



Pr JEAN-MICHEL DUBERNARD (1941-2021)

Un chirurgien au service de l'Homme

Sous la direction de Philippe Marre et Xavier Riaud

Avec la participation de : Bernard Accoyer, Jacques Baulieux, Jacques Belghiti, Thierry Berney, Bernard Devauchelle, Gil Dubernard, Emmanuel Fournier, Bruno Gignoux, Benoît Lengelé, Xavier Martin, Alain Mérieux, Michel Noir, Laurent Tronche

Préface de M. Alain Mérieux

Avant-propos de M. Philippe Marre

Éditions L'Harmattan

Collection « Médecine à travers les siècles »

ISBN : 978-2-336-40915-3

2023, 234 pages

Note de lecture par Jean-Pierre Jégou

Le Professeur Jean-Michel Dubernard est décédé subitement à Istanbul à la mi-juillet 2021. L'Académie nationale de Chirurgie lui a rendu hommage le 8 septembre 2021, lors d'une session exceptionnelle évoquant sa riche et forte personnalité. C'était la première fois que l'Académie nationale de Chirurgie organisait une session complète en hommage à l'un de ses membres récemment disparus.

Ce livre, édité sous la direction de Philippe Marre et Xavier Riaud, avait pour but initial de publier les actes de la session de l'Académie nationale de Chirurgie en hommage au Professeur Jean-Michel Dubernard.

Dans sa préface, **Alain Mérieux** rappelle que son père, Charles Mérieux, a soutenu Jean-Michel Dubernard dès le début de sa carrière. L'Institut Mérieux l'a accompagné dans ses travaux sur les greffes, en particulier dans ses recherches sur les modèles animaux et le développement des sérums anti-lymphocytaires. Ils se sont côtoyés également dans leurs engagements politiques, Jean-Michel Dubernard comme député de Lyon et Alain Mérieux comme premier vice-président du Conseil Régional de Rhône-Alpes.

Dans son avant-propos, **Philippe Marre**, ancien président 2021 et ancien secrétaire général 2015-2018 de l'Académie nationale de Chirurgie, considère que l'histoire devrait retenir de la vie de Jean-Michel Dubernard la démonstration que l'innovation peut être

considérée comme une transgression réussie quand les circonstances s'y prêtent.

Ce livre est organisé en trois chapitres d'importances inégales :

Le premier chapitre, pages 13 à 83, réunit les **présentations de cette journée de l'Académie nationale de Chirurgie**, organisée par Xavier Martin, successeur de Jean-Michel Dubernard dans son service d'urologie de l'Hôpital Édouard Herriot de Lyon, et par Bernard Devauchelle, du CHU d'Amiens, son complice dans le domaine des transplantations de tissus composites. Il s'agit de neuf communications sur son parcours, sur l'évocation de souvenirs professionnels, sur une issue imaginaire à la chirurgie de transplantation, sur le passage de la transplantation d'organes à la greffe cellulaire, sur l'innovation et la transgression, sur son rôle dans l'organisation sanitaire, sur son parcours politique, sur l'âme du chirurgien et son héritage. Sont intervenus des collègues qui l'ont connu, ont travaillé avec lui ou lui ont succédé, mais aussi son fils Gil.

Dans le deuxième chapitre, pages 85 à 107, **Xavier Riaud**, responsable de la collection « Médecine à travers les siècles » aux éditions L'Harmattan, traite de **l'histoire de la médecine sous l'angle de la transplantation d'organes**, de la transplantation en France, de l'École lyonnaise, de l'histoire de l'Hôpital Édouard-Herriot de Lyon et des médecins lyonnais en politique.

Dans le troisième chapitre, pages 109 à 231, quelques aspects biographiques du professeur Jean-Michel Dubernard sont présentés, l'époque de la guerre et de la Résistance, MAX, le gone, l'homme médecin, ses élèves, sa reconnaissance mondiale, l'hôpital oublié de l'homme, le chef d'équipe, le patron, la recherche, l'homme politique, le maire adjoint, le mari, le père, le frère, l'ami, la transgression et l'éthique médicale, la mort.

Cette note de lecture porte avant tout sur la première partie des actes de l'Académie nationale de Chirurgie et les aspects les plus scientifiques.

Comme le rappellent le Professeur Jean-Michel Martin et le Docteur Bruno Gignoux, Jean-Michel Dubernard est né le 17 mai 1941. Son père était médecin de campagne, maire de son pays, et sa mère pharmacienne. Il a fait ses études de médecine à Lyon et, dès le début de son internat, il s'est montré passionné par les transplantations. Il est parti à Boston au Peter Bent Brigham Hospital, dans le service de son maître, Joseph Murray, chirurgien plasticien qui a reçu par la suite le prix Nobel pour ses travaux en immunologie de la transplantation. Revenu à Lyon, il a connu un environnement favorable à la poursuite de ses travaux dans ce domaine, avec des chercheurs universitaires comme Jules Traeger et Maurice Carraz, de la faculté de pharmacie, et avec Charles Mérieux, un industriel, tous passionnés par la magie de la transplantation.

Jean-Michel Dubernard a complété sa thèse de sciences sur les xénogreffes. Il a été nommé professeur des universités en 1977 et a vite été responsable du programme de transplantation rénale. Il a pris la direction d'un service d'urologie devenu centre de référence international dans de nombreux domaines urologiques (endoscopie, oncologie, dérivation urinaire, chirurgie de la lithiase, andrologie et transplantation). Il a réalisé plus de 1500 transplantations rénales, la première greffe de la main en 1998, suivie d'une greffe bilatérale d'avant-bras en 2000. Il participa à la première greffe de face en 2005, avec le professeur Bernard Devauchelle à Amiens. Après son départ à la retraite en 2006, il a continué à diriger plusieurs projets internationaux, comme les greffes de tissus composites, avec les greffes des deux mains et la greffe du visage.

Travaillant avec Earl Owen de Sydney et Bernard Devauchelle d'Amiens, les greffes de tissus composites correspondaient à son rêve et à la transgression qu'il aimait tant provoquer. Jean-Michel Dubernard a créé l'École européenne de transplantation « *Hesperis* »

avec Henri Kreis. Avec ce dernier, il a dynamisé la société française de transplantation. Il a obtenu le prix international Medawar en 2006. Jean-Michel Dubernard a revisité la chirurgie de l'artère rénale en introduisant l'autotransplantation. Il a été un des premiers à utiliser la microchirurgie au laboratoire de transplantation.

Jean-Michel Dubernard s'est inscrit dans le monde de la transplantation lyonnaise dans les suites de Mathieu Jaboulay, qui réalisa les premières xénotransplantations de rein et de l'avant-bras en 1906, puis d'Alexis Carrel, prix Nobel 1912, qui, grâce à des progrès dans les anastomoses vasculaires, réussit les premières transplantations de pattes de chien au début du XX^e siècle.

Jean-Michel Dubernard a mis l'accent sur les progrès de l'instrumentation en microchirurgie, sur l'apport de l'endo-urologie, sur l'utilisation des ultrasons focalisés et sur le traitement de la lithiase urinaire par lithotritie extracorporelle.

Meneur d'hommes, enthousiaste et innovant, il a terminé sa carrière médicale comme membre du collège de la Haute Autorité de Santé, agence dont il a participé à la création. Il présida notamment la commission d'évaluation des dispositifs médicaux implantables de 2008 à 2014.

Jean-Michel Dubernard, dans la tradition de nombreux médecins lyonnais, s'engagea en politique : député pendant 21 ans de la 3^e circonscription de Lyon, il fut également adjoint au maire de la ville de Lyon.

Le Professeur Jacques Baulieux mentionne combien le Professeur Jean-Michel Dubernard était très attaché aux relations internationales et à la formation des jeunes. Il développa notamment des relations étroites avec les urologues cambodgiens.

En hommage à l'œuvre de Jean-Michel Dubernard, le Professeur Benoît Lengelé rappelle combien le professeur Jean-Michel Dubernard aimait, dans son iconographie, se référer au mythe du Minotaure représenté par Pablo Picasso, créature chimérique, mi-homme, mi-taureau, à l'énergie extraordinaire, portant dans ses bras une jument pantelante figurant la souffrance humaine. Selon lui, il y 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. Les greffes des mains, puis la première greffe de visage, ont fait entrer

définitivement dans l'univers du possible la chirurgie restauratrice de l'identité.

La pratique des allogreffes composites 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 l'extraordinaire plasticité du cerveau humain, le visage disparu, et où la greffe efface ensuite la blessure corticale grâce à la restitution, par les anastomoses nerveuses, de la relation morphogénique entre le visage et le cerveau. Toutefois, en dépit de résultats remarquables, seules 45 transplantations faciales ont été réalisées dans le monde en 15 années, ce qui est peu. 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 de rejets chroniques, de nature humorale, dirigés contre l'endothélium vasculaire et engendrant des nécroses segmentaires des tissus greffés, qui ont nécessité des retransplantations dans plusieurs cas. Une fabrique d'organes universelle serait-elle envisageable ? C'est au fond le but ultime. Le procédé de cette transformation, qui s'apparente à une transsubstantiation biologique, a été décrit par Doris Taylor et appliqué sur de petits modèles animaux de cœur et de rein par Harald C. Ott et Jeremy J. Song. L'organe choisi est perfusé par son pédicule vasculaire à l'aide d'une solution de détergent qui le débarrasse de tous ses éléments cellulaires, de tous les déterminants antigéniques du soi. Il ne reste de l'organe que la matrice extracellulaire avec ses éléments fibrillaires et trappés entre eux, les facteurs de croissance et les vésicules matricielles. L'étape ultérieure consiste à infuser, par le pédicule vasculaire, des cellules souches du receveur lui-même, ou des cellules pluripotentes de banques allocompatibles qui, au contact de la matrice extracellulaire et des facteurs de croissance, se différencieraient de façon appropriée pour régénérer l'organe bioconstruit. L'organe du donneur est greffé sur le receveur avec un traitement antirejet. Appliquer ce principe à la main ou au visage est une gageure. On entre dans le domaine de l'ingénierie tissulaire, qui doit fabriquer séparément des unités morphologiques, le nez ou les oreilles, dont le tissu est du cartilage, et des sous-unités fonctionnelles, lèvres ou paupières, dont le tissu dominant est le muscle. 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. La *clearance* des cellules et des antigènes est complète. Le contenu en ADN est réduit à 99 %. Lorsque les cellules souches sont infusées par le pédicule vasculaire du greffon matriciel, elles se

distribuent largement dans le compartiment interstitiel en quittant les vaisseaux, après en avoir largement tapissé, donc régénéré, les parois endothéliales. L'expérience montre 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 le sang circule normalement plusieurs heures. De nombreuses études sont ainsi en cours pour la reconstruction du visage, la reconstruction d'un viscère tubulaire composite dans les atrésies digestives, la reconstruction de la plaque aréolo-mammaire. Des études de nombreux modèles animaux d'abord, humains ensuite, correspondant à des niveaux de complexité anatomique et tridimensionnelle croissants sont nécessaires. Il existe aussi des modèles de bioconstruction de modèles endocrines. Une fois décellularisée, la rate peut faire l'objet d'une double recellularisation sélective. La rate ainsi détournée de sa nature peut devenir un pancréas endocrine. Ce ne sont que les jalons d'une chirurgie qui ne sera plus simplement restauratrice mais régénératrice.

Le Professeur Jean-Michel Dubernard plaçait le patient au centre de toutes ses préoccupations, nous rappelle le Professeur Thierry Berney. Son implication initiale décisive fut avant tout dans la transplantation pancréatique pour le traitement du diabète juvénile. Il fut reconnu non seulement en Europe mais aussi au niveau international. La transplantation du pancréas ou la greffe d'îlots de Langerhans s'adresse à deux types de patients : ceux qui arrivent à une insuffisance rénale terminale et vont devoir être transplantés en même temps d'un rein, et ceux qui auront besoin d'une transplantation isolée pour prévenir un décès brutal lors d'un épisode hypoglycémique particulièrement grave. Le Dr Patrick Warson-Williams de Bristol fut le premier à réaliser une telle greffe de pancréas, alors que l'on ne connaissait pas encore l'insuline. Il avait en 1893 transplanté du tissu pancréatique – extraits de pancréas de mouton fraîchement prélevés et « émincés » – à un jeune diabétique en train de mourir d'une crise acidocétosique. La première greffe de pancréas a été réalisée à Minneapolis en 1966. Les meilleurs résultats sont obtenus pour la greffe combinée du pancréas et du rein avec, à cinq ans, 85 % de greffons pancréatiques fonctionnels. Pour la greffe de pancréas seul, elle est d'environ 50 %, en raison probablement de la plus grande difficulté de diagnostiquer le rejet lorsque l'on ne dispose pas du rein comme témoin. Globalement, la survie des greffons pancréatiques est de 70 %. La survie à 10 ans des greffes combinées du rein et du pancréas est de 25 %. Le diabétique de type 1 est le patient qui a la mortalité en dialyse la plus élevée de toutes les

indications à la dialyse. Par contre, après greffe combinée du rein et du pancréas, ou de pancréas après rein pour les patients qui disposent d'un donneur vivant pour le rein, la survie des patients est de plus de 75 % à 10 ans.

En 1976, Jean-Michel Dubernard avait réalisé la première greffe de pancréas en utilisant la technique d'injection de Néoprène dans le canal pancréatique, atrophiant le système exocrine pancréatique et ne laissant subsister que les îlots vascularisés. Il s'agissait d'une greffe composite, qui l'a amené par la suite aux transplantations de la main et du visage.

Les premières transplantations pancréatiques réalisées intégralement par voie robotique ont été effectuées à Pise, en 2010, par Ugo Boggi. Dans une période récente, la survie des greffons pancréatiques à 1 an et à 10 ans était meilleure lorsqu'ils étaient issus d'un donneur vivant que d'un donneur décédé.

La première greffe d'îlots de Langerhans chez l'homme a été réalisée en 1974 à Minneapolis. Le pancréas d'un donneur décédé est soumis à un processus de digestion enzymatique par de la collagénase et à un choc mécanique pour aboutir à la dissociation du tissu pancréatique. Le digesta est purifié par centrifugation pour éliminer le tissu exocrine plus dense que le tissu endocrine. Après incubation, les îlots purifiés sont conditionnés dans une poche. Par un abord percutané, on accède à la veine porte et les îlots sont injectés lentement par cette voie vers le foie où ils vont s'implanter. Une fonction des greffons d'îlots d'environ 60 % à 10 ans a été observée. Au final, les résultats sont fonctionnellement un peu moins bons que ceux de la greffe de pancréas, mais pour une procédure beaucoup moins invasive, et qui offre des bénéfices même en l'absence d'insulinodépendance.

Les limites de l'allogreffe sont liées à la nécessité de l'immunosuppression.

L'intérêt des greffes d'îlots est qu'elles constituent un modèle pour le développement du pancréas bioartificiel. C'est l'implantation au patient diabétique, dans un site à déterminer, d'une « construction » comprenant des cellules produisant de l'insuline de façon régulée, qui peuvent être allogéniques, xénogéniques ou issues de cellules souches. Ces cellules devront être intégrées dans un biomatériau synthétique ou biologique, en utilisant une stratégie de bio-ingénierie et d'encapsulation qui peut être une macro-capsule, une microcapsule ou une nanocapsule. Les cellules souches sont probablement la source « infinie » de cellules productrices d'insuline la plus proche de la réalisation clinique. Des cellules-précurseurs pancréatiques issues de cellules souches

encapsulées dans du polytétrafluoroéthylène (PTFE), petits pancréas bioartificiels, ont déjà montré une survie de deux ans après avoir été implantées sous la peau de sujets diabétiques, sans immunosuppression. Le même pancréas bioartificiel, percé de trous permettant une néovascularisation interne, avec immunosuppression, montre une fonction marginale de ces greffons.

La dernière approche est celle des organoïdes pour le composant sécrétant l'insuline. Les organoïdes issus de cellules amniotiques épithéliales, composés de cellules bêta et de cellules épithéliales amniotiques réagrégées en structures sphéroïdes, sont intégrés dans un hydrogel, également produit à partir de cellules amniotiques, en utilisant une technique de macro-encapsulation. Le pancréas artificiel est greffé en sous-cutané ou dans une poche épiploïque. Chez la souris diabétique, les résultats sont meilleurs qu'avec des îlots natifs. Si, un jour, ces développements réalisent leur potentiel complet, on le devra en grande partie au pionnier que fut Jean-Michel Dubernard.

Parlant de l'innovation et de la transgression, le professeur Emmanuel Fournier rappelle que changer inquiète, que l'apparition d'une nouvelle pratique, d'un nouveau langage ou d'une nouvelle pensée est perçue comme une menace par ceux qui ont du mal à acquérir une forme de langage ou de pensée, et qui s'identifient à l'effort qu'ils ont fait pour y parvenir. La chirurgie est transgressive pour une éthique qui pose pour principe le respect de l'intégrité des corps. Innover, ce n'est pas céder à un activisme pressé, c'est avant tout reconnaître l'insuffisance des solutions existantes et ne pas s'en satisfaire. Innover, c'est avant tout permettre d'exister à ce qui n'existait pas ; c'est peut-être nous révéler quelque chose de nous que nous ne connaissons pas.

Ne pouvant rapporter ici les multiples facettes de la vie du professeur Jean-Michel Dubernard, qui ont fait de lui un résistant, un homme politique, un ami, un enseignant, un père de famille exceptionnel, j'aimerais évoquer la façon dont il parle de la recherche sur les animaux en 1997, avant que la législation encadrant cette expérimentation n'impose des autorisations, des règles et un comportement éthique irréprochable dans l'utilisation des animaux à des fins scientifiques :

« On reconnaît le chercheur de base à ce qu'il sent le chenil. Il m'a fallu dix ans, des centaines de rats et des dizaines de chiens, pour mettre au point la technique de la greffe pancréatique chez les sujets diabétiques, dont j'ai réalisé la première en 1976. Dix ans pendant

lesquels cette odeur de ménagerie m'a collé à la chemise. Ne crions pas au loup quand il s'agit de se faire la main sur les animaux. La recherche ne peut se passer d'eux. Leur sacrifice n'est jamais vain. Et tous ne meurent pas. Certains finissent même tranquillement chez l'un ou l'autre d'entre nous... Une laborantine a adopté il y a plusieurs années un rat blanc parfaitement domestiqué qui a conquis le cœur de toute la famille. »

« L'expérimentation animale ne nous interdit pas, bien au contraire, un certain nombre de principes. Opérer, sacrifier tout être vivant n'est pas facile lorsqu'on respecte la vie. Ce respect, lorsqu'il s'agit de singes, m'inhibe jusqu'à une sorte de paralysie. Nous avons des devoirs envers les animaux pris au piège de l'expérimentation médicale. Grâce à eux, chaque jour, des milliers de vies sont sauvées. Dans le service, nous avons "établi une charte de morale interne sur les animaux de laboratoire, qui stipule notamment de ne pas les faire souffrir ou mourir inutilement." »

Après l'avoir lu, je recommande aux médecins, aux vétérinaires et aux patients présents ou à venir, la lecture de ce livre si riche d'enseignements sur la réalité et la grandeur de ces vies consacrées par vocation à la médecine et au progrès médical, au service de l'humanité. Cet ouvrage mérite d'être remarqué et si possible primé par le Comité des prix de l'Académie vétérinaire de France.