité de prélèvement et de greffe des organes, des tissus et des cellules, il est en effet apparu nécessaire de créer le cadre juridique permettant à des médecins de transgresser l'interdit que constitue la réalisation d'un acte chirurgical sur une personne vivante qui n'est pas un malade, ou le recueil d'éléments du corps de personnes décédées en vue de greffe.

Dès 1949 pour les prélèvements de cornées sur le cadavre, de manière beaucoup plus élaborée en 1976 dans le cadre de la loi Caillavet, enfin, très complètement en 1994 dans le cadre des lois de bioéthiques, le cadre juridique s'est constitué. D'une manière plutôt consensuelle, ont été adoptés des principes fondateurs qui posent la dignité de la personne humaine en relation avec le respect dû à son corps. Ces principes sont ceux du consentement, de la gratuité des éléments du corps humain et de l'anonymat entre le donneur et le receveur.

A ces principes légaux s'ajoutent des règles qui concernent toutes les étapes allant de la constatation de la mort chez le donneur à l'évaluation des résultats des greffes chez le receveur, en passant par l'organisation du recueil du consentement et du prélèvement, par les règles de répartition et d'attribution des greffons, par les règles relatives à la conservation et, éventuellement, à la transformation de certains éléments tissulaires ou cellulaires, à la sécurité sanitaire, et à l'importation et l'exportation de certains éléments, et enfin par les conditions d'autorisation de pratiquer des greffes et de gestion des listes de malades en attente de greffe.

## LA REPARTITION DES GREFFONS : UNE RESSOURCE RARE

Dès l'aube de la greffe d'organes s'est posée une question de justice distributive. Auxquels des nombreux malades en attente de greffe attribuer les rares greffons disponibles ? Selon quels principes définir des règles de répartition ? Qui devaient les élaborer et les appliquer ? Contrairement à ce qu'il en est pour d'autres ressources, la pénurie d'un greffon n'a pas un caractère transitoire et elle met en jeu directement la vie des malades et s'ajoute, comme élément d'inquiétude pour les malades, à l'inévitable variabilité de la qualité des résultats des greffes d'un centre à l'autre.

Elaborées en liaison avec les professionnels de la greffe, ces règles s'efforcent de respecter des principes tous défendables mais parfois contradictoires. Elles écartent toute considération économique, sociale, ethnique, religieuse ou politique et retiennent, outre les contraintes morphologiques et biologiques, le souhait de proposer le greffon en priorité aux malades dont la vie paraît menacée à très court terme, à ceux qui pour des raisons, notamment de jeune âge, biologiques ou médicales, ont très difficilement accès à un greffon.

Ces règles s'efforcent aussi d'éviter la perte du greffon, en raison par exemple d'une durée de transport exagérément longue. C'est la raison pour laquelle, après les priorités évoquées ci-dessus, elles tiennent compte de considérations géographiques, en faisant préférer la greffe à proximité du lieu de prélèvement. En l'absence de receveur dans cette proximité, le greffon est alors proposé, dans la région d'abord, puis à l'échelon national, voire à l'échelon international. Autant que possible, les règles de répartition doivent permettre une marge de choix aux équipes de greffes qui connaissent le mieux et de façon très actualisée l'évolution de l'état de santé des différents malades en attente de greffe qu'elles ont chacune en charge.

Ces règles de répartition doivent être compréhensibles. Elles doivent être suffisamment évolutives pour tenir compte de l'évolution des connaissances et des techniques. Leur application doit être stricte et faite par un organisme indépendant.

Il est important que, dans la phase d'élaboration des règles de répartition, la possibilité ait été offerte aux associations de malades, aux médiateurs de l'information du public, aux acteurs du prélèvement et aux personnes qui le souhaitent, d'exprimer un point de vue sur cette question difficile. L'homologation des règles de répartition par le Ministre chargé de la Santé dans le cadre d'un texte de portée juridique leur confère une reconnaissance indispensable.

Une défaillance dans l'élaboration ou l'application des règles de répartition des greffons est source d'injustice. La défiance qui peut en résulter est alors à même d'aggraver le manque de greffons en induisant, parmi le public et les professionnels de santé, une attitude négative vis-à-vis du don d'organes.

Lorsque la pénurie est extrême, comme dans les pays où le prélèvement sur le corps de personnes décédées n'est pas possible pour des raisons de développement des infrastructures, la pression se fait très forte en vue du prélèvement d'organes, en particulier de rein, sur des personnes vivantes apparentées ou non au receveur. C'est dans ce contexte que, dans certains pays, des dérives commerciales ont été observées. Il n'est pas rare de voir alors aussi émerger des rumeurs évoquant le prélèvement d'organes par coercition (kidnapping ou meurtre). Aucune preuve tangible n'a été à ce jour apportée de tels faits dont la rumeur circule néanmoins largement. Ces rumeurs traduisent sans doute le sentiment d'injustice de certaines populations face à leur incapacité d'accéder aux progrès de la médecine moderne, laquelle est alors volontiers diabolisée.

## INCITER AU DON D'ORGANES EN INFORMANT SUR LE PRELEVEMENT ET LA GREFFE

Dans le fil du développement de la transfusion sanguine au début du XXe siècle, en relation avec les débuts de la greffe rénale faisant appel aux donneurs vivants, c'est dans le registre du don que s'est développée l'information du public autour de la greffe. Ce mode de communication s'est orienté ces dernières années, de façon plus informative, vers un appel à la réflexion personnelle, à la prise de position, sollicitant une attitude favorable au nom des malades en attente de greffes, mais respectant les oppositions qui s'enracinent dans le refus absolu d'une atteinte à l'intégrité du corps après la mort, dans un sentiment d'injustice sociale ou parfois dans des convictions religieuses très orthodoxes.

Le consentement à une atteinte à l'intégrité du corps après la mort, prenant la forme du prélèvement en vue de greffe, revêt, selon les pays, une forme explicite ou au contraire implicite. Dans le premier cas, notamment dans les pays anglo-saxons, le régime de consentement explicite conduit à inciter le public à une attitude favorable, en s'appuyant au besoin sur la mise en place d'un registre des oui. Dans d'autres pays, dont la France, l'accent est mis sur la solidarité, chacun étant présumé accepter un tel prélèvement. Dans ce cas, la liberté de s'opposer trouve sa place sous forme d'un témoignage écrit ou oral, notamment exprimé auprès des proches ou, comme en France, dans la possibilité de s'inscrire sur un registre des refus. Le registre français des refus mis en place en septembre 1998 regroupe à ce jour un peu plus de 40.000 noms.

## CONCLUSION

Archétype de la médecine moderne, la greffe est une thérapeutique efficace. Elle a un prix : celui de l'épreuve difficile, mais parfois très gratifiante, infligée aux malades ; celui des efforts intenses et collectifs de ceux qui la mettent en œuvre ; celui enfin à payer par toute la société qui, du point de vue économique mais surtout dans sa chair, se voit invitée à y participer directement.

Par certains aspects, la greffe est un art exercé sur la nature. Si sa dimension symbolique semble excéder le poids qu'elle a dans la thérapeutique en terme de santé publique, c'est qu'elle a justement quelque chose à voir avec la construction du symbole : la greffe impose comme celle-ci un difficile travail de rapprochement puis une mise en conflit. Il en émerge alors bien souvent une situation nouvelle dont le sens est accessible à beaucoup : celui du combat pour la vie et de la solidarité.