

Dans les pas du Minotaure : de la fabrique d'organes envisagée comme issue imaginaire à la chirurgie de transplantation

In the Footsteps of the Minotaur: The Organ Factory Explored as an Imaginary Outcome to Transplant Surgery

Benoît Lengelé

Faculté de Médecine de l'Université catholique de Louvain - Tour Vésale - Avenue Emmanuel Mounier - 52, bte B1.52.04 - B-1200 Bruxelles, Belgique.

Résumé

Utilisant la métaphore mythologique comparant la figure légendaire de Jean-Michel Dubernard à celle du Minotaure enfermé dans les murs clos du labyrinthe de l'immunité, cet hommage à son œuvre chirurgicale suit les ruptures transgressives qu'il a provoquées en ouvrant successivement l'histoire des greffes de main et de visage. Au bout du fil d'Ariane courant le long de ce chemin que nous avons discrètement parcouru dans son sillage, nous ouvrons ici la perspective future d'une biofabrication d'organes allocompatibles, obtenus au dépend de greffons matriciels décellularisés et recellularisés ensuite avec des cellules souches issues du receveur lui-même. Nous démontrons par les résultats de nos expériences que cette stratégie a atteint aujourd'hui la maturité d'une preuve de concept scientifiquement bien établie sur de nombreux modèles animaux et humains de complexité croissante. Cette issue imaginaire à la chirurgie conventionnelle de transplantation questionne, au-delà des obstacles technologiques qu'elle doit encore surmonter, les 4 piliers fondamentaux des déterminants biologiques, morphologiques, existentiels et symboliques de l'identité humaine, dont les leviers cachés se révèlent pleinement dans le décours des greffes d'organes visibles, incluant mains et visage comme des vecteurs d'autonomie et d'humanité restaurée.

Mots clés

- ◆ Greffes de main et de visage
- ◆ Allotransplantation composite vascularisée
- ◆ Ingénierie tissulaire composite vascularisée
- ◆ Décellularisation / recellularisation par perfusion
- ◆ Modèles animaux et humains
- ◆ Déterminants de l'identité

Abstract

Using the mythological metaphor comparing the legendary figure of Jean-Michel Dubernard to that of the Minotaur locked in the walls of the labyrinth of immunity, this tribute to his surgical work follows the transgressive ruptures he caused by successively opening the clinical history of human hand and face transplants. At the end of the Ariane's thread running along this path that we have discreetly followed in his shadow, we open the future perspective of a biofabrication of allocompatible organs, obtained from extracellular matrix grafts, decellularized and then recellularized with stem cells arising from the recipient himself. The results of our experiments demonstrate that this strategy has now reached the scientific maturity of a well-established proof of concept, recorded on many animal and human models of increasing complexity. This imaginary outcome to conventional transplantation surgery questions, beyond the technological obstacles that it still has to overcome, the 4 fundamental pillars of the biological, morphological, existential and symbolic determinants of human identity, the hidden levers of which are fully revealed in the course of visible organ transplants, including hands and face as vectors of autonomy and restored humanity.

Keywords

- ◆ Hand and face transplants
- ◆ Vascularized composite allotransplantation (VCA)
- ◆ Vascularized composite tissue engineering (VCE)
- ◆ Perfusion decellularization / recellularization
- ◆ Animal and human models
- ◆ Determinants of identity

Correspondance

Benoît Lengelé - Professeur ordinaire à l'UCLouvain

Chef du service de chirurgie plastique et microchirurgie reconstructrice des cliniques universitaires Saint Luc - Laboratoire d'anatomie humaine et de morphologie expérimentale.

E-mail : benoit.lengele@uclouvain.be

C'est avec honneur et non sans émotion que je prends ici la parole à votre tribune, répondant à l'aimable invitation de Xavier Martin et Bernard Devauchelle qui ont souhaité qu'en hommage à l'œuvre de JM Dubernard que j'ai eu l'insigne privilège de côtoyer, je puisse ouvrir pour vous, dans la suite de sa pensée, une issue imaginaire à la chirurgie d'allotransplantation. Reposant sur des prémices aujourd'hui tangibles, celle-ci intéresse et préfigure la fabrique d'organes visibles ou invisibles.

Mettant en perspective la destinée des avancées chirurgicales diverses auxquelles il avait pu contribuer, Jean-Michel Dubernard aimait se référer à l'iconographie du mythe du Minotaure, telle que l'avait représentée Pablo Picasso. Au centre de cette composition magistrale, cette créature chimérique, mi-homme, mi-taureau, à l'énergie extraordinaire, portant dans ses bras une jument pantelante figurant la souffrance humaine, et rencontrant sur son chemin nombre de fragments anatomiques épars, tels que mains et visage, n'était-ce pas en définitive, la plus juste synthèse de son caractère et de son imaginaire qu'il nous invitait là à considérer ? Celle peut-être que la légende mémorielle est invitée à retenir, symboliquement, de son œuvre chirurgicale menée aux diverses frontières du possible qu'il n'aura eu de cesse de bousculer et de franchir, tel le fils de Minos cherchant autrefois à s'évader des circonvolutions du labyrinthe où Dédale et les conventions l'avaient enfermé...

Alors qu'il composait ce tableau, Picasso écrit : « Je peins contre les œuvres qui ont compté pour moi ; non pour les détruire ou pour renier les maîtres qui les ont créées, mais plutôt pour les élever...Il faut inventer sans cesse ce qui est à faire et oser créer ce que le mythe n'a jamais osé rêver... ». Il en va ainsi de l'intuition chirurgicale, comme de l'impulsion créatrice chez l'artiste. L'instinct chirurgical, en obéissant à l'impérieux devoir d'agir, ne peut promouvoir le progrès qu'en s'autonomisant des dogmes du passé. L'idée même de la transplantation, qui transgresse la barrière biologique des identités, est emblématique de cet esprit de rupture. Faisant écho au mot de Lamartine sur les Cent-jours, elle procède de l'éternelle tentation de l'impossible.

Sur le plus petit dénominateur commun de l'anastomose vasculaire héritée d'Alexis Carrell, après les greffes invisibles d'organes cachés, les greffes de mains, et la première greffe de visage ensuite, ont fait entrer définitivement, dans l'univers du possible, la chirurgie restauratrice de l'identité. Avec dans le champ du visible, des résultats morphologiques et fonctionnels remarquables qui ne tardèrent pas assurer, auprès des pairs, la légitimité des allogreffes de tissus composites.

Cette expérience noble, conçue dans l'esprit de la méthode expérimentale de Claude Bernard, eut pour effet collatéral de démontrer, dans le domaine des neurosciences, que la défiguration est associée à un dommage cortical où la main compense, à la faveur de la plasticité cérébrale, le visage disparu, et où la greffe ensuite efface la blessure corticale grâce à la restitution, par les anastomoses nerveuses, de la relation morphogénétique entre le visage et le cerveau. Comme quoi, d'une rupture épistémologique née d'un geste sanglant où la main du chirurgien échange deux visages, s'ouvre pour la Science, une fenêtre providentielle sur l'univers caché de la relation fonctionnelle en miroir qu'entretiennent, à la surface corticale du cerveau, la main et le visage.

Toutefois, en dépit de ces résultats remarquables, en 15 années, seules 45 transplantations faciales ont été réalisées dans le monde, ce qui est peu. En outre, une évidence d'adversité significative s'est faite jour. Si l'on contrôle aisément en effet les rejets aigus, de nature cellulaire, par les traitements immunosuppresseurs traditionnels, presque tous les greffons composites, mains et visages inclus, font l'objet d'un rejet chronique, de nature humorale, dirigé contre l'endothélium vasculaire et engendrant des nécroses segmentaires des tissus greffés qui ont nécessité dans plusieurs cas déjà, des retransplantations. Face à ce constat où, tels le Minotaure, nous semblons enfermés dans l'enceinte infranchissable des barrières du labyrinthe de l'immunité, pouvons-nous imaginer une voie alternative qui permette d'en contourner durablement les obstacles ? En d'autres mots, pourrions-nous suivre un fil d'Ariane imaginaire au gré duquel, succombant à une nouvelle tentation de l'impossible, nous pourrions créer des greffons de mains ou de visage allocompatibles ? Et partant, serait-il envisageable d'étendre ce concept à une fabrique d'organes qui serait universelle ? C'est donc à la question de cette fabrique imaginaire comme issue nouvelle à la chirurgie de transplantation que nous allons essayer de répondre ici.

Le procédé de cette transformation qui s'apparente à une transsubstantiation biologique est connu ; il a été décrit par Doris Taylor et appliqué sur de petits modèles animaux de cœur ou de rein par Harald Ott ou Song. L'organe choisi est perfusé par son pédicule vasculaire à l'aide d'une solution de détergent qui le débarrasse avec tous ses éléments cellulaires, de tous les déterminants antigéniques du soi. Il ne reste ainsi de l'organe que sa matrice extracellulaire, avec ses éléments fibrillaires et trappés entre eux, les facteurs de croissances et les vésicules matricielles ; ici représentés en vert. L'étape ultérieure consiste à infuser, par le pédicule vasculaire, des cellules souches du sujet receveur lui-même, ou des cellules pluripotentes de banque allocompatibles qui, au contact de la MEC et des facteurs de croissance, se différencieraient de façon appropriée pour régénérer l'organe bioconstruit.

Voici donc qui bouleverse le paradigme de la chirurgie de transplantation où l'organe du donneur est greffé chez le receveur, avec le support d'un traitement antirejet. La fabrique d'organes y ajoute une étape supplémentaire, in vitro, où, dans un bioréacteur, l'organe est décellularisé, puis recellularisé de façon à être allocompatible, et donc durablement toléré après la greffe, sans traitement immunosuppresseur.

Appliquer ce principe à la main et plus encore au visage est une gageure. Relever ce défi nécessite que la fabrique d'organe s'approche en décomposant l'objet de la transplantation en sous-unité anatomiques élémentaires. Ainsi dans la fabrique du visage, faut-il séparer entre elles, les unités dites morphologiques comme nez ou les oreilles, dont le tissu dominant est le cartilage et les sous-unités dites fonctionnelles comme les lèvres ou les paupières dont le tissu dominant est le muscle. En termes d'ingénierie tissulaire en effet, qui peut fabriquer une oreille peut faire un nez ; et qui peut fabriquer une paupière pourrait faire une lèvre. Et qui pourrait fabriquer isolément nez et lèvres pourrait ensuite, techniquement, fabriquer un visage entier. Abordons donc cette question par le modèle élémentaire de l'oreille, qui chacun s'en souvient est, depuis les années '80, le modèle emblématique de l'ingénierie tissulaire, popularisé par Jo Vacanti, à Boston. Modèle resté sans aucune application clinique 4 décennies plus tard et pour cause : cette oreille, d'apparence humaine, construite sur le dos d'une souris nue, est faite exclusivement de tissus murins et, dépourvue de pédicule vasculaire, elle n'est pas transplantable.

Prenons donc une oreille cadavérique humaine, pourvue cette fois de ses deux pédicules vasculaires, et par l'un d'eux, perfusions-la, en bioréacteur, et à flux pulsé, l'aide détergents. Au terme de cinq jours, on obtient ainsi un greffon matriciel blanc, dont la structure morphologique est parfaitement préservée.

Pour étudier ce qui s'y passe biologiquement, répétons l'expérience sur un modèle auriculaire porcin, animal par excellence utilisé en transplantation expérimentale. Au terme de la perfusion, l'oreille garde de même, sa parfaite structure, mais l'artériographie y démontre aussi la parfaite préservation de son arbre vasculaire. À l'histologie, les cellules ont disparu dans tous les tissus, de la surface cutanée, à la profondeur cartilagineuse. Ce greffon n'est dès lors plus une oreille, mais en quelque sorte, un fantôme d'oreille. Avec toutefois une caractéristique remarquable et cruciale : il a gardé son pédicule vasculaire et en restituant la synapse vasculaire, ce greffon est donc transplantable.

En voici la preuve avec cette image de sa revascularisation *in vivo*. Le sang circule dans un réseau de chenaux vasculaires dont les parois n'ont plus de revêtement endothélial, mais gardent une basale continue de Collagène de type T4, avec du facteur de VW et du CD31. En outre, le greffon décellularisé est bel et bien devenu allocompatible car, quand on l'implante chez un porc discordant, par comparaison au contrôle qui engendre une production franche d'Anticorps IGG et IGM, la réponse immunitaire est éteinte alors que simultanément, le greffon fait l'objet d'une invasion et d'un remaniement vasculaire.

Mais il y a plus : tous les composants matriciels comme le collagène, l'élastine et les GAGs y sont quantitativement largement préservés, avec pour corollaire, un maintien des propriétés mécaniques de la peau et du cartilage, alors que l'immunofluorescence démontre également la persistance, dans la MEC, de facteurs de croissance comme le TGF-B et le VEGF. Enfin, la MEC, ici colorée en vert, accepte à sa surface, un ensemencement de cellules souches, colorées en bleu, qui y survivent et s'y multiplient, que le socle d'ensemencement soit une MEC dermique, cartilagineuse ou graisseuse.

Sur cette évidence acquise, le but n'étant assurément pas de produire des appendices porcins à greffer chez l'homme, revenons donc à notre oreille humaine. La voici immergée dans son bioréacteur et perfusée au gré d'une pompe à galets à l'aide de SDS, jusqu'au décollement de l'épiderme qui annonce une décellularisation de son revêtement cutané. Sur les greffons composites humains, la graisse omniprésente nécessite une étape de perfusion supplémentaire à l'isopropanol, qui élue les lipides et complète le processus de décellularisation, comme en atteste la coloration au rouge Soudan.

La clearance des cellules et des antigènes est complète. Le contenu en ADN est réduit à 99 %. Seuls restent des brins courts d'acides nucléiques, alors que la MEC est parfaitement préservée. Il en va de même pour tous les facteurs de croissance dont voici la cartographie de préservation détaillée dans les différents tissus. Celle-ci qui montre que le maintien des facteurs de croissance et de différenciation intéresse surtout la superfamille du TGF-B et est le mieux garanti dans le tissu adipeux, avec pour conséquence une différenciation spontanée vers les adipocytes matures des cellules souches mésenchymateuses greffées *in vitro*, à la surface de segments de ces greffons.

Enfin, lorsque ces mêmes cellules souches sont infusées, en bioréacteur, par le pédicule vasculaire du greffon matriciel, elles s'y distribuent largement dans le compartiment interstitiel, en quittant les vaisseaux, après en avoir largement tapissé et donc régénéré les parois endothéliales. L'expérience montre ainsi que la voie vasculaire peut être utilisée pour recellulariser les compartiments internes du greffon matriciel. Celui-ci, après recellularisation élémentaire, peut ensuite être réimplanté *in vivo* et, sur l'animal hépariné, il se revascularise et circule normalement plusieurs heures.

Voici donc, en deux images comparées, l'état actuel du progrès accompli en matière de fabrication d'organes, qui rend tangible, à l'état de la preuve de concept, son statut d'étape ultérieure possible à l'allotransplantation composite vascularisée. Dans l'expérience originale de Jo Vacanti, la souris nue portait sur son dos, la maquette approximative d'une oreille d'apparence humaine, faite de tissus murins et non transplantable. Aujourd'hui, nous pouvons produire un greffon auriculaire humain de forme parfaite, vascularisé, transplantable et allocompatible.

Qui peut le moins peut le plus, et dès lors la technique ici rapportée peut-être appliquée, avec un incrément de complexité, à une greffe partielle de visage, sur le modèle historique du greffon facial dessiné sur mesure, il y a 15 ans, pour Isabelle Dinoire. La séquence comprend un rinçage au sérum hépariné, une perfusion au SDS puis à l'eau désionisée et au triton X, suivie par l'étape de dégraissage au propanol et par un dernier rinçage au PBS et à la DNase qui finit de rompre les brins résiduels d'ADN. La procédure dure 10j et nécessite 140L de perfusion. Au terme de celle-ci, la préservation morphologique du greffon est parfaite, jusqu' à l'échelle mésoscopique. Et celui-ci peut être remis en circulation sur un animal receveur d'expérience, avec une séquence de revascularisation qui rappelle, point pour point, avec la même cinétique, celle observée lors de l'émouvante restauration du flux et partant de l'élan vital, dans le transplant facial inaugural offert à Isabelle Dinoire. À l'échelon ultime, la fabrication d'organe peut même s'appliquer au visage entier, avec une préservation identique de sa structure et de son architecture vasculaire, qui autorise ensuite à transposer le masque matriciel sur le squelette crânio-facial et à le revasculariser de façon virtuelle.

La recellularisation ordonnée d'un tel greffon nécessite, en raison de sa trop grande complexité structurale, un nouveau retour expérimental à l'échelle élémentaire sur la sous-unité fonctionnelle labiale, stérilisée et placée en bioréacteur de perfusion sur le pédicule artériel labial, dans un incubateur au CO₂. Des cellules souches aortiques sont injectées par la ligne artérielle, des myoblastes sont dispersés par microinjections dans le muscle orbiculaire et des kératinocytes sont ensemencés sur la surface dermique. La réendothélialisation est l'étape critique de recellularisation et elle couvre parfaitement les capillaires, ainsi que les parois vasculaires de petit, moyen ou de gros calibre.

La fabrication d'organe n'en pas pour autant pleinement accomplie. Le processus de recellularisation, selon l'ensemble architecturé des différents tissus mélangés dans chaque organe, est en effet très complexe et nécessite dès lors une approche graduelle, basée sur l'étude de nombreux modèles, animaux d'abord, humains ensuite, correspondant tous à un nouveau de complexité anatomique et tridimensionnelle croissante, mais aussi à des indications cliniques potentielles, bien qu'à ce stade, encore lointaines. La valve cardiaque permet ainsi d'étudier la restauration d'un endothélium continu fonctionnel avec la perspective d'un remplacement valvulaire sans anticoagulation. Le modèle osseux antibrachial étudie la recellularisation et le remaniement d'allogreffes osseuses revascularisées. Le modèle splénique permet d'envisager la construction d'un organe capsulaire simple, vecteur de cellules fonctionnelles endocrines. Le modèle gastrique approche la

bioconstruction d'un viscère tubulaire composite, utile à la reconstruction des atrésies digestives. Chez l'homme, la plaque aréolo-mammelonnaire décellularisée étudie la restauration d'une surface cutanée d'architecture complexe, utile à la reconstruction mammaire. Le fascia lata ou le périoste vascularisés, recellularisés à l'aide de cellules ostéogéniques, peuvent traiter, biologiquement, comme la membrane induite de Masquelet, des pertes de substance osseuses. La colonne digitale enfin, constitue le modèle ultime d'un allotransplant composite fonctionnel, d'architecture tridimensionnelle complexe.

Tout naturellement ainsi, le doigt décellularisé nous ramène à l'avenir imaginaire de l'allogreffe de main. Le double pédicule artériel sécurise sa bioconstruction et sa transplantation ultérieure. Une fois décellularisé, l'expérience biomécanique montre que tous les chaînons articulaires et tendineux de la fonction extrinsèque sont parfaitement fonctionnels, tant en flexion qu'en extension. Ceci démontre que dans le doigt, comme dans la main, une partie significative de la fonction est strictement liée à la matrice extracellulaire et non comme dans le visage ou les viscères, à des fonctions portées par les éléments cellulaires vivants. Seule une raideur modérée affecte en effet ce fantôme digital.

Sa revascularisation, à l'opposé, est aisée et complète, aboutissant à un retour veineux immédiat et à un remplissage rapide du réseau capillaire sous-dermique, facile à observer vu l'absence de couverture cutanée sur le greffon matriciel. Comme en clinique, on peut y mesurer la saturation périphérique et y effectuer une incision pulpaire pour obtenir un saignement capillaire. Le doigt recellularisé en bioréacteur constituerait dès lors une porte d'entrée clinique idéale, aisément réversible en cas de complication ou d'échec, dans une réalité incarnée de la fabrique d'organe. Dans la foulée, la bioconstruction à l'échelle augmentée de la main entière pourrait être envisagée ; des prototypes de bioréacteurs bi-compartmentaux pour sa recellularisation ont déjà été expérimentés.

En guise de dernière perspective, envisageons enfin ce modèle qui approche la tentative bioconstruction d'un organe endocrine. La stratégie expérimentale détourne ici à notre profit, l'architecture capsulaire simple de la rate murine et son réseau vasculaire porte. Une fois decellularisée, la rate fait l'objet d'une double recellularisation sélective. Par voie artérielle, on y infuse des cellules de type Huvec destinées à couvrir uniformément les parois internes de tout le compartiment vasculaire. Dans le compartiment parenchymateux interstitiel, on réalise simultanément de multiples microinjections de cellules Min-6 destinées à y régénérer des îlots pancréatiques. Après cinq jours de perfusion en bioréacteur, le réseau vasculaire intraparenchymateux est couvert d'un endothélium vivant - les noyaux sont colorés en bleu au DAPI - et fonctionnel comme le démontre le marquage rouge au CD31. Il en va de même pour les îlots de Langerhans élémentaires dispersés entre les boucles vasculaires, qui sont eux aussi vivants à l'échelle nucléaire et présentent un marquage cytoplasmique pour l'insuline. La rate ainsi détournée de sa nature, est devenue un pancréas endocrine. Celui-ci est bel et bien fonctionnel car il réserve une réponse insulinaire proportionnelle à la perfusion glucosée par le pédicule splénique.

Ainsi se construit pas à pas, de modèle en modèle, une nouvelle fabrique du corps humain, qui, à 5 siècles de distance, fait écho à la Fabrica d'André Vésale, ouvrage transgressif par lequel l'auteur, bousculant les dogmes de Galien, s'opposait à son maître Sylvius et jetait les bases de la médecine moderne. Comme l'antique Fabrica à l'époque de la Renaissance, la nouvelle fabrique d'organes du 3ème millénaire reste incomplète, et parsemée d'approximations, d'incertitudes et probablement d'erreurs. Elle a pour seule ambition de jeter des jalons vers le futur, qui tendent la main à l'essor d'une chirurgie qui ne sera plus simplement restauratrice, mais davantage régénératrice.

Paraphrasant Paul Tessier, nous pourrions dire que tout ce qui a été étudié et démontré ici est nécessaire mais pas suffisant pour atteindre le but ultime poursuivi qui sera in fine, de s'autonomiser du devoir présent de prélever des tissus et organes sur un donneur qu'il soit vivant ou cadavérique, en imaginant de produire par synthèse ou bioprinting, la maquette matricielle actuellement obtenue par decellularisation. Toutes les données morphologiques, biologiques et technologiques récoltées ici ne sont donc que des milestones qui pavent et jalonnent humblement le très long et patient chemin d'un avenir scientifique en devenir.

Avant de conclure, j'aimerais partager enfin avec vous cette observation amusante qui ouvre un questionnement fondamental sur le sens de nos gestes et sur les ressorts cardinaux de notre identité qu'ils sollicitent. Lorsque nous avons decellularisé des colonnes digitales, nous avons en effet pris à l'encre, une empreinte digitale pulpaire de chaque spécimen, répétée ensuite sur le doigt matriciel en fin de préparation. Ces deux empreintes ont été données à examiner à un expert indépendant de la police criminelle qui y a systématiquement trouvé plus de 10 points de correspondance, ce qui en matière de preuve en criminologie judiciaire, est considéré à la fois plus sensible et plus spécifique qu'une concordance ADN. Or, ce doigt matriciel dont le dermatoglyphe est démontré parfaitement inaltéré, a perdu 99% de son contenu ADN et ses antigènes d'histocompatibilité y ont entièrement disparu. Ce qui revient à dire que, dans le modèle de notre fabrique d'organes transplantables, l'identité morphologique est préservée alors que l'identité biologique est abolie.

Toutes ces données scientifiques ne peuvent manquer de questionner notre conscience, comme l'avaient fait déjà les premières greffes de mains et de visage, dont on se souvient ici du débat éthique, parfois houleux, que chacune de ces ruptures épistémologiques a soulevé, à la fois dans le grand public et la communauté médicale divisée. Constituant autant de césures successives, ces pas en avant furent avant tout le fruit d'une volonté opiniâtre et persévérante d'innovation. Mais aussi du réel génie mis par JM Dubernard, à agréger entre eux, au gré de la rencontre provoquée des univers, les talents complémentaires des différentes spécialités médicales et chirurgicales dont les progrès convergents rendaient techniquement envisageable ce qui, à défaut d'évidence, semblait cependant scientifiquement impossible et dès lors, éthiquement contestable. En réalité, ces césures éminemment émotionnelles, ont démontré, dans l'univers du visible, la déclinaison du Soi en quatre identités fondamentales dont la transplantation révèle, par l'expérimentation sanglante, le mystérieux mélange.

On y distingue d'abord l'identité biologique, qui est portée entre autres par nos acides nucléiques et nos antigènes d'histocompatibilité. Notre identité morphologique ensuite que révèle notre apparence, la photographie d'identité de notre

visage, nos empreintes digitales, l'image agrandie de notre iris. S'y ajoute ensuite notre identité existentielle, liée à notre histoire individuelle qui se décline depuis toujours dans les biographies, depuis la Guerre des Gaules, jusqu'à Une terre Promise ou Becoming Michelle Obama, en passant par le Mémorial de Sainte Hélène ou les Mémoires d'Outre-Tombe. L'identité symbolique enfin, nous attache tous à une histoire collective, à celle d'une nation, d'une civilisation ou mieux d'une culture, qui se doit de porter des valeurs universelles. En greffant mains et visages, le chirurgien contemporain ne peut mésestimer les leviers de ces différentes identités qu'il sollicite et soulève, alors qu'elles cherchent à maintenir entre elles un équilibre ténu, mais stable. De même, la fabrique d'organes nous inscrit dans les circonvolutions d'un labyrinthe reposant sur ces quatre piliers identitaires. Comme le Minotaure, nous en semblons encore aujourd'hui prisonniers. Si la voie de la transplantation suivie ici à rebours dans les pas de Thésée, ne nous délivre pas des murs de ce dédale, la voie de la fabrique d'organes ne relève-t-elle pas précisément de celle imaginée par Dédale pour s'échapper du labyrinthe qu'il avait lui-même construit ? Cette voie nous amène à prendre de la hauteur. Avec humilité, prudence et mesure toutefois. Avec cette nouvelle tentation de l'impossible, pourrait s'éveiller en effet, dans certains esprits, le rêve d'Icare dont la destinée prémonitrice fut hélas déjà illustrée par l'avortement précipité de la malheureuse aventure italo-suédoise des allogreffes de trachées décellularisées, qui ont fragilisé jusqu'à l'Institut Nobel lui-même.

Voici quelques années, l'hebdomadaire Time Magazine, rapportant comme un événement d'exception, une énième greffe de visage effectuée à l'ombre de la bannière étoilée, a voulu couronner celle-ci sous le titre tapageur et abusif de « The transplant Revolution ». En réalité, c'est d'une évolution et non pas d'une révolution qu'il s'agit ici, car les allotransplantations de tissus composites, nous l'avons monté, ne constituent qu'une étape d'un processus évolutif où la technique chirurgicale ne fait que suivre humblement les progrès de la science fondamentale.

Au terme de cet exposé, certains parmi vous penseront peut-être que tout ceci relève du rêve éveillé, romantique sans doute, comme la tentation de l'impossible de Lamartine, à l'issue résolument infiniment lointaine. Et bien sûr, ils auront raison. Mais nous pensons que l'avenir est un rêve qui transcende le passé et qui se prépare au présent, et qu'il faut dès lors des rêveurs de l'impossible pour que, ce qui reste aujourd'hui un sujet de science-fiction, devienne demain un fait de science. J'ai sobrement la faiblesse de penser, vu le chemin qui reste à accomplir, que notre génération ne verra pas ce rêve imaginaire se concrétiser, mais que celle de nos élèves lui donnera corps, au propre, comme au figuré. À nous, chirurgiens et maîtres, revient le devoir d'ouvrir les portes de l'Histoire à tous ceux qui, dans notre sillage, auront la volonté de mettre en partage, l'intelligence du Geste des uns et l'élégance de la Pensée des autres, au service d'une œuvre commune de Science et d'Humanité.

Conclusion

Permettez-moi d'emprunter la métaphore offerte par ce tableau du maître Léonardo da Vinci, vendu aux enchères en 2017 par la maison Christie's à New York. Cette toile, d'un portrait intitulé Salvator Mundi, où les mains et le visage attirent irrésistiblement le regard, est l'œuvre d'art la plus chère de l'histoire de l'humanité. Adjugée à 450 millions de \$, elle fit polémique parmi les spécialistes qui n'avaient pas manqué de constater qu'une partie significative de la couche picturale était couverte d'un vernis très récent et de pigments luminescents aux ultra-violets, jamais observés sur les œuvres de la Renaissance. Alors un faux, le tableau le plus cher du marché de l'art ? Non : l'œuvre est bien de la main du maître florentin décédé voici presque exactement 5 siècles à Amboise, dans les bras de François 1er. Mais effectivement, dans les antiques chancis posés par Léonard sur la toile, patiemment lissés dans sa trame comme lui seul savait le faire, la main discrète d'une restauratrice contemporaine, florentine elle aussi, était venue combler patiemment des lacunes picturales apparues avec l'âge. De même, notre fabrique d'organes est bien à l'image du Salvator Mundi : 60% y sont empruntés au génie de la Nature, 40% y attendent encore le génie de la Science pour revenir à la Vie. Le but ici poursuivi n'est pas celui d'une humanité augmentée, mais plus simplement celui répertorier les plans biologiques des briques élémentaires de la fabrique du vivant, afin que les générations futures puissent les assembler ensuite, pour reconstruire les vivants. Osons penser, avec le doux message d'un sourire venu de l'autre côté du miroir de l'existence, que cette issue vers le possible aurait pu s'inscrire dans l'imaginaire fertile de celui qui incarna pour nous, l'éternelle tentation de l'impossible.

La fin de JM Dubernard fut singulière. Minotaure, il aurait dû, pour que sa légende fut complète, être vaincu par quelque Thésée, au terme d'un combat héroïque. En réalité, il y avait bien longtemps qu'il s'était affranchi des murs du labyrinthe, ayant compris que les héros véritables sont ceux qui ancrent leur combat, non dans le mythe et dans la contemplation de leur propre gloire, mais dans la réalité collective et la volonté d'un progrès universel. Après avoir couru le Monde en tous sens, chevauchant des frontières de l'Occident à celles de l'Orient, faisant partout honneur à la bannière de la chirurgie française et aux valeurs que portent ses couleurs, c'est enfin, à la jonction des deux mondes, devant les murs de Constantinople, que, tel un chevalier d'autrefois, le cœur transpercé par une flèche invisible, il mit humblement un genou en terre, pour ne plus se relever.

Dans Les chênes qu'on abat, André Malraux évoque une conversation avec le général De Gaulle au sujet de Celui qui se fit à la fois l'emblème et l'interprète de la volonté propre à l'esprit français qui refuse de considérer comme une fatalité, le constat de l'impossible. Évoquant le personnage de l'Empereur dont il s'agissait, Malraux avance : " Chez ces personnages surhumains, la force de création légendaire prend la place de l'âme ". Se référant à son œuvre, et aux controverses qu'elle souleva, le Général répond : " Envers et contre tout, il fallait l'audace, le courage et la détermination de faire ce qu'il a accompli. Ne marchandons pas la grandeur ".

Humble élève venu de la terre où l'Aigle termina son vol, et donc non suspect d'esprit partisan, l'orateur à cette tribune a connu l'insigne privilège de pouvoir côtoyer discrètement celui dont il conclut ici l'hommage par ces deux citations qui, en toute chose, s'appliquent parfaitement à notre maître, collègue et ami disparu. Que ces phrases s'identifient au souvenir ému, que Jean-Michel Dubernard laissera durablement dans la mémoire de nos existences éphémères, mais aussi dans celle, éternelle, de l'Académie.

« Nous pensons marcher sur les cendres de nos morts », écrit le Comte de Vogüé. « En réalité », plus légères que nos souvenirs, moins lourdes que notre peine, « elles nous enveloppent » et nous entourent, avec bienveillance, d'une persévérante source d'inspiration qui guide, à jamais, notre imaginaire.

Lorsqu'un chevalier français tombe, il se trouve toujours autour de lui maints écuyers pour reprendre ses armes et relever ses couleurs. Le Minotaure ne meurt pas ; il se perpétue dans le mythe auquel son âme a donné à voir, le temps fugace de son existence, un corps visible et l'invisible vitalité de l'esprit.

Références des principaux travaux cités

1. Duisit J, Debluts D, Behets C, Gerdom A, Vlassenbroek A, Coche E, Lengelé B, Gianello P. - Porcine ear: a new model in large animals for the study of facial subunit VCA. JPRAS Open 2017 ;12:47-58.
2. Duisit J, Amiel Duisit J, Orlando G, Debluts D, Maistriaux L, Xhema D, Janssens de Bisthoven Y, Peloso A, Behets C, Lengelé B, Gianello P. - Decellularization of The Porcine Ear Generates a Biocompatible, Non-Immunogenic Extracellular Matrix Platform For Face Subunit Bioengineering. Annals of Surgery 2018 ;267(6):1191-1201.
3. Duisit J, Amiel H, Debluts D, Maistriaux L, Gerdom A, Bol A, Gianello P, Behets C, Lengelé B. Single-artery human ear graft procurement: a simplified approach. Plast Reconstr Surg. 2017 ;140(3):599-603.
4. Duisit J, Duisit J, Maistriaux L, Gerdom Duisit J, Amiel H, Wüthrich T, Taddeo A, Dedriche A, Destoop V, Pardoën T, Bouzin C, Joris V, Magee D, Vögelin E, Harriman D, Dessy C, Orlando G, Behets C, Rieben R, Gianello P, Lengelé B. - Perfusion-decellularization of human ear grafts enables ECM-based scaffolds for auricular vascularized composite tissue engineering. Acta Biomater. 2018 ;73:339-354.
5. Duisit J, Maistriaux L, Gerdom A, Vergauwen M, Gianello P, Behets C, Lengelé B. - Nose and lips graft variants: a subunit anatomical study. Plast Reconstr Surg. 2018 ;141(3):751-761.
6. Duisit J, Maistriaux L, Orlando G, Taddeo A, Rieben R, Vögelin E, Coche E, A, Behets C, Gianello P, Lengelé B. - Bioengineering a human face graft: the matrix of Identity. Annals of Surgery 2017 ;266(5):754-764.
7. Duisit J, Amiel H, Dedriche D, Behets C, Orlando G, Gianello P, Lengelé B. - Face scaffold production in a rat model. Plast Reconstr Surg. 2018 ;141(1) :95-103.
8. Duisit J, Donovan D, Maistriaux L, Roels T, Behets C, Gianello P, Lengelé B. - Décellularisation de greffons digitaux humains vascularisés : une approche sous-unitaire de l'ingénierie tissulaire de la main. Bull. Acad. Natl Med. 2018 ;202 (n°8-9): 1971-1982.
9. Wüthrich T., Lese I., Habarth D., Zubler C., Hlushchuk R., Hewer E., Maistriaux L., Gianello P., Lengelé B., Rieben R., Vögelin E., Olariu R., Duisit J., Taddeo A.- Development of vascularized nerve scaffold using perfusion-decellularization and recellularization. Mater Sci. Eng. C. Mater Biol. Appl. 2020 ;117 :111-311.



Figure 1 - La figure du Minotaure et la tentation de l'impossible

Jean-Michel Dubernard aimait faire référence à la légende du Minotaure pour décrire son action. Sur cette composition de Pablo Picasso, intitulée « Le Minotaure et la jument morte, devant une grotte » (encre de chine et gouache, 1936, Paris, Musée national Picasso), le Minotaure figure la nature chimérique du transplanté, en marche vers un imaginaire céleste où se projettent une main et un visage. En faisant entrer les greffes de main et de visage dans la réalité médicale, il a accompli une œuvre qui évoque aussi la Tentation de l'Impossible évoquée par Alphonse de Lamartine (portrait par François Gérard, 1831, Musée des châteaux de Versailles et Trianon), qui fut comme lui un député et un parlementaire engagé.

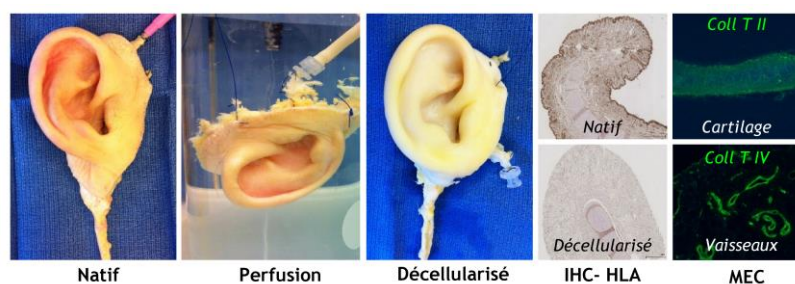


Figure 2 - Prémices et images de la transsubstantiation biologique expérimentale

Un greffon auriculaire humain cadavérique, perfusé à flux pulsé en bioréacteur à l'aide de détergents, devient en 5 jours un fantôme matriciel complètement décellularisé, ayant parfaitement conservé sa morphologie, ainsi que deux pédicules vasculaires, disponibles l'un pour sa recellularisation et l'autre pour sa transplantation ultérieure. La déplétion cellulaire y a pour corollaire, sa perte d'immunogénicité (IHC-HLA). En revanche, sa matrice extracellulaire (MEC) est parfaitement préservée dans chacun de ses différents constituants tissulaires tel le cartilage et la paroi des vaisseaux.

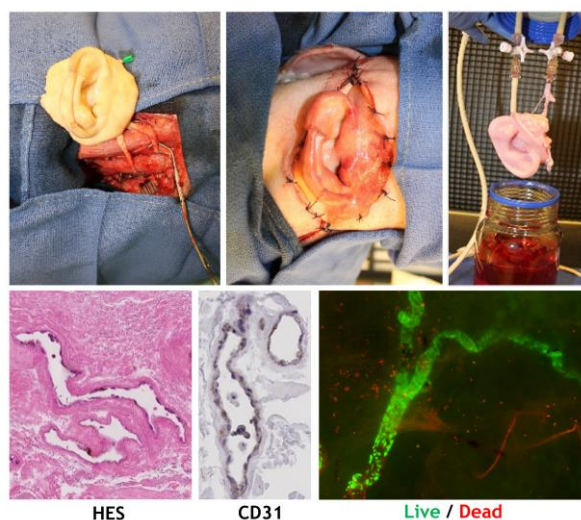


Figure 3 - Preuve de concept de l'ingénierie tissulaire composite vascularisée

Le greffon matriciel auriculaire humain décellularisé peut être transplanté sur le porc d'expérience et son réseau de chenaux vasculaires préservé permet d'y restaurer une circulation sanguine fonctionnelle. De façon préliminaire, il peut être recellularisé de façon élémentaire en bioréacteur, par la voie de son pédicule vasculaire, afin d'y restaurer, entre autres, une couverture endothéliale homogène.



Figure 4 - Approche modélisée incrémentale de la fabrique d'organes

Faisant un lointain écho à la Fabrica de Vésale (de Humani Corporis Fabrica, Frontispice, Bâle, 1543), la fabrique d'organes par ingénierie composite vascularisée se décline au gré de modèles animaux et humains de complexité anatomique croissante qui permettent d'approcher de façon graduelle la bioconstruction des différentes entités anatomiques élémentaires du vivant où l'on retrouve la peau, les muscles, les vaisseaux, les nerfs, les viscères creux et pleins, ainsi que des fragments articulés de membres ou des greffons de visage.



Figure 5 - Le labyrinthe des déterminants de l'identité

La chirurgie d'allotransplantation et celle des organes visibles en particulier, révèle par l'expérience du mélange des identités, les 4 déterminants essentiels de l'identité humaine qui sont d'ordre biologique, morphologique, existentiel et symbolique. L'ingénierie tissulaire composite vascularisée en suggère les paradoxes puisque les dermatoglyphes préservés du greffon digital décellularisé démontrent qu'il a gardé sa parfaite identité morphologique alors que son identité biologique est abolie. La fabrique d'organes apparaît ainsi comme une voie possible de se libérer des contraintes du labyrinthe de l'immunité, par une échappée alternative qui s'apparente symboliquement à la fuite d'Icare et Dédale (huile sur toile, Charles-Paul Landon, 1799, musée des beaux-arts d'Alençon) hors des circonvolutions de la prison du Minotaure (mosaïque romaine, musée de Conimbriga, Portugal).

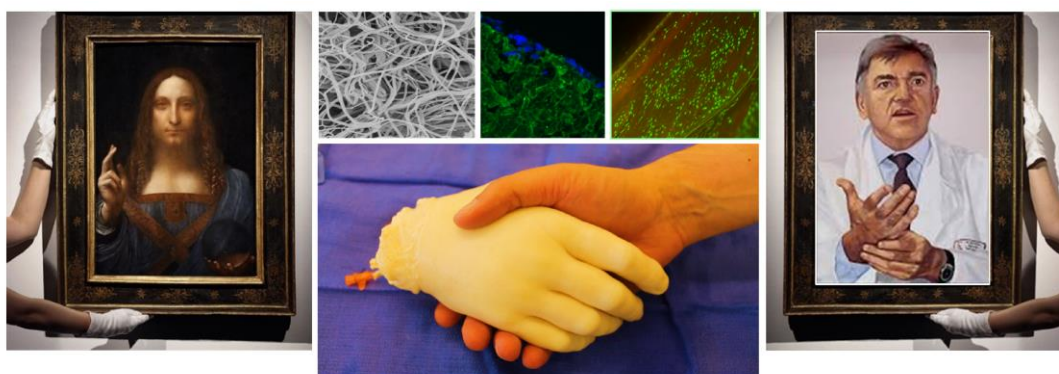


Figure 6 - La fabrique d'organes comme issue imaginaire à la chirurgie d'allotransplantation

Faisant miroir au célèbre tableau controversé « Salvator Mundi » (vente Christie's New York, 2017, localisation actuelle inconnue), patiemment restauré à l'aide de pigments récents posés dans la trame originale de Léonardo da Vinci, la perspective d'une fabrique d'organes qui viendrait poursuivre l'œuvre transgressive de Jean-Michel Dubernard, suppose, au prix d'une nouvelle rupture épistémologique où le futur viendrait tendre la main au présent suspendu, que la Science des décennies à venir parvienne à consolider les preuves de concept d'aujourd'hui, en assurant le repeuplement durable et fonctionnel des greffons bioconstruits, à l'aide de cellules allocompatibles parfaitement différenciées dans chacun des compartiments tissulaires envisagés.