Zeitschrift: Bulletin der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften = Bulletin de l'Académie suisse des sciences médicales = Bollettino dell' Accademia svizzera delle scienze mediche

Herausgeber: Schweizerische Akademie der Medizinischen Wissenschaften

Band: 26 (1970)

Artikel: Organisation et activité du laboratoire suisse de référence pour l'histocompatibilité

Autor: Jeannet, M.

DOI: https://doi.org/10.5169/seals-307820

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist die Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften auf E-Periodica. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Zeitschriften und ist nicht verantwortlich für deren Inhalte. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern beziehungsweise den externen Rechteinhabern. Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen sowie auf Social Media-Kanälen oder Webseiten ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Mehr erfahren

Conditions d'utilisation

L'ETH Library est le fournisseur des revues numérisées. Elle ne détient aucun droit d'auteur sur les revues et n'est pas responsable de leur contenu. En règle générale, les droits sont détenus par les éditeurs ou les détenteurs de droits externes. La reproduction d'images dans des publications imprimées ou en ligne ainsi que sur des canaux de médias sociaux ou des sites web n'est autorisée qu'avec l'accord préalable des détenteurs des droits. En savoir plus

Terms of use

The ETH Library is the provider of the digitised journals. It does not own any copyrights to the journals and is not responsible for their content. The rights usually lie with the publishers or the external rights holders. Publishing images in print and online publications, as well as on social media channels or websites, is only permitted with the prior consent of the rights holders. Find out more

Download PDF: 04.12.2025

ETH-Bibliothek Zürich, E-Periodica, https://www.e-periodica.ch

Division d'hématologie et Centre de transfusion, Hôpital cantonal, Genève

Organisation et activité du laboratoire suisse de référence pour l'histocompatibilité[1]

M. Jeannet

Introduction

L'importance de l'histocompatibilité et des groupes tissulaires pour le succès des greffes rénales a été suspecté depuis longtemps sans pouvoir être démontré avec certitude. Il a en effet été clairement établi que les greffes entre individus génétiquement identiques (jumeaux univitellins) sont beaucoup mieux tolérées que les greffes entre individus génétiquement différents. D'autre part, les résultats sont meilleurs en moyenne lorsque donneurs et receveurs sont apparentés que lorsqu'il s'agit d'individus sans relation familiale. Mais ce n'est que tout récemment, grâce aux progrès réalisés dans l'identification des antigènes du système principal d'histocompatibilité, le système HL-A, qu'il a été possible de démontrer de façon certaine l'existence d'une corrélation entre la survie des transplants et la compatibilité tissulaire entre donneurs et receveurs. Comme on pouvait s'y attendre, cette démonstration a été plus facile à apporter pour les donneurs vivants [1–3] que pour les transplants de rein de cadavre [4–6] étant donné les nombreux autres facteurs compliquant le problème pour ces derniers.

Actuellement, pour des raisons éthiques évidentes, on ne peut envisager la greffe d'un rein provenant d'un donneur vivant que lorsqu'il est possible d'assurer une survie raisonnablement longue à l'organe généreusement offert par un proche parent. Cette condition n'est remplie que lorsque le futur receveur a la chance d'avoir parmi les membres de sa famille un donneur éventuel possédant des antigènes HL-A identiques [7]. Etant donné que l'information génétique pour le système HL-A se trouve sur un seul chromosome autosomal, cette situation existe dans 25% des cas au minimum entre frères et sœurs; par contre elle est exceptionnelle entre parents et enfants.

En pratique, il est rare que toutes les conditions psychologiques, médicales et immunologiques soient réunies pour qu'un candidat à la transplantation rénale puisse recevoir le rein identique d'un membre de sa famille. Dans tous les cas où il existe une incompatibilité, même peu importante, entre

[1] Travail réalisé avec l'aide du Fonds national suisse de la recherche scientifique (subside No. 36268).

donneur présumé et receveur, le risque de rejet du transplant augmente considérablement et il est préférable de recourir à la transplantation de rein de cadavre.

Du fait de l'extrême polymorphisme du système HL-A, qui comprend en tous cas une vingtaine d'antigènes différents, les chances de trouver par hasard un rein de cadavre porteur des mêmes antigènes que le receveur sont pratiquement nulles. C'est pourquoi la mise sur pied d'un programme de groupage tissulaire, avec échanges d'organes entre plusieurs centres de transplantation sur une base nationale ou supranationale, est indispensable si l'on veut trouver un donneur compatible pour chaque candidat à la transplantation rénale. De tels programmes ont été mis sur pied au Bénélux et en Allemagne du Nord-Ouest [8], à Paris [9], à Londres [10] et aux Etats-Unis [11] au cours de ces deux dernières années. En Suisse, grâce à l'active collaboration de tous les centres intéressés, un groupe de travail pour l'histocompatibilité a été créé fin 1968, dans le but de standardiser les techniques de groupage leucocytaire et de permettre ainsi la mise sur pied d'un programme d'échanges d'organes sur la base de la compatibilité tissulaire entre les différents centres de transplantation. Actuellement, quatre centres de transplantation équipés chacun d'un laboratoire de groupage leucocytaire, et un laboratoire de référence participent au programme.

Raison d'être d'un laboratoire de référence

Le rôle principal du laboratoire de référence n'est pas, en premier lieu, de centraliser les tests d'histocompatibilité pour tout le pays. Une décentralisation est au contraire nettement préférable, de façon à éviter tout retard dans le groupage des donneurs. Il est par contre essentiel que les tests soient effectués avec les mêmes sérums et dans des conditions techniques strictement standardisées, de façon à assurer une uniformité absolue dans la détermination des groupes tissulaires. L'expérience a montré en effet que du fait de l'extrême complexité du système HL-A et de la rareté des sérums de référence, les groupes déterminés dans un laboratoire avec certains sérums et certaines techniques ne correspondent souvent pas aux mêmes groupes déterminés dans un autre laboratoire avec des sérums et des techniques légèrement différentes. C'est pourquoi, dans le but de faciliter au maximum les échanges internationaux de sérums et la recherche d'un accord sur la définition de chaque antigène HL-A, l'emploi d'une seule technique de microlymphocytotoxicité [12] a été recommandée récemment par le NIH et adoptée en Suisse également. Le laboratoire de référence a donc un rôle de coordination et de contrôle des techniques utilisées, mais il assume d'autres tâches encore.

Programme de screening des sérums-tests

Etant donné l'absence de sérums de référence disponibles en quantités suffisantes, il s'est avéré indispensable de mettre sur pied un programme de

Tableau I

Programme de screening des anticorps antileucocytaires (janvier à septembre 1969)

	Total	Positif
Sérums de femmes testés lors d'un accouchement	779	107 (13,7%)
Sérums de patients polytransfusés	52	8 (15,4%)
	831	115 (13,8%)
Sérums utilisables pour le groupage (mono- ou bispécifiques)	831	85 (10,2%)
Sérums collectés en quantités supérieures à 50 ml	831	53 (6,4%)

«screening» des anticorps lymphocytotoxiques, de façon à constituer un «panel» de sérums de spécificité bien déterminée, détectant le plus grand nombre possible d'antigènes HL-A. La constitution progressive de ce «panel» représente une des activités importantes du laboratoire de référence, comme en témoigne le tableau I. Sur un total de 831 sérums de femmes primi- ou multipares ou de patients polytransfusés, testés en 9 mois, chacun sur 20 suspensions lymphocytaires, 115 seulement ont été trouvés positifs (13,8%). 85 d'entre eux (10,2%) se sont révélés utilisables pour le groupage leucocytaire du fait qu'ils contenaient seulement un nombre restreint d'anticorps. Une minorité d'entre eux sont réellement monospécifiques. Un peu plus de la moitié seulement des sérums jugés utilisables ont pu être collectés en quantités supérieures à 50 ml, du fait du refus fréquent des personnes sollicitées de se soumettre à une nouvelle prise de sang. D'autre part, le problème est encore compliqué par le fait que beaucoup d'anticorps sont peu stables d'une prise de sang à l'autre et changent parfois de spécificité en quelques semaines.

Identification de la spécificité des anticorps

Pour déterminer leur spécificité, les antisérums sont testés contre un panel de 80 à 100 suspensions lymphocytaires provenant d'individus normaux, constituant le panel de référence, et dont les antigènes HL-A ont été testés avec des sérums considérés comme spécifiques. Les résultats sont ensuite analysés par une méthode statistique (test du χ^2) avec l'aide d'un ordinateur[2]. Le principe de cette analyse est le suivant:

Deux sérums donnant une majorité de réactions positives et négatives avec les mêmes individus détectent un antigène commun ou 2 antigènes fréquemment associés (association positive, $\chi^2 > 10$). Deux sérums donnant une majorité de réactions divergentes (positives-négatives ou négatives-

[2] Nous remercions le Dr B. Wuilleret et M. O. Tischer qui ont bien voulu élaborer les programmes et mettre à notre disposition l'ordinateur du Centre de transfusion de Lausanne.

Tableau 2

Spécificité et fréquence dans la population des antigènes du système HL-A

1er sub-locus	Fréquence	2e sub-locus	Fréquence	Nouveaux antigènes		3e sub-locus (?)	
HL-A 1	28%	HL-A 5	22%	GE 10	18%	LC 15	9%
HL-A 2	51%	HL-A 7	23%	GE 12	20%		
HL-A 3	21%	HL-A 8	17%	GE 13	10%		
HL-A 9	20%	GE 4	28%	GE 14	11%		
Da 17	12%	GE 4.1	22%	GE 18	10%		
LC 17	14%	GE 4.2	11%	GE 20	7%		
		TO 21	6%				

positives) avec les mêmes individus détectent des antigènes alléliques (associations négatives).

Cette étude statistique de la réactivité des sérums sur une population limitée permet seulement d'identifier les spécificités pour lesquelles on dispose de sérums de référence: s'il s'agit d'un sérum détectant apparemment un nouvel antigène, il faut encore prouver l'appartenance de cet antigène au système HL-A en étudiant sa transmission génétique dans des familles de plus de 2 enfants dont une partie des membres seulement possèdent l'antigène.

Parmi les 85 sérums dont la spécificité a été étudiée jusqu'ici au laboratoire de référence, 32 déterminaient des antigènes HL-A qui ont déjà reçu une désignation internationale (OMS): ce sont les antigènes HL-A 1, 2, 3, 9 appartenant au 1er sub-locus, et les antigènes HL-A 5, 7 et 8 appartenant au 2e sub-locus du système HL-A (Tableau 2).

7 sérums détectaient des antigènes non encore homologués, mais déjà décrits: Da 17 [13], To 21 [14], LC 17 [15].

11 sérums détectaient des antigènes voisins de l'antigène décrit par Dausset sous le nom de Da 4, mais qu'une analyse détaillée permet de classer en 3 antigènes distincts: GE 4.0, GE 4.1, GE 4.2. Finalement, 35 sérums avaient des spécificités apparemment nouvelles ou tout au moins encore indéterminées; ils ont permis l'identification de 6 nouveaux antigènes (GE 10, 12, 13, 14, 18 et 20) dont les caractéristiques génétiques sont actuellement à l'étude.

Groupage tissulaire des receveurs et des donneurs

Une des tâches essentielles du laboratoire de référence consiste en la coordination du groupage tissulaire des candidats à la transplantation et des donneurs éventuels de rein en «coma dépassé». Le groupage des candidats à la transplantation et des donneurs est effectué dans le centre le plus proche avec 50 sérums déterminant 11 antigènes HL-A, distribués par le laboratoire de référence. Chaque centre établit une carte de groupe com-

Tableau 3

Groupage leucocytaire et screening des anticorps cytotoxiques chez 102 candidats à la transplantation rénale (1er mars au 15 octobre 1969)

	Groupés	Transplantés*	Prêts	Sérums		
				testés	négatifs	positifs
Bâle	40	4	13	40	30	10
Berne	20	2	16	16	13	3
Genève	8	0	4	8	8	0
Lausanne...	8	0	1	8	7	1
St-Gall	11	3	6	12	9	3
Zurich	15	3	4	10	7	3
	102	12	44	94	74	20 (21%)

* Cette table ne tient compte que des patients groupés avec les sérums du panel suisse.

portant le détail des antigènes HL-A des receveurs, leur groupe AB0, leur adresse et l'existence éventuelle d'anticorps lymphocytotoxiques préformés.

Ces cartes sont distribuées à chaque centre de transplantation au moment où le candidat est considéré comme prêt pour la transplantation, si bien que chaque centre dispose de la liste complète des patients en attente avec leurs groupes AB0 et tissulaires. Lorsqu'un donneur potentiel est signalé, il est groupé en urgence dans le laboratoire le plus proche et ses lymphocytes sont testés avec tous les sérums des receveurs éventuels de groupe AB0 compatible (test de compatibilité croisée ou «cross-match»). Ce test de compatibilité est absolument indispensable, car il a été démontré que si le receveur a formé des anticorps lymphocytotoxiques, à la suite de transfusions ou de grossesses antérieures, contre un ou plusieurs antigènes que possède le donneur, le transplant risque d'être rejeté de façon aiguë et irréversible [16]. La présence d'un «cross-match» positif représente une contre-indication absolue à la transplantation. Pour augmenter la sécurité de ce test, les sérums de tous les futurs receveurs sont régulièrement testés au laboratoire de référence contre 20 suspensions lymphocytaires différentes, de façon à ce que les individus préimmunisés soient identifiés à l'avance. Il est ainsi possible de savoir quelle est la fréquence de réactivité de leur anticorps et d'estimer les chances que l'on a de trouver un donneur compatible pour chacun de ces receveurs préimmunisés.

La fréquence de ces préimmunisations chez les candidats à la transplantation est d'environ 20% (Tableau 3). Pour prévenir la formation de ces anticorps dans la mesure du possible, il est essentiel de ne transfuser ces patients qu'en cas de nécessité absolue et d'utiliser alors du sang dépourvu de leucocytes et de plaquettes.

Lorsque le groupe du donneur est connu, ce qui prend en général 3–4 heures, les deux patients les plus compatibles sont sélectionnés à l'aide des

cartes de groupes et les centres où ils se trouvent, alertés téléphoniquement. Au moment où le donneur est déclaré mort, les dispositions finales sont prises pour le transport des reins perfusés et refroidis jusqu'aux centres où se trouvent les receveurs.

Définition des critères de compatibilité acceptables entre donneurs et receveurs

Si cette tâche incombe sans doute au laboratoire de référence, il ne peut qu'émettre des recommandations. En effet, la sévérité de ces critères dépend de nombreux facteurs que chaque centre peut apprécier différemment.

Elle dépend surtout du nombre de futurs receveurs figurant sur la liste d'attente, soit de la dimension du pool. Il a été estimé que si l'on veut trouver pour chaque donneur disponible deux receveurs identiques pour les antigènes AB0 et 13 antigènes HL-A, la dimension du pool doit être d'environ 500 futurs receveurs [10]. Si l'on se contente d'un antigène non identique, un choix parmi 120 receveurs serait suffisant. Si l'on exige par contre l'absence d'incompatibilité majeure (antigène présent chez le donneur, mais absent chez le receveur), la dimension du pool est d'environ 250. Jusqu'ici, le nombre de receveurs considérés comme prêts en Suisse a oscillé entre 20 et 50. Tant que ce chiffre n'atteindra pas la centaine, il semble raisonnable de se contenter de l'absence d'incompatibilité pour les 7 antigènes reconnus par l'OMS (HL-A 1, 2, 3, 9, 5, 7, 8). Il n'est pas sûr que ces antigènes soient véritablement les plus importants, mais ils sont moins difficiles à déterminer que certains antigènes nouveaux pour lesquels on ne possède que de rares sérums. Même si l'on ne tient compte que des groupes AB0 et de ces 7 antigènes, un certain nombre de donneurs ne pourront être utilisés, faute de receveurs compatibles. Il est donc de toute importance d'augmenter la dimension du pool, qui devrait dépasser en Suisse le chiffre de 120 si chaque patient dont l'état le nécessite pouvait être pris en charge par un centre de dialyse chronique.

De mars à mi-octobre 1969, 12 transplantations rénales ont été effectuées en Suisse en tenant compte des groupes tissulaires. Si l'on prend en considération seulement les 7 antigènes HL-A 1, 2, 3, 9, 5, 7 et 8, dans 7 cas il n'y avait pas d'incompatibilité majeure. Dans 4 cas il y avait 1 incompatibilité, dans 1 cas 2 incompatibilités. Le nombre moyen d'incompatibilités est donc de 0,5 pour ces 12 transplantations, alors que si l'on n'avait pas fait de sélection on aurait eu en moyenne 1,1 incompatibilité (Tableau 4). Si l'on tient compte en plus des 4 autres antigènes détectés (GE 4, LC 15, LC 17 et LC 20), il n'y avait dans 6 cas pas d'incompatibilité majeure, dans 3 cas 1 incompatibilité majeure et dans 3 cas 2 incompatibilités majeures. Le nombre moyen d'incompatibilité était de 0,75, chiffre inférieur de moitié à celui qu'on aurait obtenu si la sélection avait été faite au hasard [1, 5].

Ces résultats, quoique encore modestes, sont encourageants. Cependant il est encore trop tôt pour tenter d'établir une corrélation entre la compati-

Tableau 4

Compatibilité de la greffe chez 12 patients ayant reçu un rein de cadavre (pour 7 antigènes HL-A et les antigènes A et B) (pool = 25 receveurs)

	Compatibilité	
	effective après sélection	sans sélection
Identité (match A)	0	0
Pas d'incompatibilité majeure (match B)	7	2
1 incompatibilité majeure (match C)	4	7
2 incompatibilités majeures (match D)	1	3
3 incompatibilités majeures	0	0
Nombre moyen d'incompatibilités	0,5	1,1

bilité tissulaire et la qualité de la survie des transplants. Cependant nous sommes convaincus que la somme considérable d'efforts que représente un tel programme de groupage tissulaire prospectif trouvera sa justification dans une amélioration des résultats de la transplantation rénale à long terme. Il est toutefois hors de doute que cette organisation devra s'étendre au-delà de nos frontières et s'intégrer aux organisations semblables des pays voisins (Eurotransplant) si l'on veut que chaque candidat à la transplantation puisse recevoir un organe parfaitement compatible pour tous les antigènes HL-A actuellement connus.

Résumé

Un programme de groupage tissulaire et d'échanges de reins de cadavre entre plusieurs centres de transplantation a été mis sur pied en Suisse. Chaque centre a son propre laboratoire de groupage travaillant en étroite collaboration avec un laboratoire de référence. Ce dernier est chargé de la standardisation et du contrôle des techniques de groupage, de la distribution des antisérums spécifiques et des sérums des receveurs pour le test de compatibilité (cross-match). Des critères de compatibilité tissulaire minimum entre donneurs et receveurs sont définis, mais ils doivent être constamment réévalués selon la dimension du pool des receveurs. Jusqu'ici, 12 transplantations de rein de cadavre ont été effectuées dans le cadre de cette organisation parmi lesquelles 8 étaient compatibles pour les antigènes AB0 et les 7 antigènes HL-A les mieux définis.

Zusammenfassung

In der Schweiz ist zwischen den verschiedenen Transplantationszentren ein Programm aufgestellt worden, das die Typisierung von Geweben und den Austausch von Nieren Frischverstorbener bezweckt.

Jedes Zentrum hat sein eigenes Gruppierungslaboratorium, das mit einem

Referenzlaboratorium zusammenarbeitet. Das letztere ist mit der Standardisierung und der Kontrolle der Gruppierungstechniken sowie mit der Verteilung der spezifischen Antiseren und der Empfängerseren für den Kompatibilitätstest (Cross-match) beauftragt. Einige Kriterien minimaler Gewebskompatibilität zwischen Spendern und Empfängern wurden aufgestellt. Diese müssen jedoch, dem Ausmass des Empfängerpools entsprechend, stets neu überprüft werden. Bisher konnten im Rahmen dieser Organisation 12 Nieren Frischverstorbener transplantiert werden, von denen 8 mit den Antigenen ABO und mit 7 HL-A Antigenen kompatibel waren.

Riassunto

In Svizzera è stato creato un programma che si occupa di tipizzare i tessuti e dello scambio dei reni di «cadavere» fra i diversi centri che praticano i trapianti.

Ogni centro ha un proprio laboratorio in grado di tipizzare e che lavora in stretta collaborazione con un laboratorio centrale. Quest'ultimo ha il compito di standardizzare e di controllare i metodi usati per tipizzare, distribuire gli anti-sieri specifici ed i sieri dei riceventi per le prove di compatibilità (cross-match).

I criteri minimali di compatibilità fra i tessuti dei donatori e quelli dei riceventi sono definiti, ma devono essere continuamente riveduti a seconda del numero dei riceventi (cosidetto «pool» dei riceventi).

Nell'ambito di quest'organizzazione sono stati effettuati finora 12 trapianti di rene di cadavere: otto erano compatibili con gli antigeni ABO e con i sette antigeni HL-A meglio definiti.

Summary

A program for tissue typing and cadaver kidney sharing has been launched between several transplantation centers in Switzerland.

Each center has its own typing laboratory, working in close contact with a reference laboratory. The latter is responsible for the standardisation and control of typing techniques, for the preparation and the distribution of specific typing anti-serums and also of serums of prospective recipients for the cross-match test.

Minimum criteria for tissue compatibility between donors and recipients are defined, but they must be constantly reevaluated according to the size of the recipient "pool".

Up to now 12 cadaver kidney transplants have been performed within this organisation, of which 8 were compatible for the ABO antigens and the 7 best defined HL-A antigens.

Nous tenons à remercier le Professeur A. Hässig et les Drs P. Frei, P. Grob, B. Horisberger, F. Largiadèr, G. Thiel et A. de Weck de leur précieuse collaboration ainsi que Mlles P. Vassalli et C. Magnin de leur excellente aide technique.

1. Dausset J., Rapaport F. T. et Legrand L.: Choice of donors by tissue groups of Hu-1 system. In: Advance in Transplantation (ed. by J. Dausset, J. Hamburger and G. Mathé), p. 749–756. Munkgsgaard, Kopenhagen 1968.
2. Van Rood J. J., van Leeuwen A. et Bruning J. W.: The relevance of leucocyte antigens for allogenic renal transplantation. In: Symposium on Tissue and Organ Transplantation (supplement). J. clin. Path. *20*, 504–512 (1967).
3. Jeannet M.: Histocompatibility testing using leukocyte typing and mixed lymphocyte culture in kidney transplants. Helv. med. Acta (sous presse).
4. Batchelor J. R. et Joysey V. C.: Influence of HL-A incompatibility on cadaveric renal transplantation. Lancet *1969*/I, 790–792.
5. Morris P. J., Kincaid-Smith P., Ting A., Stocker J. W. et Marshall V. C.: Prospective leucocyte typing in cadaver renal transplantation. Lancet *1968*/II, 803–805.
6. Patel R., Mickey M. R. et Terasaki P. I.: Serotyping for homotransplantation. XVI: Analysis of kidney transplants from unrelated donors. New Engl. J. Med. *279*, 501–506 (1968).
7. Dausset J.: Communication personnelle.
8. Van Rood J. J.: Tissue typing and organ transplantation. Lancet *1969*/I, 1142–1146.
9. Crosnier J.: Communication personnelle.
10. Festenstein H., Oliver R. T. D., Hyams A., Moorhead J. F., Pirrie A. J., Pegrum G. D. et Balfour I. C.: A collaborative scheme for tissue typing and matching in renal transplantation. Lancet *1969*/II, 389–391.
11. Patel R., Glassock R. et Terasaki P. I.: Serotyping for homotransplantation. XIX: Experience with an interhospital scheme of cadaver-kidney sharing and tissue typing. J. Amer. med. Ass. *207*, 1319–1324 (1969).
12. Terasaki P. I.: Communication personnelle.
13. Dausset J., Colombani J., Legrand L. et Feingold N.: Les sub-loci du système HL-A. Le système principal d'histocompatibilité de l'homme. Presse méd. *849*, 853 (1969).
14. Ceppellini R.: Communication personnelle.
15. Dausset J., Walford R. L., Colombani J., Legrand L., Feingold N., Barge A. et Rapaport F. T.: The HL-A system sub-loci and their importance in transplantation. Transplant. Proc. *1*, 331–338 (1969).
16. Jeannet M., Pinn V., Flax M., Winn H. J. et Russell P. S.: Humoral antibodies in renal allotransplantation in man. New Engl. J. Med. *282*, 111–117 (1970).

Adresse de l'auteur: Dr M. Jeannet, Division d'hématologie, Hôpital cantonal, 25, rue Micheli-du-Crest, 1205 Genève.