

Greffes de visage et de membres supérieurs

Dix et vingt ans après

Introduction

Les greffes dont traite ce document sont des greffes « non vitales », dans la mesure où la destruction, la perte fonctionnelle (ou l'absence constitutionnelle – agénésie) des tissus chez le receveur n'engendre pas de risque létal immédiat, à la différence de ce qui est observé dans le cadre de certaines greffes d'organes (cœur, foie, poumon), voire de cellules (cellules souches hématopoïétiques).

Le bénéfice en la matière ne se jugera pas sur la probabilité de survie (si l'on ne greffe pas), mais sur la possible réparation des troubles liés à la situation pré-greffe : troubles fonctionnels, acceptation du handicap, estime de soi, perte d'identité, relation avec les autres, isolement... La greffe permet de retrouver une qualité de vie et une autonomie.

Ces greffes sont qualifiées de « greffes composites de tissus vascularisés », concept qui correspond à différents types de tissus, avec des caractères immunologiques très variables entre les uns et les autres.

Au vu des résultats actuels après vingt ans pour les greffes de membres supérieurs et dix ans pour les greffes de face, est-il raisonnable de poursuivre ? Si oui, quelle est la nouvelle donne et en quoi le contexte a-t-il changé, quelles sont les perspectives ?

Eléments d'approche

Le visage n'est pas un lieu comme les autres dans la géographie du corps. A travers lui nous sommes identifiés, nommés dans notre personne, jugés, « assignés » à un sexe, à un âge, à une couleur de peau, à une « [morpho]-psychologie » ; à travers lui nous pouvons être objets de haine ou d'amour, ou de renvoi à l'anonymat... Comme s'il n'y avait pas ou plus de visage. Or ici même, en ce lieu, c'est bien d'identité qu'il est question : d'identité perdue et potentiellement susceptible d'être recouvrée ; de possibilité de parole aussi, dans la mesure où le visage assure la fonction mécanique de parole par la cavité buccale, la fosse nasale, les lèvres.

A noter qu'il est fait usage du vocable « masque » pour dire « visage » : le masque de la mort, le masque de la bonne ou de la mauvaise humeur, le masque bien ou mal luné, etc.

Le mot *persona*, en latin, que nous traduisons communément aujourd'hui par le vocable *personne*, désignait le masque que portaient les acteurs de théâtre. *Persona* provient du verbe latin *personare* qui signifie « parler par ». Il y a donc dans l'étymologie du masque la présence du son : *per-sonare* : traverser par le son, projeter le son. Une voix entendue de dos, si elle est « perçante », si elle perce, si elle traverse par le son qu'elle émet, dit quelque chose déjà du visage vers lequel on se prépare à

se tourner. Ce qui se dit d'une voix pointue se dit aussi d'un masque pointu, ou d'une voix à peine perceptible, pouvant donner à attendre quelques rides sur le visage mis à nu, fut-il à peine découvert. La parole révèle autant que le visage. Comme je parle énonce comme je suis, qui je suis. Et l'on retient en sa mémoire la présence d'une personne par le son de sa voix.

Sur un plan psychosocial, le visage et les mains parlent de soi, vont vers l'autre ou lui ouvrent la porte, parlent de vie ou de mort symbolique et sociale. La première façon dont chacun vient à l'autre ou dont l'autre vient à chacun, cette distance à parcourir de soi à soi comme entre l'autre et soi-même, sont en effet lieu de possible naissance, puis de vie ou de non-vie. En ces arcanes où peuvent se confondre parole et silence, le visage s'habite comme le lieu par excellence du sacré, objet d'amour ou de piétinement, de promotion ou d'élimination, de reconnaissance ou de déni de singularité. En dehors du seul aspect esthétique, la face exerce de nombreuses fonctions qui peuvent être altérées en cas de défiguration, telles que la mastication et l'ingestion des aliments, la respiration, la parole, la vision... On sait en outre à quel point la communication passe aussi par l'expression non-verbale et dans le geste qui peut traduire l'émotion, l'empathie, la colère, la motivation, l'élan...

Ce que l'on peut connaître de l'expérience partagée entre la personne exprimant dans une grande détresse la demande de recevoir un visage qui lui restitue son visage – ou des membres lui restituant à la fois l'intégrité de son corps et tout ou partie de son autonomie fonctionnelle –, et le chirurgien disponible à recevoir cette demande, se construit une véritable intersubjectivité. Sur un plan strictement éthique, l'autre, ici et maintenant, est bien l'égal de moi et moi l'égal de l'autre, tout en n'ignorant pas qu'entre le patient demandeur et le chirurgien, la relation prend une forme d'inégalité. Il demeure que la seule présence de tout autre devant moi, à plus forte raison lorsqu'il est dans la détresse, fonde, du seul fait de sa présence et de sa question, ce que le philosophe Emmanuel Levinas nommera ma « responsabilité pour l'autre ».

Se construira dès lors une relation singulière entièrement fondée sur le respect, et premièrement celui du chirurgien vis-à-vis de cette personne devenant sa patiente ou son patient.

Les conséquences dévastatrices de la défiguration

L'homme est présent aux autres d'abord à travers son visage. La défiguration n'arrache pas seulement la peau du visage en rendant la personne méconnaissable, elle arrache subtilement l'identité qu'il incarnait et qui recevait au quotidien la confirmation, dans le regard des autres, de son être-là. L'individu ainsi frappé ne se reconnaît plus, au sens réel et figuré, comme si un séisme venait ruiner ses anciennes assises. Perdre la face ou ne pouvoir sauver les apparences ne sont plus seulement des métaphores pour dire l'arrachement au lien social ; cette fois la situation est inscrite au cœur même du réel avec des conséquences plus redoutables encore. Tous les demandeurs disent à quel point la vie passe dans le domaine de l'insupportable. La défiguration prédispose à la discrimination, à l'exclusion de la vie sociale, à la dépression ; elle augmente le risque de suicide. Dans le livre « Auto-biography of a

Face », l'auteur, qui a été traité par chimiothérapie, radiothérapie et multiples interventions chirurgicales, écrit : « *J'ai passé 15 années à être traitée pour rien d'autre qu'apparaître différente des autres. C'est la douleur de me sentir affreuse que j'ai toujours ressentie la plus grande tragédie de ma vie. Le fait d'avoir un cancer semblait mineur en comparaison* ». A l'âge de 31 ans, Lucy Grealy meurt d'une overdose d'héroïne.

On ne saurait oublier ici les « gueules cassées », victimes de la première guerre mondiale. Rassemblés dans l'hôpital, il leur a fallu, chacun, apprendre à apprivoiser leur visage « dévisagé », quasi absent, dans cet univers où ils se trouvent, peuplé tout à la fois de leurs « semblables », de leurs soignants, de leurs « bienveillants », apparemment insensibles à la monstruosité de leur visage ravagé/absent. On sait que ces soldats vivaient très mal les visites de leurs proches. La sortie de l'hôpital et le retour à une vie dite « normale » mais ne pouvant être vécue comme normale constituera une épreuve pour certains insurmontable.

Ce n'est qu'alors que sera « envisagée » la conception – et la pose/possible-dépose – de substituts (sous forme notamment de masques).

Levinas décrira en de longs développements le visage comme lieu de vulnérabilité extrême. Que dire dès lors de l'absence de visage ? A « perdre la face » on se sent nu. Ce « perdre-la-face », lieu de suprême disparition/éradication. Le médecin, le chirurgien devant cette personne ayant perdu son visage et/ou ses mains, se trouve confronté à cet extrême dénuement constituant en soi une demande incontournable (d'aucuns diront « *une supplique* »), liée à la vie même : une demande qui s'impose.¹ Il « sait » qu'il ne peut, qu'il « ne saurait » s'y soustraire.

Les conséquences de l'absence ou de la perte des mains/bras

Chez les patients dépourvus de membres supérieurs, la dépendance vis-à-vis d'un tiers est quasiment totale. De la préhension et manipulation des objets à la convivialité et communication, la faculté d'adaptation de la main s'applique intégralement au plan de la survie physique et de la vie sociale. Outre la perte d'image de soi du fait de l'absence d'un ou des deux membres supérieurs, la dépendance fonctionnelle peut être totale, et elle l'est notamment concernant les soins d'hygiène et les soins intimes. La perte d'une main ou des deux, de ce fait, constitue une expérience dévastatrice, requérant un accompagnement important au niveau psychologique et en termes de rééducation fonctionnelle. La plupart des amputations de membres supérieurs surviennent chez des hommes en âge de travailler, le plus souvent dans le cadre professionnel ou lors de conflits armés. L'accident du travail aura pour conséquence immédiate une sortie de la fonction qu'on occupait, et pour peu qu'elle fût manuelle, de toute fonction ou de tout emploi. La victime dans les deux cas est renvoyée quasi mécaniquement à elle-même en sa solitude, sans revenu (auquel se substituent d'aléatoires pensions, indemnités, etc.), sans travail, sans utilité sociale.

Les situations d'agénésies, les cancers ou les accidents vasculaires, mais aussi les

¹ « *Bonne est la douleur dont j'attends douceur, consolation et joie* », dit le refrain d'une chanson de geste « cathédrale » du 13^{ème} siècle. Il n'est douleur extrême qui n'exige...

accidents de la vie dits domestiques, constituent également des causes majeures.

S'agissant des membres inférieurs, ce qui peut en être dit se situe surtout au niveau de la fonctionnalité : de la marche, du fonctionnement du corps dans ses déplacements ; plus, probablement, que dans l'identité. La perte de l'autonomie, même sévère, n'est pas nécessairement totale dans les gestes de la vie quotidienne, et peut être assez largement corrigée par la prise en compte des problématiques du libre accès au logement, aux transports, aux services, au bâti en général, aux aménagements de la cité.

Il ne semble pas que l'image de soi, s'agissant des membres inférieurs, entre dans le jeu de la relation de soi à soi ou de soi-même aux autres de la même façon, avec la même acuité que les mains et/ou les bras, dont l'absence prive la personne de son autonomie d'une part (s'agissant des mains elle ne peut rien faire seule), mais aussi et en même temps la prive de son image corporelle, voire de la possibilité de construire une parole, de communiquer avec les autres, tant le langage des mains est lié à la parole prononcée par les lèvres et par la voix, peut même la remplacer. L'exploration du cerveau montre combien l'usage des mains est proche de l'usage de la parole, donc, d'une certaine façon, du mouvement des lèvres. On pense à la langue signée pour les personnes sourdes, où les mains et l'engagement du corps tout entier remplacent la voix, se substituent à la parole dite et à la parole perçue, entendue, reçue, échangée, partagée. Vingt ans après, de même, qu'en est-il ? Le corps de l'interprète s'organise et danse autour des mains.

La greffe de face et ses indications

Le 27 novembre 2005, la première greffe est réalisée à l'hôpital d'Amiens sur le triangle nez-lèvres-menton d'une femme ayant perdu la majorité de son visage après avoir été attaquée par son chien. Ce jour-là, dit-elle, n'ayant plus de visage elle avait cessé de « vivre » ; la chirurgie l'a rendue à la vie qu'elle avait perdue.

La demande formulée par la patiente au chirurgien qui procédera à la greffe est bien, précisément, celle du « revenir-à-soi », revenir à la possibilité du miroir, et revenir du même coup, du même geste, grâce à « *la geste* » du chirurgien, à la possibilité de se regarder en face, c'est-à-dire de s'envisager là où elle est - où elle était avant d'être dévisagée : de revenir à l'être-au-monde.

La possibilité du miroir : l'« acquisition » du visage - d'un nouveau visage - par le receveur passera, dans l'immédiat puis dans la durée, par plusieurs étapes : celle de l'acceptation, celle de la tolérance, celle de l'appropriation. Qui suis-je désormais, dans le miroir (à mes propres yeux) et dans la vie sociale (aux yeux des autres dont le seul regard me renvoie à moi-même dans ma solitude) ?

Depuis cette première greffe de visage, plus de 37 ont été effectuées à travers le monde, principalement aux Etats Unis, en France et en Turquie. Les traumatismes balistiques se placent en tête de liste des indications de ces greffes (15, dont 5 aux Etats-Unis, 4 en France, 4 en Turquie, 1 en Belgique, 1 en Espagne). Sans doute l'engagement de ces pays dans des conflits armés n'est-il pas étranger à un tel score... Viennent ensuite, les brûlures au nombre de 9 (d'origines diverses, en particulier les électrocutions), neurofibromatose (4 cas), attaques et de morsures animales (3 cas)(dont le cas de la première patiente, greffée à Amiens), attaques à

l'arme blanche (3 cas), tumeur vasculaire, malformation artérielle, radiations dans un traitement de cancer par radiothérapie (1 cas pour chacune de ces dernières causes).

Dans les années 2000, la greffe de visage constitue un moyen de prendre en charge des pathologies ou des handicaps majeurs (essentiellement acquis de façon violente ou accidentelle), assimilés, dans leurs conséquences, à de véritables morts sociales. Les demandeurs endurent une qualité de vie insupportable, au point que, lors de la demande, l'analyse bénéfice/risque n'est pas perçue par eux. La demande, psychologiquement, efface les risques potentiellement encourus. L'expérience acquise, en particulier les échecs et les complications, montre la nécessité de bien poser les indications, par des équipes pluridisciplinaires compétentes : médecins chirurgiens, psychologues et psychiatres, etc.

Faut-il vraiment privilégier l'esthétique sur les fonctionnalités ou vice-versa ? Sans doute les deux domaines sont-ils intriqués l'un dans l'autre, renvoient-ils l'un à l'autre dans la relation à soi autant que dans la relation sociale.

La greffe de membre(s) supérieur(s) ou ses alternatives et les indications

La transplantation de membres supérieurs représente une alternative aux prothèses classiques, et plus récemment aux prothèses de nouvelle génération, notamment de type myoélectrique ou « endoprothèse ».

L'histoire des civilisations la plus reculée dans le temps atteste de par le monde d'une recherche ininterrompue pour tenter de remplacer en tout ou en partie l'absence de fonctionnalités des membres supérieurs. Ainsi, déjà en 330 avant Jésus-Christ, de la momie de Gulbenkian retrouvée, dont la radiographie montre une main avec doigts s'emboîtant sur un bras hypotrophique. De même, durant la période médiévale, voit-on les amputations dues à la guerre remplacées par des sortes de fourreaux s'enfilant comme des gants sur le membre amputé ou gravement blessé et immobilisé, capables de devenir des porte-lance ou des porte-bouclier, dont la possession sera considérée comme un honneur chevaleresque.

Les prothèses de membres supérieurs auront dès lors un double objectif : l'un d'ordre esthétique (prothèses de dissimulation pour « forcer les apparences », censées ainsi faciliter le développement de la vie sociale), l'autre d'ordre pratique et fonctionnel (prothèses dites « ouvrières », « de travail », de « service »..., remplaçant une partie des fonctionnalités : bras agricole, bras ouvrier, crochet², panoplie d'outils terminaux interchangeables du forgeron et du maréchal-ferrant, etc.) Les recherches se sont dès les premiers temps attachées à rendre possible le mouvement du bras, puis la capacité d'ouvrir et fermer la main, puis celle de saisir et de lâcher : systèmes de lanières fixées sur l'appareil musculaire, puis, dans une période plus récente, appareillages myoélectriques reliés au système neuronal (1-3). D'affinement en affinement, il sera ensuite question de rendre aux doigts non seulement une mobilité, mais une véritable autonomie entre eux.

Aujourd'hui, le niveau de sophistication induisant des actes chirurgicaux complexes permettra de produire des prothèses liant en un seul et unique projet à la fois le souci

² On se rappellera le Capitaine « Crochet » se servant de son bras et du crochet terminal pour répondre par la peur au défi le jeune Peter Pan.

esthétique à la nécessité fonctionnelle. Des progrès considérables ont été faits ces dernières années s'agissant de l'esthétique.

Reste que, si la pose d'une prothèse est susceptible de redonner tout ou partie d'une fonctionnalité, elle n'apporte pas de force musculaire, de même qu'elle ne renvoie aucune sensibilité. Il est question de « prendre », de saisir, mais nullement de « sentir », voire de caresser (capacité cutanée). S'ajoute à cela qu'une amputation dans le tiers inférieur du bras rend plus difficile encore l'utilisation de ces prothèses³, dont le contrôle reste difficile lors de la réalisation de gestes complexes et larges, du fait d'une restriction des mouvements liée précisément à des amplitudes articulaires réduites.

Reste aussi la question du poids que pèse une prothèse, somme d'appareils, de microprocesseurs, de gainages et de couvertures esthétiques. Si lors d'une grande fatigue ou le soir, rentrant chez soi, il est possible de « déposer » une prothèse demeurant exogène et d'attendre le lendemain pour la reprendre, il n'en est pas de même pour l'endoprothèse, qui requiert des chirurgies de haute précision touchant aux connexions avec le système neuronal.

L'entrée dans l'ère de la greffe n'abolit certes pas la poursuite de la recherche en matière prothétique (passant aujourd'hui par la miniaturisation et la recherche de composants de plus en plus légers), mais elle répond à une demande plus « totale », celle de récupérer des membres non-exogènes, à part entière.

Avant qu'intervienne la première greffe de face, dix années s'étaient déjà écoulées depuis la première greffe de membres supérieurs (mains, bras, avant-bras ou ensemble main-bras...), qui n'a probablement pas suscité le même engouement médiatique, sans doute pour des raisons liées au patient, mais aussi à la symbolique du visage.

En 1998, la première greffe de membre supérieur, à Lyon, était une mono transplantation (patient amputé d'un seul côté) (4). Il semblait préférable à l'époque de commencer par la transplantation d'une seule main. Le Comité Consultatif National d'Éthique a ensuite privilégié les transplantations bilatérales. Depuis 2000, toutes les greffes pratiquées en France ont donc été des greffes bilatérales. Tous les pays ne partagent pas la même attitude. L'Italie a par exemple statué pour des mono transplantations.

Les premières causes des amputations de membres supérieurs sont les traumatismes, suivies des électrocutions et plus récemment, des purpuras fulminans. En effet, les progrès en réanimation ont fait diminuer la mortalité des patients atteints de purpura fulminans ; mais dans certains cas, de graves ischémies distales conduisent à une quadri-amputation.

Il semble que les hommes soient significativement plus susceptibles que les femmes de perdre leurs mains. 67% des personnes amputées des membres supérieurs sont des hommes. Pour 60% d'entre eux, l'amputation intervient au cours de la vie active, à un âge compris entre 16 et 54 ans, ce qui de fait se trouve être le cas d'un grand nombre de vétérans des guerres d'Afghanistan et d'Irak qui ont perdu au combat au

moins l'un des deux membres supérieurs.

Le choix entre greffe et prothèse doit tenir compte des avantages et des limitations de chacune de ces options (5).

La transplantation restaure une force musculaire qui dans le meilleur des cas atteint 40% de la force musculaire normale. Elle restaure également la sensibilité et l'image corporelle – avec, pour une proportion importante des patients, de bons résultats à long terme et une amélioration importante de la qualité de vie. Par contre, la nécessité d'un traitement immunosuppresseur est le principal risque en raison des effets secondaires de ce traitement (hypertension artérielle, infections, complications métaboliques, insuffisance rénale, cancers). De plus, un suivi médical strict est nécessaire pour vérifier la bonne observance du traitement et pour détecter un rejet qui nécessite un renforcement du traitement immunosuppresseur.

Une revue de la littérature en 2007 révélait que le taux d'abandon des différents types de prothèses par les patients était de 1 sur 5 (6). Les prothèses myoélectriques permettent une restauration correcte de la force motrice pour les activités de la vie quotidienne mais le manque de sensibilité représente un inconvénient majeur, surtout dans les cas d'amputations bilatérales (1). Néanmoins, les prothèses peuvent être mises en place rapidement après l'accident et l'apprentissage est assez simple et rapide. De plus, l'absence d'intervention chirurgicale supplémentaire et surtout d'un traitement médicamenteux sont des avantages certains.

Le donneur

Les prélèvements de tissus composites sont pratiqués sur des personnes en état de mort cérébrale, en total respect des lois et réglementations en vigueur. Le choix du donneur se fera, comme dans tout type de greffe allogénique, en tenant compte du degré de compatibilité avec le receveur dans le système majeur d'histocompatibilité (HLA), étant observé que le donneur idéal, c'est-à-dire parfaitement compatible, n'existe pas. La particularité des greffes de visage ou de membres réside dans le fait que le choix du donneur devra bien évidemment aussi prendre en considération des éléments liés au genre, à la morphologie et la coloration de la peau.

Greffer le visage ou les membres supérieurs opère ce qui est ressenti comme une transgression. Elle implique de prélever une part du visage d'un donneur décédé. On sait la valeur symbolique différente attribuée aux organes. Parmi les familles favorables au prélèvement des organes de leur proche décédé, la quasi-totalité accepte le prélèvement des reins, alors qu'il existe souvent plus de réticences s'agissant du cœur, des poumons ou des cornées (qui, quant à elles, posent déjà la question de priver le défunt de l'éclat de son regard, donc de son visage : dans nos sociétés une représentation commune associe les yeux à une « fenêtre de l'âme »). Comme s'il y avait plus ou moins d'humanité dans certains organes. Dans ce contexte un prélèvement des tissus du visage et des membres supérieurs peut être perçu comme une profanation radicale du défunt, une ultime violence à son égard. Il importe donc, comme pour les autres prélèvements, de ne jamais le forcer mais d'obtenir l'adhésion et l'accord des proches, pour ne pas susciter le choc en retour de la culpabilité d'avoir laissé faire ce qui risque d'être redéfini comme une « violation » du corps de la personne aimée.

Ce proche dont « nous » (la famille, les amis, les proches justement) avons autorisé le prélèvement – tout au moins ne nous y sommes-nous pas opposés –, sera-t-il toujours ce même proche, ce proche nôtre, après l'acte de prélèvement au profit de quelqu'un d'autre ? Y a-t-il une chance – un risque ? – que nous croisions un jour le receveur et reconnaissons le proche perdu ? Compte tenu du temps très court – du fait essentiellement du temps très court de l'ischémie – qui impose une proximité géographique donneur-receveur, une telle hypothèse n'est pas nulle. Et à mesure que le temps passe : dix ans après, ceci est-il toujours une question ? Rappelons cependant que le tissu se remodèle sur l'ossature du visage, s'il existe un risque de recouplement entre le prélèvement et la greffe, il n'y a aucun risque de croiser un jour le sosie du défunt.

Aborder la famille d'un donneur potentiel pour formuler la demande d'un don de visage et/ou de mains ou de bras est *d'une extrême complexité*. Car même mort, le donneur potentiel n'est pas « envisageable » sans que « pour la dernière fois » il puisse être « envisagé » dans un avenir relationnel autre, devenu étranger, c'est-à-dire dans son intégrité / intégralité – visage et mains préparés, « apprêtés ». Sans son visage, sans ses mains, le défunt n'est plus complètement le défunt « des siens » : un avant-deuil précédant le « vrai » deuil – il se peut qu'il ne soit plus leur défunt, leur parent, cet être proche dont l'image chercherait encore à se construire dans une présence imaginaire susceptible de durer le temps que dure la vie de ceux qui restent.

Il convient, pour les équipes médicales, de se donner un cadre respectant la famille et les proches du donneur potentiel, non seulement dans l'immédiateté du décès, mais dans la longue suite du deuil. L'anonymat doit être une obligation incontournable.

Pour ce qui est du visage, il sera clairement demandé à l'équipe procédant au prélèvement, de procéder auparavant à la prise d'une empreinte du visage du défunt prélevé, afin que soit réalisé un « masque » de remplacement rendant possible l'ultime contact entre ce dernier et les personnes, qui plus est la famille et les proches, demeure possible sans causer de traumatisme supplémentaire.

A cet égard, le Conseil d'Orientation de l'Agence de la Biomédecine avait émis en 2006 un avis ainsi formulé :

Le Conseil d'Orientation donne un avis favorable sur les recommandations suivantes de l'Agence de la biomédecine, relatives aux prélèvements d'éléments visibles du corps humain en vue d'allogreffe de tissus composites :

- *que la recherche du donneur ne soit confiée qu'à des équipes de coordination hospitalière de prélèvement expérimentées et volontaires ;*
- *que soit délivrée en application de l'article L. 1232-1 du code de la santé publique, et considérant leurs particularités, une information préalable aux proches du défunt sur la nature spécifique du prélèvement ;*
- *que les prélèvements de ces tissus composites n'aient pas pour effet d'exclure le prélèvement des organes ;*

- que l'Agence de la biomédecine s'assure que les dispositions nécessaires à la restauration corporelle du donneur ont bien été prises;
- que l'Agence de la biomédecine rappelle aux équipes concernées le principe de l'anonymat du donneur et de confidentialité.

L'anonymat doit par ailleurs être garanti avant, pendant, après et à long terme, notamment en cas de décès du receveur.

Aspects médicaux

La survenue d'échecs et de pertes de greffons a ralenti la dynamique depuis quelques années et suscité une réflexion sur la sélection des patients.

L'expérience de ces deux décennies acquise dans le domaine des greffes de membres supérieurs et de visage a permis de dégager un certain nombre d'éléments concernant la sélection des receveurs potentiels.

La compatibilité immunologique entre donneur et receveur ne peut jamais être parfaite. Compte tenu du caractère composite du greffon contenant des tissus à fort potentiel d'immunogénicité, la recherche d'anticorps anti-HLA, non spécifiques mais surtout spécifiques du donneur, est particulièrement importante. Les patients brûlés, polytransfusés et/ou ayant reçu antérieurement une ou plusieurs allogreffes de peau, candidats à une greffe – notamment du visage, ont un risque important d'hyper-immunisation et par conséquent de rejet post greffe. Cela n'implique pas pour autant une contre-indication définitive à la greffe (7). La durée sur la liste d'attente peut être très longue en raison des contraintes immunologiques, des contraintes liées à la morphologie et à la couleur de la peau et des contraintes liées à la durée d'ischémie qui doit rester en dessous de 8 heures. (8).

D'autres éléments, comme le statut viral des receveurs (vis-à-vis du cytomégalovirus par exemple) ou des antécédents néoplasiques doivent aussi être pris en compte.

Enfin, plus encore que dans les autres greffes d'organes, le statut psychique et psychologique du potentiel receveur doit impérativement être évalué (9). Il faut pouvoir apprécier les capacités du receveur, au-delà de sa demande et de son désir de greffe, à accepter l'après greffe sous tous ses aspects : compliance aux traitements, acceptation des effets secondaires possibles, révisions chirurgicales multiples (greffe de visage), rééducation pendant plusieurs mois ou années. Les instabilités psychiques ou psychiatriques constituent certainement des contre-indications, pas nécessairement définitives pour autant, à ce type de greffe. Cette approche est nécessairement multidisciplinaire et la décision finale ne peut être que collégiale.

Les complications qui peuvent être observées au décours de ces greffes sont de plusieurs ordres et leur recherche nécessite un suivi régulier du greffé au plan clinique et fonctionnel :

- ✓ Les complications chirurgicales per ou post opératoires immédiates. Par la suite, la surveillance clinique et les techniques d'imagerie permettent d'assurer un suivi des artères (anastomoses et débit périphérique), des veines (flux et aspects inflammatoires), des nerfs de la partie « hôte » à la zone dite de coaptation (texture, formation de névromes, aspects des tissus mous environnants), muscles et tendons (œdème, aspect de myosite ou de fibrose,

Involution graisseuse, effusions intramusculaires, cicatrices, calcifications hétérotopiques résultant d'un dysfonctionnement musculo-tendineux, os, tissu sous cutané (œdème, inflammation, ischémie) (10).

Les complications non immunologiques, liées aux effets secondaires des traitements médicaux administrés après la greffe – et singulièrement les immunosuppresseurs (comme dans toute greffe allogénique) : hypertension artérielle, insuffisance rénale, désordres métaboliques (diabète, hypercholestérolémie), risques d'infections virales (cytomégalovirus, zona-varicelle), bactériennes (le risque est – semble-t-il – plus élevé que dans d'autres types de greffes en raison de la porte d'entrée cutanée), fongiques, germes opportunistes (11). Ces risques infectieux peuvent faire l'objet de traitements prophylactiques ou curatifs spécifiques. La question de la survenue de cancers secondaires est particulièrement importante à considérer dans le suivi des patients. Il s'agit essentiellement de cancers cutanés (12). Les risques d'apparition d'un cancer baso-cellulaire ou d'un cancer épidermoïde sont respectivement de 10 à 16 fois et de 65 à 250 fois supérieurs à ceux de la population générale.

- ✓ Les complications immunologiques.
 - Les complications immunologiques résultant de conflits entre les tissus (ou organes, ou cellules) greffés et le receveur sont inhérents à toute greffe allogénique (*en dehors des très rares greffes syngéniques*). Le propre des allogreffes de tissus composites vascularisés est que le greffon, très hétérogène, est composé d'éléments parfois très immunogènes, c'est-à-dire capables de déclencher des phénomènes de rejet par le système immunocompétent du receveur. C'est en particulier le cas de la peau.
 - La prévention du rejet est assurée par l'administration chez le receveur de thérapeutiques immunosuppressives, le plus souvent en deux étapes successives : traitement d'induction (corticostéroïdes, anticorps monoclonaux, globulines anti-lymphocytaires) puis traitement d'entretien (anti-calcineurines, mycophénolate mofetil, rapamycine...)
 - Malgré ce type de traitement, 75 à 100% des patients ayant reçu une greffe de membre(s) (13) et 55 à 60% des patients ayant reçu une greffe de visage (14) développeront un ou plusieurs épisodes de **rejet aigu du greffon** dans la première année. Ces épisodes se caractérisent au niveau de la peau, tissu cible par excellence (15), à la fois cliniquement et histologiquement (infiltrats lymphocytaires sur les biopsies cutanées qui font l'objet d'une gradation de sévérité *mais qui ne sont pas pour autant spécifiques d'une réaction allo-immune*) (14). Le traitement des crises de rejet aigu fait appel à une majoration de l'immunosuppression et au recours éventuel à une photothérapie extracorporelle.
 - Le **rejet chronique du greffon** est un phénomène plus complexe. Il s'agit essentiellement de lésions vasculaires (thromboses capillaires, œdème, épaissement pariétal des vaisseaux) dont le mécanisme n'est pas parfaitement élucidé. Le rejet chronique, décrit pour les greffes de main, pourrait entraîner des lésions de nécrose cutanée, et, à plus long terme la perte progressive de la greffe (16). Dans la mesure où la peau est réellement l'organe cible de ce conflit, les patients recevant une greffe de visage ont également une greffe de peau (issue du même donneur) sur un site différent, utilisée comme « sentinelle » des événements et pouvant faire l'objet de biopsies itératives. Le caractère

très immunogène de la peau est bien démontré chez l'animal. Chez des porcs recevant une greffe de tissus composites (muscles et peau) longtemps après une greffe de rein ou de cœur parfaitement tolérées, on peut observer un rejet de la greffe cutanée – alors même que la tolérance au greffon rénal ou cardiaque demeure (17). L'éventualité d'un rejet chronique a plusieurs conséquences aujourd'hui :

- La nécessité d'un suivi longitudinal.
- La nécessité de poursuivre le traitement immunosuppresseur avec les conséquences déjà décrites et les éventuelles thérapeutiques prophylactiques associées – ce qui induit la question de la compliance de l'ensemble des traitements.

Le risque de rejet chronique ne peut donc être méconnu du receveur et doit être pris en considération dans le désir de greffe du patient et de l'accompagnement médical à la prise de décision. On observera à ce stade, toutefois, que la littérature médicale disponible rapporte la possibilité de rejet chronique uniquement pour les greffons de membres supérieurs, mais pas jusqu'à présent pour les greffons de visage.

Ces dernières années, les recherches ont porté sur les mécanismes de ce rejet chronique et les possibilités de prévention. Le recours à des modalités d'induction de tolérance immunologique du greffon par le receveur, notamment par des programmes faisant appel à la thérapie cellulaire, a fait l'objet de plusieurs études chez l'animal et chez l'homme. Le but de ces programmes est de permettre la mise au point d'une immunosuppression « idéale » avec peu de risques toxiques ou infectieux associés, voire d'arrêter tout traitement immunosuppresseur post-greffe et de diminuer ainsi les risques qui y sont liés, sans pour autant observer de rejet du greffon tissulaire (18).

L'association à la greffe de tissus composites d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) issues de la moelle osseuse du même donneur vise à établir un chimérisme mixte (coexistence chez le receveur, après la greffe, de cellules hématopoïétiques du donneur et du receveur). Celui-ci pourrait induire chez le receveur une tolérance au greffon tissulaire (19). Cela a été démontré chez le chien : la greffe simultanée de CSH et de tissus composites vascularisés après une immunosuppression non myéloablative et de durée limitée prévient le rejet du greffon même après l'arrêt de l'immunosuppression. L'induction d'une tolérance spécifique est démontrée par l'absence de rejet d'une nouvelle greffe cutanée provenant du même donneur alors qu'une greffe cutanée provenant d'un autre donneur est rejetée. Le rôle d'une sous-population de lymphocytes T CD3+ (lymphocytes T-reg) est démontré puisque l'expression des cytokines exprimées par ces cellules (FoxP3 notamment) est plus marquée chez les animaux tolérants que chez les autres.

Ces constatations ouvrent des possibilités de thérapie cellulaire basée sur l'utilisation de ces cellules T régulatrices (20, 21). D'autres modèles animaux de thérapie cellulaire faisant appel aux cellules souches mésenchymateuses (d'origine humaine) associées aux CSH issues de la moelle osseuse du donneur de tissu composite ont montré également des résultats intéressants : établissement d'un chimérisme mixte donneur de tissu-receveur, induction d'une tolérance spécifique et absence de rejet en dehors de toute immunosuppression (22).

Résultats

Si les greffes de visage ont été assez largement médiatisées, surtout s'agissant des premières, il s'avère que les publications dans des revues scientifiques reconnues ayant un comité de lecture sont relativement rares. Par contre, les communications par les réseaux électroniques ou en des rapports diffusés par voie de presse ont eu plutôt tendance à prévaloir.

Depuis 2005, à travers le monde, 17 greffes complètes et 20 partielles ont été réalisées chez 7 femmes et 30 hommes, âgés de 19 à 57 ans. La plupart de ces greffes ont été réalisées dans le cadre de programmes multidisciplinaires(23).

Six décès ont été rapportés, la plupart lés au moins en partie aux effets secondaires des traitements immunosuppresseurs (sepsis, défaillances multi-organes, cancers secondaires – dont 1 décès 10 après la greffe), un suicide (non directement en rapport avec la procédure) plus de trois ans après la greffe. La nécessité d'interventions chirurgicales itératives pour obtenir des fonctions et un aspect esthétique optimaux est soulignée par plusieurs auteurs (23, 24).

En France, 10 greffes de face ont été réalisées entre 2005 et 2012 dans le cadre de deux projets hospitaliers de recherche clinique dont un est toujours en cours pour trois patients. Trois patients sont décédés, dont un décès de sepsis trois semaines après l'intervention qui a comporté en outre une greffe d'avant bras, un décès par suicide et un décès 11 ans après la greffe de complication tumorale.

La récupération sensitive et motrice aboutissant à une fonctionnalité alimentaire correcte est longue (18 mois). La récupération d'une phonation compatible avec un discours audible est également lente et variable. La question de l'appropriation du greffon semble ne s'être jamais posée pour les patients greffés.

Reste que, si tous les patients considèrent que leur qualité de vie a été améliorée par la greffe, la nécessité d'un programme de suivi psychologique approprié et consenti est évidente (9). La question du rejet chronique tardif reste bien entendu en suspens, notamment parce que les possibilités de seconde greffe en cas de perte du greffon restent très hypothétiques.

Pour ce qui est des membres supérieurs, le dernier rapport du registre international remonte à 2011 (the international registry on hand and composite tissue allotransplantation), et rapporte 39 patients (32 hommes et 7 femmes) qui ont reçu 57 greffes (18 bilatérale et 21 unilatérales) avec un suivi de 6 mois à 13 ans (25). 85% des patients ont présenté au moins un épisode de rejet aigu au cours de la première année. Les complications ont consisté en des infections opportunistes, des complications métaboliques et des cancers. Les patients ont retrouvé une fonction motrice leur permettant d'effectuer la plupart des activités. 90% ont retrouvé une sensibilité tactile, 82% une sensibilité discriminante. Plus récemment, Shores et col dans une revue couvrant l'expérience mondiale ont rapporté les résultats concernant 72 patients (26). La proportion de greffes bilatérales qui était de 44% dans le rapport du registre international est progressivement passée à plus de 50% en 2015. Les auteurs rapportent 24 pertes de greffes dont 4 décès. Trois des décès et 8 des 24 pertes de greffes concernent des greffes multiples (membre supérieur et inférieur, membre supérieur et face). 7 autres pertes de greffe concernent l'expérience initiale

en Chine. Globalement, la survie des patients recevant une greffe uni ou bilatérale de membre supérieur est 98,5% et celle des greffons de 83,1%. Les résultats fonctionnels et la qualité de vie sont en amélioration et les auteurs concluent que ce type de transplantation est une option possible chez des patients bien sélectionnés.

La récupération fonctionnelle est lente (jusque 2 à trois ans, voire plus, pour les acquisitions fines) nécessitant une longue rééducation (27, 28). Des déficits (mobilité des articulations de la main et du poignet, force musculaire, sensibilité préhension) persistent chez tous les patients greffés à des degrés variables. Néanmoins, 75% des patients estiment avoir une qualité de vie améliorée. La récupération fonctionnelle est d'autant meilleure et rapide que le niveau de l'amputation est distal, c'est à dire proche de la main (29).

En France, à Lyon, à la suite de la première greffe de main en 1998 chez un patient présentant une amputation unilatérale, 6 patients ont reçu une greffe bilatérale d'avant-bras dans le cadre d'un projet hospitalier de recherche clinique qui se termine actuellement. Deux de ces patients ont été dé-transplantés en raison d'un rejet chronique en rapport avec une mauvaise observance du traitement immunosuppresseur.

Perspectives

Les greffes de tissus composites vascularisés se sont développées au cours de ces vingt dernières années. Elles devraient rester l'apanage de quelques équipes multidisciplinaires et faire l'objet de programmes prospectifs permettant une évaluation scientifique optimale, non seulement de l'acte chirurgical (toujours aujourd'hui de haute technicité), mais encore des modalités de sélection des receveurs prenant en compte à la fois la demande du malade et son acceptation des contraintes et des risques, et des protocoles visant à permettre une meilleure tolérance du greffon. Ceci n'est possible que dans le cadre de projets hospitaliers de recherche clinique. Pour ce qui est des greffes de membre(s) supérieur(s), un protocole de recherche médico-économique (PMRE) est en train de se mettre en place afin de comparer les résultats de greffes de main ou d'avant-bras et des prothèses myoélectriques et évaluer leur coût en vue d'une éventuelle prise en charge optimale par la collectivité.

La question du caractère vital ou non vital de ce type de greffe, au final, ne devrait pas se poser de façon traditionnelle. Dans le cas des patients en demande de greffe de membre(s) supérieur(s) ou de visage, c'est de l'image de soi, de la fonctionnalité et de la vie sociale, souvent d'un véritable retour à la vie perdue, qu'il s'agit. C'est bien cette réalité qui impose la réflexion multidisciplinaire, de même que le soin à apporter à la pose de l'indication et à la décision de greffer. Il est certain que la résolution future - aujourd'hui hypothétique - de la question de la tolérance du greffon allogénique pourrait faire envisager une extension des indications de greffes de tissus composites vascularisés, telles les greffes chez l'enfant, ou les greffes de mains ou d'avant-bras chez les sujets agénésiques. Ces dernières interviennent dans des contextes très différents de ceux des greffes pratiquées chez des patients

amputés. Il ne s'agit pas de remédier à une mort sociale, mais de replacer les patients dans une normalité qu'il conviendrait de définir (Dumont).⁵

L'éventualité de la perte du greffon doit être prise en compte dans la décision d'effectuer la transplantation. En ce qui concerne les greffes de membres, la dé-transplantation et le retour à la situation pro ante est toujours possible, sans toutefois méconnaître les problèmes psychologiques qui en résultent. Dans les cas de greffe du visage, cette possibilité n'est pas envisageable. Seule une seconde transplantation serait la solution. Or cela poserait des problèmes techniques difficilement surmontables, mais également d'ordre immunologique, en raison de l'immunisation anti-HLA.

La rapidité de l'évolution en matière de chirurgie, de prélèvements et de greffes, est considérable. Il s'agit clairement d'un progrès qu'il ne saurait être question d'empêcher.

La demande qui se fait de plus en plus insistante en termes de droits fondamentaux (droit à la vie) et de « droit-à » qui en découle directement (« droit-créance », droit à cette greffe qui me ramène à la vie et à des fonctions fondamentales), donne à penser que nous n'en sommes qu'au début d'une longue route.

Il n'en reste pas moins qu'aucune greffe ne rétablit purement et simplement la situation antérieure. Car, si elle a pour but de garantir à la personne qui la reçoit ce retour à la vie qu'elle est légitimement en droit de désirer, elle l'introduit aussi dans un processus de traitements et de suivi « à vie » qui la rend dépendante dès lors d'une relation constante, régulière, avec le corps médical.

Une information claire et objective doit être délivrée par les acteurs qui vont être impliqués dans l'ensemble de la procédure. Le patient doit pouvoir décider en toute liberté après une information sur les bénéfices et les risques de la greffe, les résultats au vu de la littérature, la nécessité d'un traitement médicamenteux à vie, les complications possibles mais aussi sur les alternatives, en particulier pour les greffes de membre la possibilité de prothèse. Or, les demandeurs endurent une qualité de vie insupportable, au point que, lors de la demande, l'analyse bénéfice/risque est difficile à percevoir par eux. Ceci est particulièrement vrai pour les greffes de face.

L'analyse bénéfices/risques repose sur une évaluation rigoureuse par une équipe multidisciplinaire prenant en compte les aspects non seulement médicaux mais aussi psychiatriques de même que les possibilités de réinsertion sociale. Seule une telle évaluation permet de poser les bonnes indications.

Demeurent par ailleurs deux obligations d'ordre éthique et moral : l'une relative au donneur, qui est le respect de son anonymat, tel qu'indiqué par l'Agence de biomédecine ; l'autre (pouvant faire l'objet d'un avis) relative au receveur. La médiatisation et la communication, quelles que soient en effet leurs exigences et leurs pratiques, ne sauraient passer outre l'obligation de confidentialité et de respect du secret médical, comme en toute relation entre le patient et son médecin : plus encore en la circonstance présente, où précisément cette confidentialité peut être menacée.

Références

1. Clement RG, Bugler KE, Oliver CW. Bionic prosthetic hands: A review of present technology and future aspirations. *Surgeon*. 2011;9(6):336-40.
2. Farina D, Aszmann O. Bionic limbs: clinical reality and academic promises. *Sci Transl Med*. 2014;6(257):257ps12.
3. Andre JM. Appareillage des amputés du membre supérieur. Evolution historique des idées 2008 [Available from: www.cofemer.fr/UserFiles/AppDu08EvolMS.pdf].
4. Dubernard JM, Owen E, Herzberg G, Lanzetta M, Martin X, Kapila H, et al. Human hand allograft: report on first 6 months. *Lancet*. 1999;353(9161):1315-20.
5. Salminger S, Roche AD, Sturma A, Mayer JA, Aszmann OC. Hand Transplantation Versus Hand Prosthetics: Pros and Cons. *Curr Surg Rep*. 2016;4:8.
6. Biddiss EA, Chau TT. Upper limb prosthesis use and abandonment: a survey of the last 25 years. *Prosthet Orthot Int*. 2007;31(3):236-57.
7. Wo L, Bueno E, Pomahac B. Facial transplantation: worth the risks? A look at evolution of indications over the last decade. *Curr Opin Organ Transplant*. 2015;20(6):615-20.
8. Diaz-Siso JR, Rodriguez ED. Facial transplantation: knowledge arrives, questions remain. *Lancet*. 2016;388(10052):1355-6.
9. Soni CV, Barker JH, Pushpakumar SB, Furr LA, Cunningham M, Banis JC, Jr., et al. Psychosocial considerations in facial transplantation. *Burns*. 2010;36(7):959-64.
10. Ostermann S, Loizides A, Spiss V, Peer S, Gruber H. Notable features in composite tissue allografts: value of high-resolution ultrasonography as a first-line imaging modality. *Ultraschall Med*. 2011;32 Suppl 2:E1-7.
11. Broyles JM, Alrakan M, Ensor CR, Khalifian S, Kotton CN, Avery RK, et al. Characterization, prophylaxis, and treatment of infectious complications in craniomaxillofacial and upper extremity allotransplantation: a multicenter perspective. *Plast Reconstr Surg*. 2014;133(4):543e-51e.
12. Kanitakis J, Petruzzo P, Gazarian A, Testelin S, Devauchelle B, Badet L, et al. Premalignant and Malignant Skin Lesions in Two Recipients of Vascularized Composite Tissue Allografts (Face, Hands). *Case Rep Transplant*. 2015;2015:356459.
13. Petruzzo P, Gazarian A, Kanitakis J, Parmentier H, Guigal V, Guillot M, et al. Outcomes after bilateral hand allotransplantation: a risk/benefit ratio analysis. *Ann Surg*. 2015;261(1):213-20.
14. Morelon E, Kanitakis J, Petruzzo P. Immunological issues in clinical composite tissue allotransplantation: where do we stand today? *Transplantation*. 2012;93(9):855-9.
15. Chadha R, Leonard DA, Kurtz JM, Cetrulo CL, Jr. The unique immunobiology of the skin: implications for tolerance of vascularized composite allografts. *Curr Opin Organ Transplant*. 2014;19(6):566-72.
16. Kanitakis J, Petruzzo P, Gazarian A, Karayannopoulou G, Buron F, Dubois V, et al. Capillary Thrombosis in the Skin: A Pathologic Hallmark of Severe/Chronic Rejection of Human Vascularized Composite Tissue Allografts? *Transplantation*. 2016;100(4):954-7.
17. Madariaga ML, Shanmugarajah K, Michel SG, Villani V, La Muraglia GM, 2nd, Torabi R, et al. Immunomodulatory Strategies Directed Toward Tolerance of Vascularized Composite Allografts. *Transplantation*. 2015;99(8):1590-7.
18. Gupta A, Kumer S, Kaplan B. Novel immunosuppressive strategies for composite tissue allografts. *Curr Opin Organ Transplant*. 2014;19(6):552-7.
19. Mathes DW, Chang J, Hwang B, Graves SS, Storer BE, Butts-Miwongtum T, et al. Simultaneous transplantation of hematopoietic stem cells and a vascularized composite allograft leads to tolerance. *Transplantation*. 2014;98(2):131-8.

20. Lin JY, Tsai FC, Wallace CG, Huang WC, Wei FC, Liao SK. Combined treatment with regulatory T cells and vascularized bone marrow transplantation creates mixed chimerism and induces donor-specific tolerance to vascularized composite allografts without cytoreductive conditioning. *Chimerism*. 2013;4(1):20-2.
21. Issa F, Wood KJ. The potential role for regulatory T-cell therapy in vascularized composite allograft transplantation. *Curr Opin Organ Transplant*. 2014;19(6):558-65.
22. Davis TA, Anam K, Lazdun Y, Gimble JM, Elster EA. Adipose-derived stromal cells promote allograft tolerance induction. *Stem Cells Transl Med*. 2014;3(12):1444-50.
23. Lantieri L, Grimbert P, Ortonne N, Suberbielle C, Bories D, Gil-Vernet S, et al. Face transplant: long-term follow-up and results of a prospective open study. *Lancet*. 2016;388(10052):1398-407.
24. Mohan R, Fisher M, Dorafshar A, Sosin M, Bojovic B, Gandhi D, et al. Principles of face transplant revision: beyond primary repair. *Plast Reconstr Surg*. 2014;134(6):1295-304.
25. Petruzzo P, Dubernard JM. The International Registry on Hand and Composite Tissue allotransplantation. *Clin Transpl*. 2011:247-53.
26. Shores JT, Brandacher G, Lee WP. Hand and upper extremity transplantation: an update of outcomes in the worldwide experience. *Plast Reconstr Surg*. 2015;135(2):351e-60e.
27. Bernardon L, Gazarian A, Petruzzo P, Packham T, Guillot M, Guigal V, et al. Bilateral hand transplantation: Functional benefits assessment in five patients with a mean follow-up of 7.6 years (range 4-13 years). *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2015;68(9):1171-83.
28. Salminger S, Sturma A, Roche AD, Hruby LA, Paternostro-Sluga T, Kumnig M, et al. Functional and Psychosocial Outcomes of Hand Transplantation Compared with Prosthetic Fitting in Below-Elbow Amputees: A Multicenter Cohort Study. *PLoS One*. 2016;11(9):e0162507.
29. Badet LM, E.; Gazarian, A. . Les greffes d'avant-bras en 2016. *Le Courrier de la Transplantation*. 2016;16:32-4.