

Transplantation du rein chez l'homme

Quelles sont les chances et les facteurs
de succès de l'une des grandes
opérations de la chirurgie moderne ?

Ischémie :
diminution de l'apport sanguin dans
une région.

Auto-transplant :
la partie transplantée provient dans
ce cas du sujet lui-même.

Homotransplant :
la partie transplantée provient d'un
sujet différent, mais de même espèce.

La transplantation du rein chez l'homme pose deux séries de problèmes. Premier problème : un organe aussi complexe que le rein peut-il subir sans dommage l'ischémie momentanée que réclame son transfert — 30 à 60 minutes — et fonctionner ensuite privé de ses connexions nerveuses et lymphatiques ? Cette question préliminaire peut être résolue par l'étude des auto- et des iso-transplantations.

Mais le problème essentiel de la transplantation rénale appliquée à l'homme est celui de l'homo-transplantation, qui se heurte aux difficultés générales des homogreffes, encore que la transplantation d'un organe volumineux comme le rein ne soit sans doute pas superposable à la greffe d'un tissu comme la peau. Peut-on faire tolérer le transplant rénal par l'organisme étranger dans lequel on l'implante ? C'est la question majeure à laquelle nous nous efforçons de répondre en rapportant notre expérience personnelle et les recherches de notre groupe.

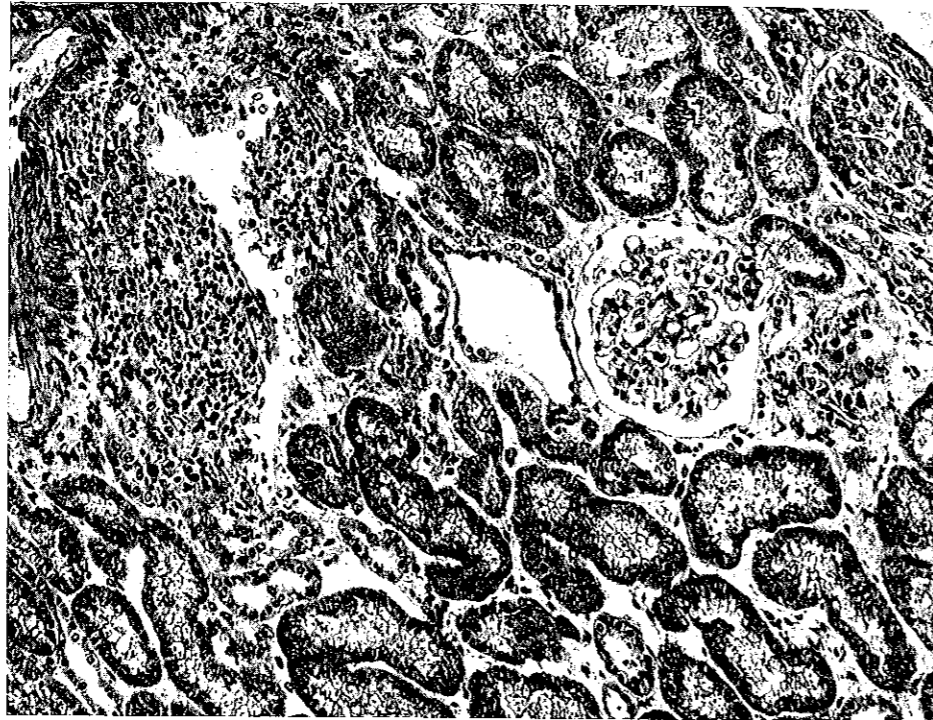
Auto- et iso-transplantations

L'expérience fondamentale d'auto-transplantation consiste à prélever le

rein d'un animal, à le laisser un certain temps en dehors de l'organisme, puis à le greffer à nouveau, soit à l'endroit même où on l'avait prélevé, soit, comme c'est devenu l'habitude dans notre laboratoire, à un autre endroit de l'arbre circulatoire du même animal. Nos auto-transplantations rénales expérimentales ont été surtout pratiquées sur le chien, le rein autogreffé étant placé sur les vaisseaux iliaques. Les expériences ont permis d'établir catégoriquement que la fonction du rein auto-transplanté ne perdait rien de sa valeur après les quelques jours d'insuffisance rénale passagère qui suit l'opération.

Toutes les épreuves fonctionnelles actuellement connues, y compris le pouvoir de concentration, la réponse aux agressions acides, etc., sont maintenues malgré la suppression des voies lymphatiques et nerveuses. Ces résultats, en contradiction avec des publications antérieures, paraissent aujourd'hui acceptés par la majorité des auteurs. Nous avons même pu montrer que la tolérance à l'ischémie pouvait être accrue pendant plusieurs heures chez l'animal, si le rein est placé dans une solution saline réfrigérée pendant

Biopsie du transplant au deuxième mois. Le parenchyme rénal est normal, mais quelques îlots de cellules mononucléées se trouvent dans l'interstitium (grossi 220 fois)



Néphrectomie :
ablation du rein.

Urographie :
radiographie du rein après injection
d'un produit opaque aux rayons.

Nomozygotes :
sujets dont les gamètes ne contiennent
que des facteurs héréditaires identiques.

Parenchyme :
tissu vasculaire propre aux organes
glandulaires.

toute la période de l'arrêt circulatoire. L'effet de la réfrigération sur la tolérance du rein à l'ischémie a été étudié sur 40 chiens. Après néphrectomie, l'organe a été refroidi, soit par immersion dans une solution saline, soit par perfusion. Au bout de 1 à 27 heures, le rein a été auto-transplanté. Le contrôle principal a été l'ablation secondaire du rein opposé, suivie de l'étude de la survie de l'animal porteur du seul rein transplanté. En outre, les greffons ont été l'objet d'examen urographiques, fonctionnels et histologiques. Lorsque l'ischémie totale n'a pas dépassé 10 heures, la grande majorité des reins transplantés ont récupéré une bonne valeur fonctionnelle. Le parenchyme était en général normal; dans quelques cas, on a observé des lésions tubulo-interstitielles analogues à celles des pyélonéphrites. Pour des durées d'ischémie comprises entre 17 et 27 heures, on enregistra seulement 3 survies, la valeur fonctionnelle de ces reins étant d'ailleurs médiocre. Le parenchyme était toujours gravement altéré : lésions tubulo-interstitielles étendues, et parfois nécroses partielles ou totales. Dans cette série, on observa à plusieurs reprises que, dès la revascularisation, le rein devenait d'une couleur et d'une consistance très anormales.)

Transplantation entre jumeaux homozygotes

Une application pratique chez l'homme est la transplantation rénale entre jumeaux homozygotes, qui offrent des conditions d'isogénie permettant une tolérance indéfinie des greffes tissulaires. Quelques vingt transplantations ont ainsi été faites à l'heure actuelle entre jumeaux identiques. Le résultat fut, dans l'ensemble, très favorable. Nous avons nous-mêmes réalisé une telle transplantation avec un plein succès.

Nicole H., âgée de 14 ans, parvenue au terme d'une insuffisance rénale chronique par néphrite interstitielle atrophique, reçoit le 16 mars 1961 un rein prélevé chez sa sœur jumelle. Les suites immédiates sont simples et la rétention azotée disparaît en 48 heures. Quelques semaines plus tard, la jeune fille peut reprendre une vie normale. Les deux reins propres détruits sont ultérieurement enlevés. Plus de trois ans après, la situation est entièrement favorable : l'état général est excellent ; la croissance staturo-pondérale, qui avait un retard considérable par rapport à celle de la sœur jumelle, a repris ; la puberté s'est déclenchée ; la fonction du rein greffé est identique à celle de deux reins normaux.

Comme dans les reins auto-transplantés, on a pu vérifier que les reins transplantés entre jumeaux vrais ne perdaient rien de leurs fonctions les plus fines d'adaptation à l'homéostasie ; l'étude de la réponse de l'organe aux modifications volumétriques et osmotiques des milieux extra-cellulaires n'a pas révélé la moindre anomalie.

Ces conclusions optimistes sont seulement atténuées par quelques observations rapportées par Murray et ses collaborateurs, qui ont constaté le développement d'une glomérulo-néphrite sur des reins transplantés ; il s'agissait de malades dont les reins propres avaient été eux-mêmes détruits par une glomérulo-néphrite ; les auteurs ont émis l'hypothèse d'une contamination du transplant par la maladie même qui avait frappé les reins propres du malade et ont conseillé d'enlever précocement ces reins propres. On verra plus bas que cette manière de voir n'a pas été entièrement confirmée par notre expérience personnelle.

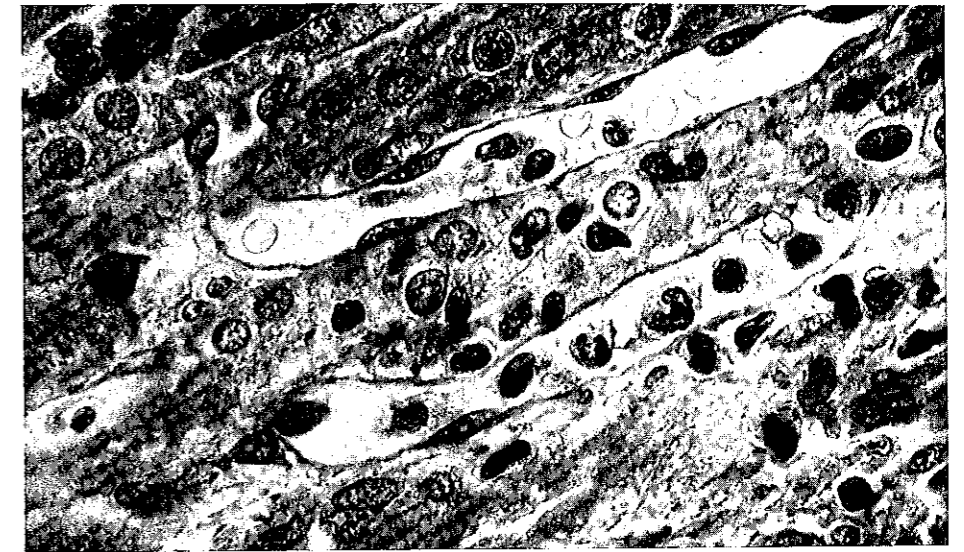
Les homo-transplantations

Nos premiers essais d'homo-transplantation rénale sur le chien, en 1946, puis nos premières tentatives sur l'homme, connurent des échecs rapides. Ainsi étaient confirmés les travaux d'autres auteurs concluant que la transplantation d'organe se heurte, comme la greffe de tissu, à la loi générale qui interdit l'acceptation par l'organisme de ce qui vient d'un autre individu.

Pourtant, en 1953, à la suite d'une nouvelle tentative, nous pûmes observer une survie du transplant meilleure et plus longue que dans tous les essais effectués antérieurement sur l'homme. Comme le rein transplanté provenait de la mère du jeune malade, nous émisses l'hypothèse que l'étroite parenté entre donneur et receveur avait pu faciliter la tolérance du greffon. Cette interprétation se trouva confirmée par de nombreux travaux qui aboutirent à la création d'une véritable *génétique des greffes* chez les petits animaux ; dans le même sens, on peut retenir les cas de tolérance prolongée de greffes de peau chez l'homme quand elles sont échangées entre parents proches.

En même temps se faisait jour la notion que certaines circonstances pathologiques peuvent améliorer chez le rece-

Au grossissement 1170, on voit aussi des cellules mononucléées en abondance excessive



veur la tolérance d'une greffe. Humc et ses collaborateurs ont ainsi observé la tolérance pendant près de 6 mois d'un rein provenant d'un donneur non apparenté, greffé sur un sujet urémique non soumis à un traitement myélo-dépresseur : d'où l'hypothèse que l'insuffisance rénale chronique pouvait, à elle seule, favoriser la tolérance des homo-transplants rénaux chez l'homme ; le bien fondé de cette hypothèse fut ultérieurement vérifié pour la greffe de peau sur l'homme et l'animal, et pour l'homo-transplantation rénale sur le chien.

Dans le même temps, il apparut en outre qu'une série de méthodes pouvaient affaiblir, chez le receveur, les réactions tendant au rejet de l'homo-transplant. Parmi ces méthodes, l'irradiation totale à dose subléthale et la chimiothérapie par les antimétabolites ont pris une place de choix.

En résumé, si aucune méthode n'apparaissait à elle seule capable d'obtenir l'acceptation définitive d'un homo-transplant rénal, on pouvait espérer que la réunion de plusieurs des facteurs favorables ci-dessus aurait un effet cumulatif suffisant pour permettre la survie prolongée du rein greffé. C'est un tel programme que nous avons tenté d'appliquer au cours de 45 homo-transplantations rénales sur l'homme.

Glomérulo-néphrite
néphrite sub-aiguë qui intéresse à la fois les glomérules et les tubes contournés.

Glomérule :
élément du rein.

Splénectomie :
ablation de la rate.

Thymus :
organe glandulaire qui a une action sur la croissance et le développement.

Erythrocyte :
globule rouge.

Leucocyte :
globule blanc.

Dialyse :
technique d'analyse chimique.

Anastomose :
abouchement de 2 vaisseaux l'un dans
l'autre.

Aplasia :
variété d'atrophie due à l'arrêt du
développement d'un tissu ou d'un
organe.

Glomérule :
élément du rein.

Splénectomie :
ablation de la rate.

Thymus :
organe glandulaire qui a une action
sur la croissance et le développement.

Technique personnelle actuelle

La sélection du donneur est réalisée selon les dix critères suivants :

1. Le donneur doit être génétiquement apparenté au receveur, par exemple mère, père, frère, etc.
2. Les groupes érythrocytaires standards doivent être compatibles.
3. Les « groupes » leucocytaires doivent comporter le plus petit nombre possible d'antigènes présents chez le donneur et absents chez le receveur.
4. Les groupes sériques, notamment groupes de gamma-globulines, sont également comparés.
5. L'injection intradermique de lymphocytes du receveur aux divers donneurs éventuels indique, comme donneur préférentiel, celui qui présente la plus faible réaction à la 36^e heure.
6. La greffe de la peau du receveur aux divers donneurs éventuels indique, comme donneur préférentiel, celui qui présente le rejet le plus tardif de cette greffe.
7. La culture en symbiose, *in vitro*, de lymphocytes du receveur et des divers donneurs, indique comme donneur préférentiel celui dont les globules déterminent la plus faible proportion de transformation des petits lymphocytes au 7^e jour en grosses cellules nucléolées à cytoplasme volumineux. (La valeur de ce test est encore à l'étude).

On peut remarquer ici que les indications fournies par ces diverses explorations immunologiques sont d'ordinaire en concordance assez satisfaisante les unes avec les autres et permettent un choix relativement facile parmi les donneurs possibles.

8. Le donneur doit être spontanément volontaire et sa volonté doit être stable, résistant à l'exposé clair des risques qu'il encourt pour lui (total des risques immédiats et lointains : environ 0,01 %) et de l'incertitude du succès de la greffe. Un examen psychologique, effectué par un psychiatre, doit confirmer que le donneur est en pleine possession d'un équilibre mental stable et normal et qu'il n'a pas pris sa décision sous l'influence de facteurs émotionnels de caractère plus ou moins pathologique.

9. Le donneur doit être en parfait état de santé physique. Ses fonctions rénales doivent être vérifiées normales.

10. Une artériographie doit contrôler l'absence d'une multiplication indésirable des artères rénales, rendant l'anastomose vasculaire aléatoire ou impossible.

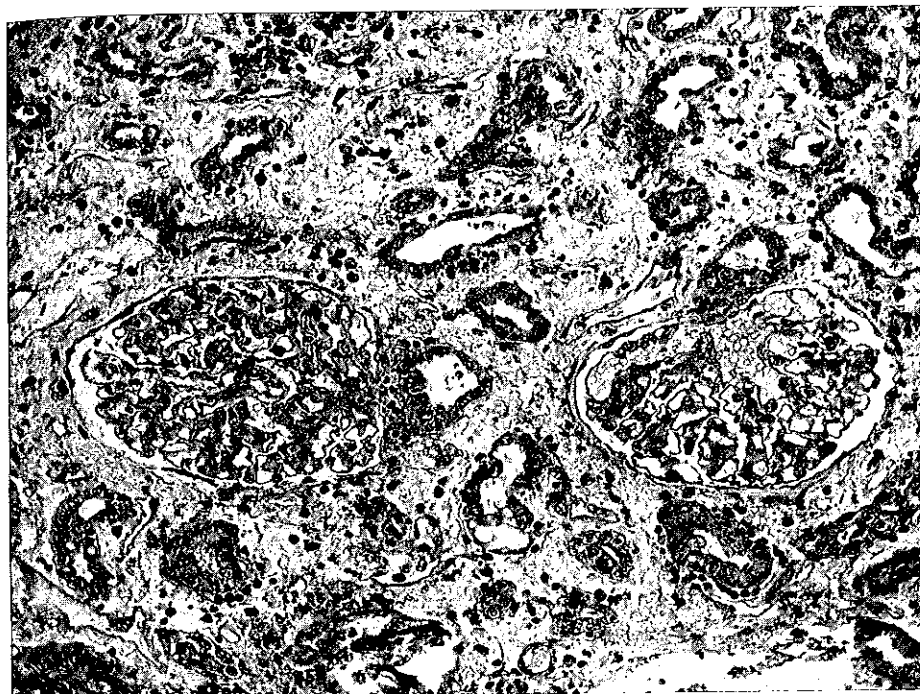
La préparation du receveur comporte d'abord la suppression des troubles urémiques et la restitution d'un état général acceptable, par les moyens habituels de rééquilibration humorale et de dialyse. La plupart de nos malades ont été maintenus en survie artificielle par dialyses répétées sur court-circuit artério-veineux, pendant plusieurs semaines ou plusieurs mois avant la transplantation.

Le conditionnement propre à la greffe comporte une irradiation globale de 350 rads, donnée par cobalthérapie en deux séances respectivement 5 jours et 28 heures avant la transplantation. Une irradiation complémentaire de 1 500 rads est dirigée sur le thymus. Une splénectomie et la néphrectomie bilatérale des reins propres détruits accompagnent la transplantation. Après la fin de l'aplasie radiothérapique, le relai immuno-dépressif est pris par le purinéthol ou l'imuran. Une série de nos malades ont également été préparés par ces drogues administrées d'emblée sans usage de radiothérapie (sauf pour l'irradiation thymique).

L'opéré est mis en chambre « aseptique » depuis la période pré-opératoire (pour la désinfection méthodique et bactériologiquement contrôlée chaque jour de tout foyer microbien éventuel) jusqu'à environ quatre semaines après la greffe (deux semaines seulement s'il n'y a pas eu irradiation globale).

La transplantation elle-même est effectuée selon une technique maintenant bien établie. Immédiatement après avoir été prélevé, le rein est refroidi par perfusions d'une solution isotonique albuminée à 10 degrés centigrades. L'artère rénale et la veine sont anastomosées respectivement à l'artère hypogastrique par anastomose termino-terminale, et à la veine iliaque externe par anastomose termino-latérale. Le temps moyen d'ischémie est de 42 minutes (28 à 64 minutes) avec les donneurs vivants. Il est parfois notablement plus long avec les reins de cada-

Biopsie au cours d'une crise tardive : œdème considérable



vre. L'uretère du rein transplanté est anastomosé directement dans la vessie par une technique anti-reflux (26 cas) ou encore avec l'extrémité inférieure de l'uretère du rein propre qui vient d'être enlevé (19 cas).

La néphrectomie des reins propres, souvent associée à une splénectomie, a été effectuée en même temps que la transplantation dans 19 cas, et dans les mois qui suivent dans les autres cas sauf deux.

Résultats d'ensemble

Sur 43 sujets homo-transplantés, dont 2 ont reçu deux transplants successifs, nous avons observé 14 échecs précoces et 29 cas de tolérance du greffon ; parmi ces 29 cas, 20 ont dépassé six mois d'observation, 9 sont plus récents et n'avaient pas atteint en janvier 1965 six mois de recul après la transplantation.

Échecs précoces

Quatorze malades sont morts dans les premières semaines après l'intervention. Les causes de ces échecs se distribuent en cinq groupes : a) septicémie ; b) rejet précoce du greffon ; c) nécrose corticale du rein ; d) thrombose artérielle ; e) accidents divers.

a. Septicémie

La mort fut la conséquence d'une infection septicémique chez 5 malades. Les germes responsables avaient, dans tous les cas, été déjà isolés chez ces sujets par les examens bactériologiques précédant l'intervention, si bien que, dans aucune observation, l'origine de l'infection n'a été exogène. Ces germes furent un staphylocoque dans un cas, des bacilles Gram-négatifs dans les quatre autres cas. La septicémie entraîna des lésions sévères du rein greffé chez deux malades ; elle n'altéra pas notablement la fonction ou l'état anatomique du rein chez les trois autres.

b. Rejet précoce

Le rein transplanté a été l'objet d'un phénomène de rejet précoce dans 5 cas. Pour deux d'entre eux, qui ont déjà été rapportés en détail, l'accident était remarquable par sa brutalité : le greffon fonctionna de façon satisfaisante pendant 24 heures, puis une anurie soudaine survint ; l'examen du rein révéla dans les deux cas un infarctus hémorragique diffus avec des thromboses artériolaires et veineuses, les gros vaisseaux restant libres de toute obstruction. Trois autres cas apparentés, bien que non identiques, ont été observés plus récemment. Dans

Septicémie :
littéralement empoisonnement du sang.

Thrombose :
formation de caillots.

l'un, une anurie brutale survint le 5^e jour; la malade mourut le 16^e jour sans reprise de fonction du transplant, l'examen anatomique du rein montrant l'image d'une néphrite tubulaire aiguë. Dans les deux derniers cas, une oligurie apparut vers le 6^e jour, céda partiellement à la corticothérapie, mais fut suivie ultérieurement d'une anurie définitive. L'examen anatomique révéla dans ces deux cas un infarctus hémorragique massif du rein greffé, sans thrombose de gros vaisseaux. Des accidents analogues ont été rapportés par Murray, Merrill et leurs collaborateurs.

c. Nécrose corticale

Dans un cas, le rein transplanté fut anurique d'emblée et l'on découvrit ultérieurement une nécrose corticale diffuse. Fait curieux, on avait remarqué que le rein, sitôt prélevé, avait pris un aspect anormal, avec une consistance plus molle et une teinte

Complication tardive :
glomérulite du rein transplanté



plus livide qu'à l'habitude; après la greffe et le déclampage du pédicule rénal, ce rein avait conservé le même aspect, sans qu'apparaissent la tumescence et la coloration rosée qui sont habituelles.

d. Obstruction artérielle

Dans la première des deux transplantations successives de l'un des cas, une thrombose a obstrué l'artère rénale; elle était sans doute favorisée par la préexistence d'un anévrysme artérioveineux intra-parenchymateux, qui avait constitué la raison même de la néphrectomie chez le donneur atteint d'hypertension artérielle, mais qui n'avait pas été considéré comme une contre-indication formelle à l'usage de ce rein « libre » pour une transplantation. Dans une autre observation, on constata, en plus de l'obstruction de l'artère rénale, une endartérite très sévère des artères intra-rénales de gros calibre, dont le rôle peut avoir été important dans la genèse de l'arrêt fonctionnel et de la nécrose ischémique. C'est d'ailleurs le seul de nos cas d'échec précoce où des lésions de la paroi artérielle ont été notées.

e. Accidents divers

Dans deux cas, la mort fut liée à un accident intercurrent ne lésant pas le greffon : infarctus du myocarde au 5^e jour; hépatite avec altérations fonctionnelles et histologiques sévères du foie.

Tolérances prolongées et malades vivants

Sur 29 cas, 5 sont morts secondairement, après une survie comprise entre 6 mois et deux ans; 24 sont vivants et presque tous en condition satisfaisante, après un délai supérieur à 5 ans dans un cas, entre 2 et 3 ans dans 2 cas, entre 1 et 2 ans dans 4 cas, entre 6 mois et 1 an dans 8 cas, inférieur à 6 mois dans 9 cas.

Échecs tardifs (malades morts entre 6 mois et 2 ans après la greffe).

Les 5 observations de ce groupe sont de natures diverses. La première a comporté au 3^e mois des phénomènes de « crise du transplant ». Mais à cette époque, nous n'avions pas encore trouvé le traitement quasi spécifique de tels accidents. Nous procédâmes à une nouvelle irradiation totale de l'orga-

nisme; celle-ci entraîna une aphasie sanguine irréversible dont la malade finit par mourir, le greffon demeurant fonctionnel jusqu'à la période terminale. Dans une autre observation, la mort, au 9^e mois, fut la conséquence d'une pneumopathie aiguë à *Pneumocystis carinii*.

Les trois dernières observations, au contraire, sont des échecs tardifs proprement dits de la transplantation, la mort étant due aux lents progrès d'une complication détruisant peu à peu la valeur fonctionnelle du rein greffé. Ce furent une néphropathie interstitielle progressive, une glomérulo-néphrite chronique du transplant et une néphropathie à lésions artérielles prédominantes.

Malades vivants

Les malades vivants sont au nombre de 24. La survie la plus longue concerne un jumeau hétérozygote, soumis à la seule irradiation globale, sans autre traitement immuno-suppresseur ultérieur : la situation fonctionnelle du sujet est excellente cinq ans et demi après la transplantation, les reins propres ayant été enlevés il y a cinq ans. Quatorze autres malades sont en vie plus de six mois après la transplantation et l'ablation des deux reins propres. La fonction du rein greffé est très bonne ou bonne dans tous les cas sauf un.

Les urines renferment des quantités nulles ou très faibles de protéines et leur examen cytologique et bactériologique est presque toujours normal. La pression artérielle est normale. Presque tous les sujets de cette série de 15 malades, opérés depuis plus de six mois, ont une pleine activité et ne sont soumis à aucune restriction diététique. La réadaptation à une vie familiale et professionnelle normale est très bonne chez huit d'entre eux, bonne ou assez bonne chez sept, qui ne peuvent soutenir encore un rythme de vie tout à fait normal. Dans les 9 derniers cas, le recul n'est que de quelques mois. Les résultats actuels sont favorables, avec une bonne fonction rénale et une réadaptation rapide à la vie active.

Résultats des observations

La masse de documents cliniques, anatomiques, immunologiques, etc., recueillis à propos des 43 cas d'homo-

transplantation humaine observés, ne peut être soumise à une analyse détaillée dans le cadre de cet article. On s'abstiendra volontairement de tout commentaire sur la *pathogénie des rejets précoces*, le rôle de l'*insuffisance rénale chronique* dans la tolérance à la greffe, l'action du rein transplanté sur la *pression sanguine* et les éclaircissements que cet effet apporte sur le mécanisme de l'hypertension d'origine rénale.

On bornera ici la discussion à trois points essentiels : le choix du donneur, le conditionnement du receveur et l'histoire naturelle des cas où une tolérance prolongée a été obtenue.

Le choix du donneur : rôle de la parenté génétique

Pour des raisons théoriques, un donneur apparenté offre une probabilité plus grande qu'un donneur non apparenté de fournir un organe bien toléré par le receveur. La statistique mondiale actuelle, arrêtée au 15 septembre 1964 et portant sur 462 sujets homo-transplantés, confirme cette prévision : sur 241 malades ayant reçu un rein d'un donneur apparenté, dans 130 cas le rein greffé fonctionne, soit 54 %, alors que sur 221 malades avec donneur non apparenté, le rein ne fonctionne que chez 44 d'entre eux, soit 19 %.

Il est vrai que dans le lot des donneurs non apparentés sont incluses 142 transplantations de reins de cadavres, dont on pourrait craindre qu'elles fournissent de mauvais résultats pour d'autres raisons techniques; mais cette crainte n'est pas fondée, car il se trouve que, paradoxalement, ces 142 greffes de reins de cadavres comportent 36 survies (soit 25 %), tandis que les 79 cas où il s'agissait d'un donneur non apparenté vivant ne comportent que 8 survies, soit 10 %.

Notre statistique personnelle ne peut apporter d'argument supplémentaire sur ce point, car elle comporte une grande majorité de donneurs apparentés. On peut seulement dire que nos transplantations de reins de cadavres ayant un recul appréciable comportent une évolution émaillée de nombreux accidents et, malgré une fonction satisfaisante à l'heure actuelle, des lésions histologiques assez importantes de sclérose interstitielle pour que le pronostic demeure réservé.

Infarctus :
dans un infarctus, l'oblitération d'un vaisseau provoque la nécrose circonscrite d'un viscère.

Leucopénie :
diminution du nombre des globules
blancs dans le sang.

Ictères :
affectations du foie, dues au passage
de pigments biliaires dans le sang ou
les tissus.

Parmi les donneurs apparentés, existe-t-il une différence entre les parents (père ou mère) du receveur, les frères et sœurs et les autres relations de parenté? Pour ce dernier cas, nous pouvons seulement rappeler que dans notre plus longue tolérance (jumeaux hétérozygotes exclus), en bon état après trois ans, la donneuse était une cousine germaine. Entre parents (qui furent 20 fois donneurs) et fratrie (14 fois), il est difficile de juger dans notre série s'il existe une différence indiscutable de tolérance; si l'on écarte d'une part les échecs précoces, d'autre part deux observations d'échecs accidentels possibles, enfin une observation de jumeau non identique qui réalise peut-être une situation particulière, si d'autre part on exige plus de six mois de recul, on aboutit à une proportion de succès de 6 cas sur 7 dans la fratrie, 4 cas sur 7 pour le père ou la mère.

Si l'on considère la différence de qualité dans les résultats, l'analyse des observations suggère aussi la supériorité de la fratrie. Bien entendu, les groupes ainsi restreints sont trop limités pour une conclusion statistiquement valable, d'autant qu'on pourrait penser que l'âge des donneurs, qui est en moyenne de 50 ans pour le groupe des parents et de 34 ans pour le groupe des frères et sœurs, peut fausser les résultats. Cependant, dans la statistique mondiale citée plus haut, on retrouve la même tendance: 49 % de survivants sur 143 cas où le père ou la mère étaient donneurs, 58 % de survivants sur 81 cas où le donneur était le frère ou la sœur (jumeaux hétérozygotes exclus).

On notera enfin qu'entre le père et la mère, il n'y a aucune différence apparente, ni dans nos cas, ni dans la statistique générale (103 fois la mère avec 50 survivants, 40 fois le père avec 21 survivants).

Valeur des tests de sélection immunologique

Il est difficile d'apprécier la validité des informations obtenues à partir des divers tests de sélection utilisés. En effet, nous avons toujours essayé de retenir, parmi les donneurs possibles, celui qui présentait les réponses les plus favorables à ces tests de sélection, si bien que nous ne possédons aucune

série témoin pour la comparaison. On peut néanmoins tenter de répondre à la question de savoir quel est le degré de concordance des différents tests entre eux chez le même malade.

Comparant ainsi, chez 34 sujets, l'intensité de l'intra-dermoréaction des lymphocytes du receveur à un donneur possible (intensité arbitrairement notée de 1 à 10) à la proportion de réactions de leuco-agglutination positives chez ce donneur et négatives chez le receveur (pourcentage allant de 0 à 30 % dans cette série), nous n'avons pas trouvé de relation significative ($r = 0,07$). De même, comparant l'ensemble de nos tests les uns avec les autres, sur 25 sujets, nous n'avons pas mis en évidence une interdépendance statistiquement valable. Toutefois, il n'est pas douteux que le nombre d'explorations est encore insuffisant pour apporter à ce sujet une réponse définitive.

Mais dès maintenant se dégagent des remarques sur la validité *a priori* de l'interprétation de ces tests.

Pour les *antigènes leucocytaires*, rien ne prouve que la leuco-agglutination révèle des activités antigéniques superposables à celles qui sont responsables de la mauvaise tolérance du transplant rénal; en outre, le nombre de réactions positives ne répond pas forcément à un nombre identique d'antigènes distincts; c'est pourquoi de nouvelles techniques d'analyse comparative de l'antigénicité leucocytaire sont en cours de développement dans notre laboratoire et ailleurs.

Pour le *transfert intradermique des lymphocytes*, la difficulté provient de l'impossibilité d'une lecture quantitative en valeur absolue; nous commençons l'étude d'une variante de cette réaction avec dilutions multiples de suspensions leucocytaires, dans l'espoir d'obtenir des réponses « positives » ou « négatives ».

Enfin, la *greffe de peau*, dans le sens receveur-donneur que nous utilisons, est passible de critiques: il est probable qu'elle dépend du nombre d'antigènes communs entre les deux sujets, mais elle n'est sans doute utilisable pour préjuger du résultat d'une greffe de sens opposé (du donneur au receveur) que si le nombre d'antigènes responsables du rejet de la peau est suffisamment élevé et si ce rejet ne peut être provoqué prématurément par l'action

isolée d'un antigène fort, ce qui est loin d'être assuré.

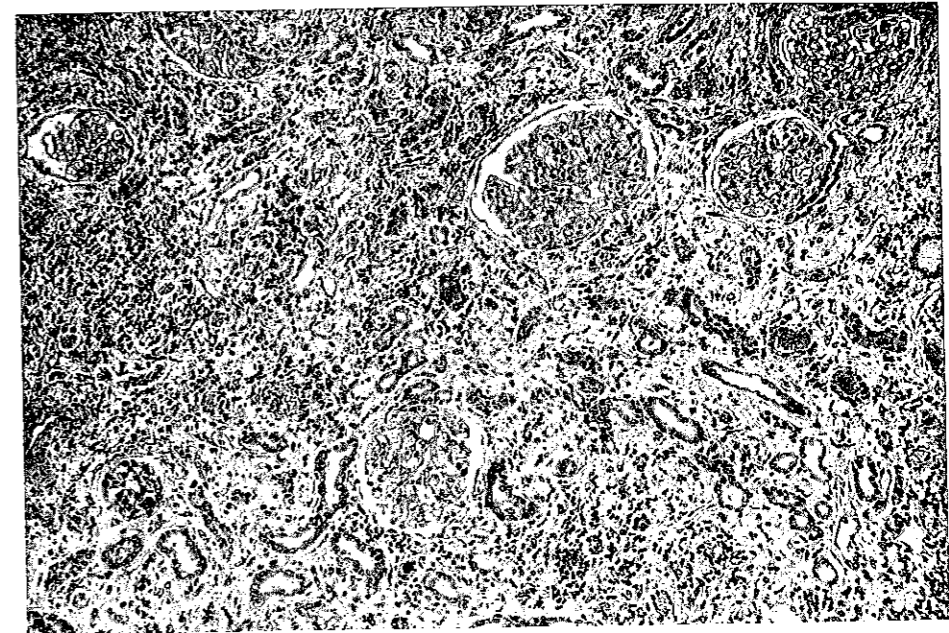
De nouvelles recherches sont donc nécessaires pour améliorer nos méthodes de sélection du donneur. Peut-être aboutiront-elles à la définition plus précise d'un nombre restreint d'antigènes, plus « forts » que les autres et responsables des principaux échecs à long terme.

Le conditionnement du receveur

Notre groupe est, pensons-nous, le seul à avoir poursuivi depuis six ans l'usage de l'irradiation du receveur comme méthode d'immuno-dépression. Aussi nous a-t-il paru nécessaire, à partir du début de 1964, de réaliser deux séries parallèles de transplantations, l'une avec et l'autre sans irradiation, afin qu'une comparaison entre la valeur des deux techniques puisse être établie au sein d'une même unité, utilisant par ailleurs des méthodes identiques. Nous avons ainsi, à l'heure actuelle, 11 malades qui ont été traités par les drogues seules et qui peuvent être comparés à 11 autres malades traités durant la même période par cobaltothérapie, suivie de la prescription de drogues à partir de la fin de l'aplasie radiothérapique.

La comparaison reste néanmoins, comme on va le voir, difficile.

- Les complications infectieuses immédiates sont probablement plus fréquentes chez les malades irradiés: aucune infection sévère dans la série des 11 malades non irradiés, contre 2 cas sur 11 dans la série des témoins irradiés. Toutefois, on doit mentionner que les drogues comportent sans doute, elles aussi, des complications spécifiques, telles que les ictères du purinéthol signalés à l'étude des complications.
- La fréquence des « crises » du transplant a été la même dans les deux séries: sur les malades survivants avec plus de six mois de recul après la greffe, on compte, dans 7 observations avec drogues seules, 12 crises, dont 7 précoces et 5 tardives, et dans 7 observations avec irradiation, 11 crises, dont 6 précoces et 5 tardives.
- La stabilité au long cours de la situation, dans les cas de bonne tolérance, est peut-être plus grande



Autre complication possible:
fibrose interstitielle progressive

chez les sujets irradiés. Trois des sujets ayant actuellement le plus long recul depuis la greffe dans le monde, avaient été irradiés sans jamais recevoir ensuite de drogues. Au contraire, chez les malades traités par les drogues, l'interruption prématurée de celles-ci coïncide souvent avec une altération progressive du transplant: dans nos séries, ce fait parut se produire à plusieurs reprises dans des cas où l'importance de la leucopénie ou l'apparition d'un ictère forçait à interrompre momentanément l'immuran ou le purinéthol; au contraire, lorsque le malade avait été irradié, la limitation des drogues à des doses très faibles ou même une interruption prolongée de la chimiothérapie n'eurent aucune conséquence apparente.

- La valeur fonctionnelle du transplant est-elle de qualité différente dans les cas de tolérance prolongée irradiés ou non irradiés? Si l'on écarte les transplantations de reins de cadavres, pour ne comparer que des cas avec donneurs apparentés, et si l'on se borne à l'analyse de malades en bon état dont la survie dépasse six mois après la greffe, il reste 12 observations pour cette confrontation, 6 avec irradiation et 6 sans irradiation. Les observations faites sur ces douze cas indiquent une certaine supériorité

de la radiothérapie par rapport aux drogues utilisées seules. Mais il est évident que nos séries sont encore insuffisamment nombreuses pour permettre une conclusion catégorique.

Phénomènes observés dans les cas de tolérance prolongée

Les observations cliniques, anatomiques et biologiques, accumulées aujourd'hui, permettent de tenter une analyse de la tolérance obtenue sous l'influence des moyens précédemment exposés.

Un premier point paraît certain : c'est qu'il ne s'agit jamais d'une tolérance totale, analogue à celle qu'on peut obtenir dans les greffes entre jumeaux vrais. La preuve la plus évidente en est histologique : dans tous les cas sauf un, même lorsque la situation clinique est apparemment parfaite, la biopsie du rein transplanté nous a montré une infiltration cellulaire interstitielle modérée, certes plus faible que l'infiltration du rejet classique, mais probablement de la même nature que celle-ci, à en juger par les descriptions ultra-structurales des rejets de greffes de peau et de rein. Cette infiltration, habituellement associée à un peu d'œdème, se trouve à des degrés divers dans 11 des 12 biopsies réalisées durant les trois premiers mois. Puis, dans les cas non compliqués, elle tend à diminuer ou à disparaître : ainsi en était-il sur les 14 biopsies effectuées après le 6^e mois. Seule reste, à ce moment, quelque fibrose interstitielle. Tout se passe donc comme si le conditionnement du receveur n'empêchait pas une certaine réaction atténuée, n'aboutissant pas normalement à la destruction du transplant et ne laissant après elle que des cicatrices fibreuses peu évolutives.

Sur ce fond évolutif de base, un certain nombre d'incidents et de complications vont pouvoir survenir. Le premier, et non le moins étrange, est la ou les crises du transplant : seuls 7 de nos malades n'ont jamais eu de crises ; 22 d'entre eux en ont présenté une ou deux ou trois. Des faits analogues ont été rapportés par de nombreux auteurs chez l'homme et chez le chien. Que représente un tel phénomène ? Dans les crises précoces, du premier mois, il est remarquable que les biopsies n'aient pas révélé l'accroissement net des

signes histologiques de rejet, ébauchés dans toutes les biopsies précoces même en dehors de toute crise. D'autre part, l'insuffisance rénale de la crise précoce, remarquable par la chute extrême de la natriurie contrastant avec la concentration relativement forte de l'urée urinaire, suggère un phénomène ischémique aigu et réversible, dont la nature exacte n'est pas encore définie.

Une étude est actuellement en cours pour tenter de mesurer les variations du flux sanguin irriguant le rein transplanté au moment des crises. Dans les crises tardives, il n'est pas sûr que le phénomène soit identique, car l'évolution plus lente, le caractère non discriminatoire de l'insuffisance excrétrice du rein greffé, la réponse moins franche au traitement, sont habituels : dans ces cas, la biopsie nous a montré beaucoup plus souvent de l'œdème et une infiltration cellulaire interstitielle, signes plus conformes à l'idée qu'on se fait habituellement de la réaction immunologique traditionnelle de rejet. Toutefois, ici encore, une régression plus ou moins complète des accidents est le plus souvent obtenue.

Si les crises suggèrent que la tolérance obtenue répond à un équilibre instable, les complications qui suivent paraissent de signification différente : elles semblent indiquer que des antigènes plus puissants qu'à l'habitude, capables de solliciter plus énergiquement la formation d'anticorps, débordent les possibilités immuno-suppressives des méthodes actuelles de conditionnement. Ces complications comportent trois grandes variétés de lésions : la *fibrose interstitielle progressive*, les *lésions artérielles*, les *lésions glomérulaires*. Chacune de ces trois variétés d'altérations du rein transplanté peut être isolée, ou du moins très fortement prédominante. Plus rarement, ces altérations s'associent l'une à l'autre. L'hypothèse pourrait être avancée que ces complications sont la conséquence d'un ou de plusieurs antigènes forts présents dans le greffon et absents chez le receveur. On pourrait même supposer que chacun des grands types lésionnels répond à un type d'antigène distinct, si bien que cette analyse anatomique pourrait constituer une approche possible de l'analyse antigénique, cruciale pour une sélection plus efficace des donneurs. Reste enfin l'interprétation des curieux

symptômes extra-rénaux observés : splénomégalie, altérations hépatiques, pneumopathies, hypergammaglobulinémie, fièvre inexpliquée. La difficulté est d'affirmer qu'il ne s'agit pas là de phénomènes surajoutés, liés par exemple à une infestation virale favorisée par la médication immuno-suppressive. Cette dernière question est posée spécialement pour les pneumopathies ; la constatation de *Pneumocystis carinii* dans un de nos cas et dans certains cas aux États-Unis amène à penser que ce parasite pourrait être à lui seul responsable de la complication pulmonaire, mais il est difficile de l'affirmer, comme le soulignent des auteurs après avoir rassemblé les données de la littérature sur ce parasite.

La fièvre inexpliquée, apparaissant spécifiquement lors de la diminution ou de l'arrêt d'une cure de corticothérapie, est de grande fréquence, puisque nous-mêmes en avons observé 27 exemples. Il est rare d'assister à un épisode fébrile aussi franc et aussi isolé. Il est difficile de ne pas penser que l'homo-transplantation crée donc des conditions hautement favorables au déclenchement de telles fièvres. Plus troublantes encore sont les modifications hépato-spléniques (7 cas) et l'hypergammaglobulinémie (7 cas) que nous avons observées. Certes, l'observation de quelques cas d'hépatites virales ou autres pourrait donner à penser que les manifestations extra-rénales de ce groupe sont, elles aussi, liées à un agent exogène surajouté. Mais l'aspect histologique spécial de la rate et du foie est peu favorable à cette manière de voir. Aussi avons-nous émis l'hypothèse que certains au moins des éléments de ce syndrome extra-rénal secondaire pouvaient être en relation avec les phénomènes immunologiques qu'entraîne la coexistence de l'homo-transplantation et de son hôte. La fréquence avec laquelle nous avons vu apparaître, grâce à la mesure de la consommation d'antiglobuline, la présence de globulines fixées sur les leucocytes circulant du malade pourrait témoigner de la réalité d'un tel processus immunitaire secondaire.

Un équilibre imparfait

Il est certain, en tout cas, que l'homo-transplantation rénale humaine a créé

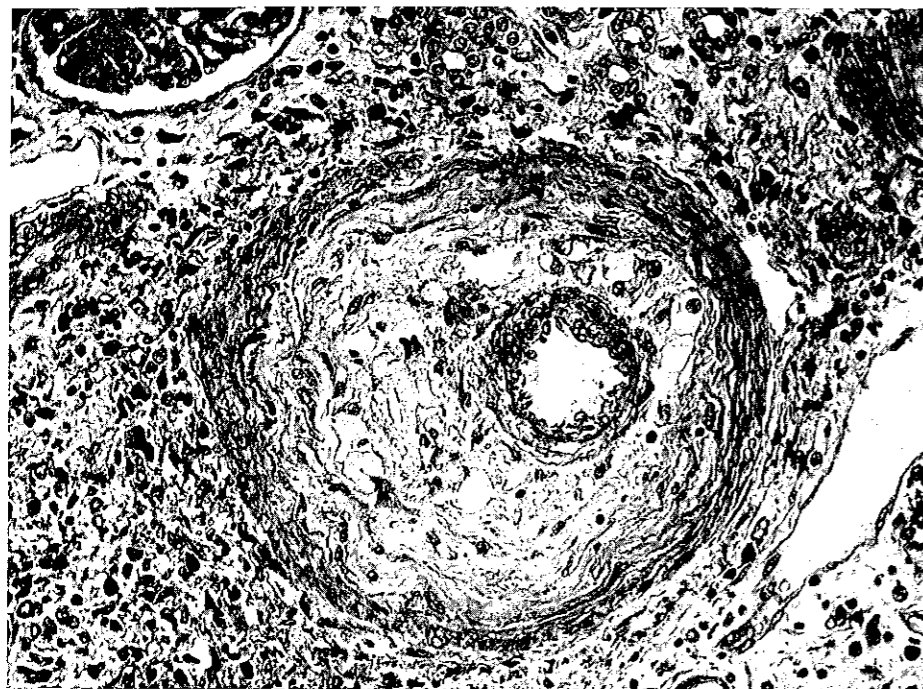
aujourd'hui une situation immunologique nouvelle, bien différente des réactions aiguës traditionnelles qui caractérisent le rejet des homogreffes. Après avoir tenu en respect la réponse lymphoïde des premières semaines, le conditionnement immuno-dépresseur aboutit à la constitution d'un équilibre instable, mais capable de se prolonger pendant des mois et des années, entre le greffon et son hôte. L'histoire naturelle de cet équilibre imparfait, de ses crises, de ses complications et des réactions immunologiques d'un nouveau genre qu'il est susceptible d'engendrer, demeure encore en grande partie à décrire et à comprendre.

1. Une sélection immunologique des donneurs, basée sur la confrontation de divers tests utilisés simultanément, a été associée à l'usage chez le receveur de méthodes d'immuno-dépression, radiothérapique et chimiothérapique, pour tenter d'obtenir la tolérance d'homo-transplants rénaux.
2. Sur 43 malades ayant reçu des homo-transplants rénaux, nous avons observé 29 cas de tolérance du greffon. Parmi ces derniers, il y a actuellement 24 survivants, avec des délais supérieurs à 6 mois dans 15 cas, à 1 an dans 8 cas, à 2 ans dans 3 cas.
3. Dans les cas non compliqués, la tolérance obtenue se traduit par une fonction satisfaisante du rein transplanté avec disparition de l'hypertension et des lésions du fond d'œil. Mais les biopsies révèlent presque constamment un certain degré d'infiltration cellulaire interstitielle, qui tend à diminuer ou à disparaître vers la fin de la première année. En outre, la microscopie électronique, appliquée à 13 des 33 biopsies de rein transplanté, a montré dans tous les cas des altérations discrètes des glomérules, qui, elles, persistent de façon durable.
4. Des complications secondaires diverses sont possibles. Des accidents thérapeutiques (infections virales, ictères, etc.) et des vices de fonctionnement de la voie excrétrice ne sont pas exceptionnels. Mais les complications les plus importantes sont celles qui intéressent le rein transplanté :

Splénomégalie :
augmentation du volume de la rate.

Endartérite :
inflammation de la tunique interne
d'une artère.

Biopsie :
prélèvement d'un fragment de tissu
vivant pour l'examen.



Dernière lésion possible :
l'artérite
(grossi 280 fois)

- a. des crises du transplant ont été notées chez 22 malades, à une ou plusieurs reprises. Elles se traduisent par une insuffisance fonctionnelle transitoire, réversible sous l'influence de la corticothérapie. Les crises précoces, de nature possiblement circulatoire, et les crises tardives, avec œdème et infiltration cellulaire du greffon, ne sont peut-être pas de nature identique ;
- b. des altérations glomérulaires du rein transplanté (5 cas), qui représentent l'exagération des modifications constantes, mais habituellement minimales, de l'ultrastructure foculaire, peuvent s'observer, même lorsque la maladie responsable de la destruction des deux reins propres du malade n'avait pas été une glomérulo-néphrite. Tous ces malades ont évolué ensuite vers la guérison clinique de la glomérulite, sauf un ;
- c. une sclérose interstitielle progressive du rein transplanté (2 cas) est capable d'entraîner lentement la défaillance fonctionnelle du rein greffé ;
- d. des lésions artérielles sévères ont été observées dans un cas et ont entraîné la destruction du rein en 8 mois.

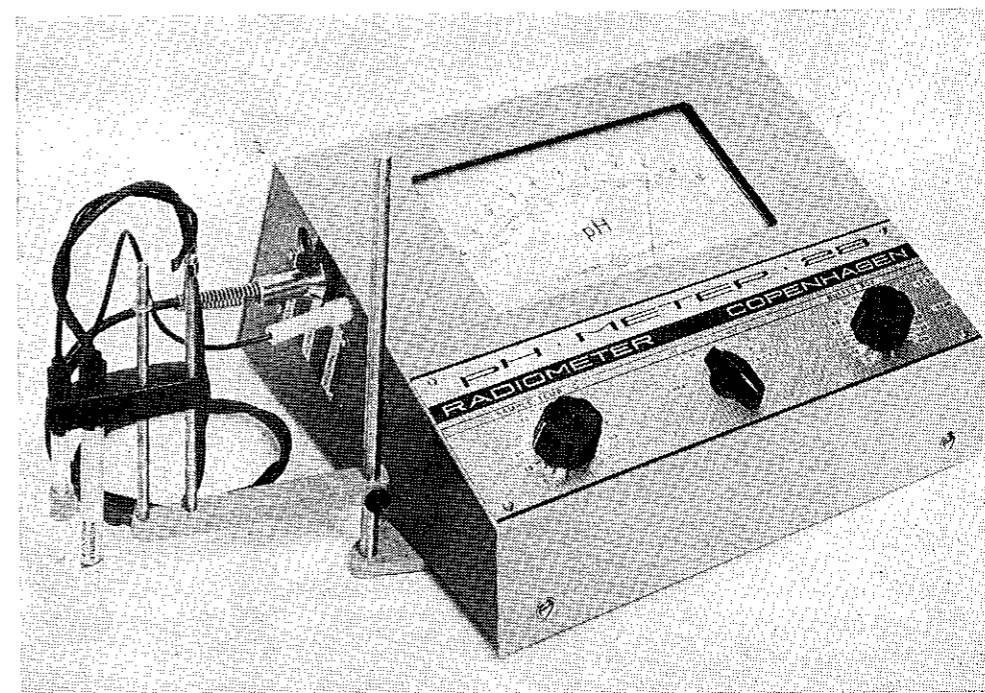
Enfin, des phénomènes extra-rénaux divers : splénomégalie, altérations hépatiques, pneumopathie, fièvre inexplicable, hypergammaglobulinémie, ont été notés dans quelques cas. Ils peuvent aller de pair avec un test positif de consommation de l'antiglobuline sur les leucocytes du malade.

5. La signification immunologique de ces différents événements n'est pas encore entièrement élucidée ; mais ce qui est clair, c'est que les conceptions traditionnelles du rejet d'homogreffe sont insuffisantes pour rendre compte de la multiplicité des phénomènes observés.
6. Cette multiplicité est peut-être en relation avec la diversité des antigènes en cause et pousse à de nouvelles recherches pour une meilleure analyse des antigénicités d'homotransplantation, condition indispensable au progrès des méthodes actuelles de sélection du donneur.
7. La comparaison entre le conditionnement du receveur par irradiation associée aux drogues et le conditionnement par chimiothérapie isolée, laisse apparaître une légère supériorité de l'irradiation, sans qu'il soit néanmoins possible, à l'heure actuelle, de présenter à ce sujet une conclusion irréfutable.

NOUVEAU

pour répondre aux besoins d'une clientèle nouvelle :

- Laboratoires de contrôle industriels,
- Laboratoires de contrôle médicaux (bactériologie, virologie...),
- Services de travaux pratiques des Facultés, Etablissements d'Enseignement Secondaire et Supérieur...



PH METRE
TYPE 28
RADIOMETER

GAMMES DE MESURE	Cadran gradué à 0,1 pH ou 10 mV
0 à 10 pH	Précision de lecture : 0,02 pH ou 2 mV
6 à 14 pH	Compensation de température : 0 à 100° C
- 800 à + 200 mV	Prise pour enregistrement
- 200 à + 800 mV	Stabilité du zéro
- 400 à + 1600 mV	Manipulation et entretien simplifiés
	CONVERTIBLE EN TITRATEUR AUTOMATIQUE par adjonction d'un boîtier plat se fixant sous l'appareil.

AGENT POUR LA FRANCE :

JARRE-JACQUIN * RECHERCHES ET LABORATOIRES

18, RUE PIERRE-CURIE - PARIS (5^e) - TÉL. ODÉON 78-43

On trouvera dans "Greffe et auto-immunité" le texte complet de la communication de M M. Hamburger, Crosnier et Dormont. Publié aux éditions Hermann, sous la direction de Pr. Bernard Halpern, cet ouvrage groupe les travaux de deux récents séminaires du Collège de France, (un volume in-8, 380 pages, 50 illustrations).