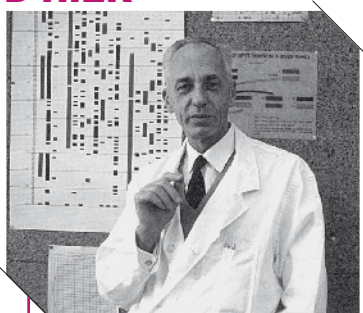




Des succès de l'immunologie

Alors que les Européens placent les greffes au premier rang des innovations médicales de ces 50 dernières années (enquête Ipsos/ Inserm), Jean-Paul Soulillou, spécialiste nantais de la greffe, et Emmanuel Morelon, responsable du suivi médical des greffes de tissus composites à l'hôpital Édouard-Herriot de Lyon, témoignent de l'évolution de ce domaine. Évolution qui résulte du progrès tant des connaissances en immunologie que des compétences en chirurgie et à laquelle a participé, et participe toujours, l'Inserm.

ENJEU ■ D'HIER



© INSERM SERIMEDIS

Jean Dausset, prix Nobel de médecine pour sa découverte du système HLA

Histocompatibilité

Compatibilité entre des tissus vivants

Lymphocytes T

Type de globules blancs impliqués dans la réponse immunitaire

Anticorps monoclonaux

Anticorps identiques, reconnaissant le même antigène

☛ unité 1064 Inserm - Université de Nantes

Contrôler la réponse immunitaire reste le principal défi posé par les greffes. Cependant, au cours des 50 dernières années, les enjeux de la recherche ont évolué. « *Le début de l'histoire se partage entre la France et les États-Unis : en 1952, une équipe, conduite par Jean Hamburger alors à l'Institut national d'hygiène, et qui dirigera l'unité 25 de néphrologie de 1962 à 1982, greffait le rein d'une femme sur son fils, à l'hôpital Necker, tandis qu'en 1954, John Merrill effectuait une greffe, toujours de rein, entre deux jumeaux, à l'hôpital Peter-Brent-Brigham, à Boston* », explique en préambule Jean-Paul Soulillou, ancien directeur du Centre de recherche en transplantation et immunologie (☛). Le lauréat du prix d'Honneur de l'Inserm en 2012 enchaîne : « *Ceci n'a pu être possible qu'à la suite de décennies d'études sur les animaux. Et grâce à la mise au point de cocktails d'immunosuppresseurs performants introduits par l'Américain Thomas Starzl, la greffe est véritablement devenue une réalité clinique.* »

En effet, pour qu'une greffe ne soit pas rejetée par le receveur, il doit d'abord y avoir une correspondance maximum entre son système HLA et celui du donneur. Découvert par Jean Dausset, directeur de l'unité Inserm 93 Immunogénétique de la transplantation humaine - ce qui lui valut le prix Nobel de médecine en 1980 -, le système HLA (Human Leukocyte Antigen, antigène des leucocytes humains) est constitué d'un ensemble de molécules, appelées antigènes

d'histocompatibilité (☛), présentes à la surface des cellules, et propre à chaque individu. Il n'y a donc de correspondance parfaite que pour le cas des vrais jumeaux. Hors ces cas, le système immunitaire du receveur va donc se rebeller contre le greffon, reconnu comme étranger et considéré comme nuisible. Les immunosuppresseurs doivent affaiblir cette réponse immunitaire. L'azathioprine, une molécule qui stoppe la division cellulaire des lymphocytes T (☛), et la cortisone, qui bloque la reconnaissance des antigènes portés par les cellules du donneur par les globules blancs du receveur, en sont les premiers ingrédients. Dans les années 1960, l'ajout d'un sérum anti-lymphocytaire, qui vise la destruction des lymphocytes T, améliore encore l'efficacité du traitement. Un nouveau jalon important est posé en 1980 lorsque le chercheur suisse Jean-François Borel y introduit la cyclosporine produite par un champignon microscopique.

Jean-Paul Soulillou lui-même participe à la diversification de l'arsenal immunosuppresseur en mettant au point un anticorps monoclonal (☛), toujours utilisé, dirigé contre le récepteur à l'interleukine-2, une molécule produite par les lymphocytes en réponse à une infection. Ainsi, le rejet aigu, qui survient dans les premiers mois après la greffe, est bien maîtrisé. Et on connaît de mieux en mieux les mécanismes de rejet chronique. « *Ce ne sont donc plus les premières années qui posent problème, mais bien le long terme, en raison de la toxicité engendrée par les immunosuppresseurs prescrits à vie.* » Il faut donc, aujourd'hui,

Jean-Paul Soulillou



Quel est pour vous le point fort de ces transplantations ?

« Les résultats cliniques bien sûr, mais aussi l'ouverture de la recherche en transplantation sur de nombreux autres domaines de

la médecine. C'est la greffe de rein qui a introduit le concept de la "médecine de remplacement" : greffes de gènes, de cellules, d'organes. »

trouver de nouvelles molécules, agissant sur de nouveaux mécanismes de l'immunité. Sauf si la transplantation d'organes d'animaux modifiés génétiquement prend le pas sur les greffes classiques, même si ce domaine n'en est encore qu'au stade de la recherche.

aux prouesses de la chirurgie

■ D'AUJOURD'HUI

ENJEU



© HOSPICES CIVILS DE LYON

Seules les greffes bilatérales des mains sont autorisées en France.

En parallèle des transplantations d'organes, un nouveau type de greffes est apparu à la fin des années 1990 : celles des tissus composites. « Un terme qui reflète bien qu'il s'agit d'un ensemble composé de différents tissus et formant un tout : os, peau, vaisseaux, nerfs... », souligne Emmanuel Morelon (☛), chef du service de

Transplantation, néphrologie et immunologie clinique de l'hôpital Édouard-Herriot (Hospices Civils de Lyon) où ont eu lieu les premières greffes de main. Ces greffes de visage, de bras ou de jambes qui ont défrayé la chronique illustrent de la façon la plus marquante le développement technologique qui accompagne le monde de la transplantation. « Il faut bien comprendre que, dans ce cas, l'enjeu est différent : quand on greffe un organe, il s'agit de remédier à une maladie qui engage le pronostic vital, telle l'insuffisance rénale, hépatique ou cardiaque. Alors qu'avec les mains, on se situe au niveau du handicap. » Les considérations éthiques prennent alors encore plus d'importance puisque la transplantation « va rendre le patient malade ». En cause ? Les traitements immunosuppresseurs qui peuvent déclencher un diabète, provoquer de l'hypertension et augmenter le risque de cancer.

En France, seules les greffes des deux mains sont autorisées, les patients amputés d'une seule main doivent se contenter d'une prothèse. Dans ce cas, les comités d'éthique ont considéré que la balance bénéfique/risque n'était pas positive. Il n'en va pas de même pour les greffes de visage. Prouesse chirurgicale, la première a eu lieu en France : Isabelle Dinoire, dont une partie du visage avait été arrachée par son chien, s'est vu greffer en 2005 un triangle formé de la bouche et du nez, par l'équipe de Bernard Devauchelle, du CHU d'Amiens. « Les personnes qui n'ont plus de visage sont victimes d'une discrimination qui équivaut à une mort sociale. Les amputés suscitent de la pitié, eux, de l'effroi. On accepte plus facilement de leur faire prendre le risque d'une greffe », fait remarquer Emmanuel Morelon.

Alors que l'hôpital lyonnais prépare le 7^e patient à pouvoir bénéficier d'une greffe bilatérale des mains – à comparer aux 3 000 greffes de rein par an –, Emmanuel Morelon estime que l'avenir des greffes de tissus composites dépend de deux facteurs : d'une part, l'augmentation de la qualité des traitements immunosuppresseurs qui rendrait les greffes moins dangereuses, donc potentiellement plus nombreuses, et, d'autre part, l'amélioration des prothèses qui diminuerait l'intérêt des patients doublement amputés à se faire greffer. ■

Rubrique réalisée par Julie Coquart

Quel est pour vous le point fort de ces transplantations ?



Emmanuel Morelon

© FRANÇOIS GUÉNÉT/INSERM

« L'appropriation par les patients de leurs nouvelles mains : lors des évaluations, ils indiquent avoir récupéré jusqu'à 80 % de la motricité manuelle. Alors que les tests montrent qu'ils n'ont récupéré objectivement que 30 % ! Mais le principal, c'est leur ressenti et leur satisfaction : dans leur tête, ils peuvent de nouveau tout faire avec leurs mains ! »

☛ Emmanuel Morelon : unité 1111 Inserm/CNRS/ENS – Université Claude Bernard Lyon 1, Centre international de recherche en infectiologie

 www.inserm.fr

REPÈRES

1902 Le médecin français Alexis Carrel invente la suture entre deux vaisseaux, ouvrant la voie à la transplantation d'organes vivants.

1954 Transplantation durable d'un rein entre deux jumeaux

1958 Découverte du système HLA par Jean Dausset

1998 Première greffe unilatérale de main, par Jean-Michel Dubernard, à l'hôpital Édouard-Herriot du CHU de Lyon

2005 Première greffe de visage, par Bernard Devauchelle à Amiens