

# TRANSPLANTUL DE MÂNĂ

Contribuții clinice și experimentale

Drd. Dinu Iuliu Dumitrașcu, conducător de doctorat Prof. Dr. Al. V. Georgescu

U.M.F. « Iuliu Hațieganu » Cluj-Napoca

- Rezumat -

Teza începe prin expunerea stadiului actual al cunoștințelor, organizată în două capitole. Primul este intitulat "Puncte de reper în dezvoltarea transplantologiei" și abordează următoarele aspecte: etapele istorice inițiale (mitologică, autogrefe, homogrefe empirice), conceptul de toleranță imună, imunosupresia, transplantul experimental de membre, transplantul de mână la maimuțele antropoide, replantarea mâinii și degetelor la om, transplantul de mână, transplantarea altor țesuturi mixte. Al doilea capitol analizează problemele actuale privitoare la chirurgie, terapie imunosupresivă, reabilitare funcțională, bioetică, psihoterapie, costuri, selecția receptorului și donatorului, prelevarea și conservarea piesei, organizarea unei rețele specializate etc.

Contribuția personală este prezentată în următoarele patru capitole.

## I. ANALIZĂ CRITICĂ A 51 TRANSPLANTE DE MÂNĂ PUBLICATE "Systematic review" (1998-2010)

Au fost extrase din literatură și sistematizate informațiile privitoare la următoarele 10 item-uri: **Cazuri publicate**, **Receptorul** – selecție și caracteristici, **Donatorul** – selecție, caracteristici, prelevarea și conservarea grefei, **Strategia și tehnica operatorie** – echipa, prepararea transplantării, anastomozarea, **Terapia perichirurgicală** – profilaxia infecțiilor și trombozei, **Imunosupresia** – cura de inducere și de întreținere, **Rejetarea și tratamentul aplicat**, **Monitorizarea postoperatorie** – generală și locală, **Strategia și mijloacele reabilitării**, **Rezultate** - imediate și finale.

Din analiza comparativă între diferitele centre cu experiență consacrate și în dinamica progreselor înregistrate, rezultă că transplantul de mână (ca și al altor segmente ale membrului superior) a devenit o procedură reconstructivă sigură, atât sub aspect chirurgical, cât și al toleranței induse prin imunosupresie permanentă. Reacțiile adverse provocate de aceasta au fost întotdeauna controlate prin tratament și nu au provocat nici un deces. Reamputările impuse de necroza transplantului s-au datorat de regulă întreruperii imunosupresiei și doar în puține cazuri complicațiilor locale. Reabilitarea funcțională senzitivo-motorie atinge în câțiva ani un nivel ridicat, justificând astfel intervenția, în ciuda dificultăților, costurilor ridicate și a riscurilor potențiale asumate. Succesul este însă condiționat nu numai de profesionalismul echipei medicale (selecția receptorului și donatorului, act operator, imunosupresie, reabilitare), ci și de complianța pacienților. Prin complexitatea sa, acest transplant nu poate fi extins la practica generalizată, ci aparține exclusiv unor centre specializate, limitate numeric.

## II. REPLANTĂRI LA NIVELUL MEMBRULUI SUPERIOR - Analiza cazuistică din Clinica de Chirurgie Plastică și Microchirurgie Reconstructivă, Spitalul de Recuperare Cluj (2002-2011)

**Cazuistica** analizată include 31 pacienți care au beneficiat de replantări la nivelul membrului superior în Clinica de Chirurgie Plastică și Microchirurgie Reconstructivă, Spitalul de Recuperare Cluj, în ultimii 10 ani, de echipe conduse de prof. dr. Alexandru V. Georgescu. Au fost reținute numai cazurile cu macroreplantări (braț, antebraț, mână), având în vedere specificitatea lor față de replantările digitale.

**Repartiția pe sexe** a fost următoarea: bărbați 29, femei 2. **Vârsta** a variat între 21 și 70 ani, cu predominanță la 30-50 ani și medie de 43,3 ani. **Cauzele amputării** au fost: tăiere 24 (circular 17, flex 5, drujbă 2), avulsie 4, strivire+avulsie 3. **Nivelul** s-a ierarhizat astfel: pe prim plan, mâna (la nivel carpian sau metacarpian) - 14 cazuri (circular 9, flex 5), aproape cu aceeași frecvență, antebrațul - 13 (circular 8, avulsie 4, drujbă 1) și cel mai rar, brațul - 4 cazuri (strivire+avulsie 3, drujbă 1).

**Intervenția chirurgicală** s-a desfășurat în mod individualizat, conform condițiilor locale. A fost precedată de pregătirea riguroasă a celor două suprafețe. Timpii operatori s-au derulat astfel: -*osteosinteza* a reprezentat primul timp și a fost realizată diferențiat, prin cea mai adecvată din metodele disponibile. La braț s-a folosit tija centromedulară în 3 cazuri și placa cu șuruburi și cerclaj la unul. La antebraț: tijă centromedulară 9 cazuri și placă cu șuruburi 4 cazuri. La mână: broșe Kirschner în toate cazurile. Cu excepția unor situații speciale, nu s-a practicat scurtarea oaselor, recomandată de unele servicii; - *suturile arteriale și venoase* au fost făcute prin tehnica microchirurgicală cu fire separate 9-0, începând cu artera. Într-un prim timp, au fost refăcută una din artere și după anastomozele musculare, cea de a doua. S-a respectat principiul raportului de 1-2 vene pentru fiecare arteră anastomozată; - *neurorafia* s-a făcut prin tehnica epineurală cu fir de nylon 9-0, după refacerea circulației; - *anastomoza structurilor musculotendinoase* s-a făcut în două etape: flexorii de la braț și antebraț au precedat sutura arterială, extensorii au succedat-o. Pentru mușchi s-au folosit fire rezorbabile de la 2-0 la 4-0, în raport cu masa lor. Pentru tendoane s-a folosit tehnica Kessler-modificat; - *autogrefe* s-au impus în mai multe cazuri: lambouri "flow-through" pentru reconstruirea vaselor distruse și acoperirea defectelor de părți moi la 8 pacienți, grefon venos pentru reconstrucția arterelor sau venelor la 4; - *fasciotomia* a fost efectuată sistematic în amputările proximale pentru a se evita sindromul de compartiment rezultat din edemul postischemic și postoperator; - *sutura tegumentelor* s-a făcut, obișnuit, cu fire nereorbabile separate. Când s-au impus fasciotomii, s-au folosit fire de apropiere. La 4-6 zile s-a reintervenit cu sutură secundară.

**Recuperarea funcțională senzorială și motorie** a fost progresivă. Performanțele finale s-au situat în general sub nivelul anterior accidentării. Evaluarea funcțională a unui grup de 17 pacienți la peste 2 ani de la intervenție s-a făcut prin calcularea scorului Chen.

Experiența prezentată arată că replantarea constituie procedura terapeutică optimă pentru o mare parte din amputările parțiale și totale ale membrului superior, la orice nivel. O proporție de 61% din pacienți (19 din 31) a necesitat intervenții auxiliare de corecție. Cota de supraviețuire a segmentului replantat variază în funcție de numeroși factori, din care doi pot fi influențați

favorabil: timpul de ischemie și modul de conservare a segmentului amputat. Pe materialul prezentat s-a impus o singură reamputare, din cauza trombozei vasculare. Rezultatele imediate și tardive obținute justifică organizarea unei rețele specializate de replantări și transplantări în țara noastră, cu funcționalitate continuă.

### **III. STRATEGII ALTERNATIVE ÎN TRANSPLANTUL EXPERIMENTAL DE MEMBRE**

Experiențele au fost efectuate pe 20 șobolani sănătoși, de rasă genetic pură (receptor *Wistar*, donator *Lewis*), în vârstă de 2-4 luni, de ambele sexe, în greutate de 150-300 g. S-au folosit tehnici diferite, pe subloturi comparative, în vederea clarificării mai multor controverse care persistă.

Anastomozele vasculare și neurale s-au făcut cu ajutorul unui microscop Leica M651 MSD, cu mărire 10x/21B. Pentru anastomozele microchirurgicale ale vaselor și nervilor au fost folosite fire nylon 10-0. Musculatura și tegumentele au fost suturate cu fire nylon 4-0 iar osteosinteza a fost realizată cu tijă centromedulară efectuată din ace de seringă 20G și după caz, asociere de cerclaj cu sârmă.

**Durata totală a intervenției**, de la prelevarea membrului la anastomoză, a fost în medie, inițial de 4 ore, și a scăzut progresiv până la aproximativ 2 ore. "Curba de învățare" prezintă o pantă descendentă rapidă corespunzătoare primelor 4-5 cazuri și alta mai lentă până la cazurile 7-8, când valorile se stabilizează, cu variații de la un caz la altul. **Durata timpului de ischemie** a variat mult, între 1-2 ore, în funcție de numeroși factori.

**Durata timpului de osteosinteza** a fost astfel: în osteosinteza **intraosoasă** (centromedulară) limitele de la 2,3 min la 4,2 min, cu media statistică de 3,2 min +/- 1,2 min și în **osteosinteza mixtă** (centromedulară+cerclaj) de la 6,1 min la 10,3 min, cu media statistică 8,2 +/- 2 min. Asocierea cerclajului dublează deci durata acestui moment operator și respectiv a ischemiei.

**Durata timpului de ischemie** a variat în raport și cu strategia suturilor vasculare:

\*\*\***Conduita față de vena femurală profundă**: ligatura a fost efectuată în 1,2+/-0,5 min, cu limitele 0,8 și 2,2 min, pe când sutura venei durează mult mai mult : 12,6+/-3min, cu limitele 9,4 și 15,2 min. Din cauza accesului mai dificil și al calibrului mic al vasului s-a folosit doar tehnica de sutură cu fire întrerupte.

\*\*\***Tipul suturii** : valoarea medie a suturii clasice cu fir întrerupt (pe 5 cazuri) durează 9,1+/-2 min pentru arteră și 11,5+/-3,2 min pentru vena femurală, pe când cea a suturii continue combinate cu fire întrerupte (pe 15 cazuri) durează 8,6+/-2,4 min pentru artera și 9,6+/-3,7 min pentru vena femurală.

\*\*\***Ordinea suturării vaselor femurale**: a fost sugerată de ipoteza că durata suturii venoase este mai scurtă dacă se face înaintea celei arteriale, datorită libertății mai mari de accesare în șanțul femural. Cu tehnica continuă combinată durata medie a fost de 9,2+/-3,1 min când vena a fost suturată în primul timp și de 10+/-3,5 min când a fost suturată în timpul doi, după arteră. Diferența este nesemnificativă statistic ( $p > 0,05$  testul t Student).

**Rejetul acut** s-a produs la 6 din cele 17 animale rămase în viață. Decesul

celor 3 a survenit în primele zile: la 2 prin tromboză vasculară, la unul printr-o cauză neprecizată. Diagnosticul rejecției s-a bazat pe tumefierea, congestia, descuamarea și inconstant necroza parțială a pielii la nivelul transplantului. **Relația rejecție-terapie imunosupresivă** demonstrează beneficiul asocierii de corticoizi în aplicație cutanată la cyclosporina administrată sistemic: frecvența rejecției scade de la aproape 1/2 la 1/4, intervalul de apariție se prelungește de la 23 la 44 zile în medie, numărul episoadelor se reduce în medie de la 2 la 1,5.

Toate puseele de rejecție au fost remise prin mărirea dozelor de Cyclosporină și asociere de prednison pe o durată de 7-10 zile. După suprimarea imunosupresiei, la 2 luni, evoluția ambelor loturi a devenit asemănătoare, cu apariția puseelor de rejecție și degradare generală. Supraviețuirea nu a depășit 6 săptămâni.

Autofagia a fost observată în 5 cazuri, deși s-a respectat profilaxia cu soluție de chinină, impunând protecție locală cu termoplast

Efectul anti-rejecție al corticoidilor aplicați topic (Fluocinolon acetonid), ca adjuvant al imunosupresiei sistemice, de bază a fost demonstrat inițial pe allografa de piele la șobolan (Zhao și colab., 1988). În allotransplantul de membre la șobolani, asociată chiar și cu doze reduse de Cyclosporină (4 mg/kg/zi), aplicația locală de steroizi crește rata de supraviețuire (Inceoglu și colab., 1994). Dozările din piele la 6 h după ultima aplicare arată prezența ei în toate straturile pielii, cu următoarele concentrații: strat cornos 36 micro-g, epiderm 8,76 micro-g, derm 0,07 micro-g.

Datele din cercetarea prezentă confirmă aportul acestei duble terapii: rejecția s-a produs mai rar, mai târziu și în mai puține pusee. Steroizii administrați, în doza și pe calea (locală) folosită, nu au produs reacții adverse. În plus, metoda este simplă și ieftină, utilizabilă, deci, pe larg, în cercetarea experimentală.

Lucrarea și-a propus o evaluare comparativă între două procedee de osteosinteză controversate: centromedulară izolată, realizabilă în puțin timp, și cea asociată cu cerclaj de sârmă extern, care este mult mai laborios. Pentru osteosinteza intramedulară am folosit ace de seringă suficient de groase spre a asigura o priză bună, care au fost introduse cu forță, începând cu extremitatea transplantului. După modelul lui Inceoglu și colab. pe acul pregătit am efectuat în prealabil, cu un clește fin, 5-7 șanțuri transversale. Crestele formate la extremitățile șanțurilor contribuie la fixitatea intraosoasă și împiedică rotirea tijei. Cerclajul transosos a fost făcut cu sârmă inoxidabilă, prin canale forate cu un șfredel. Rezultatele prezentate pledează pentru prima variantă, întrucât asigură o durată mult mai scurtă a intervenției. Soliditatea anastomozei este însă condiționată de anostomozarea bună a mușchilor și tendoanelor periosoase.

Contradicții au fost formulate și privitor la conduita față de vena femurală profundă. În primele replantări la șobolan au fost cauterizate toate ramurile arterei și venei femurale, de la ligamentul inghinal la treimea inferioară a coapsei. Shapiro și Cerra (1978), ținând seamă de riscurile posibile, subliniau însă, mai târziu: "este imperativ ca vena femurală profundă să fie păstrată". Și totuși, mai toate lucrările ulterioare au optat pentru ligatura ei. Datele cercetării de față precizează, mai întâi, că ligatura venei femurale profunde nu atrage tulburări

circulatorii și deci nu este contraindicată. De altă parte, sutura ei prelungeste durata intervenției și implicit, a timpului de ischemie. Ligatura apare, în baza acestor argumente, bine motivată.

Complicațiile trombotice se produc în primele zile, manifestate prin răcirea extremității, cianoză și edem. Evoluază obișnuit spre moarte. Pe materialul propriu au apărut în două cazuri.

Neurorafia a respectat conduita generală și s-a limitat la nervii importanți, femural și sciatic, cu neglijarea safenului (ramură exclusiv sensitivă). Tehnica a fost cea uzuală: sutură epineurală cu fir nerezorbabil 10-0. A fost executată după restabilirea circulației, pentru a nu se prelungi timpul de ischemie.

Ca în toate experiențele, postoperator s-a dezvoltat un edem moderat în primele 24 ore, care a dispărut până la o săptămână. Mecanismul său, cunoscut de la replantări, constă în suprimarea temporară a circulației limfatice

Rezultatele precizează că osteosinteza centromedulară cu tijă este suficientă, dacă este consolidată printr-o bună anastomozare a mușchilor și tendoanelor din jur, și nu necesită asocierea cerclajului, care prelungeste mult timpul de ischemie. Restabilirea circulației trebuie să aibă prioritate față de perfectarea anastomozelor musculo-tendinoase și neurale. Ligatura venei femurale profunde se impune pentru că scurtează timpul de ischemie, fără a atrage tulburări circulatorii secundare. Aplicația locală de steroizi potențează protecția anti-rejet a terapiei imunosupresive sistemice.

#### **IV. STUDIU COMPARATIV ÎNTRE SUTURA VASCULARĂ CU FIRE ÎNTRERUPTE ȘI SUTURA CONTINUĂ COMBINATĂ ÎN TRANSPLANTUL EXPERIMENTAL DE MEMBRE**

Studiul a fost efectuat pe 20 șobolani Wistar, adulți, care au suferit transplantarea unui membru posterior, de la șobolani de aceeași rasă ("izotransplant"), pentru evitarea problemelor legate de intoleranța imună.

Au fost împărțiți, aleator, în două subloturi de câte 10 animale și la fiecare s-a efectuat una singură din cele două tehnici: sau cea cu fire întrerupte sau cea continuă combinată. Diametrul vaselor anastomozate (artere și vene) a variat între 0,7 și 1,3 mm. Sutura vasculară s-a făcut cu fir de nylon monofilament 10-0, folosind ace curbe, sub control microscopic (microscopul chirurgical marca Leica M651 MS). Au fost respectate regulile uzuale: disecția atraumatică a vaselor, examinarea microscopică a pereților vasculari, cu atenție la endoteliu, verificarea irigației sanguine.

Adventicea de la extremitatea vaselor a fost excizată cu foarfeca pe o arie restrânsă de 1 mm, pentru evitarea interpunerii ei între punctele de sutură și a trombogenezei intraluminale. Acele curbe fixate în port-ac au fost introduse perpendicular cu peretele, printr-o mișcare de rotație, până la penetrarea în lumen. Exteriorizarea s-a făcut de asemeni prin direcționarea perpendiculară a curburii acului, evitând astfel efectuarea unor orificii oblice, mai largi. S-a exclus, prin control vizual continuu, prinderea peretelui posterior în suturi. Firele au fost înnodate fără tracționarea vaselor.

**Timpii** medii de realizare a anastomozelor pentru metodele utilizate sunt următorii : **Sutură cu fire întrerupte** - artere 9,3 min, vene 11,2 min ; **Sutură**

**continuă combinată** - artere 8,9 min, vene 9,2 mi (**p** sub 0,05, test "t" Student).

**Rata de perfuzare prin vasele anastomozate**, evaluată prin ecografie Doppler la cca 10 zile postoperator, a fost de 90% din valoarea normală după sutura cu fire separate (lotul A) și de 100% după sutura continuă combinată (lotul B).

Observația s-a extins până la cicatrizarea deplină, pe un interval de 3 săptămâni. Un animal din lotul A (sătură cu fire întrerupte) a suferit tromboza venei femurale, cu evoluție letală. Protecția antibiotică a fost asigurată timp de 3 săptămâni, astfel că nu s-au produs infecții locale.

Experimentul demonstrează că microsutura vasculară termino-terminală continuă combinată cu fire întrerupte (metoda Lin și Chiang) oferă mai multe avantaje față de cele două tehnici pe care le integrează. Ea previne "efectul de pungă" al suturii clasice, dar asigură, ca și ea, vizualizarea permanentă a endoteliului. Durează mai puțin decât sutura cu fire întrerupte și astfel diminuează timpul de ischemie, factor esențial pentru vitalitatea transplantului. Metoda menține fluxul sanguin în limite normale (evaluare prin ecografie Doppler). Lotul la care s-a folosit tehnica de sutură a firelor întrerupte a prezentat reducerea cu 10% a fluxului sanguin și într-un caz, tromboza venei femurale

Într-o privire de ansamblu a tezei, sinteza bibliografică din prima parte, prezintă dezvoltarea istorică a transplantologiei și problemele actuale specifice transplantului de mână (mai exact, de membru superior). Cunoașterea mecanismelor imune responsabile de rejecția grevelor, a stimulat descoperirea mijloacelor de prevenire a ei. Agenții imunosupresivi exercită însă efecte adverse care sunt uneori severe și potențial letale, punând în balanță beneficiul și riscurile.

Partea specială expune cercetările personale, direcționate spre trei obiective convergente: evaluarea în spirit meta-analitic a cazuisticii din literatura internațională, de la primul transplant până în prezent, analiza replantărilor din ultimul deceniu efectuate la Clinica de chirurgie plastică și microchirurgie reconstructivă din Cluj, și perfecționarea modelului experimental de transplant de membre la animale mici de laborator.

Revista sistematică a 51 transplante la nivelul membrului superior, uni- sau bilaterale, la 34 pacienți, scoate în evidență eficiența și riscurile reduse ale intervenției, niciodată soldată cu deces. După primul succes înregistrat în 1998 la Lyon (echipa J.M.Dubernard) a urmat o explozie în lanț de transplantări, extinsă rapid pe aproape toate continentele. Selecția receptorului s-a dovedit o condiție de maximă importanță, întrucât de motivația, complianța și disciplina sa depinde îndeplinirea programului îndelungat de reabilitare. Întreruperea imunosupresiei de fond a fost în marea majoritate a cazurilor responsabilă de reamputările impuse.

Există în prezent un consens: transplantul de mână nu este recomandat oricărui bolnav amputat, ci trebuie rezervat unui grup bine selectat, în condiții bune de sănătate, stabil psihic și nemulțumit de protezarea încercată mai înainte. Indicația optimă vizează amputarea distală, unde necroza musculară

postischemică are extindere mai redusă și unde regenerarea neurală durează mai puțin. Sunt favorizați pacienții a căror amputare s-a produs prin « ghilotinare », față de cei cu zdrobiri, avulsioni sau arsuri, care sunt grevați de leziuni reziduale, uneori grave, pe bont.

Donatorul transplantului de mână este prin excelență cadaveric și trebuie să întrunească criteriile de compatibilitate anatomică și imunologică. Explorările de triere trebuie să excludă o serie de afecțiuni: HIV, HBV, HCV, CMV, Epstein-Barr-virus, toxoplasmoză, dar și uzul de droguri majore, tbc, lues, tabagism refractar ș.a. Prelevarea, conservarea și prepararea piesei reclamă anumite reguli precis statuate. În cazul donatorilor multi-organ se manifestă tot mai mult tendința de a se acorda membrilor prioritatea, fiind mai vulnerabile la ischemie decât viscerele. Refrigerarea la 4 gradeC, după prelevare, s-a impus ca o condiție absolut obligatorie pentru supraviețuirea transplantului.

Strategia anastomozării respectă o anumită ordine, rezultată din experiența mai veche cu replantările. Ca și la acestea, tehnicile microchirurgicale au făcut posibilă extinderea indicațiilor și la condiții inabordabile până aci din cauza calibrului mic al vaselor: la degete și la copiii mici, în ansamblul lor. Rejetarea rămâne imprezvizibilă și neuniformă, survenind la aproape toți pacienții, în ciuda imunosupresiei profilactice. Este însă pe deplin controlabilă prin cure de scurtă durată, ceea ce îi reduce gravitatea. Nici teama de reacții adverse nu pare în prezent justificată, întrucât nu s-a înregistrat nici un deces din cauza lor.

Procesul de reabilitare are o importanță egală cu cea a actului chirurgical. Mai mult, succesul transplantării nu ține atât de redobândirea mâinii, deși factor de imagine important, cât de cea a funcționalității ei. Aceasta este manifestă de la 4-6 luni și se stabilizează în doi-trei ani. Costurile, deși sunt ridicate, trebuie privite ca justificate pe deplin prin rezultatul final.

Întrucât replantările au fost școala care a dus la transplantarea membrilor, lucrarea analizează cazuistica din ultimul deceniu a Clinicii de specialitate din Cluj. Intervențiile au fost realizate de echipe diverse, în cursul anilor, toate conduse de prof. dr. Al. V. Georgescu. Lotul este alcătuit din 31 pacienți cu macropiantări de mare diversitate la nivelul membrului superior. Nu au fost incluse în lot replantările de degete, ținând seamă de problematica lor diferențiată.

Cauzele amputațiilor au fost variate. Acordarea primului ajutor, conservarea segmentului amputat și transportul s-au făcut în condiții neuniforme, fără a se respecta în toate cazurile normele recomandate. De aici au rezultat o parte din contraindicații: timpul de ischemie depășit sau neglijarea refrigerării. Intervențiile chirurgicale au fost executate în conformitate cu standardele actuale.

Prin cele două modele experimentale de transplant, "allo- și izotransplantul", au fost adus mai multe contribuții metodologice care perfecționează tehnicile utilizate în prezent în laboratoarele specializate.

În ansamblu, rezultă un aport la dezvoltarea premiselor teoretice și practice la realizarea transplantului de mână în țara noastră.

**Cuvinte cheie: transplant de mână, transplant experimental de membre, microsătură vasculară.**

## SUMAR

Introducere

**Partea generală : sinteză bibliografică**

**I. Puncte de reper în dezvoltarea transplantologiei**

- 1.Etapa mitologică
- 2.Etapa autogrefelor
- 3.Etapa homogrefelor empirice
- 4.Dezvoltarea conceptului de toleranță imună
- 5.Era imunosupresiei
- 6.Transplantul experimental de membre
- 7.Transplantul experimental de mână (la maimuțele antropoide)
- 8.Replantarea mâinii și degetelor
- 9.Transplantul de mână la om
- 10.Transplantarea altor țesuturi mixte

**II. Probleme actuale ale transplantului de mână**

- 1.Toleranța imună, rejecția și terapia imunosupresivă
- 2.Strategia și tehnica chirurgicală
- 3.Terapia și monitorizarea postoperatorie
- 4.Strategia reabilitării
- 5.Problematika donatorului
- 6.Conservarea piesei anatomice prelevate
- 7.Baza logistică
- 8.Probleme medicolegale
- 9.Probleme bioetice
- 10.Probleme economico-financiare
- 11.Probleme psihologice

**Partea specială: cercetări proprii**

**I. Analiza critică a 51 transplantate de mână publicate (“systematic review”)**

- 1.Introducere
- 2.Material
- 3.Metodă
- 4.Rezultate și discuții
  - a. Dinamica transplantărilor de mână și degete
  - b. Bilanț 2011
  - c. Selecția receptorului
  - d. Selecția donatorului
  - e. Strategie și tehnică operatorie
    - e.1.prelevarea și conservarea grefei
    - e.2.strategia anastomozării
  - f. Terapia perichirurgicală
  - g. Imunosupresia
  - h. Monitorizarea posttransplant
  - i. Reabilitarea
  - j. Costuri
  - k. Rezultate

5.Concluzii

**II. Replantări la nivelul membrului superior. Analiza cazuisticii Clinicii de Chirurgie Plastică și Microchirurgie Reconstructivă, Cluj (2002-2011)**

1.Introducere



2. Material
3. Metodă
4. Rezultate
5. Discuții
6. Concluzii

### **III. Strategii alternative în allotransplantul experimental de membre**

1. Introducere
2. Material
3. Metodă
4. Rezultate
5. Discuții
6. Concluzii

### **IV. Studiu comparativ între sutura vasculară cu fire întrerupte și sutura continuă combinată în transplantul experimental de membre**

1. Introducere
2. Material
3. Metodă
4. Rezultate
5. Discuții
6. Concluzii

### **V. Discuții și concluzii generale**

### **Bibliografie**

## HAND TRANSPLANTATION

Clinical and Experimental Contributions  
Dinu Iuliu Dumitraşcu, Ph.D. candidate;  
Ph.D. coordinator: Prof. Al. V. Georgescu, Ph.D.  
U.M.F. « Iuliu Haţieganu » Cluj-Napoca  
- Abstract -

The thesis begins by discussing the current state of knowledge, within two chapters. The first one is entitled “Landmarks in the Development of Transplantology” and approaches the following aspects: initial historical periods (mythological, autoplasty, empirical homoplasty), the concept of immune tolerance, immunosuppression, experimental limb transplantation, hand transplantation in anthropoid apes, human hand and finger replantation, hand transplantation, and other mixed tissue transplantation. The second chapter analyses current issues connected to surgery, immunosuppressive therapy, functional rehabilitation, bioethics, psychotherapy, costs, receiver and donor selection, part removal and preservation, the organising of a specialised network, etc.

The personal contribution is given in the following four chapters.

### I. CRITICAL ANALYSIS OF 51 HAND TRANSPLANTS PUBLISHED in “Systematic Review” (1998-2010)

We extracted from the literature and systematized information about the following 10 items: **Published cases**; **Receiver** – selection and characteristics; **Donor** – selection, characteristics, graft removal and preservation; **Surgical strategy and technique** – the team, transplantation preparation, anastomosis; **Perisurgical therapy** – prevention of infections and thrombosis; **Immunosuppression** – induction and maintenance therapy; **Rejection and applied treatment**; **Postoperative monitoring** – general and local; **Rehabilitation strategy and means**; **Results** - immediate and final.

The comparative analysis of the different experienced and well-established centres and of the dynamics of recorded progress shows that hand transplantation (as well as the transplantation of other segments of the upper limb) has become a safe reconstructive procedure, both in terms of the surgery, and of the tolerance induced by permanent immunosuppression. The adverse reactions of immunosuppression have always been controlled by treatment, and they have not caused any deaths. Reamputation determined by graft necrosis was usually due to the interruption of immunosuppression, and only in few cases to local complications. Sensorimotor functional rehabilitation reaches a high level within a few years, and thus the intervention is justified, in spite of the difficulties, high costs and the undertaken potential risks. The success is, however, conditioned not only by the professionalism of the medical team (receiver and donor selection, surgery, immunosuppression, rehabilitation), but also by patient

compliance. Due to its complexity, this type of transplantation cannot be extended to generalized practice; it exclusively belongs to a limited number of specialized centres.

## **II. UPPER EXTREMITY REPLANTATIONS – Analysis of the cases of the Plastic Surgery and Reconstructive Microsurgery Clinic, Cluj Recovery Hospital (2002-2011)**

The analysed **cases** include 31 patients who underwent upper extremity replantation in the Plastic Surgery and Reconstructive Microsurgery Clinic, Cluj Recovery Hospital, within the last 10 years; the surgeries were performed by teams led by Prof. Alexandru V. Georgescu, Ph.D. We only discussed the cases of macro-replantations (arm, forearm, hand), given their specificity as compared to digital replantation.

**Sex distribution** was as follows: 29 men and 2 women. **Age** varied between 21 and 70 years; the 30 to 50 age group was predominant; and the average age was 43.3 years. The **causes of amputation** were: cut – 24 cases (circular saw – 17, grinder – 5, chainsaw – 2), avulsion – 4 cases, crushing+avulsion – 3 cases. The **level** ranged as follows: hands were the most frequent cases (at the carpal or metacarpal level) – 14 cases (circular saw – 9, grinder – 5); almost similar frequency was found in the forearm – 13 cases (circular saw – 8, avulsion – 4, chainsaw – 1); while arms were the lowest number of cases – 4 (crushing+avulsion – 3, chainsaw – 1).

The **surgical intervention** took place in an individualized manner, according to local conditions. It was preceded by rigorous preparation of the two surfaces. The surgical times ran as follows: *-osteosynthesis* was the first time and was performed differently, by the most adequate of the available methods. In the case of the arm, intramedullary rods were used in 3 cases and a screw plate and cerclage in one case. In the case of the forearm, intramedullary rods were used in 9 cases and screw plates in 4 cases. In the case of the hand, Kirschner wires were used in all the cases. Except for some special situations, bone shortening, which is recommended by some departments, was not performed; *-arterial and venous sutures* were performed using the microsurgical technique, with separate 9-0 threads, starting with the artery. During the first time, one of the arteries was reconstructed and, after muscle anastomosis, the second one was reconstructed. The ratio of anastomosed artery to vein was 1:2; *-neuroraphy* was performed by the epineural technique, with nylon 9-0 thread, after circulation was restored; *-the anastomosis of the muscle-tendon structures* was performed in two stages: arm and forearm flexors preceded arterial suturing, extensors succeeded it. Resorbable 2-0 to 4-0 threads were used for the muscles, according to their mass. The modified Kessler technique was used for the tendons; *-autoplasty* was required in a number of cases: “flow-through” flaps for the reconstruction of broken vessels and soft tissue defects in 8 patients, and venous grafts for the reconstruction of arteries or veins in 4 patients; *-fasciotomy* was systematically

performed in proximal amputations in order to avoid the compartment syndrome resulting from postischemic or postoperative edema; *-skin suturing* was performed regularly, with separate non-resorbable threads. When fasciotomies were required, closing threads were used. Secondary suture was performed 4 to 6 days later.

**Sensory and motor functional recovery** was progressive. Final performance was generally below the level prior to the accident. The functional assessment of a group of 17 patients was performed 2 years from the intervention by calculating the Chen score.

The described experience shows that replantation constitutes the optimal therapeutic procedure for a large percentage of partial and total amputations of the upper limb, at any level. 61% of the patients (19 out of 31) required auxiliary corrective interventions. The survival rate of the replanted segments varies according to numerous factors, of which two can be positively influenced: the ischemic time and the manner of preservation of the amputated segment. A single reamputation was required on the presented material, due to vascular thrombosis. The obtained immediate and belated results justify the organising of a continuously operating specialized network of replantations and transplantations in our country.

### III. ALTERNATIVE STRATEGIES IN EXPERIMENTAL LIMB TRANSPLANTATION

The experiments were performed on 20 healthy rats of genetically pure race (receiver: *Wistar*, donor: *Lewis*), aged 2 to 4 months, both sexes and weighing 150 to 300 g. Different techniques were used, on comparative subgroups, in order to clarify a number of controversies that persist.

Vascular and neural anastomoses were performed using a Leica M651 MSD microscope, magnification 10x/21B. Nylon 10-0 threads were used for the microsurgical anastomoses of vessels and nerves. The muscles and the skin were sutured with nylon 4-0 threads, and osteosynthesis was performed with intramedullary rods built of 20G syringe needles, combined with cerclage wiring, as applicable.

The **total duration of the intervention**, from limb removal to anastomosis, averaged initially around 4 hours and gradually decreased to approximately 2 hours. The “learning curve” shows a rapidly descending slope for the first 4 to 5 cases and a slower one up to cases 7 to 8, when values stabilised, with some case variations. The **ischemic time** varied greatly, ranging between 1 and 2 hours, according to numerous factors.

The **osteosynthesis time** was as follows: **intraosseous** (intramedullary) osteosynthesis ranged between 2.3 min and 4.2 min, while the statistical mean

was 3.2 min +/- 1.2 min, and **mixed osteosynthesis** (intramedullary+cerclage) ranged between 6.1 min and 10.3 min, while the statistical mean was 8.2 +/- 2 min. Combined cerclage therefore doubles the duration of the ischemic surgical time.

The **ischemic time** also varied according to the strategy of vascular suturing:

\*\*\***Dealing with the profound femoral vein:** the ligature was performed in 1.2+/-0.5 min, ranging between 0.8 and 2.2 min, while vein suturing lasted much longer: 12.6 +/- 3 min, ranging between 9.4 and 15.2 min. Due to more difficult access and smaller vessel calibre, interrupted suture was exclusively used.

\*\*\***Type of suture:** the average value of conventional interrupted suture (5 cases) is 9.1 +/- 2 min for the artery and 11.5 +/- 3.2 min for the femoral vein, while that of continuous suture combined with interrupted suture (15 cases) is 8.6 +/- 2.4 min for the artery and 9.6 +/- 3.7 min for the femoral vein.

\*\*\***Order of femoral vessel suturing:** was suggested by the hypothesis that the duration of venous suture is shorter if it is performed before arterial suture, due to higher freedom of access to the femoral groove. By using the combined continuous technique, the average duration was 9.2 +/- 3.1 min when the vein was sutured during the first time and 10 +/- 3.5 min when the vein was sutured during the second time, after the artery. The difference is statistically insignificant ( $p > 0.05$ , Student's t test).

**Acute rejection** occurred in 6 of the 17 remaining living animals. The death of the other 3 occurred during the first days: 2 died of vascular thrombosis and one of an unspecified cause. The rejection diagnosis was based on tumefaction, congestion, desquamation and inconstant patchy skin necrosis on the graft. The **relationship between rejection and immunosuppressive therapy** demonstrates the benefit of combining cutaneous corticoids with systemic Cyclosporin: the rejection frequency decreases from almost 1/2 to 1/4; the occurrence interval extends from 23 to 44 on average; and the number of episodes decreases on average from 2 to 1.5.

All of the rejection outbreaks were remitted by increasing the doses of Cyclosporin and additionally using Prednisone for 7 to 10 days. After the suppression of immunosuppression, 2 months later, both groups showed similar development, and rejection outbreaks and general degradation occurred. Survival did not exceed 6 weeks.

Autophagy was noticed in 5 cases, although prophylaxis with quinine solution was used, which required local thermoplastic protection.

The basic anti-rejection effect of topical corticoids (Fluocinolone acetonide), as an adjuvant of systemic immunosuppression, was initially demonstrated on rat

skin allograft (Zhao et colab., 1988). In the rat limb allotransplantation, combined with even small doses of Cyclosporin (4 mg/kg/day), local steroid application increases the survival rate (Inceoglu et colab., 1994). Skin doses 6 h after the last application indicate its presence in all skin layers, in the following concentrations: corneous layer – 36 µg, epidermis – 8.76 µg and derma – 0.07 µg.

The data in this study confirm the contribution of this double therapy: rejection occurred less frequently, later and in fewer outbreaks. The administered steroids, in the doses and the used (local) manner, did not cause any adverse reactions. Moreover, the method is simple and inexpensive, therefore largely usable in experimental research.

The aim of this paper is to comparatively assess the two controversial osteosynthesis procedures: isolated intramedullary osteosynthesis, which can be performed within a short period of time, and the combination with external cerclage wiring, which is much more laborious. For intramedullary osteosynthesis we used syringe needles thick enough to ensure a strong grasp; the needles were forcibly inserted, starting from the end of the graft. According to Inceoglu et colab.'s model, we first made 5 to 7 transverse grooves on the prepared needle using fine pliers. The ridges that formed at the edges of the grooves contribute to intraosseous fixation and prevent rod rotation. The transosseous cerclage was made of stainless wire, inserted into drilled channels. The presented results support the first alternative, since it ensures much shorter intervention duration. Anastomosis strength is however conditioned by good anastomosis of the muscles and periosseous tendons.

The manner of dealing with the profound femoral vein has also been a contradictory issue. During the first replantations in rats, all the branches of the femoral artery and vein were cauterised, from the inguinal ligament to the lower third of the thigh. Shapiro and Cerra (1978), considering the possible risks, emphasised however later that: "it is imperative to keep the profound femoral vein." However, most of the subsequent studies have favoured its ligation. The data in this study first specify that the ligation of the profound femoral vein does not determine circulatory problems and therefore is not contraindicated. On the other hand, its suture lengthens the intervention duration and, implicitly, the ischemic time. On the basis of these arguments, the ligation is well justified.

Thrombotic complications occur during the first days and are manifested by the cooling of the extremity, cyanosis and edema. They regularly evolve towards death. Two such cases occurred on own material.

Neurography observed the general procedure and was limited to the important nerves, the femoral and the sciatic, while neglecting the saphenous nerve (an exclusively sensitive branch). The technique was the usual one: epineural suture

with non-resorbable 10-0 thread. It was performed after the circulation had been restored, in order not to lengthen the ischemic time.

As in all the experiments, moderate edema developed postoperatively within the first 24 hours and disappeared within a week. Its mechanism, known from replantations, consists in the temporary suppression of lymphatic circulation.

The results show that intramedullary rod osteosynthesis is sufficient, if it is reinforced by good anastomosis of the surrounding muscles and tendons, and it does not require combined cerclage, which largely increases the ischemic time. Circulation restoration should take priority over the improvement of muscle, tendon and neural anastomoses. The ligation of the profound femoral vein is required because it shortens the ischemic time, without determining secondary circulatory problems. Local steroid application intensifies the anti-rejection protection of systemic immunosuppressive therapy.

#### **IV. COMPARATIVE STUDY OF VASCULAR INTERRUPTED SUTURE AND COMBINED CONTINUOUS SUTURE IN EXPERIMENTAL LIMB TRANSPLANTATION**

The study was conducted on 20 adult Wistar rats, onto which a posterior extremity was transplanted from rats of the same race ("isotransplantation") in order to avoid immune intolerance problems.

The rats were randomly distributed into two subgroups of 10 animals each and only one of the two techniques were performed on each subgroup: either the interrupted, or the combined continuous technique. The diameter of the anastomosed vessels (arteries and veins) varied between 0.7 and 1.3 mm. Vascular suturing was performed with nylon monofilament 10-0 thread and curved needles, under microscopic control (Leica M651 MS surgical microscope). The usual rules were observed: atraumatic vessel dissection, microscopic examination of vascular walls, paying attention to the endothelium, and blood irrigation check.

The adventitia at the end of the vessels was excised with scissors on a 1 mm limited area to prevent it from interposing between the suture points and avoid intraluminal thrombogenesis. The curved sutures attached to the needle holder were inserted perpendicular to the wall, through a rotation movement, until the lumen was penetrated. They were also removed by placing the needle curve perpendicular and thus avoiding making larger, oblique incisions. The posterior wall was prevented from being caught in the sutures through continuous visual control. The threads were knotted without pulling on the vessels.

The average anastomosis **times** for the used methods were as follows: **Interrupted sutures** - arteries: 9.3 min, veins: 11.2 min; **Combined continuous sutures** - arteries: 8.9 min, veins: 9.2 min (**p** less than 0.05, Student's t test).

The **perfusion rate in the anastomosed vessels**, assessed by Doppler ultrasound about 10 days after the surgery, was 90% of the normal value after separate thread suture (group A) and 100% after combined continuous suture (group B).

Observation extended until complete cicatrisation, on a 3-week interval. An animal from group A (interrupted suture) suffered from thrombosis of the femoral vein, which led to death. Antibiotic protection was ensured for 3 weeks, therefore there were no local infections.

The experiment demonstrates that continuous termino-terminal vascular microsuture combined with interrupted sutures (the Lin and Chiang method) provides more advantages than the two individual techniques it integrates. It prevents the “purse-string effect” of conventional continuous suture, while it ensures similar permanent view of the endothelium. It lasts less than interrupted suture and thus it shortens the ischemic time, an essential factor for graft vitality. The method maintains the blood flow within normal limits (assessment by Doppler ultrasound). The group on which the interrupted suture technique was used evidenced a 10% decrease in the blood flow and, in one case, femoral vein thrombosis.

In an overview of the thesis, the bibliographic synthesis in the first part presents the historical development of transplantology and the current specific issues of hand transplantation (specifically the transplantation of the upper extremity). The knowledge of the immune mechanisms responsible for graft rejection stimulated the discovery of the means to prevent it. However, the immunosuppressive agents have adverse effects that are sometimes severe and potentially lethal, balancing the benefit against the risks.

The special part describes the personal research, aimed at three convergent objectives: meta-analytic assessment of the cases in international literature, from the first transplantation until the present, analysis of replantations performed within the last decade in the Plastic Surgery and Reconstructive Microsurgery Clinic in Cluj, and the improvement of the experimental model of limb transplantation in small laboratory animals.

The systematic review of 51 uni- or bilateral upper extremity transplantations in 34 patients highlights the efficiency and the low risks of the intervention, which never resulted in death. After the first success recorded in 1998 in Lyon (the J.M.Dubernard team), there followed a chain explosion of transplantations, which rapidly extended to almost all continents. Receiver selection has proven to be a vital condition, since the completion of the long rehabilitation program depends on his/her motivation, compliance and discipline. The interruption of basic



immunosuppression has been responsible for the required reamputations in most of the cases.

There is currently consensus: hand transplantation is not recommended to any patient who has had an amputation; it should be reserved for an adequately selected group of people who are in good health, psychologically stable and dissatisfied with previous prosthesis. The optimal indication is distal amputation, where the extent of postischemic muscle necrosis is lower and neural regeneration is shorter. The patients whose amputation occurred by « guillotine » are preferred to patients who suffered crushing, avulsions or burning, who are affected by residual, sometimes serious lesions on the stump.

The donor of the hand graft is a cadaver par excellence and has to meet the anatomic and immunologic compatibility criteria. The screening explorations should exclude a series of diseases: HIV, HBV, HCV, CMV, the Epstein-Barr virus, toxoplasmosis, as well as the use of major drugs, TB, lues, refractory tobaccoism, etc. The removal, preservation and preparation of the part require certain precisely set rules. In the case of multi-organ donors, there is an increasing tendency to give priority to the extremities, since they are more vulnerable to ischemia than the viscera. After removal, 4 degree Celsius refrigeration has become a mandatory condition for graft survival.

The anastomosis strategy observes a certain order, resulting from older replantation experience. As in replantation, microsurgical techniques have enabled the extension of indications to conditions previously unapproachable due to small vessel calibre: in fingers and young children, as a whole. Rejection remains unpredictable and inconsistent, occurring in almost all of the patients, despite prophylactic immunosuppression. However, it can be fully controlled through short-term treatment, which reduces its severity. The fear of adverse reactions does not currently appear to be justified, since they have not caused any deaths.

The rehabilitation process is as important as the surgical act. Moreover, the success of the transplantation is less about regaining the hand, although this is an important image factor, than about its functionality. Functionality begins to manifest itself from the 4<sup>th</sup> to the 6<sup>th</sup> month and stabilizes within two or three years. The costs, although high, should be considered as fully justified by the final result.

Since replantations constituted the school that led to extremity transplantation, the paper analyses the cases the specialised Clinic in Cluj has had over the last decade. The interventions were performed by different teams over the years, all led by Prof. Al. V. Georgescu, Ph.D. The group comprises 31 patients with very diverse upper extremity macroreplantations. The group did not include finger replantations, due to their different issues.

The causes of amputations were varied. First-aid provision, the preservation of the amputated segment and the transport were not performed in a uniform manner and did not always observe the recommended rules. This led to some of the contraindications: the ischemic time was exceeded or refrigeration was neglected. The surgical interventions were performed according to current standards.

The two experimental transplantation models, the “allo- and isograft”, have contributed to the methodological improvement of the techniques currently used in specialized laboratories.

Overall, they have contributed to the development of the theoretical and practical premises of hand transplantation in our country.

**Key words: hand transplantation, experimental limb transplantation, vascular microsuture.**

## **CONTENTS**

Introduction

**General part: bibliographic synthesis**

**I. Landmarks in the development of transplantology**

1. Mythological period
2. Autoplasty period
3. Empirical homoplasty period
4. Development of the concept of immune tolerance
5. Immunosuppression era
6. Experimental limb transplantation
7. Experimental hand transplantation (in anthropoid apes)
8. Hand and finger replantation
9. Human hand transplantation
10. Other mixed tissue transplantation

**II. Current issues of hand transplantation**

1. Immune tolerance, rejection and immunosuppressive therapy
2. Surgical strategy and technique
3. Postoperative therapy and monitoring
4. Rehabilitation strategy
5. Donor issues
6. Preservation of the removed anatomical part
7. Logistic basis
8. Forensic issues
9. Bioethical issues
10. Economic and financial issues
11. Psychological issues

**Special part: own research**

**I. Critical analysis of 51 published hand transplantations (“systematic review”)**

1. Introduction

- 2. Material
- 3. Method
- 4. Results and discussions
  - a. Dynamics of hand and finger transplantations
  - b. 2011 Statistics
  - c. Receiver selection
  - d. Donor selection
  - e. Surgical strategy and technique
    - e.1. graft removal and preservation
    - e.2. anastomosis strategy
  - f. Perisurgical therapy
  - g. Immunosuppression
  - h. Post-transplantation monitoring
  - i. Rehabilitation
  - j. Costs
  - k. Results
- 5. Conclusions

**II. Upper extremity replantations. Analysis of the cases of the Plastic Surgery and Reconstructive Microsurgery Clinic, Cluj (2002-2011)**

- 1. Introduction
- 2. Material
- 3. Method
- 4. Results
- 5. Discussions
- 6. Conclusions

**III. Alternative strategies in experimental limb allotransplantation**

- 1. Introduction
- 2. Material
- 3. Method
- 4. Results
- 5. Discussions
- 6. Conclusions

**IV. Comparative study of vascular interrupted suture and combined continuous suture in experimental limb transplantation**

- 1. Introduction
- 2. Material
- 3. Method
- 4. Results
- 5. Discussions
- 6. Conclusions

**V. General discussions and conclusions**

**Bibliography**

## **LA GREFFE DE LA MAIN**

### Contributions cliniques et expérimentales

Doctorant Dinu Iuliu Dumitrașcu, directeur de thèse Prof. Dr. Al. V. Georgescu  
Université de Médecine et Pharmacie « Iuliu Hațieganu » Cluj-Napoca  
-Synthèse-

La thèse commence par l'exposé de l'état actuel des connaissances, organisé dans deux chapitres. Le premier, intitulé « Points de repère dans le développement de la transplantation », approche les aspects suivants : les étapes historiques initiales (mythologique, autogreffes, homogreffes empiriques), le concept de tolérance immune, l'immunosuppression, la greffe expérimentale des membres, la greffe de la main chez les singes anthropoïdes, la replantation de la main et des doigts chez l'homme, la greffe de la main, la greffe des autres tissus mixtes. Le deuxième chapitre analyse les problèmes actuels concernant la chirurgie, la thérapie immunosuppressive, la réhabilitation fonctionnelle, la bioéthique, la psychothérapie, les coûts, la sélection du récepteur et du donneur, le prélèvement et la conservation de la pièce, l'organisation d'un réseau spécialisé, etc.

La contribution personnelle est présentée dans les quatre chapitres suivants.

#### **I. Analyse critique de 51 greffes de la main publiées « Systematic review » (1998-2010)**

On a extrait de la littérature et on a systématisé les informations concernant les 10 points suivants : **Des cas publiés**, **Le récepteur** – sélection et caractéristiques, **Le donneur** – sélection, caractéristiques, le prélèvement et la conservation de la greffe, **La stratégie et la technique opératoire** – l'équipe, la préparation de la greffe, l'anastomose, **La thérapie périchirurgicale** – la prophylaxie des infections et de la thrombose, **L'immunosuppression** – la cure d'induction et de consolidation, **Le rejet et le traitement appliqué**, **La surveillance postopératoire** –générale et locale, **La stratégie et les moyens de réhabilitation**, **Résultats** –immédiats et finaux.

Sur la base de l'analyse comparative entre les différents centres avertis et consacrés dans la dynamique des progrès enregistrés il résulte que la greffe de la main (ainsi que celle des autres parties du membre supérieur) est devenue une procédure reconstructive en sécurité, autant du point de vue chirurgical que du point de vue de la tolérance induite par l'immunosuppression permanente. Les réactions adverses provoquées par celle-ci ont toujours été contrôlées par le traitement et elles n'ont déterminé aucun décès. Les re-amputations imposées par la nécrose du transplant ont été généralement causées par l'interruption de l'immunosuppression et uniquement dans peu de situations par

des complications locales. La réhabilitation fonctionnelle sensitive et motrice atteint un niveau élevé au cours de quelques années, en justifiant ainsi l'intervention, malgré les difficultés, les coûts élevés et les potentiels risques assumés. Le succès est toutefois conditionné non seulement par le professionnalisme de l'équipe médicale (la sélection du récepteur et du donneur, l'acte opératoire, l'immunosuppression, la réhabilitation) mais aussi par l'acquiescement des patients. En raison de sa complexité, cette transplantation ne peut pas être étendue à la pratique généralisée, mais elle appartient exclusivement à certains centres spécialisés, qui sont limités en nombre.

## **II. REPLANTATIONS AU NIVEAU DU MEMBRE SUPÉRIEUR – Analyse de la casuistique dans la Clinique de chirurgie plastique et microchirurgie reconstructive, au sein de L'hôpital de récupération de Cluj (2002-2011)**

**La casuistique** analysée compte 31 patients qui ont bénéficié de replantations au niveau du membre supérieur dans la cadre de la Clinique de chirurgie plastique et microchirurgie constructive, au sein de de L'hôpital de récupération de Cluj (Spitalul de recuperare Cluj), au cours des 10 dernières années, réalisées par des équipes sous la direction de Pr. Dr. Alexandru V. Georgescu. On a retenu uniquement les cas concernant des macro-replantations (bras, avant-bras, main), vu leur spécificité par rapport aux replantations digitales.

**La répartition selon le sexe** a été la suivante : 29 hommes, 2 femmes. **L'âge** a varié entre 21 et 70 ans, avec une prédominance de l'âge de 30-50 ans et une moyenne d'âge de 43.3 ans. **Les causes de l'amputation** ont été : coupage – 24 (scie circulaire – 17, meuleuse -5, tronçonneuse -2), avulsion -4, écrasement + avulsion – 3. **Le niveau** a été hiérarchisé comme suit : au premier plan, la main (au niveau carpien et métacarpien) -14 cas (scie circulaire – 9, meuleuse - 5), ensuite, avec une fréquence presque identique, l'avant-bras -13 (scie circulaire 8, avulsion 4, tronçonneuse 1) et, le plus rarement, le bras - 4 cas (écrasement + avulsion - 3, tronçonneuse 1).

**L'intervention chirurgicale** s'est déroulée de façon spécifique, selon les conditions locales. Elle a été précédée par la préparation rigoureuse des deux surfaces. Les temps opératoires se sont déroulés comme suit : - l'ostéosynthèse a représenté le premier temps et a été réalisée de manière différencié, par la méthode la plus adéquate parmi les méthodes disponibles. Pour le bras on a utilisé la tige centromédullaire dans 3 cas et dans 1 cas on a utilisé la vis plaque et le cerclage. Pour l'avant-bras : la tige centromédullaire dans 9 cas et la vis plaque dans 4 cas. Pour la main : les broches de Kirschner dans tous les cas. Sauf quelques situations spéciales, le raccourcissement des os, recommandé par certains services, n'a pas été effectué ; *les sutures artérielles et veineuses* ont été faites en utilisant la technique microchirurgicale par points séparés 9-0, en commençant par l'artère. Dans un premier temps, on a refait une des artères et après les anastomoses musculaires on en a refait la deuxième. Le principe du rapport de 1-2 veines pour chaque artère anastomosée a été respecté ; - *la neurorrhaphie* a été réalisée par la technique épineurale avec fil de nylon 9 -0, après le rétablissement de la circulation ; - l'anastomose des structures musculo-

tendineuse a été réalisée dans deux étapes : les muscles fléchisseurs du bras et de l'avant-bras ont précédé la suture artérielle tandis que les extenseurs l'ont succédée. Pour les muscles, on a utilisé des fils résorbables de 2-0 à 4-0, en rapport avec leur masse. Pour les tendons on a utilisé la technique du Kessler – modifié ; - *les autogreffes* ont été nécessaires dans plusieurs cas : des lambeaux « flow-through » pour la reconstruction des vaisseaux détruits et la couverture des défauts de parties moelles chez 8 patients, greffon veineux pour la reconstruction des artères ou des veines chez 4 patients ; - *la fasciotomie* a été effectuée de manière systématique dans les amputations proximales afin d'éviter le syndrome du compartiment résulté de l'œdème post-ischémique et post-opératoire ; - *la suture des téguments* a été effectuée, habituellement, par des points séparés de fil non résorbable. Lorsqu'il a été nécessaire d'effectuer des fasciotomies, on a utilisé des fils de rapprochement. Après 4-6 jours il y a eu une nouvelle intervention avec une suture secondaire.

La récupération fonctionnelle, sensorielle et motrice s'est produite progressivement. Les performances finales se sont généralement situées en dessus du niveau antérieur à l'accident. L'évaluation fonctionnelle d'un groupe de 17 patients plus de 2 ans après l'intervention a été réalisée en calculant le score de Chen.

L'expérience présentée montre que la replantation représente la procédure thérapeutique optimale pour une grande partie des amputations partielles et totales du membre supérieur, à tout niveau. Une proportion de 61% des patients (soit 19 sur 31) ont nécessité des interventions de correction auxiliaires. Le taux de survie du segment replanté varie en fonction de nombreux facteurs, dont deux peuvent être influencés de manière favorable : le temps d'ischémie et le mode de conservation du segment amputé. Sur le matériel présenté il y a eu une seule amputation qui s'est imposée, à cause d'une thrombose vasculaire. Les résultats immédiats et tardifs obtenus justifient l'organisation d'un réseau spécialisé dans les replantations et transplantations à fonctionnalité continue dans notre pays.

### **III. STRATÉGIES ALTERNATIVES DANS LA GREFFE**

#### **EXPÉRIMENTALE DES MEMBRES**

Les expériences ont été menées sur 20 rats sains, de race pure (récepteur *Wistar*, donneur *Lewis*) , âgés de 2 - 4 mois, des deux sexes, pesant 150 – 300 g. On a utilisé des techniques différentes, sur des sous-lots comparatifs afin de clarifier plusieurs controverses qui persistent.

Les anastomoses vasculaires et neurales ont été faites à l'aide d'un microscope Leica M651 MSD, avec agrandissement 10x/21B. Pour les anastomoses microchirurgicales des vaisseaux et nerfs on a utilisé des fils de nylon 10-0. La musculature et les téguments ont été suturés avec des fils de nylon 4-0 et l'ostéosynthèse a été réalisée avec une tige centromédullaire réalisée à partir d'aiguilles de seringue 20G et selon le cas, association de cerclage au fil métallique.

**La durée totale de l'intervention**, à partir du prélèvement du membre jusqu'à l'anastomose, a été, en moyenne, 4 heures au départ, en diminuant progressivement jusqu'à 2 heures environ. « La courbe d'apprentissage » présente une pente descendante rapide correspondante aux premiers 4-5 cas et une autre plus lente jusqu'au 7<sup>e</sup> - 8<sup>e</sup> cas, quand les valeurs sont stabilisées, avec des variations d'un cas à l'autre. La durée du temps d'ischémie a beaucoup varié, entre 1-2 heures, en fonction de nombreux facteurs.

**La durée du temps d'ostéosynthèse** a évolué comme suit : dans l'ostéosynthèse intraosseuse les limites ont été situées entre 2,3 min. et 4,2 min., avec une moyenne statistique de 3,2 min. +/- 1,2 min. et dans l'ostéosynthèse mixte (centromédullaire + cerclage) les limites ont été situées entre 6,1 min. et 10,3 min., avec une moyenne statistique de 8,2 +/- 2 min. L'association du cerclage redouble donc la durée de ce moment opératoire et donc de l'ischémie.

**La durée du temps d'ischémie** a varié aussi en rapport avec la stratégie des sutures vasculaires.

\*\*\* **La conduite par rapport à la veine fémorale profonde** : la ligature a été effectuée en 1,2 +/- 0,5 min., avec des limites de 0,8 et 2,2 min., tandis que la suture de la veine prend beaucoup plus de temps : 12,6 +/- 3 min, avec des limites de 9,4 et 15,2 min. A cause de l'accès plus difficile et du calibre inférieur du vaisseau on a utilisé seulement la suture à points interrompus.

\*\*\* **Le type de suture** : la valeur moyenne de la suture classique à points interrompus (sur 5 cas) dure entre 9,1 +/- 2 min. pour l'artère et 11,5 +/- 3,2 min. pour la veine fémorale, tandis que celle de la suture continue combinée dure 8,4 +/- 2,4 min. pour l'artère et 9,6 +/- 3,7 min. pour la veine fémorale.

\*\*\* **L'ordre des sutures des vaisseaux fémoraux** : on a suggéré l'hypothèse selon laquelle la durée de la suture veineuse est plus courte si celle-ci est réalisée avant la suture artérielle, grâce à la plus grande liberté d'accès à la fosse fémorale. Avec la technique continue combinée, la durée moyenne a été de 9,2 +/- 3,1 min. lorsque la veine a été suturée dans un premier temps et de 10 +/- 3,5 minutes lorsqu'elle a été suturée dans un deuxième temps, après l'artère. La différence n'est pas importante du point de vue statistique ( $p > 0,05$ , le test t de Student).

**Le rejet aigu** s'est produit chez 6 des 17 animaux restés en vie. Le décès des 3 animaux est survenu pendant les premiers jours : 2 ont décédé à cause de thromboses vasculaires et 1 est décédé suite à une cause non précisée. Le diagnostic du rejet s'est fondé sur la tuméfaction, la congestion, la desquamation et inconstamment sur la nécrose parcellaire de la peau au niveau de la greffe. **La relation rejet - thérapie immunosuppressive** démontre l'effet positif de l'association des corticoïdes en application cutanée à la ciclosporine administrée de façon systémique : la fréquence du rejet recule de presque  $\frac{1}{2}$  à  $\frac{1}{4}$ , le délai d'apparition est prolongé de 23 à 44 jours en moyenne, le nombre d'épisodes est réduit de 2 à 1,5 en moyenne.

Toutes les poussées de rejet ont été remises par l'augmentation des doses de ciclosporine et l'association de prednisone pour une durée de 7 – 10 jours. Après la levée de l'immunosuppression, à 2 mois, l'évolution des deux lots

est devenue similaire, avec l'apparition des poussées et la dégradation générale. La durée de survie n'a pas dépassé 6 semaines.

L'autophagie a été observée dans 5 cas, même si la prophylaxie avec la solution de quinine a été respectée, exigeant la protection locale à thermoplaste.

L'effet antirejet des corticoïdes appliqués par voie topique (Fluocinolone acétonide) en tant qu'adjuvant de l'immunosuppression systémique de base a été démontré au départ sur l'allogreffe de peau de rat (Zhai et ses collaborateurs, 1998). Lors de l'allogreffe des membres chez les rats et lors de l'association avec des doses, même réduits, de ciclosporine (4 /kg/ jour), l'application locale de stéroïdes augmente le taux de survie (Inceoglu et ses collaborateurs, 1994). Les dosages à partir de la peau, 6 heures après la dernière application montrent sa présence dans toutes les couches de la peau, dans les concentrations suivantes : couche cornée -36 micro-g, épiderme – 8,76 micro-g, derme – 0,07 micro-g.

Les données de la présente recherche confirment l'apport de cette double thérapie : le rejet d'est produit plus rarement, plus tard et dans moins de poussées. Les stéroïdes administrés, dans la dose et par la voie (locale) utilisée n'ont pas produit de réactions adverses. En plus, la méthode est simple et peu coûteuse, utilisable donc à grande échelle dans la recherche expérimentale.

L'ouvrage propose une évaluation comparative entre 2 procédés d'ostéosynthèse controversés : l'ostéosynthèse centromédullaire isolée, réalisable dans peu de temps et l'ostéosynthèse associée au cerclage de fil métallique externe, qui est beaucoup plus laborieux. Pour l'ostéosynthèse intramédullaire nous avons utilisé des aiguilles de seringue suffisamment épais afin d'assurer une bonne prise, qui ont été introduites de manière forcée, commençant par l'extrémité de la greffe. Conformément au modèle d' Inceoglu et ses collaborateurs, nous avons effectué au préalable 5 -7 fossés transversales sur l'aiguille préparée, à l'aide d'une pince fine. Les arêtes formées aux extrémités des fossés contribuent à la fixité intraosseuse et empêchent la rotation de la tige. Le cerclage transosseux a été fait à l'aide du fil inoxydable, par des canaux forés à l'aide d'une perceuse. Les résultats présentés plaident pour la première version, puisqu'elle assure une durée d'intervention beaucoup plus courte. La solidité de l'anastomose est portant conditionnée par la réalisation correcte de l'anastomose des muscles et tendons péri-osseux.

On a également formulé des contre-indications concernant la conduite par rapport à la veine fémorale profonde. Lors des premières replantation chez le rat on a cautérisé toutes les branches de l'artère et de la veine fémorale, à partir du ligament inguinal jusqu'au tiers inférieur de la cuisse. Shapiro et Cerra (1978), en tenant compte des possibles risques, le soulignaient cependant plus tard : « il est impératif que la veine fémorale profonde soit conservée ». Et pourtant, presque toutes les recherches ultérieures ont opté pour sa ligature. Les données de la présente recherche précisent, d'abord, le fait que la ligature de la veine fémorale profonde n'entraîne pas de troubles circulatoires et n'est donc pas contre-indiquée. D'un autre côté, sa suture prolonge la durée de l'intervention et, implicitement, celle du temps d'ischémie. La ligature apparait, sur la base de ces arguments, bien motivée.



Les complications thrombotiques se produisent durant les premiers jours et se manifestent par le refroidissement de l'extrémité, cyanose et œdème. D'habitude elles évoluent vers la mort. Sur le propre matériel elles sont survenues dans deux cas.

La neurorrhaphie a respecté la conduite générale et s'est limitée aux nerfs importants, fémoral et sciatique, en négligeant la saphène (branche exclusivement sensitive). La technique a été usuelle : suture épineurale à fil nonrésorbable 10-0. Elle a été exécutée après le rétablissement de la circulation, afin de ne pas prolonger le temps d'ischémie.

Comme dans toutes les expériences, un œdème modéré s'est développé pendant les premières 24 heures après l'opération, disparu sous une semaine. Son mécanisme, connu depuis les replantations, consiste à supprimer temporairement la circulation lymphatique.

Les résultats précisent que l'ostéosynthèse centromédullaire avec tige est suffisante si elle est consolidée par une correcte réalisation de l'anastomose des muscles et tendons autour et ne nécessite pas l'association du cerclage, qui prolonge beaucoup le temps d'ischémie. Le rétablissement de la circulation doit avoir la priorité face à l'accomplissement des anastomoses musculo-tendineuses et neurales. La ligature de la veine fémorale profonde s'impose, puisqu'elle réduit le temps d'ischémie, sans entraîner des troubles circulatoires secondaires. L'application locale des stéroïdes augmente la protection antirejet de la thérapie immunosuppressive systémique.

#### **IV. ÉTUDE COMPARATIVE ENTRE LA SUTURE VASCULAIRE PAR POINTS INTERROMPUS ET LA SUTURE CONTINUE COMBINÉE DANS LA GREFFE EXPÉRIMENTALE DES MEMBRES**

L'étude a été menée sur 20 rats Wistar, adultes, qui ont subi la greffe d'un membre postérieur, à partir de rats de la même race (isogreffe) afin d'éviter les problèmes liés à l'intolérance immune.

Ils ont été partagés, de façon aléatoire, dans deux sous-lots à 10 animaux et on a effectué sur chaque lot seulement une des deux techniques : soit la technique par points interrompus, soit la technique continue combinée. Le diamètre des vaisseaux anastomosés (artères et veines) a varié de 0,7 à 1,3 mm. La suture vasculaire a été faite avec fil de nylon monofilament 10-0, en utilisant des aiguilles courbes, sous contrôle microscopique (le microscope chirurgical de la marque Leica M651 MS). On a respecté les règles usuelles : la dissection atraumatique des vaisseaux, l'examen microscopique des parois vasculaires, en faisant attention à l'endothélium, la vérification de l'irrigation sanguine.

L'adventice de l'extrémité des vaisseaux a été excisée à l'aide des ciseaux sur une aire restreinte, de 1mm, afin d'éviter son interposition entre les points de suture et la thrombogénèse intraluminaire. Les aiguilles courbes fixées

en porte-aiguille ont été introduites de manière perpendiculaire sur les parois, par un mouvement de rotation, jusqu'à la pénétration dans le lumen. L'extériorisation a été également faite par l'orientation perpendiculaire de la courbure de l'aiguille en évitant ainsi d'effectuer des orifices obliques, plus larges. On a exclu, par le contrôle visuel continu, l'accrochage du paroi postérieur dans les sutures. Les fils ont été noués sans traction des vaisseaux.

**Les temps** moyens de réalisation des anastomoses pour les méthodes utilisées sont les suivants : **Suture par points interrompus** – artères – 9,3 min., veines – 11,2 min ; **Suture continue combinée** – artères 8,9 min., veines 9,2 min ( p en dessous de 0,05, test « t » de Student).

**Le taux de perfusion dans les vaisseaux anastomosés**, évaluée par l'échographie Doppler à 10 jours environ après l'opération, a été de 90% de la valeur normale après la suture par points séparés (lot A) et de 100% après la suture continue combinée (lot B).

L'observation s'est étendue jusqu'à la cicatrisation complète, sur une durée de 3 semaines. Un animal du lot A (suture par points interrompus) a souffert une thrombose de la veine fémorale, avec une évolution létale. La protection antibiotique a été assurée pendant 3 semaines, donc il n'y a pas eu d'infections locales.

L'expérience démontre que la microsuture vasculaire termino-terminale continue combinée par points interrompus (la méthode Lin et Chiang) offre plusieurs avantages par rapport aux deux autres techniques qu'elle intègre. Elle prévient « l'effet de poche » de la suture continue classique, mais de la même manière que celle-ci, elle assure la visualisation permanente de l'endothélium. Elle dure moins de temps que la suture par points interrompus en diminuant ainsi le temps d'ischémie, qui est un facteur essentiel pour la vitalité de la greffe. La méthode maintient le flux sanguin dans des limites normales (évaluation par échographie Doppler). Le lot pour lequel on a utilisé la technique de suture par points interrompus a présenté une réduction de 10 % de flux sanguin et dans un seul cas, la thrombose de la veine fémorale.

En regardant l'ensemble de la thèse, la synthèse bibliographique de la première partie présente le développement historique des transplantations et les problèmes actuels spécifiques à la greffe de la main (plus précisément, du membre supérieur). La connaissance des mécanismes immunitaires responsables du rejet des greffes a stimulé la découverte des moyens de prévention de celui-ci. Les agents immunosuppresseurs exercent cependant des effets adverses qui sont parfois sévères et létaux, mettant en balance les bénéfiques et les risques.

La partie spéciale expose les recherches personnelles, orientées vers trois objectifs convergents : l'évaluation dans un esprit meta-analytique de la casuistique illustré par la littérature internationale, à partir du premier transplant jusqu'à présent, l'analyse des replantations de la dernière décennie effectuées dans la Clinique de chirurgie plastique et microchirurgie reconstructive de Cluj et le perfectionnement du modèle expérimental de la greffe des membres chez les petits animaux de laboratoire.

La revue systématique de 51 greffes au niveau du membre supérieur, uni- ou bilatérales, chez 34 patients, met en évidence l'efficacité et les risques réduits de l'intervention, jamais soldée en décès. Après le premier succès enregistré à Lyon en 1998 (l'équipe de J.M. Dubernard) il y a eu une explosion en chaîne de greffes, étendue rapidement sur tous les continents. La sélection du récepteur s'est avérée une condition d'importance maximale, puisque sa motivation, son acquiescement et sa discipline influencent l'accomplissement du long programme de réhabilitation. L'interruption de l'immunosuppression de fond a été, dans la grande majorité des cas, responsable des re-amputations imposées.

A présent, il y a un consensus : la greffe de la main n'est pas recommandée à tout malade amputé, mais elle doit être réservée à un groupe bien sélectionné, dans un bon état de santé, stable du point de vue psychique et non satisfait par la prothèse tentée auparavant. L'indication optimale vise l'amputation distale, où la nécrose musculaire postischémique a une étendue plus réduite et la régénération neurale dure moins de temps. Sont favorisés les patients dont l'amputation s'est produite par « guillotine », par rapport à ceux ayant subi des écrasements, des avulsions ou des brûlures, qui ont des lésions résiduelles, parfois graves, sur le moignon.

Le donneur de la greffe de la main est, par excellence, cadavérique et il doit réunir les critères de compatibilité anatomique et immunologique. Les explorations de sélection doivent exclure une série d'affections : VIH, VHB, VHC, CMV, Epstein-Barr-virus, toxoplasmose, mais aussi l'usage des drogues majeures, TBC, syphilis, tabagisme réfractaire, etc. Le prélèvement, la conservation et la préparation de la pièce réclament certaines règles précisément statuées. Dans le cas des donneurs multi-organes, on a de plus en plus une manifestation de la tendance d'accorder la priorité aux membres, puisque ceux-ci sont plus vulnérables face à l'ischémie que le sont les viscères. La réfrigération à 4 degrés C, après le prélèvement, s'est imposée en tant que condition absolument obligatoire pour la survie de la greffe.

La stratégie de réalisation de l'anastomose respecte un certain ordre, résultat de l'expérience plus ancienne avec les replantations. Comme chez celles-ci, les techniques microchirurgicales ont rendu possible l'extension des indications inabornables auparavant à cause du petit calibre des vaisseaux : aux doigts et aux petits enfants, dans leur ensemble. Le rejet reste imprévisible et non uniforme, survenant chez la plupart des patients, malgré l'immunosuppression prophylactique. Il est cependant complètement contrôlable à l'aide des cures de courte durée, ce qui diminue sa gravité. La crainte d'avoir des réactions adverses n'apparaît pas non plus comme justifiée, puisqu'il n'y a eu aucun décès à cause d'eux.

Le processus de réhabilitation a une importance égale à celle de l'acte chirurgical. En plus, le succès de la transplantation ne dépend pas tellement de la réobtention de la main, qui est pourtant un facteur important, mais de la réobtention de sa fonctionnalité. Celle-ci se manifeste à partir de 4-6 mois et elle est stabilisée au cours de 2-3 ans. Les coûts, même s'ils sont élevés, doivent être regardés comme pleinement justifiés par le résultat final.

Puisque les replantations ont constitué l'école qui a conduit à la greffe des membres, l'ouvrage analyse la casuistique de la dernière décennie de la Clinique spécialisée de Cluj. Les interventions ont été réalisées par des équipes diverses, au cours des années, conduites par Prof. Dr. Al. V. Georgescu. Le lot est composé de 31 patients avec des macro-replantations d'une grande diversité au niveau du membre supérieur. On n'a pas inclus dans le lot les replantations des doigts, vu leur problématique différenciée.

Les causes des amputations ont été variées. Les premiers secours, la conservation du segment amputé et le transport ont été faits dans des conditions non uniformes, sans toujours respecter les normes recommandées. Une partie des contre-indications en ont résulté : le temps d'ischémie dépassé ou la négligence de la réfrigération. Les interventions chirurgicales ont été exécutées en conformité avec les standards actuels.

A travers les deux modèles expérimentaux de transplantation, « allo- et isogreffe » on a apporté plusieurs contributions méthodologiques qui perfectionnent les techniques utilisées à présent dans les laboratoires spécialisés.

Sur l'ensemble, il résulte un apport au développement des prémises théoriques et pratiques concernant la réalisation de la greffe de la main dans notre pays.

**Mots clés : greffe de la main, greffe expérimentale des membres, microsuture vasculaire.**

# SOMMAIRE

Introduction

**Partie générale: synthèse bibliographique**

**I. Points de repère dans le développement des transplantations**

1. Étape mythologique
2. Étape des autogreffes
3. Étape des homogreffes empiriques
4. Le développement du concept de tolérance immune
5. L'ère de l'immunosuppression
6. La greffe expérimentale des membres
7. La greffe expérimentale de la main (chez les singes anthropoïdes)
8. La replantation de la main et des doigts
9. La greffe de la main chez l'homme
10. La transplantation des autres tissus mixtes

**II. Problèmes actuels concernant la greffe de la main**

1. La tolérance immune, le rejet et la thérapie immunosuppressive
2. La stratégie et la technique chirurgicale
3. La thérapie et l'observation post-opératoire
4. La stratégie de réhabilitation
5. La problématique du donneur
6. La conservation de la pièce anatomique prélevée
7. Base logistique
8. Problèmes médico-légaux
9. Problèmes bioéthiques
10. Problèmes économiques et financiers
11. Problèmes psychologiques

**Partie spéciale: recherches propres**

**I. L'analyse critique de 51 greffes de la main publiées ("systematic review")**

1. Introduction
2. Matériel
3. Méthode
4. Résultats et discussions
  - a. La dynamique des greffes de la main et des doigts
  - b. Bilan 2011
  - c. La sélection du récepteur
  - d. La sélection du donneur
  - e. Stratégie et technique opératoire
    - e.1. Le prélèvement et la conservation de la greffe
    - e.2. La stratégie de réalisation de l'anastomose
  - f. La thérapie périchirurgicale
  - g. L'immunosuppression
  - h. L'observation postgreffe
  - i. La réhabilitation
  - j. Coûts
  - k. Résultats
5. Conclusions

**II. Replantations au niveau du membre supérieur. L'analyse de la casuistique de la Clinique de chirurgie plastique et microchirurgie reconstructive de Cluj (2002-2011)**

- 1.Introductions
- 2.Matériel
- 3.Méthode
- 4.Résultats
- 5.Discussions
- 6.Conclusions

**III. Stratégies alternatives dans l'allogreffe expérimentale des membres**

- 1.Introduction
- 2.Matériel
- 3.Méthode
- 4.Résultats
- 5.Discussions
- 6.Conclusions

**IV. Étude comparative entre la suture vasculaire par points interrompus et la suture continue combinée dans la greffe expérimentale des membres**

- 1.Introduction
- 2.Matériel
- 3.Méthode
- 4.Résultats
- 5.Discussions
- 6.Conclusions

**V. Discussions et conclusions générales**

**Bibliographie**