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: La transplantation pulmonaire

Autor: Mégevand, R.

DOI: https://doi.org/10.5169/seals-307828

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

Policlinique universitaire de chirurgie (Chef: Prof. R. Mégevand), Genève

La transplantation pulmonaire

R. Mégevand

La transplantation pulmonaire a tenté les chercheurs au même titre que les autres organes, avec moins de publicité peut-être mais avec autant de courage. Depuis 1905, année de la première publication de Guthrie et Carrel, rapportant une transplantation en bloc du système cœur-poumon, jusqu'en 1963, année de la première tentative de transplantation pulmonaire chez l'homme réalisée par J. D. Hardy, soixante ans de recherches techniques et biologiques se sont écoulés permettant à notre génération de mieux comprendre certains aspects de la question, de mieux classer les problèmes relatifs à ce type de transplantation et donc de mieux les aborder dans l'espoir de les résoudre.

Parmi les points acquis, il faut mettre au premier rang les problèmes de technique chirurgicale. Il a fallu pour cela travailler en laboratoire sur des milliers d'animaux jusqu'à ce que l'on ait acquis la conviction que: 1. la suture des veines pulmonaires est l'essentiel, 2. que cette suture ne doit pas porter sur les veines elles-mêmes, mais sur l'oreillette gauche, 3. que la suture sur l'oreillette gauche, quoique plus difficile, donne moins de thromboses que l'auricule, 4. que la suture de l'artère ne doit pas rétrécir le calibre de cette dernière, 5. que la bronche doit être traitée avec minutie afin d'obtenir une suture étanche et un tissu viable.

Les trois éléments du hile pulmonaire sont les trois structures dont on rétablit la continuité. Par contre, on ne s'occupe ni des lymphatiques, ni des artères bronchiques, ni des nerfs. Les travaux expérimentaux ont permis à J. D. Hardy de démontrer que les lymphatiques repoussent en 10–20 jours pour être complètement rétablis en 6 semaines. Les artères bronchiques réapparaissent entre 3 et 6 semaines et se développent à partir de la circulation systémique comme nous avons pu le mettre en évidence au Laboratoire de chirurgie expérimentale de Genève (Mégevand) sur des allogreffes, tandis que J.-Y. Neveux de Paris les objectivait dans les mêmes délais au cours de réimplantations pulmonaires.

---

[1] Travail subventionné par le Fonds national suisse de la recherche scientifique, bourse No 4185.

Quant aux nerfs, leur section entraîne la perte du réflexe de Hering-Breuer et du réflexe de toux qui sont cependant entretenus, pour autant qu'il reste au moins un lobe pulmonaire du receveur. Il semble que le chien et le chat supportent moins bien la dénervation pulmonaire que le singe et donc, espérons-nous, que l'homme.

La fonction du poumon greffé est difficile à évaluer avec précision sur nos animaux de laboratoire. Cependant, on peut constater que malgré les difficultés techniques de cette investigation, le poumon greffé bien perfusé et aéré reste clair et fonctionnel tant qu'il est toléré. La radiographie standard nous en donne la preuve. L'examen bronchospirométrique, s'il met en évidence une légère diminution de la fonction du parenchyme greffé, montre cependant que la consommation d'O_2 et le rejet du CO_2 restent à un niveau subnormal. La circulation pulmonaire enfin, si les anastomoses ont été correctement réalisées, ne présente pas d'altération. Certes, un certain degré d'hypertension pulmonaire peut apparaître, mais pas de façon constante et pour laquelle la cause serait multiple. Une sténose relative de l'abouchement veineux (Benfield) faisant un obstacle d'aval est un premier point. L'anneau cicatriciel de la suture artérielle (Noirclerc) peut empêcher une dilatation compensatrice de l'artère lorsqu'on oblige tout le sang à passer à travers lui (en cas de pneumonectomie controlatérale). Le tonus artériolaire enfin est également modifié comme l'a montré Algood en réalisant des dénervations pulmonaires entraînant ainsi une hypertension pulmonaire.

La tolérance et la protection du poumon greffé est un autre aspect de la transplantation pulmonaire qui rejoint cependant le problème plus général de la protection des greffes d'organes. Une allogreffe pulmonaire non traitée survit en moyenne 8–12 jours. A ce moment apparaissent des lésions typiques de rejet aigu caractérisé par une opacification radiologique du poumon greffé, une thrombose des vaisseaux et un tableau clinique d'infection suraiguë, avec atteinte profonde, rapide et irréversible de l'état général.

L'examen histologique de ces poumons confirme ce que l'on connaît déjà du rejet d'autres organes: a) une infiltration lymphoplasmocytaire autour des vaisseaux, b) une artérite avec nécrose caractérisée par une infiltration leucocytaire périartérielle, c) une infiltration lymphocytaire des septa alvéolaires, d) une altération de l'épithélium alvéolaire, e) une bronchiolite oblitérante enfin, expression d'une inflammation bronchique secondaire aux troubles vasculaires consécutifs à la section des artères bronchiques.

La protection du poumon greffé utilise les mêmes moyens que celle des autres organes. L'Imuran et le méthotrexate sont, parmi les antimétabolites les plus efficaces, les mieux tolérés et partant les plus utilisés. Le premier est un antagoniste des purines, le second un antagoniste de l'acide folique et tous deux inhibent la formation des anticorps. Administrés seuls, ces médicaments prolongent la survie des greffes jusqu'à 50 jours, mais se révèlent impuissants à en assurer un bon fonctionnement. L'adjonction de corticostéroïdes, qui agissent comme inhibiteurs de la synthèse des anticorps et comme anti-inflammatoires, améliore notablement la qualité des

résultats, mais hélas la conjonction de ces deux médicaments se révèle rapidement toxique. Le facteur infectieux en matière de transplantation pulmonaire est très important. En effet, la perte du réflexe tussigène et la diminution du tonus bronchique consécutifs à la dénervation entraînent une stase des sécrétions. Le contact avec l'air ambiant, facteur aggravant, et la diminution des défenses anti-infectieuses par les médicaments immunosuppresseurs font que ce poumon greffé est vite le siège d'une infection difficile à maîtriser. Ces constatations rendent plus impérieux chez l'homme pour la greffe pulmonaire que pour n'importe quel autre organe, le confinement du malade en chambre stérile. Les antibiotiques à large spectre doivent donc être administrés largement.

Nous avons en étude expérimentale à Genève la protection des allogreffes pulmonaires chez l'animal au moyen du chloramphénicol (CAP) dont l'activité antibiotique est doublée d'une action immunosuppressive reconnue et démontrée sur le petit animal de laboratoire (A. S. Weissberger et A. Cruchaud). En effet, le CAP prolonge la survie des greffes de peau chez le lapin d'une façon significative. Le CAP agit au niveau des polysomes, bloquant l'action du RNA-messager sur les polysomes et prévenant ainsi la synthèse des acides aminés, donc des anticorps. Cette action est fonction de la quantité administrée et de la durée d'administration. Sitôt arrêtée, la synthèse des acides aminés recommence. Nous avons repris cette idée pour l'appliquer à nos allogreffes pulmonaires, combinant le CAP à forte dose et l'Imuran à faible dose. Nous avons eu des survies allant jusqu'à 12 mois, survies d'excellente qualité. Ce travail n'est pas encore terminé, car les difficultés techniques sont grandes en matière d'administration intraveineuse continue chez le chien, mais nos premiers résultats sont encourageants.

Un grand espoir s'est fait jour avec la mise au point des ALS et ALG largement utilisés en cas de greffes de rein, de cœur et de foie. A ce jour cependant un certain désenchantement doublé de scepticisme apparaît quant à l'efficacité à long terme de ces produits chez l'homme. Chez le chien, D. Blumenstock d'une part et J.-Y. Neveux d'autre part ont des séries en cours qui semblent montrer une amélioration des résultats par l'administration d'ALG aux animaux receveurs. Par contre, l'introduction dans l'arsenal thérapeutique en matière de greffe des groupes tissulaires semble beaucoup plus prometteuse.

La source éventuelle de l'allogreffe pulmonaire se singularise des autres organes par le fait que le donneur vivant n'entre pas en discussion et que le coma dépassé ne peut être envisagé. En effet, les malades en coma dépassé sont intubés ou trachéotomisés et toujours en respiration assistée pendant des délais variables, mais toujours trop longs pour nous fournir des poumons sains et non infectés. C'est pour cette raison que la conservation de l'organe est également un sujet d'expérimentation préoccupant.

Cette conservation de l'organe repose sur trois paramètres: 1. l'hypothermie (4–10°) qui permet 2–4 heures d'ischémie, 2. la perfusion au moyen d'un liquide dont la constitution doit être aussi proche que possible de celle

Tableau 1
Transplantations pulmonaires chez l'homme 1963–1969
(20 cas, dont 5 lobes et 2 blocs complets cœur-poumon)

1963	2 cas	1967	3 cas
1965	3 cas	1968	6 cas
1966	2 cas	1969	4 cas

du sang, 3. la ventilation enfin qui, tous trois réunis, donnent une meilleure sécurité car plus proche de la physiologie.

Ayant passé en revue l'aspect technique, fonctionnel et immunologique de la transplantation pulmonaire, il nous faut maintenant évaluer les indications à ce genre de thérapeutique. Le choix du receveur doit tenir compte de plusieurs facteurs:

Tout d'abord elle ne doit s'adresser qu'à des malades insuffisants respiratoires chroniques et graves, confinés au lit, au bénéfice d'une oxygénothérapie permanente et dont l'état s'aggrave de façon inexorable. Le candidat receveur ne devrait pas être âgé de plus de 50 ans vu les risques de complications qui peuvent survenir sous traitement immunodépresseur passé cet âge, au niveau des reins et du foie. Le candidat receveur ne doit pas avoir de trachéotomie préalable vu les risques d'infection du transplant.

Parmi les affections responsables de l'insuffisance respiratoire chronique grave pouvant conduire à une greffe pulmonaire, il faut mentionner l'emphysème, la fibrose pulmonaire, les embolies pulmonaires répétées et anciennes ayant abouti à un état de cœur pulmonaire chronique par diminution importante du lit artériel et l'hypertension pulmonaire dite primitive.

Applications cliniques

Jusqu'à présent on relève à travers la littérature 21 cas humains connus rapportés dans le Tableau 1. 1968 fut l'année la plus riche en tentatives, ce fut également «l'année des transplantations cardiaques»! Sur ces 21 cas, 2 sont des tentatives de transplantation du bloc cœur-poumon, chaque fois soldée par un échec rapide. Si l'on étudie les 19 cas restants, 5 fois le transplant fut un lobe. Cette solution suscita un certain espoir en 1966/67, mais ne semble plus guère envisagée actuellement. En effet, elle est soumise aux mêmes risques que la transplantation d'un poumon entier et n'améliore que peu la fonction respiratoire. De plus, en cas d'aggravation de l'état du parenchyme laissé en place, ce lobe transplanté ne pourra à lui seul assurer la survie. Restent donc 14 cas dont la survie s'étale de quelques heures à 10 mois. Les échecs semblent surtout être dus à l'infection plus qu'au rejet. Ainsi, les deux malades opérés par J. D. Hardy en 1963 (survie de 18 jours) et en 1966 (survie de 29 jours) décédèrent l'un et l'autre de complications infectieuses pulmonaires sans signe de rejet (cf. Tab. 2).

Tableau 2
Survie des transplantations pulmonaires chez l'homme

Survie à long terme	1 (10 mois)
Survie de 3–4 semaines	4
Survie de 1 ou 2 semaines	6
Survie de quelques heures ou jours	3

Le cas le plus intéressant est sans contestation possible celui de F. DEROM de Gand qui a eu une survie de 10 mois.

Son malade, âgé de 23 ans, était au dernier stade de l'évolution d'une silicose, grabataire, sous oxygène en permanence et malgré cela avec une saturation artérielle à 63%. La transplantation fut entreprise avec une histocompatibilité très favorable entre donneur et receveur et la survie fut de 10 mois. Il y eut certes quelques alertes et trois crises de rejet purent être jugulées jusqu'à la quatrième qui l'emporta. Cependant, la preuve fut faite que tous les échanges gazeux de ce malade étaient assurés par le poumon greffé puisque le lendemain de l'opération, le poumon laissé en place s'était complètement opacifié. Ce malade, grâce au remplacement de son poumon droit par une greffe, a pu quitter son lit et l'hôpital pour jouir d'une vie relativement agréable pendant 10 mois.

Ce résultat, pour encourageant qu'il soit, nous démontre une fois de plus que si du point de vue technique la transplantation pulmonaire est au point, sa protection contre le rejet et l'infection doit encore trouver une solution, car tout ce que nous tentons actuellement tant au laboratoire qu'en clinique humaine, avec n'importe quel organe, repose sur des données perpétuellement revues, corrigées et améliorées confirmant ainsi que nous en sommes toujours au stade expérimental.

Pour conclure, j'aimerais citer le Dr HUME de Richmond (USA), qui s'imagine le greffé de demain comme étant un homme avec un cathéter dans la région inguinale permettant d'introduire dans les lymphatiques de l'or radioactif et de l'iode 131, un cathéter dans le canal thoracique pour lui pomper les lymphocytes, un autre dans l'autre canal thoracique dérivant la lymphe à travers une source d'irradiations extracorporelle, une source de rayons β dans le bras gauche, une perfusion de plasma dans le bras droit et qui de plus aurait la plus grande difficulté à se frictionner les fesses après la dernière et douloureuse injection de sérum antilymphocytaire.

Résumé

La transplantation pulmonaire a bien des points communs avec la transplantation d'autres organes. Parmi ceux-ci, citons les problèmes de l'histocompatibilité, de l'immunologie des transplantations et du conditionnement du receveur.

Cependant, la transplantation pulmonaire pose quelques problèmes propres à cet organe et qu'il faut essayer de résoudre séparément.

La technique chirurgicale, c'est évident, possède ses caractéristiques. Elle est bien au point maintenant et ne traite que des trois principales structures hilaires, à savoir: l'artère, les veines, la bronche. On ne rétablit ni les lymphatiques, ni les artères bronchiques, ni les nerfs et l'expérience montre qu'avec les semaines ces éléments se reconstituent.

L'évaluation de la fonction de la greffe, difficile à évaluer avec précision en laboratoire, s'avère importante pour la compréhension de certains phénomènes postopératoires et la détection des phénomènes de rejet.

L'infection enfin semble jouer un rôle beaucoup plus important dans la transplantation pulmonaire que pour les autres organes et ceci à cause du contact permanent avec l'air ambiant.

La sélection des donneurs enfin et la conservation de l'organe se singularisent par le fait qu'un coma dépassé en assistance respiratoire ne semble pas être la meilleure source. Quant au donneur vivant, la question ne se pose même pas!

Les indications enfin à la transplantation pulmonaire sont difficiles à préciser et les applications en clinique humaine peu nombreuses.

Une seule sur 14 allogreffes d'un poumon entier a survécu 10 mois. Pour encourageant qu'il soit, ce résultat nous laisse sur notre faim.

Zusammenfassung

Die Transplantation der Lunge hat mit der Transplantation anderer Organe vieles gemeinsam. Hier sind die Probleme der Histokompatibilität, der Immunologie der Transplantationen und der Zustand des Empfängers zu erwähnen. Die Transplantation der Lunge stellt uns hingegen auch Probleme, die man wegen der Sonderstellung dieses Organs auf spezielle Art zu lösen versuchen muss.

Die *Operationstechnik* hat ihre Besonderheiten. Sie ist jetzt entwickelt und bezieht sich auf die Hauptstrukturen im Bereich des Lungenhilus: Arterie, Vene und Stammbronchus. Weder auf Lymphbahnen noch Bronchialarterien oder Venen wird Rücksicht genommen, da die Erfahrung gelehrt hat, dass sich diese innert Wochen wieder bilden.

Die *Beurteilung der Funktion des Transplantats*, welche mit Laboratoriumsmethoden schwierig zu erfassen ist, erweist sich als bedeutsam für das Verständnis der postoperativen Phänomene und der Entdeckung von Abstossungsphänomenen.

Wegen des dauernden Kontakts mit der Atmungsluft spielt die *Infektion* bei der Lungentransplantation eine wesentlich grössere Rolle als bei anderen Organen.

Die *Auswahl des Spenders* und die Konservierung des Organs weisen Besonderheiten auf durch die Tatsache, dass die Spenderauswahl wegen der künstlichen Beatmung eines Komatösen nicht ideal sein kann. Ein lebender Spender kommt nicht in Frage.

Die Indikation zur Transplantation ist schwierig präzis zu stellen und wird

in der Klinik selten in Frage kommen. Von 14 Fällen von Allotransplantation einer ganzen Lunge überlebte 1 Patient 10 Monate lang. So ermutigend dieses Resultat auch ist, so lässt es uns doch unbefriedigt.

Riassunto

Il trapianto polmonare ha molti punti in comune con il trapianto di altri organi. Fra l'altro per esempio i problemi dell'istocompatibilità, dell'immunologia dei trapianti e del condizionamento di colui che riceve. Malgrado ciò, il trapianto polmonare pone alcuni problemi propri a quest'organo e che bisogna cercare di risolvere separatamente.

La *tecnica chirurgica* è evidente, possiede le sue caratteristiche ed è attualmente ben messa a punto. Si trattano infatti solamente le tre strutture principali dell'ilo e precisamente l'arteria, le vene ed il bronco. Non si suturano nè i vasi linfatici, nè le arterie bronchiali, nè i nervi e l'esperienza ci mostra che questi elementi si ricostituiscono nello spazio di alcune settimane.

La valutazione della funzione del trapianto, difficile da farsi con precisione in laboratorio, è di grande importanza per la comprensione di certi fenomeni post-operatori e per identificare i fenomeni di rigetto.

L'infezione sembra essere di più grande importanza nei trapianti polmonari che nel caso di altri organi. Ciò a causa del contatto permanente con l'aria ambientale.

La selezione dei donatori e la conservazione dell'organo sono caratterizzati dal fatto che un coma trattato mediante assistenza respiratoria non sembra essere la miglior soluzione. Per quanto riguarda i donatori viventi, la questione non si pone nemmeno.

E per terminare, *le indicazioni* per un trapianto polmonare sono difficili da precisare e le applicazioni in clinica umana poco numerose. Su 14 allotrapianti di polmone intiero, soltanto uno ha sopravissuto 10 mesi. Per quanto incoraggiante esso sia, questo risultato non ci può soddisfare.

Summary

Pulmonary transplantation has certain points in common with the transplantation of other organs. Amongst these are the problems of histocompatibility, of immunology of the transplantations and of the condition of the receiver. Nevertheless, pulmonary transplantation presents certain problems of its own which we must try to resolve separately.

The *surgical technique* naturally involves these special points. It is essentially conserving and only deals with the three principal hilary structures: arteries, veins, bronchus. One does not re-establish the lymphatics, the bronchial arteries or the nerves, and experience shows that after some weeks these elements reconstitute themselves.

Evaluation of the function of the transplantation, which is difficult to evaluate with precision in the laboratory, is important for the understand-

ing of certain postoperative symptoms and for the detection of symptoms of rejection.

Infection appears to play a much more important role in pulmonary transplantation than in the case of other organs, owing to the permanent contact with the ambiant air.

Selection of donors and the conservation of the organ are characterised by the fact that a coma overcome by respiratory assistance does not seem to be the best source. As to the living donor, this possibility does not arise!

Indications for pulmonary transplantation are difficult to define, and clinical applications are not numerous. One case only, out of 14 allotransplantations of an entire lung, survived for 10 months. Encouraging as this may be, this result leaves us unsatisfied.

Adresse de l'auteur: Prof. R. Mégevand, Chef de la Policlinique universitaire de chirurgie, 24, rue Micheli-du-Crest, CH-1200 Genève.