

128

## PROGRÈS ET PERSPECTIVES EN TRANSPLANTATION RÉNALE ET HÉPATIQUE

J.-B. OTTE (\*), T.-L. MARCHIORO et T.-E. STARZL (\*\*)

### LA TRANSPLANTATION RENALE

L'ère moderne de la transplantation des organes fut ouverte en 1902 par les études expérimentales d'Ullman (139) et de Carrel (10) et les tentatives d'hétérogreffe rénale chez l'homme de Jaboulay (46), Unger (139), Schonstadt (108) et Neuhof (95).

En 1936, le russe Voronoff (142) réalise chez l'homme, la première transplantation à l'aide d'un rein de cadavre. Il est suivi, de 1945 à 1953, par Landsteiner et Hufnagel (61), Lawler (62), Servelle (111-112), Dubost (22-23), Kuss (56), Michon et Hamburger (76-97). Aucun de ces efforts ne fut couronné par un succès prolongé. En 1953, pour la première fois, Hume (40-41) maintient un patient en vie pendant 5 mois et 20 jours. En 1954, G. Murray (91) de Toronto publie 4 cas semblables avec une survie d'au moins 15 mois chez des patients dont les reins ont gardé un certain degré de fonction.

### FONDEMENT BIOLOGIQUE DE LA TRANSPLANTATION

Les causes d'échec de ces premiers efforts furent sans doute multiples et restèrent longtemps fort obscures. Au fil des années, la technique chirurgicale s'est améliorée et de meilleurs greffons ont été utilisés grâce à la réduction de l'ischémie et au refroidissement. La nature immunologique du rejet de l'homogreffe a été suggérée dès 1943 par Medawar (27-73-74). Malgré ses efforts et ceux poursuivis par Moller (84-85) et Hellstrom (36) dans une autre direction, le mécanisme exact qui sous-entend ce phénomène n'est pas encore élucidé. De nombreux travaux ont démontré l'importance du système lymphatique et l'attention a été attirée sur le rôle du petit lymphocyte comme médiateur de la réaction de rejet, notamment par Algire (3-4), utilisant les chambres millipores de diffusion.

Il semble cependant que cette fonction de défense immunitaire ait été attribuée de façon trop exclusive au système lymphatique. La nature des anticorps responsables du rejet a depuis toujours été l'objet de controverses entre partisans des anticorps liés aux cellules de type lymphoïde et partisans des anticorps sériques.

Depuis le travail de Clarkson et Gorer (11) en 1956, la présence d'anticorps circulants a été démontrée par de nombreux auteurs chez l'animal et chez l'homme le plus souvent après greffe de peau, mais jamais encore après homo-transplantation rénale humaine. Récemment, Iwasaki, (44), du groupe de Denver, a démontré l'existence d'un anticorps hautement spécifique dans le sérum de presque tous les patients après homotransplantation rénale, en utilisant la méthode de consommation de l'antiglobuline mise au point par Dausset (15-18). Cet anticorps est une immunoglobuline Gamma G (« 7S ») et est absorbé sélectivement par le tissu rénal et hépatique et par les globules blancs de certains individus. Il apparaît quelques jours ou semaines après la transplantation, habituellement au décours d'une crise de rejet du transplant et a été mis en évidence dans le sérum de postopérés de dix patients pendant les 4 premiers mois postopératoires, et dans 13 sur 14 cas, chez des patients atteignant 4 mois à deux ans de survie.

Miller, enfin, (16-80-81) a démontré le rôle irremplaçable joué par le thymus dans la maturation immunitaire de l'organisme, tout au moins chez les rongeurs, mais jusqu'à présent, aucune observation n'a démontré de façon péremptoire l'influence favorable de la thymectomie sur la transplantation d'organes chez l'homme ou le chien (125).

### PROGRES CLINIQUES

Les premiers succès véritables des greffes d'organes ne furent cependant obtenus que par le recours à des moyens divers d'altérer ou de supprimer la réactivité immunologique de l'hôte. En 1950, deux patients soumis, l'un à Boston (75), l'autre à Paris (32-33), à l'irradiation totale à dose sub-léthale, reçurent un rein de leur frère jumeau hétérozygote et sont toujours en vie. La réussite couronna également des efforts similaires de Kuss (75-58-59-60) et de Schackman et Dempster (113) qui prélevèrent le greffon chez des donneurs vivants, autres que des jumeaux hétérozygotes. Malheureusement, les dangers de cette méthode furent aussi à l'origine de nombreux échecs.

Plusieurs drogues, généralement dénommées antimétabolites, s'avèrent aussi efficaces et d'un maniement moins délicat. En 1958, Schwartz et Dameshek (100) découvrent le rôle inhibiteur joué par la 6-mercaptopurine sur la synthèse d'anticorps contre des protéines étrangères: Calne (7) et Zukoski (148) établissent

(\*) Laboratoire de Chirurgie Expérimentale, Hôpital Saint-Pierre, 69, rue de Bruxelles, Louvain, Belgique.

(\*\*) Travail du Service de Chirurgie de l'Université du Colorado, Denver (U.S.A.).

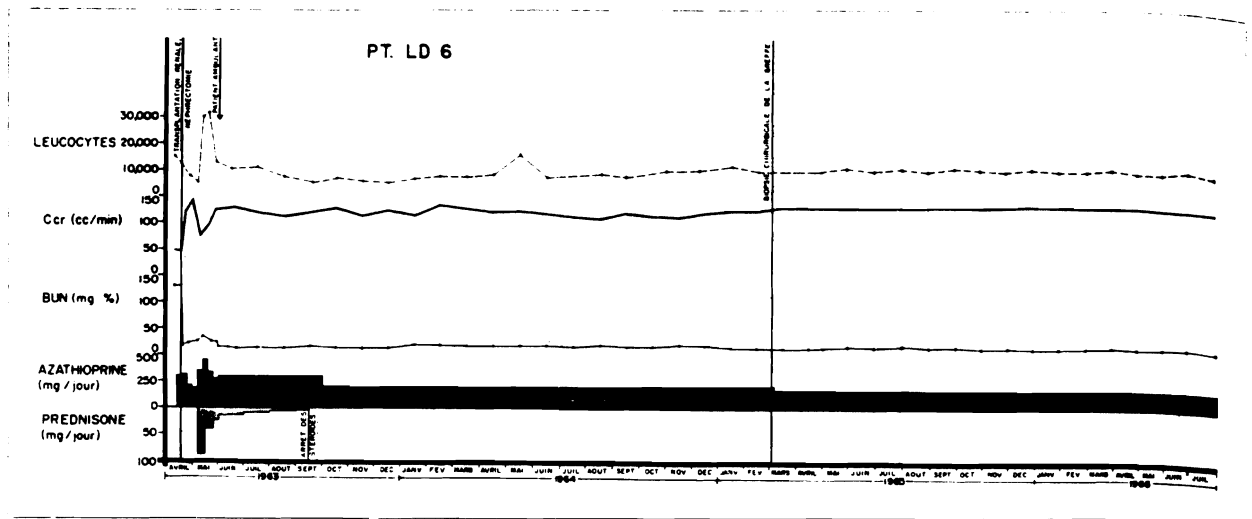


Fig. 1. — Ce patient reçut un rein de son frère le 17 avril 1963. Une crise de rejet aiguë survint le 19<sup>e</sup> jour malgré l'azathioprine et fut contrôlée par l'adjonction de prednisone et d'actinomycine C. La prednisone put être arrêtée ultérieurement et depuis septembre 1963 ce patient n'est traité que par l'azathioprine dont la dose put être réduite progressivement. La biopsie prélevée à la fin de la deuxième année était complètement normale et la fonction rénale est restée excellente plus de 3 ans après la transplantation (BUN : Blood urea nitrogen - Azotémie : 2,2 BUN).

en 1960 son efficacité pour prolonger la survie de l'homogreffe rénale chez le chien. Parmi plusieurs autres produits, dont l'actinomycine C (1-8), utilisés ultérieurement en clinique, l'azathioprine, mise au point en 1961 par Hitchings et Elion (26), s'est révélée être le plus puissant. Ces différentes drogues ne permettent cependant pas, dans la plupart des cas, de prévenir les crises de rejet du transplant.

#### REVERSIBILITE DU REJET ET ADAPTATION

Un grand pas en avant fut accompli par la démonstration qu'une crise de rejet installée était un phénomène réversible. Des observations isolées faites par plusieurs auteurs entre 1959 et 1962 le suggèrent, la plus importante étant celle faite par Hamburger (32) chez un patient qui reçut un rein de son frère jumeau hétérozygote. Le receveur traversa une crise de rejet au cours de la deuxième semaine postopératoire malgré l'irradiation totale préalable à la transplantation. La crise de rejet rétrocéda sans le recours à une autre thérapeutique et ce patient est encore en vie avec une fonction rénale essentiellement normale. Hamburger saisit entièrement la signification de ces événements mais l'interprétation en fut rendue difficile par le fait qu'un pareil enchaînement de phénomènes n'était pas inconnu après transplantation rénale entre jumeaux vrais (21). Cependant, la réversibilité spontanée du rejet fut ultérieurement confirmée chez des chiens non traités et porteurs d'une homogreffe rénale (47) et chez des chiens traités par l'azathioprine après transplantation orthotopique du foie (124).

Il est probable que le nombre de patients pouvant bénéficier d'une guérison du rejet sans l'adjonction d'autres agents immunosuppresseurs est petit, mais une modification adéquate de la thérapeutique permet presque toujours de contrôler la crise du transplant (68-118). Ceci est clairement illustré par l'histoire d'un de nos patients (fig. 1) traité par l'azathioprine avant et après la transplantation d'un rein donné par son frère cadet. La diurèse postopératoire fut immédiate et l'urée se normalisa complètement. Le 19<sup>e</sup> jour postopératoire, la fonction rénale se détériora avec ascension de l'urée, chute de la clearance de la créatinine, augmentation de la protéinurie et apparition d'une fièvre élevée. L'administration de fortes doses de stéroïdes arrêta rapidement ces diverses manifestations du rejet et la fonction rénale se normalisa complètement en deux semaines. Depuis l'observation initiale de Goodwin (29), la prednisone est restée l'agent le plus important dans le traitement d'urgence du rejet aigu.

Cette observation démontre en outre, un second phénomène, celui du changement qui survient dans la réaction de l'hôte à l'égard du transplant pour aboutir à un état de non-réactivité. La stabilité de la fonction rénale au 6<sup>e</sup> mois permit d'arrêter définitivement la prednisone et ce patient a aujourd'hui dépassé 40 mois de survie sans aucun ennui ultérieur, avec une fonction rénale toujours intacte et une image histologique tout à fait normale à la fin de la 2<sup>e</sup> année.

C'est sur cette double base de réversibilité, parfois spontanée, du rejet et de développement d'un état de non réactivité de l'hôte à l'égard du transplant que repose la possibilité d'obtenir des survies prolongées et il n'est pas déraisonnable de se demander si la continuation de la thérapeutique immunosuppressive est indispensable à l'entretien à longue échéance de la fonc-

tion du greffon. Chez quelques chiens porteurs d'une homogreffe rénale ou hépatique, toute thérapeutique a été arrêtée à 4 mois (119-124), à 6 ou 8 mois (98-99-149) ou à 14 mois (92), et cinq de nos chiens (110-124) ont atteint actuellement une survie totale de 2 à 3 ans.

Le mécanisme de cette adaptation entre l'hôte et sa greffe reste fort obscur. La facilitation immunologique (« Enhancement »), décrite par Kaliss (50-51), consiste en la prise et le développement de tumeurs chez des souris préalablement immunisées contre ces tumeurs et a été attribuée à la présence d'anticorps circulants, du groupe des globulines. Cette théorie n'était pas étayée dans le domaine de la transplantation rénale humaine jusqu'à la mise en évidence récente par Iwasaki (44) d'un anticorps spécifique dans le sérum de la grande majorité des patients transplantés.

#### EXPERIENCE ACCUMULEE

Le « Registry of Human Kidney Transplants », créé en septembre 1963 (39), est l'objet d'une mise à jour périodique. Plutôt que d'entrer dans le décompte des statistiques mondiales, il nous paraît préférable d'étudier les résultats détaillés publiés par trois centres importants.

Hamburger (34) a rapporté dans la Presse Médicale de Novembre 1965 les résultats obtenus depuis 1959 chez 52 malades dont deux ont reçu 2 greffons. Si nous considérons la destinée des patients (statistique arrêtée en Juin 1965), 16 échecs furent essayés dans les premières semaines après la transplantation ; 5 d'entre eux furent causés par un rejet précoce irréversible (4 de ces malades étaient traités par la seule irradiation, le 5<sup>e</sup> par l'imuran). Sur les 36 autres cas, 29 étaient en vie en juin 1965 et la plupart jouissaient d'une condition qualifiée de satisfaisante, après un délai supérieur à 6 ans dans un cas, entre 2 et 6 ans dans 4 cas, entre 1 et 2 ans dans 8 cas, entre 6 mois et un an dans 5 cas, inférieur à 6 mois dans 11 cas. La plupart avaient repris leur travail et échappaient à toute restriction diététique. Sur 25 patients ayant bénéficié ou bénéficiant d'une survie prolongée au-delà du 6<sup>e</sup> mois, 7 moururent entre le 6<sup>e</sup> et le 23<sup>e</sup> mois, dont 5 d'une détérioration progressive du greffon (deux autres furent perdus le second semestre de 1965). Si nous considérons l'origine du greffon, nous trouvons dans cette série :

a) 42 reins de donneurs apparentés : 14 sont morts avant le 4<sup>e</sup> mois, 6 après le 6<sup>e</sup> mois (du 6<sup>e</sup> au 23<sup>e</sup> mois) et 22 étaient en vie en juin 1965, dont 14 au-delà de 6 mois et 8 en-deça.

b) 2 reins de donneurs vivants non apparentés ; tous deux sont morts précocement.

c) 10 reins de cadavres : 7 étaient en vie en juin 1965, dont 4 au-delà de 6 mois, la plus longue survie étant de 20 mois.

Hume, arrêtant sa statistique en mars 1966, (42), publie une série de 84 patients transplantés au Medical College of Virginia depuis le 6 août 1962.

1) Origine du greffon : 52 patients reçurent un rein de donneur vivant apparenté, 4 un rein de donneur vivant non apparenté, 28 un rein de cadavre ; (18

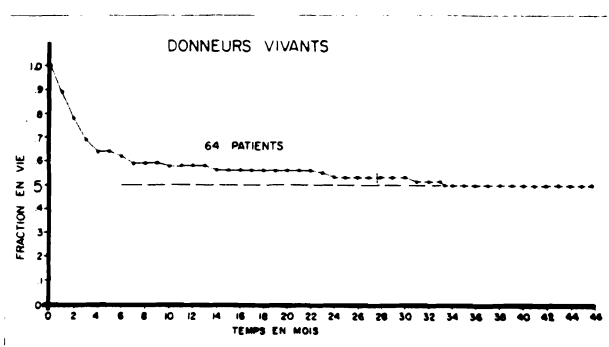


Fig. 2. — Courbe de survie de 64 patients consécutifs traités à l'Université du Colorado de novembre 1962 à mars 1964 : tous reçurent un rein d'un donneur vivant. La courbe est à jour jusqu'en août 1966. 50 % de ces patients sont encore en vie, en août 1966, avec un recul maximum de 45 mois et minimum de 29 mois.

d'entre eux reçurent, par paire, les deux reins du même cadavre).

2) Destinée des patients :

a) la survie globale dans cette série est de 65 % pour les reins de cadavre et de 72 % pour les reins de donneurs vivants. Si l'on ne considère que les patients en vie plus d'un an après la transplantation (de un an à trois ans et quatre mois), la survie est de 50 % pour les reins de cadavre et de 61 % pour les reins de donneurs vivants ;

b) 5 patients ont reçu une deuxième transplantation, après un rejet précoce du premier greffon. Un seul d'entre eux a rejeté le second greffon et en a reçu un troisième, bien toléré au 8<sup>e</sup> mois. Par ailleurs, la plus longue tolérance d'un greffon secondaire était de 28 mois en mars 1966. L'analyse statistique des transplantations couplées qu'il a rassemblées suggère à Hume l'existence d'un « donneur universel » ; de plus, la survie prolongée des transplantations secondaires s'expliquerait peut-être par un phénomène de facilitation immunologique (enhancement).

À l'Université du Colorado (University of Colorado Medical Center et Denver Veterans Administration Hospital), 64 patients reçurent un greffon rénal d'un donneur vivant entre Novembre 1962 et mars 1964 (119-125) ; 37 d'entre eux dépassèrent un an de survie, 34 dépassèrent deux ans, 32 sont encore en vie en juillet 1966 de 2 ans et 5 mois à 3 ans et 8 mois après la transplantation (fig. 2). Le degré de compatibilité entre donneur et receveur ne fut pas exploré dans ce premier groupe de patients (si ce n'est à titre rétrospectif) et les résultats obtenus diffèrent fortement suivant l'origine du rein. Sur 46 patients ayant reçu un rein d'un membre de leur famille (parents, frères ou sœurs, oncles ou tantes, cousins, à l'exclusion bien sûr des jumeaux monozygotes), 31 soit 67,4 % dépassèrent un an de survie, 30 dépassèrent deux ans et 29 sont encore en vie actuellement dont 10 au-delà de trois ans, sans aucune diminution de la valeur fonctionnelle du greffon pendant la dernière année (fig. 3). Par

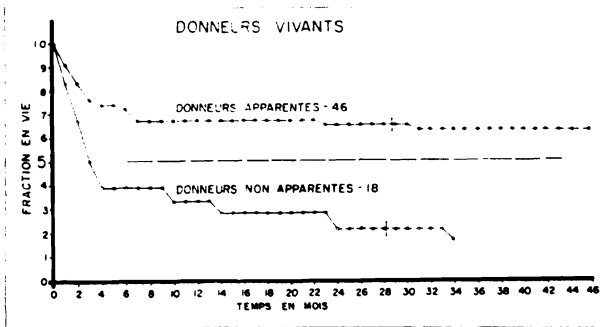


FIG. 3. — Répartition des résultats représentés à la figure 2 en fonction de l'origine du rein. 63 % des patients qui reçurent un rein apparenté sont encore en vie en août 1966 contre 16 % des patients qui reçurent un rein non apparenté.

contre, si 18 patients reçurent pendant la même période un rein d'un donneur vivant non apparenté, 6 soit 33,3 % seulement dépassèrent un an de survie, 4 dépassèrent 2 ans et 3 sont encore en vie actuellement, de 29 à 35 mois après la transplantation (fig. 3), avec une fonction rénale médiocre dans un cas, satisfaisante dans les deux autres, et des lésions histologiques sévères dans chaque cas à la fin de la seconde année.

L'étude de cette première série de 64 patients laisse sans réponse deux importantes questions. La première concerne le rôle joué par l'histocompatibilité dans la survie de qualité obtenue chez la majorité de ces patients. Pour éclaircir ce problème, Terasaki a étudié rétrospectivement, par l'analyse des antigènes lymphocytaires (133), la compatibilité antigénique du donneur et du receveur chez 36 des patients de Denver ayant survécu au moins un an après la greffe. Le degré de compatibilité antigénique fut ensuite mis en corrélation avec l'évolution clinique (125) et les lésions histologiques des transplants étudiées par Porter à la fin de la deuxième année (100). Il fut découvert, qu'en général, les patients jouissant d'une longue survie exempte de problèmes avaient aussi bénéficié accidentellement de la meilleure compatibilité avec leurs donneurs. De plus, l'étude anatomo-pathologique de Porter révéla une corrélation encore plus étroite. Ces faits permettent à Terasaki de soutenir que cette méthode d'analyse des antigènes lymphocytaires décelé soit des antigènes d'histocompatibilité soit d'autres facteurs fortement influencés par l'histocompatibilité (133).

La seconde question concerne le rôle possible de la thymectomie dans le développement de la tolérance de l'hôte à l'égard de la greffe. Quatre patients de cette série, en vie de 40 à 45 mois après la transplantation, subirent une thymectomie avant la greffe. L'un de ces patients n'a jamais eu de rejet, les 3 autres ne durent recevoir des stéroïdes que pendant les premiers mois

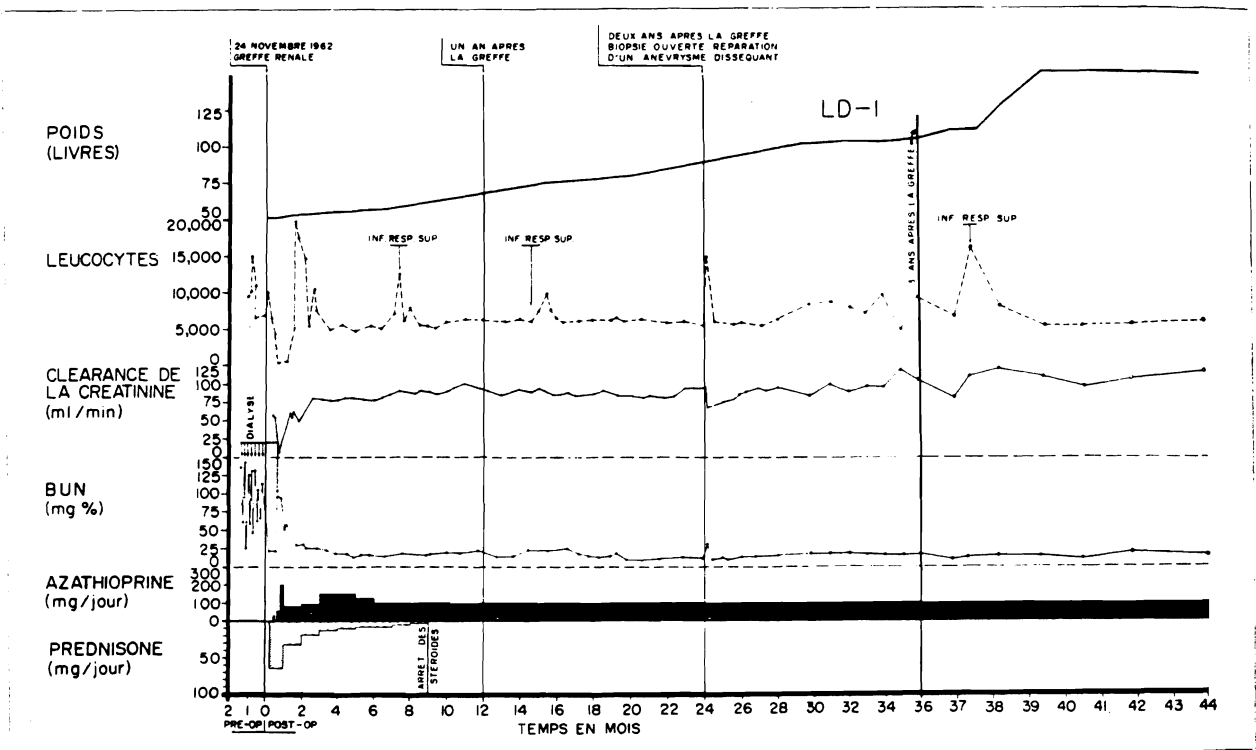


FIG. 1. — Le 24 novembre 1962, ce patient âgé de 12 ans reçut un rein de sa mère, avec conditionnement par irradiation totale. La splénectomie et la thymectomie furent pratiquées avant la transplantation. Un rejet sévère survint malgré une profonde leucopénie et fut contrôlé par les stéroïdes, l'azathioprine et l'actinomyce C. Les stéroïdes furent arrêtés au 9<sup>e</sup> mois. La biopsie du greffon prélevée à la fin de la 2<sup>e</sup> année révéla de nombreuses anomalies, mais la fonction rénale est restée essentiellement normale au cours des 20 mois ultérieurs.

postopératoires et l'évolution lointaine de ces patients a été extraordinairement simple (fig. 4). Les 33 autres patients qui vécurent au moins un an ne subirent pas de thymectomie. L'un d'entre eux n'a jamais pris de stéroïdes, 2 en ont reçu pendant une brève période et 4 autres atteignirent rapidement une dose d'entretien de 2,5 à 7,5 mg par jour. La signification de cette différence de comportement des patients d'après qu'ils furent thymectomisés ou non a été complètement analysée antérieurement (125) à la lumière de l'étude rétrospective des antigènes lymphocytaires mentionnée plus haut. Nous avons constaté que, parmi les patients jouissant d'une longue survie, ceux qui avaient subi une thymectomie avaient également bénéficié d'une histocompatibilité extraordinairement bonne avec leurs donneurs. Il est donc clair que la bénignité de leur évolution lointaine pourrait s'expliquer entièrement sur cette base.

Ces deux questions ont été approfondies dans une seconde série de 41 malades transplantés à Denver depuis octobre 1964 et qui reçurent également un rein d'un donneur vivant. 26 de ces patients ont actuellement été suivis pendant 14 à 22 mois. Dans chaque cas, le choix fut porté sur le donneur présentant le plus grand degré de compatibilité antigénique avec le receveur, sur la base de l'étude de la compatibilité lymphocytaire faite par Terasaki (134). Treize patients reçurent un rein apparenté, 13 autres un rein non apparenté. Le choix au sein de la famille fut fort souvent limité par le nombre restreint de donneurs adéquats et aucune amélioration significative de la compatibilité ne put être réalisée par rapport à la première série de patients où l'index d'incompatibilité était fixé par le hasard. Par contre, la présence d'un large groupe de donneurs volontaires permit d'améliorer grandement l'histocompatibilité dans les cas non apparentés. La courbe de survie des 26 cas suivis pendant 14 à 22 mois est donnée par la figure 5. La longueur de la survie est exactement la même, que les reins soient apparentés ou non et jusqu'à présent la qualité de cette survie est identique dans les deux groupes.

Ces faits suggèrent que l'étude prospective de la compatibilité antigénique est capable d'améliorer les résultats dans le futur. Ils soulignent également la déficience du traitement immunosuppresseur actuel, d'autant plus que presque tous les décès furent occasionnés par la toxicité des drogues plutôt que par la défaillance de l'homogreffe. Dans cette récente série, les patients sont répartis au hasard en deux groupes suivant que la thymectomie a été pratiquée ou non avant la transplantation.

A l'université du Colorado, l'expérience est beaucoup plus limitée en ce qui concerne les reins de cadavres. Trois patients reçurent un tel rein en 1963 et moururent avant la fin du second mois. Six autres transplantations de rein de cadavre furent pratiquées en 1965 et 1966. Un seul de ces patients est mort au 3<sup>e</sup> mois, les cinq autres sont en vie après 9, 9, 7, 6 et 5 mois.

#### FUNCTION A LONGUE ECHEANCE DU TRANSPLANT RENAL ET REJET TARDIF

Kuss publia en 1962 (59) la première étude détaillée d'un rejet tardif. Dans le groupe initial de 64 patients traités à l'Université du Colorado, 9 patients ont vu leur fonction rénale se détériorer tant soit peu de 4

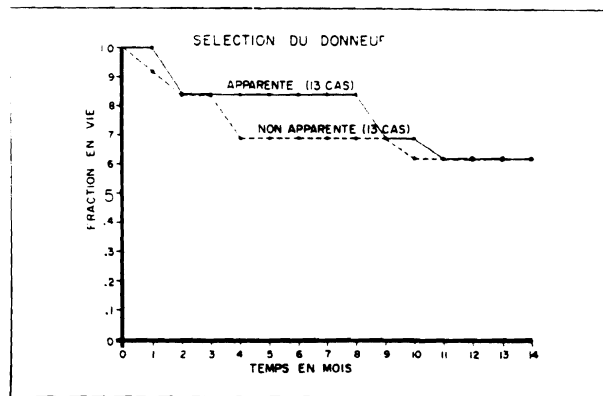


FIG. 5. — Résultats d'une série plus récente de transplantations rénales où le donneur fut choisi sur la base du matching lymphocytaire de Terasaki. La survie après 14 mois est exactement la même pour les 2 groupes de patients, que le rein fut apparenté ou non. Tous ces patients ont actuellement atteint une survie de 14 à 22 mois. La différence avec les résultats reproduits à la figure 3 est évidente.

à 11 mois après la transplantation (125). En outre, quelques autres cas ont été observés plus récemment (130). Cette crise tardive du transplant prend généralement une allure insidieuse; le signe le plus sensible et souvent le plus précoce est la chute graduelle de la clearance de la créatinine. Le diagnostic doit éliminer principalement la pyélonéphrite et l'obstruction urétérale. Il nous semble que cette complication a été souvent associée ou même favorisée par la réduction ou la suspension des stéroïdes d'entretien (fig. 6). Si elle est diagnostiquée et traitée précocement, cette crise de rejet tardif peut rétrocéder plus ou moins complètement sous l'influence d'un traitement qui doit être énergétique et repose essentiellement sur l'augmentation de la dose de stéroïdes. On est souvent obligé de recourir également à l'actinomycine C et à l'irradiation locale.

#### COMPLICATIONS EXTRA-RENALES ET CAUSES DE MORTALITE

La grande majorité des morts précoces, pendant les trois premiers mois, sont la conséquence immédiate de l'infection; l'apparition d'une crise de rejet aigu après une période de bon fonctionnement oblige à renforcer la thérapeutique immunosuppressive. L'abolition grave ou totale des défenses de l'organisme et particulièrement la leucopénie, entraîne parfois l'issue fatale malgré l'amélioration de la fonction urinaire (fig. 7). Les morts tardives sont, la plupart du temps, le résultat de l'insuffisance ou des complications de la thérapeutique.

Ces complications de la thérapeutique sont diverses. Les stéroïdes sont, sans conteste, responsables d'hémorragies gastro-intestinales, de certains cas de diabète, de myopathie et de pancréatite (119 et 136), de ralentissement de la croissance chez les enfants et d'ostéoporose avec, parfois, tassement de la colonne vertébrale ou nécrose aseptique de la tête fémorale. L'atteinte hépatique est fréquente, mais son origine mal éclaircie.

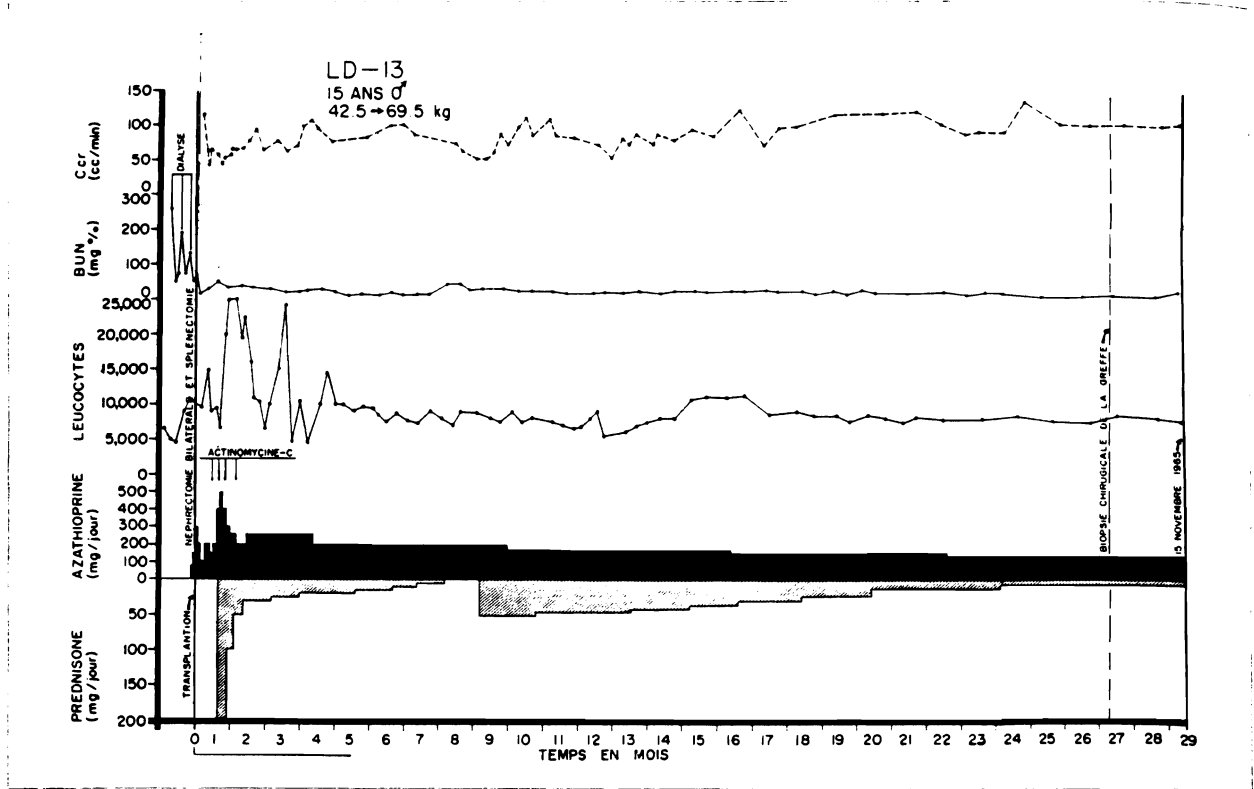


Fig. 6. — Ce patient reçut un rein de sa mère le 3 juillet 1963. L'arrêt des stéroïdes 7 mois et demi après la greffe causa apparemment un rejet tardif avec lente détérioration fonctionnelle. La reprise des stéroïdes renversa cette situation et l'évolution ultérieure a été parfaitement stable, quoique de nombreuses anomalies fussent présentes dans la biopsie prélevée à la fin de la 2<sup>e</sup> année.

Certains cas aigus surviennent dans les délais de l'hépatite transfusionnelle ou évoluent comme une hépatite virale (35-122). Si la 6-mercaptopurine peut causer des ictères chez l'homme (24-82) et si l'imuran est chez le chien hautement hépatotoxique (124), la sensibilité du foie humain à cette drogue n'a pas encore été clairement démontrée (37). L'animal soumis aux stéroïdes de façon prolongée peut développer une dégénérescence grasseuse du foie (37-102) et, chez l'homme, le foie gras est suspecté par certains de pouvoir être à l'origine d'embolies grasseuses (49-131-135).

Les lésions pulmonaires méritent une mention spéciale. Plusieurs de nos patients ont présenté un tableau pulmonaire aigu décrit sous le nom de pneumonie de transplantation (103) et compatible avec une infection par le pneumocytis Carinii. Dans d'autres cas, l'étiologie était mixte bactérienne et mycotique. Six de nos patients ont guéri d'une lésion pulmonaire avérée.

Les vices de fonctionnement de la voie excrétrice, enfin, peuvent apparaître fort tardivement. Dans 5 cas, une sténose est apparue dans les suites lointaines au niveau de l'urétéro-cystonéostomie et a été traitée par la confection d'une urétéro-urétérostomie.

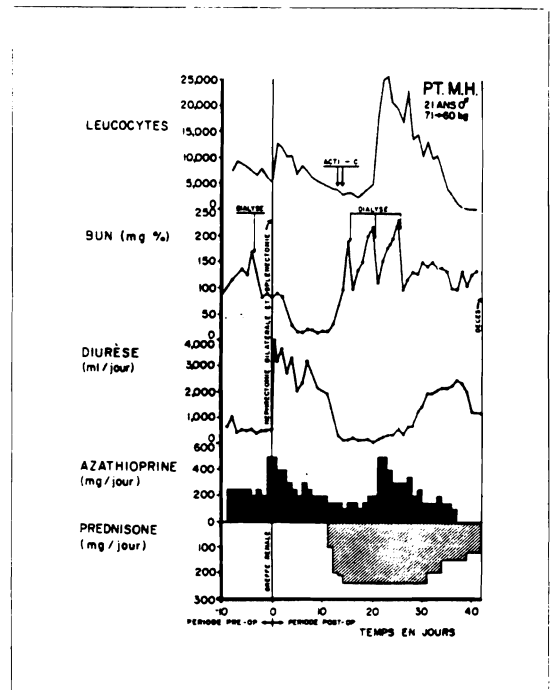


Fig. 7. — Exemple typique de complication fatale de la thérapeutique. Donneur et receveur étaient frères. Une violente crise de rejet succéda à une période initiale de bon fonctionnement, entraînant une anurie de deux semaines. Ce rejet put être contrôlé et la diurèse avait repris quand le patient succomba aux complications toxiques de la thérapeutique avec leucopénie et septicémie.

## L'AVENIR DE LA TRANSPLANTATION RENALE

### Progrès dans la sélection immunologique du donneur.

Le rejet de l'homogreffe est conditionné en tout premier lieu par le degré de compatibilité antigénique entre le donneur et le receveur. Cette relation est démontrée par la différence de comportement des homogreffes, suivant que le donneur est apparenté ou non. L'avenir de la transplantation du foie et de l'emploi de reins de cadavres nous paraissent donc être liés, au moins partiellement, au perfectionnement de la sélection immunologique du donneur.

Parmi les nombreuses méthodes utilisées, les plus prometteuses sont sans doute les méthodes sérologiques, soit le groupage leucocytaire par une technique d'agglutination (17-105-106), soit la compatibilité lymphocytaire par une micro-technique de lymphocytotoxicité (132). Il est apparu à la « Seventh International Transplantation Conference » 1966, que la plupart des antisérums employés en Europe par Dausset, Van Rood et Cepellini et aux U.S.A. par Terasaki, Amos, Payne, Walford et d'autres permettaient de détecter plusieurs antigènes identiques et l'accord semble se faire sur l'existence de 7 antigènes d'histocompatibilité bien distincts actuellement. Le groupage leucocytaire préalable des donneurs et receveurs volontaires de greffes de peau a permis à Van Rood (104) et à Colombani et Dausset (13-14) d'établir une nette corrélation entre la compatibilité antigénique de chaque paire et le temps de rejet du greffon cutané. De plus, Dausset (19) a montré que les antigènes leucocytaires sont des antigènes d'histocompatibilité à l'aide de greffes de peau provenant de donneurs compatibles ou non, faites chez des volontaires pré-immunisés par des leucocytes d'un seul individu. Nous avons décrit plus haut l'application par Terasaki de ces techniques de sélection immunologique aux transplantations faites à Denver. D'autres centres poursuivent le même effort (2-34).

### Progrès dans la thérapeutique.

Nous avons déjà développé l'efficacité limitée et les dangers de la thérapeutique immunosuppressive aujourd'hui disponible. L'espoir de voir, dans un proche avenir, une amélioration survenir en ce domaine repose sur le développement du sérum antilymphocytaire.

Woodruff (145), Waksman (143), Sacks (107) et Gray (30) découvrirent le pouvoir des antisérums de détruire les lymphocytes et de modifier divers états d'hypersensibilité de type retardé. Woodruff (145) en 1960, fit le premier allusion à leur capacité de prolonger la survie des homogreffes cutanées et rapporta ultérieurement (146-147) le renforcement de cet effet par drainage du canal thoracique. En 1965, Jeejeebhoy (48) et Monaco (86) publièrent simultanément des résultats encore plus remarquables obtenus chez le rat ou la souris, toujours à propos de greffe de peau, et montrèrent que la thymectomie à l'âge adulte améliorait ces résultats. En fin, tout récemment, Levey et Medawar (64) ainsi que Monaco (87) ont montré que le sérum anti-lymphocytaire permettait de prévenir, au moins partiellement, la réaction d'élimination accélérée. Toutes ces études furent réalisées sur des races génétiquement pures de rat, de souris ou de cobayes.

Mitchell (83) a rapporté récemment les résultats obtenus chez le chien avec un sérum hétérologue préparé chez le mouton et administré par voie intraveineuse à partir du jour de la transplantation rénale, pendant 7 à 21 jours. La survie moyenne fut de 16,7 jours dans un groupe de 7 chiens traités par l'antisérum ; un 8<sup>e</sup> chien, traité pendant une semaine après la greffe, vécut 300 jours.

Depuis un an et demi, notre laboratoire étudie sur le chien un sérum anti-lymphocytaire préparé chez le cheval (43-129). Initialement, l'antisérum produit par immunisation contre des lymphocytes ganglionnaires possédait un titre de leuco-agglutinines de 1 : 16 à 1 : 128. Sur 36 chiens recevant cet anti-sérum par voie intra-péritonéale, 11 moururent pendant les 15 premiers jours de réaction anaphylactique ou d'anémie aiguë ; les 25 autres subirent une transplantation rénale après néphrectomie bilatérale et leur survie s'étala de 4 à 144 jours (moyenne de 32,3 jours ; 10 vécurent plus d'un mois). La moitié de ces chiens avaient subi une thymectomie antérieure, sans influence sur les résultats.

L'anti-sérum fut ensuite débarrassé de ses hétéro-agglutinines par absorption à l'aide de globules rouges de chien et perdit sa toxicité tout en gardant son pouvoir lymphopénique. Six chiens pré-traités pendant 16 à 18 jours reçurent un transplant rénal et vécurent de 13 à 49 jours (moyenne : 27,2 jours). Par contre, 6 autres chiens ne furent traités qu'après la transplantation, avec une survie moyenne de 12,8 jours.

Ultérieurement, l'immunisation des chevaux fut intensifiée en utilisant la rate comme source de lymphocytes et le titre de leuco-agglutinines s'éleva jusqu'à 1 : 16.000. La purification de cet anti-sérum aboutit à l'isolement d'une fraction riche en immuno-globulines Gamma G (43-45) gardant un titre de leuco-agglutination élevé et représentant très probablement le principe actif. Les fractions recueillies aux différentes étapes de la purification produisent toutes une lymphopénie à dose suffisante mais sans effet secondaire. La fraction obtenue par précipitation sur du sulfate d'ammonium (0,35 molaire) fut administrée à 12 chiens, à petites doses, sans lymphopénie. Six chiens, traités dès la veille de l'opération, survécurent de 4 à 13 jours après la transplantation d'un rein. Six autres furent pré-traités pendant 12 jours ; 4 moururent entre le 9<sup>e</sup> et le 13<sup>e</sup> jour, un 5<sup>e</sup> au 51<sup>e</sup> jour et le 6<sup>e</sup> est encore en vie après 55 jours. Le pré-traitement paraît donc être fort important ; par contre, la production d'une lymphopénie périphérique ne semble pas indispensable.

La même méthode a permis la préparation chez le cheval d'un sérum anti-lymphocytaire humain, en cours d'évaluation chez 5 patients ayant reçu un rein apparemment après 5 jours de pré-traitement. Nous n'avons pas observé de toxicité chez ces malades qui, par ailleurs, semblent bénéficier de cette nouvelle thérapeutique. De toute évidence, il est encore trop tôt pour tirer des conclusions définitives.

### Progrès dans la préservation des organes.

L'avenir de la transplantation des organes uniques et des reins de cadavres est strictement conditionné par la mise au point de méthodes efficaces de préservation extra-corporelle des organes de cadavres. Le but lointain de cette recherche est la banque d'organes véritable.

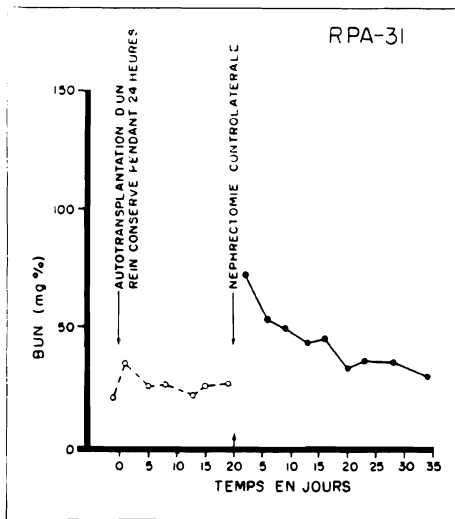


FIG. 8. — Evolution de l'azotémie exprimée par la BUN (cf. fig. 1) chez un chien vivant sur un rein conservé à 1 degré C par le mannitol pendant 24 heures. La néphrectomie controlatérale fut pratiquée à la 3<sup>e</sup> semaine. Le rein conservé ne tarda pas à reprendre une fonction satisfaisante.



FIG. 9. — Crographie intra-veineuse pratiquée chez le même chien (cf. fig. 8), 55 jours après l'autogreffe d'un rein conservé pendant 24 heures et 35 jours après la néphrectomie controlatérale. Le rein est parfaitement visualisé 5 minutes après l'injection du produit opaque.

permettant d'évaluer la viabilité de l'organe et sa compatibilité antigénique avec le receveur éventuel.

La plupart des méthodes actuellement utilisées en clinique humaine tirent parti de la protection assurée par le froid contre l'ischémie cellulaire, que le refroidissement soit réalisée par perfusion isolée de l'organe (12-93-121) ou par sa mise en contact avec une solution réfrigérée (9), ou encore que la température du cadavre entier soit abaissée à l'aide d'une circulation extracorporelle (67). La réanimation par massage cardiaque et respiration artificielle n'est souvent qu'une première arme, tandis que l'efficacité de l'hyperbarisme (38-65-94) n'est pas encore démontrée.

En expérimentation animale, les méthodes de préservation visent soit à couvrir les besoins métaboliques de l'organe, soit à les réduire. Mais nous ignorons encore presque tout des perturbations induites par l'hypothermie à l'échelle cellulaire, de l'origine des dégâts causés par la congélation ou la décongélation, de la nature de la protection fournie par diverses substances (sucres, glycerol, DMSO) et du mécanisme d'action de l'oxygène en hyperpression (101).

Dans une étude préliminaire, nous avons étudié la protection fournie par le mannitol en association avec l'hypothermie. Une auto-transplantation d'un rein conservé pendant 24 heures fut pratiquée chez 12 chiens. Après prélèvement, l'organe fut perfusé par gravité à l'aide de mannitol à 2,5 % ou à 5 % en solution physiologique, à 37 degrés d'abord puis à 4 degrés. Après conservation pendant 24 heures à 1 degré, ce rein fut perfusé à nouveau par la même solution à 25 degrés et transplanté dans la fosse iliaque de son donneur. La néphrectomie contro-latérale fut pratiquée dans chaque cas à la 3<sup>e</sup> semaine. Sept chiens sont morts de complications diverses (pneumonie, gastrite hémorragi-

que, thrombose de l'artère rénale) avant ou après l'enlèvement du second rein. Le rein n'était pas viable chez un 8<sup>e</sup> animal. Les 4 autres sont en vie après 71, 48, 39 et 31 jours, avec une fonction rénale altérée dans un cas et voisine de la normale dans les trois autres (fig. 8 et 9). Un autre chien, pour lequel le saccharose fut substitué au mannitol, est en vie 64 jours après la néphrectomie contro-latérale, avec une fonction urinaire subnormale.

Quoiqu'elle soit limitée, l'efficacité de méthodes aussi simples fait naître l'espoir de pouvoir prolonger la survie des organes de cadavres au-delà de quelques heures ou de quelques jours.

## LA TRANSPLANTATION HEPATIQUE

Les résultats encourageants obtenus dans le domaine rénal conduisent le chercheur et le clinicien à envisager la transplantation pour diverses maladies affectant d'autres systèmes à organe unique. Les progrès de la transplantation hépatique chez le chien permettent de prévoir que le foie sera le second organe à bénéficier en clinique humaine de cette thérapeutique de remplacement.

### La transplantation orthotopique.

La transplantation orthotopique comporte l'ablation complète du foie et son remplacement par le greffon qui reçoit le même gîte anatomique (52-63-66-72-77-78-79-88-89-90-114-115-116-120-123-124-126-128). Chez le chien, cette intervention peut être réalisée avec une mortalité opératoire n'excédant pas 10 % ; la sévérité



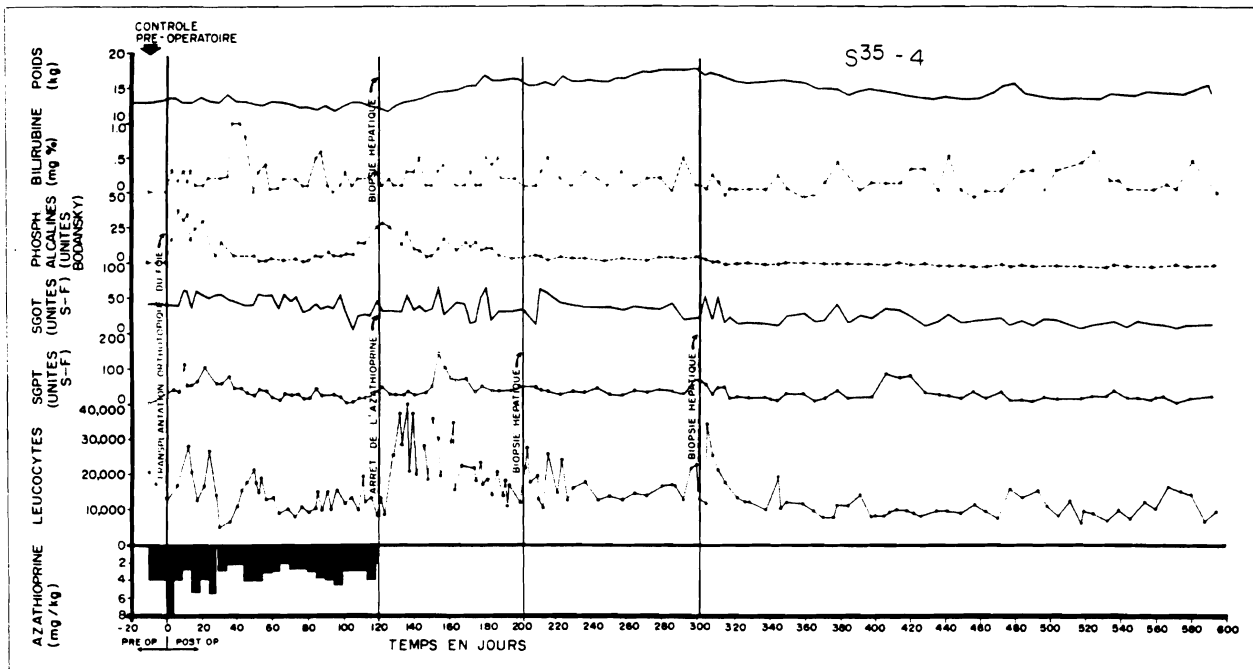


Fig. 10. — Evolution d'un chien porteur d'une greffe orthotopique du foie. Aucun rejet clinique ne put jamais être clairement décelé et les 3 biopsies prélevées au cours de la première année étaient normales. L'animal fut opéré le 23 mars 1964 et est toujours en excellente santé 28 mois plus tard. L'azathioprine fut arrêtée après 4 mois sans détérioration ultérieure de la fonction hépatique.

du rejet et la fréquence des survies prolongées sont probablement liées au degré de compatibilité antigénique fixé par le hasard dans chaque expérience. De plus, tout comme chez l'homme après transplantation rénale, la dose immunosuppressive d'entretien peut être réduite progressivement avec l'allongement de la survie. L'azathioprine, seul traitement de nos chiens, a été arrêtée après 4 mois de tolérance de la greffe. Sur 4 chiens ayant survécu plus d'un an, un animal est mort au 19<sup>e</sup> mois et les trois autres sont en vie après 21, 25 et 29 mois (fig. 10). Par contre, chez 5 autres chiens, un rejet tardif progressif conduisit à la mort ou obligea à reprendre l'azathioprine.

Chez l'homme malheureusement, cette technique n'a pas, jusqu'ici, connu de véritable succès. Sept tentatives ont été faites : 5 à Denver (117-120), une à Boston (90) et une à Paris (20). Six de ces patients souffraient d'un cancer primitif ou secondaire du foie, le 7<sup>e</sup> était un enfant atteint d'atrésie congénitale des voies biliaires ; deux moururent d'hémorragie peropératoire ou postopératoire immédiate ; la survie des cinq autres fut respectivement de 6 jours et demi, 7 jours et demi, 12, 22 et 23 jours. Ces tentatives, malheureuses dans leur issue, ont permis cependant de dégager 3 groupes de facteurs importants pour les essais futurs.

Les méthodes actuellement disponibles ne permettent pas la sélection immunologique des organes de cadavres et l'on ne peut espérer du hasard mieux que dans les greffes rénales. De plus, l'emploi d'un organe de cadavre se complique singulièrement dans le cas du foie du fait de sa grande sensibilité à l'ischémie. Dans l'ex-

périence accumulée à Denver, le dégât ischémique fut de gravité variable mais survint dans tous les cas comme le refléta l'élévation brutale de la bilirubine et des transaminases dans les suites postopératoires immédiates. Le simple refroidissement du foie par perfusion portale d'une solution physiologique (114) ou le refroidissement du cadavre entier à l'aide d'une circulation extra-corporelle (67) assurent à l'organe une protection certaine, mais limitée. Par ailleurs, l'hypothermie sélective du foie réalisée par perfusion isolée continue et préalable à l'homotransplantation orthotopique a permis à Kestens (53-54-55) une excellente préservation de l'organe après une durée maximum de 5 heures et demie.

Les problèmes techniques posés par la transplantation hépatique chez l'homme sont rendus complexes par le caractère volumineux de l'organe, encore accru par la malignité éventuelle de l'affection primitive, par l'hypertension portale que présentent fréquemment ces patients et par la nécessité de nombreuses anastomoses vasculaires et d'une dérivation interne de la bile. L'entreprise est de taille et le risque élevé.

Finalement, les perturbations de la coagulation sanguine se sont avérées fort importantes. Fréquentes avant l'intervention du fait de l'affection hépatique terminale, la manipulation du foie et la phase anhépatique les accentuent, pour conduire à une fibrinolyse aiguë, remplacée quelques heures plus tard, par un état d'hypercoagulabilité (117-141). Sur les 4 patients de Denver ayant survécu à l'intervention, 3 moururent d'embolie pulmonaire trouvant son origine au niveau de

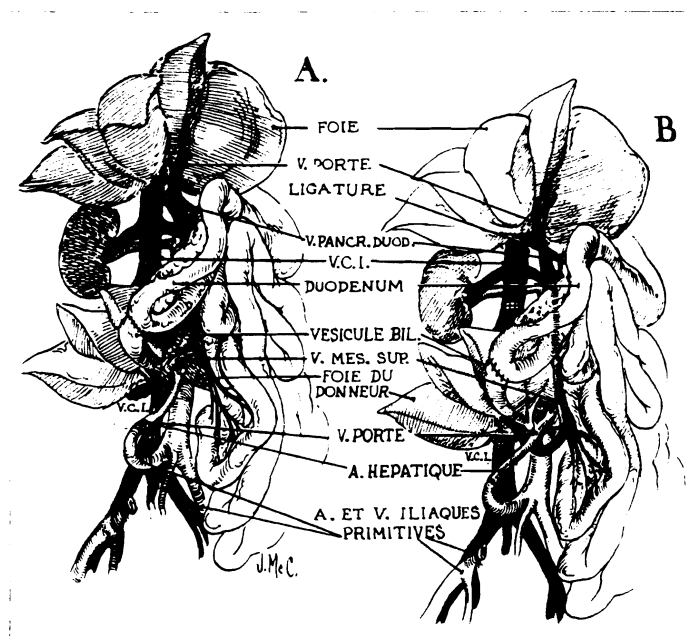


Fig. 11. — Transplantation hétérotopique expérimentale du foie.

A) Technique originale de Welch. La veine porte reçoit son sang de la veine cave inférieure et l'artère hépatique est anastomosée à l'artère iliaque. Le foie auxiliaire subit une atrophie rapide qui commence pendant les deux premières semaines post-opératoires, malgré le traitement immuno-suppresseur.

B) La veine porte de l'homogreffe est anastomosée au système veineux splanchnique périphérique et la ligature sous le foie de la veine porte du receveur amène, de façon rétrograde, le sang veineux splanchnique vers le foie auxiliaire. Cette technique de revascularisation protège le foie auxiliaire et c'est le foie propre du receveur qui s'atrophie.

thromboses veineuses périphériques survenues pendant cette période et dont la formation fut sans doute facilitée par la thérapeutique instaurée pour lutter contre la fibrinolyse peropératoire. Cependant, aucun de ces patients ne mourut de rejet aigu et leur nouveau foie était remarquablement préservé.

#### La transplantation hérotopique.

La transplantation hétérotopique trouve une indication théorique dans les affections bénignes terminales du foie telle que la cirrhose de Laënnec et l'atrésie biliaire congénitale qui n'exigent pas l'exérèse, le foie auxiliaire étant placé dans le bassin, l'une des gouttières paravertébrales ou l'hypochondre gauche. Le risque supplémentaire de l'hépatectomie totale n'est pas couru et le patient continue à bénéficier de la fonction résiduelle de son foie propre.

Cette technique, initialement décrite chez le chien par Welch (28-144), pose des problèmes d'ordre mécanique et physiologique imparfaitement précisés à ce jour. En effet, les deux foies ainsi mis en présence sont capables de s'inhiber réciproquement. Si le foie auxiliaire reçoit son apport veineux portal de la circulation veineuse périphérique (fig. 11 A), il s'atrophie au cours des deux premières semaines (120-123). Si cet apport veineux est fourni par la totalité de la circulation splanchnique de retour (fig. 11 B), c'est le foie propre qui s'atrophie (69). Si aucun des deux foies ne reçoit directement de sang veineux splanchnique, on assiste à l'atrophie de l'organe dont le débit sanguin total est le moindre (31-137). Enfin dans le cas où chacun

des deux foies reçoit une partie du sang veineux intestinal, c'est généralement le foie auxiliaire qui s'atrophie (69). Une étude plus récente sur la transposition porto-cave partielle (70-71) dans laquelle le foie est séparé en deux compartiments par division de la veine porte au hile de l'organe et anastomose d'une de ses deux branches à la veine cave inférieure sous-hépatique (fig. 12) a montré l'importance du rôle hépatotrophique spécifique joué par le sang veineux intestinal, mais nous ignorons encore la nature exacte du ou des facteurs responsables de ce rôle.

Chez l'homme, la transplantation hétérotopique du foie a été l'objet d'un minimum de neuf tentatives, à Denver, Minneapolis, New-York, Richmond et Cleveland. La survie maximum fut de 34 jours. La fonction du foie auxiliaire dans les premiers jours fut prouvée chez les deux plus longs survivants (23 et 34 jours) (31-127-128), mais elle s'était détériorée au moment de la mort et les dégâts histologiques paraissaient plus importants que dans les cas de transplantation orthotopiques. Il nous faut donc formuler, dans l'état actuel de nos connaissances, une nette réserve au sujet de l'utilité clinique de cette technique, en raison des aléas mécaniques (difficulté de fermer l'abdomen dans plusieurs cas), des résultats peu prometteurs de l'expérimentation animale et du problème physiologique de compétition décrit plus haut et non résolu. Il convient cependant d'ajouter qu'en clinique humaine, l'importance de cette compétition est inconnue. La décompensation pré-existante du foie du receveur pourrait le rendre incapable de toute inhibition sur le foie greffé, en quel cas la méthode exacte de revascularisation de l'homogreffe serait sans doute moins critique.

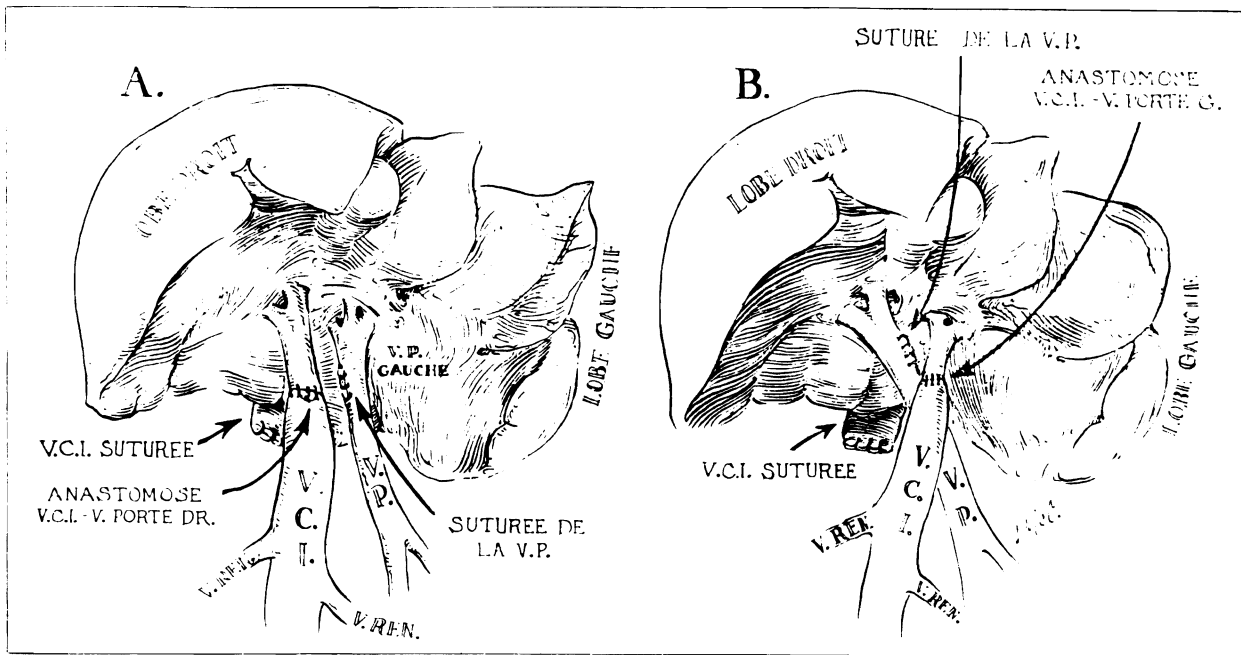


FIG. 12. — Technique de transposition porto-cave partielle. La partie du foie qui reçoit son apport veineux de l'aire splanchnique s'hypertrophie tandis que l'autre partie qui le reçoit de la veine cave inférieure s'atrophie complètement.

### L'avenir de la transplantation hépatique.

La sélection immunologique du donneur et la préservation de l'organe contre l'ischémie sont les deux premiers domaines dont les progrès conditionneront l'avenir de la greffe de foie. Le développement de la transplantation rénale a été favorisé par l'existence d'une technique d'hémodialyse permettant la préparation des malades à l'intervention et le franchissement d'une éventuelle période d'anurie postopératoire causée par la nécrose tubulaire ou le rejet du transplant. Pareille technique d'épuration extra-corporelle n'est pas disponible pour le foie. Néanmoins des tentatives de « transplantation extra-corporelle » ont été réalisées dans deux directions, dans le but de remplacer temporairement la fonction d'un foie en décompensation aiguë.

Eiseman (25), puis Norman et Mc Dermott (96) ainsi que Bibler (6), Vang (140) et Sen (110) ont étudié la possibilité d'utiliser un foie hétérologue (de veau ou de porc) ou un foie de cadavre humain branché en parallèle sur la circulation du receveur. Cette technique souffre du double inconvénient de la complexité instrumentale et d'une efficacité limitée ; aucune survie prolongée n'a encore été obtenue.

Une autre forme de soutien hépatique extra-corporel, imaginée originalement par Barac (5) a été tentée dans ce laboratoire et a reçu deux essais cliniques (129). Une hépatectomie totale a été réalisée chez 6 chiens sous anesthésie barbiturique et un foie extra-corporel, provenant d'un autre chien, implanté au cou du receveur, 5 à 7 heures plus tard. Le seul apport sanguin était artériel par l'artère hépatique (fig. 13). La survie moyenne fut de 30,3 heures après hépatectomie et de

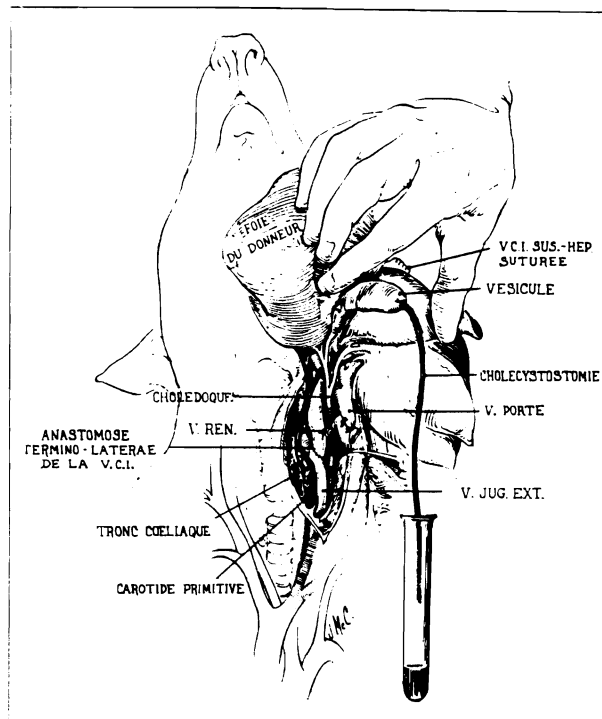


FIG. 13. — Technique de transplantation extra-corporelle du foie chez le chien. La veine porte est liée et l'artère hépatique anastomosée à la carotide. Le sang veineux sus-hépatique est drainé par la veine cave inférieure vers la veine jugulaire du receveur.

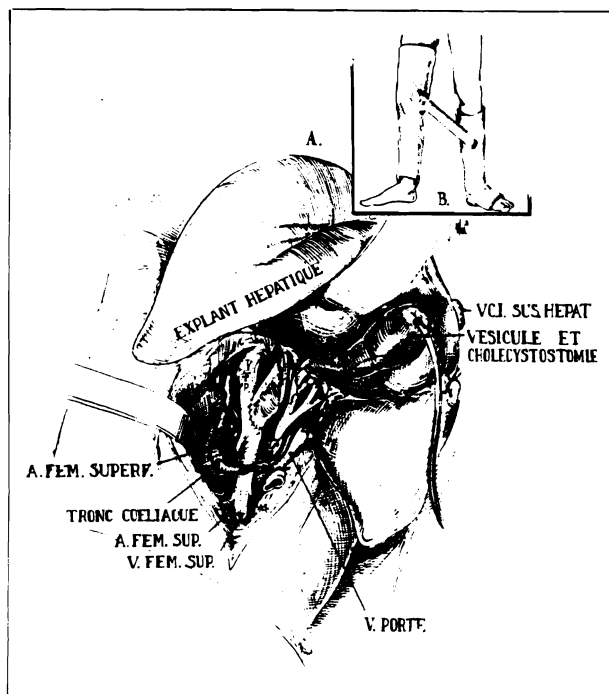


Fig. 11. — Technique de l'homotransplantation extra-corporelle du foie utilisée chez le premier patient. L'artère fémorale superficielle fut anastomosée à l'artère hépatique, le retour veineux se faisant par la veine cave du transplant et la veine fémorale du receveur.

23,8 heures après la transplantation extra-corporelle. Alors qu'un chien anhépatique ne peut sortir spontanément d'une anesthésie aux barbituriques, ces six chiens s'éveillèrent promptement et durent recevoir une ou plusieurs doses supplémentaires de pentobarbital. La sécrétion biliaire fut précoce dans chaque cas et se maintint de 13 à 30 heures après la revascularisation.

Une technique similaire fut utilisée chez deux patients de 16 et 7 ans, en coma préterminal d'une hépatite aiguë. Dans le premier cas, un foie de cadavre humain fut placé au creux inguinal droit; seule l'artère hépatique fut revascularisée, le retour veineux se faisant

par la veine cave inférieure sous-hépatique et la veine fémorale superficielle du patient (fig. 14). Le foie resta en place jusqu'à la mort du malade qui survint à la 84<sup>e</sup> heure. Chez le second patient, un foie de chimpanzé, également implanté au creux inguinal, fut doublement revascularisé, la veine porte étant anastomosée à la partie distale de la veine fémorale superficielle. Le foie fut enlevé après 25 heures et la mort survint au 15<sup>e</sup> jour. Dans chaque cas, l'on observa une chute significative de la bilirubine et des phosphatases alcalines, mais aucun signe d'activité de synthèse; le coma diminua légèrement chez le premier patient et nettement chez le second qui, une semaine après cette intervention, regagna un état de conscience remarquable malgré une fonction hépatique non améliorée, mais mourut finalement de la progression de sa maladie.

Le traitement immunosuppresseur aujourd'hui disponible s'est révélé également insuffisant dans le domaine de la transplantation hépatique. Chez l'animal, la prévention du rejet par le sérum anti-lymphocytaire paraît plus aisée pour les greffes de foie que pour les greffes de rein. Un premier groupe comprend 9 chiens pré-traités pendant 2 à 3 semaines et demie par l'anti-sérum absorbé à l'aide de globules rouges, qui reçurent une transplantation orthotopique du foie. La survie moyenne est actuellement de 30,3 jours et deux chiens sont encore en vie après 101 et 71 jours. Le premier fut traité pendant 3 semaines après la transplantation (fig. 15), le second uniquement avant la transplantation; tous deux conservent une excellente fonction hépatique malgré un taux de lymphocytes actuellement élevé. 4 chiens constituent le second groupe et reçurent une greffe de foie 24 heures après le début du traitement par la fraction précipitée sur du sulfate d'ammonium (0,35 mol.). L'un mourut au 7<sup>e</sup> jour, un deuxième au 58<sup>e</sup> jour, les deux autres sont encore en vie après 63 et 60 jours.

En conclusion, comme la transplantation rénale, la transplantation hépatique est une entreprise réalisable, à la fois chez l'animal et chez l'homme. La sélection immunologique du donneur a amélioré les résultats cliniques des greffes de reins et réduit leurs lésions anatomopathologiques. La thérapeutique immuno-suppressive s'est avérée efficace quoique imparfaite; nous croyons qu'elle tirera profit de l'emploi du sérum anti-lymphocytaire.

## RÉSUMÉ

Si l'expérience clinique accumulée dans le domaine de la transplantation rénale s'accroît rapidement, de nombreux problèmes attendent encore leur solution.

La sélection du donneur vivant sur une base immunologique est désormais réalisable par des techniques d'étude des antigènes leucocytaires ou lymphocytaires et a amélioré de façon très significative les résultats pour l'emploi de donneurs vivants non apparentés. Le perfectionnement et la simplification de ces méthodes permettront vraisemblablement dans un avenir rapproché de les utiliser à la sélection antigénique des organes de cadavres, même si l'étude directe des antigènes tissulaires n'est encore guère possible.

La thérapeutique immunosuppresseive actuelle reste imparfaite et est grevée de complications. Le développement du sérum antilymphocytaire représente le seul progrès réalisé au cours des cinq dernières années. Cette nouvelle thérapeu-

tique est l'objet d'une recherche poussée dans de nombreux laboratoires.

L'efficacité de la préservation des organes de cadavres est fort limitée. Nous croyons que la mise au point de techniques de perfusion adaptées à chaque organe en est la condition préliminaire.

Le mécanisme de « l'adaptation » entre le greffon et son hôte n'est pas élucidé. La mise en évidence d'un anticorps humoral spécifique chez la plupart des patients après greffe rénale constitue un argument de poids en faveur de la théorie de la facilitation immunologique (« enhancement »).

La transplantation orthotopique du foie a enregistré peu de progrès depuis 1964. Par ailleurs, la transplantation hétérotopique pose des problèmes d'ordre physiologique dont la nature est l'objet d'investigations approfondies dans ce laboratoire. Les méthodes de soutien hépatique extra-corporel n'ont pas encore prouvé leur efficacité.

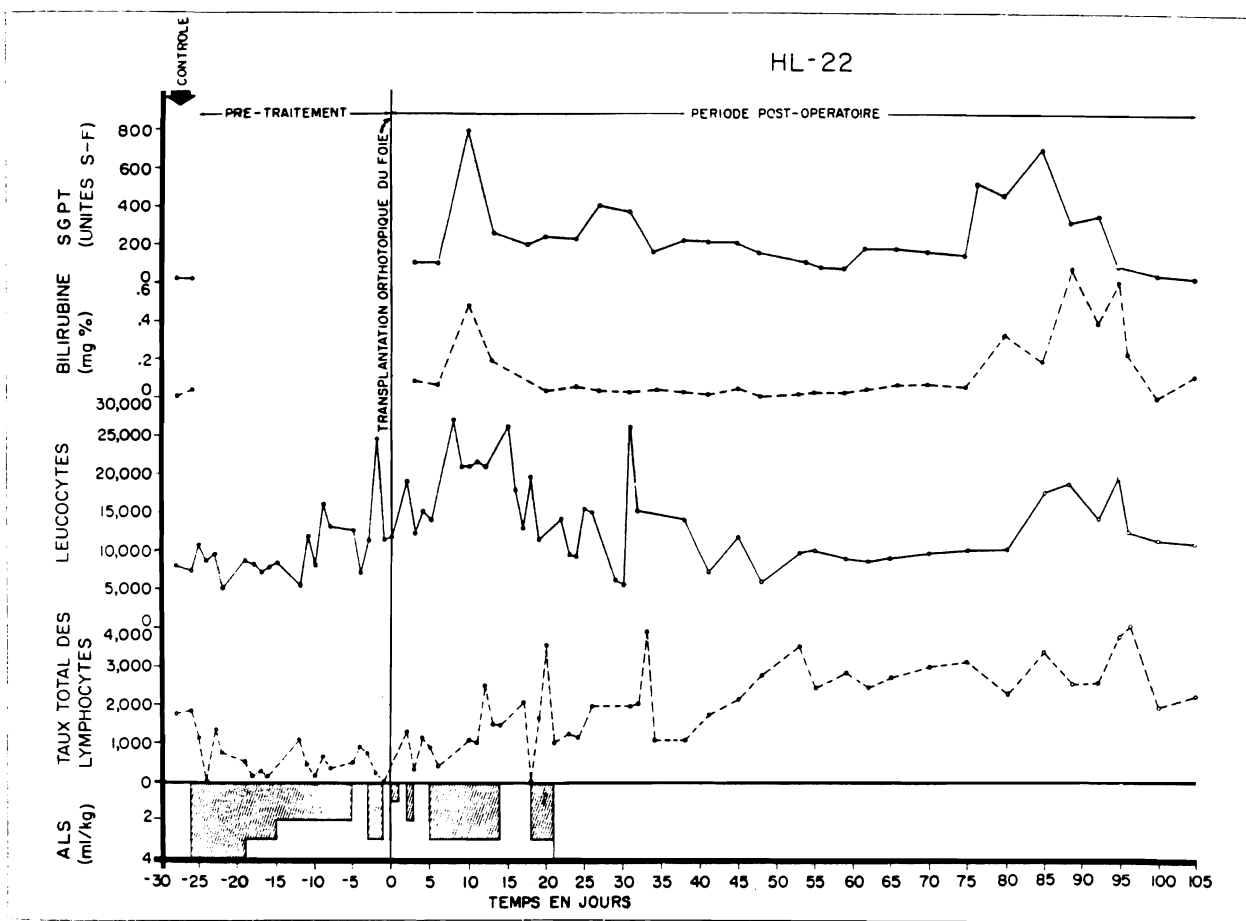


Fig. 15. — Ce chien subit une transplantation orthotopique du foie après 26 jours de pré-traitement par le sérum antilymphocytaire. La seule thérapeutique post-opératoire fut l'antisérum qui fut arrêté 20 jours après la greffe. Cet animal n'a jamais été icterique. De plus, l'arrêt de l'antisérum fut suivi par une nette élévation de la lymphocytose sans répercussion notable sur la fonction du transplant. Cet animal est toujours en excellent état après 4 mois.

**DEVELOPMENTS AND PROSPECTS IN TRANSPLANTATION OF KIDNEY AND LIVER,**

by J. B. OTTE, T. L. MARCHIORO  
and T. E. STARZL (Denver, U.S.A.).

Although clinical experience with transplantation of kidney is rapidly expanding, many a problem remains unsolved.

Selection of the living donor based in immunology is now possible, using adequate techniques to evaluate leukocyte or lymphocyte antigens, and this very significantly improved the results concerning unrelated living donors. When improved and simplified, these methods could most probably be applied in the near future to selection of cadaver organs even if direct study of tissue antigens is still beyond our possibilities.

Immunosuppressive therapy remains to be perfected and

is presently not devoid of complications. Development of an antilymphocyte serum is in fact the only forward step made in the course of the past five years. This new therapy is being thoroughly investigated by many laboratories.

Preservation of cadaver organs is still of limited efficiency. In the opinion of the authors, development of organ-adapted infusion techniques remains the basic condition for progress in that field.

The mechanism of the graft-host adaptation is still obscure. The demonstration of a specific antibody in the blood of most patients following kidney grafting brings strong support to the immunological enhancement theory.

Little progress has been made in the field of orthotopic transplantation of the liver since 1964. Moreover, heterotopic transplantation is linked with physiological problems the nature of which is being thoroughly investigated by the authors.

Extra-corporeal techniques of liver support have not proved efficient as yet.

## ADELANTOS Y PERSPECTIVAS EN TRANSPLANTACION RENAL Y HEPATICA,

por J. B. OTTE, T. L. MARCHIORO  
y T. E. STARLZ (Denver, EE.UU.).

Aunque esté creciendo rápidamente la experiencia clínica acumulada en el campo de la transplatación renal, numerosos problemas quedan todavía por solucionar.

De hoy en adelante se puede realizar la selección del dador vivo sobre base inmunológica por medio de técnicas de estudio de los antígenos leucocitarios o linfocitarios, mejorando así de manera muy significativa los resultados para el empleo de dadores vivos no aparentados. El perfeccionamiento y simplificación de dichos métodos permitirán con toda verosimilitud en un porvenir cercano emplearlos para la selección antigénica de los órganos de cadáveres, aun cuando el estudio directo de los antígenos tisulares no es muy posible por ahora.

La terapéutica inmunosupresiva actual sigue siendo imperfecta y se grava de complicaciones. El desarrollo del suero antilinfocitario representa el único adelanto realizado en curso de los cinco últimos años pasados. Esta terapéutica nueva es objeto de investigaciones profundizadas en numerosos laboratorios.

La eficacia de la preservación de los órganos de cadáveres es muy limitada. Los autores piensan que el perfeccionamiento de las técnicas de perfusión adaptadas para cada órgano constituye la condición preliminar de ello.

El mecanismo de la « adaptación » entre el injerto y el huésped quedará todavía por dilucidar. La puesta en evidencia de un anticuerpo humoral específico en la mayoría de los pacientes después de injerto renal constituye un argumento de peso en favor de la teoría de la facilitación inmunológica (« enhancement »).

La transplatación ortotópica de hígado consta de pocos adelantos desde 1964. Por otra parte, la transplatación heterotópica plantea problemas de orden fisiológico cuya naturaleza es objeto de importantes investigaciones en el laboratorio de los autores. Los métodos de mantenimiento hepático extracorpóreo no dieron todavía prueba de su eficacia.

## FORTSCHRITTE UND AUSSICHTEN IN DER NIEREN- UND LEBERVERPFLANZUNG.

von J. B. OTTE, T. L. MARCHIORO  
und T. E. STARLZ (Denver, U.S.A.).

Wenn auch die auf dem Gebiete der Nierenverpflanzung gemachten, klinischen Erfahrungen sich schnell häufen, so harren dennoch zahlreiche Probleme noch ihrer Lösung.

Die Auswahl des lebenden Spenders auf immunologischer Grundlage lässt sich von nun ab mittels der Verfahren zur Untersuchung der Leukozyten- bzw. Lymphozytenantigenen verwirklichen und diese Auswahl besserte die Ergebnisse bei Verwendung von lebenden, nicht-verwandten Spendern bedeutsam. Die Vervollkommnung und die Vereinfachung dieser Verfahren werden es wahrscheinlich in absehbarer Zukunft ermöglichen, dieselben bei der antigenetischen Auswahl der Organe von Leichnamen anzuwenden, dies sogar dann, wenn die unmittelbare Untersuchung der Gewebsantigene noch kaum möglich sein wird.

Die gegenwärtige, die immunologische Reaktion unterdrückende Therapie bleibt unvollkommen und wird von Komplikationen belastet. Die Entwicklung des antilymphozytären Serum stellt den einzigen Fortschritt, welcher im Laufe der letzten 5 Jahre gemacht wurde, dar. Diese neue Therapie ist Gegenstand von Erforschungen, welche in zahlreichen Laboratorien eifrig betrieben werden.

Die wirksame Aufbewahrung der Organe, welche von Leichnamen herrühren, ist stark begrenzt. Die Verfasser sind der Ansicht, dass das Ausarbeiten von Infusionsverfahren, welche auf jedes Organ abgestimmt sind, hierfür die Vorbedingung ist.

Der Mechanismus der « Adaptation » zwischen Transplantat und Wirt ist noch nicht abgeklärt. Der Befund eines spezifischen, humoralen Antikörpers bei der Mehrzahl der Patienten, bei welchen eine Nierenverpflanzung vorgenommen worden war, stellt einen vollwertigen Beweis zugunsten der Theorie der immunologischen Erhöhung dar (« enhancement »).

Seit 1964 wurden bei der orthotopischen Verpflanzung der Leber nur wenige Fortschritte gebucht. Desübrigen stellt die heterotopische Verpflanzung physiologische Probleme, deren Natur im Laboratorium der Verfasser Gegenstand tief-schürfender Untersuchungen ist. Die Verfahren zur Leberunterstützung mit einer fremden, extrakorporalen Leber als Hilfsorgan haben ihre Wirksamkeit noch nicht unter Beweis gestellt.

## BIBLIOGRAPHIE

- ALEXANDRE G. P. J., MURRAY J. E., DAMMIN G. J., NOLAN B. — Immunosuppressive drug therapy in canine renal and skin homografts. *Transplantation*, 1963, 1, 432.
- ALEXANDRE G. P. J., VAN GEERTRUYNEN J., MORELLE J., TOUSSAINT Ch., KESTENS P. J., PRIMO G., HAXHE J. J., BUCHIN R., VAN YPERZELE Ch., VEREERSTRAETEN P., MICHIENSEN P. — Résultats et considérations à propos de 50 transplantations rénales chez l'homme. Proceedings of the Third Congress of E.D.T.A., Lyon, 1966. (Sous presse).
- ALGIRE G. H., WEAVER J. M., PREHN R. T. — Growth of cells in vivo in diffusion chambers. - I. Survival of homografts in immunized mice. *J. Nat. Cancer Inst.*, 1954, 15, 493.
- ALGIRE G. H., WEAVER J. M., PREHN R. T. — Studies on tissue transplantation in mice, using diffusing chamber methods. *Ann. New York Acad. Sci.*, 1957, 64, 1009.
- BARAC G. — Recherches sur le foie transplanté au cou chez le chien. *Rev. Int. Hépatol.*, 1965, 15, 1543.
- BIBLER D. D., CONDON R. E., NYHUS L. M. — Effect of heterologous liver perfusion on dogs in experimental hepatic insufficiency. *Surg. For.*, 1965, 16, 286.
- CALNE R. Y. — The rejection of renal homografts. Inhibition in dogs by 6-mercapto-purine. *Lancet (Lond.)*, 1960, 1, 417.
- CALNE R. Y., ALEXANDRE G. P. J., MURRAY J. E. — Study of effects of drugs in prolonging survival of homologous renal transplants in dogs. *Ann. New York Acad. Sci.*, 1962, 99, 743.
- CALNE R. Y., MCGILLIORITY J. B., LAUGHRIDGE L. W., ZILVA J. F., LEVI A. J. — Renal transplantation in man: a report of 5 cases using cadaveric donors. *Brit. Med. J.*, 1963, 2, 645.
- CARREL A. — La technique opératoire des anastomoses vasculaires et la transplantation des viscères. *Lyon Méd.*, 1902, 98, 859.
- CLARKSON P., GORER P. — Development in a burnt child of antibodies following skin homografts. *Proc. Roy. Soc. Med.*, 1956, 49, 117.
- CLEVELAND R. J., LEE H. M., PROUT G. R., HUME D. M. — Preservation of the cadaver kidney for renal homotransplantation in man. *Surg. Gynec. Obstet.*, 1964, 119, 991.
- COLOMBANI J., DAUSSET J. — Etude statistique des iso-antigènes leucocytaires. Relation entre la tolérance des greffes de peau et les formules leucocytaires des donneurs et des receveurs. Proc. 9th Congr. Europ. Soc. Blood Transf. (Mexico, 1962), p. 405. 1964, Universidad Nacional Autónoma, Mexico.
- COLOMBANI J., DAUSSET J., PRÉAUX J. — Homogreffes de peau chez l'homme en relation avec les iso-anti-

- gènes leucocytaires. *Nouv. Rev. Hémat.*, 1963, 3, 499.
15. COLOMBANI J., COLOMBANI M., DAUSSET J. — Leukocyte antigens and skin homograft in man. Demonstration of humoral antibodies after homografting by the antiglobulin consumption test. *Ann. New York Acad. Sci.*, 1964, 129, 307.
  16. CROSS A. M., LEUCHARS E., MILLER J. F. A. P. — Studies on the recovery of the immune response in irradiated mice thymectomized in adult life. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1964, 119, 837.
  17. DAUSSET J. — Iso-leuco-anticorps. *Acta Haemat.*, 1958, 20, 156.
  18. DAUSSET J., COLOMBANI J. — In *Immunological methods*. Ackroyd J. F., éd., 539, 1954, Blackwell Scientific Publications, Oxford.
  19. DAUSSET J. — Les iso-antigènes leucocytaires sont des antigènes d'histocompatibilité. *Presse Méd.*, 1966, 74, 707.
  20. DEMIRLEAU J. et al. — Tentative d'homogreffe hépatique. *Mém. Acad. Chir.*, 1964, 90, 177.
  21. DOSSETOR J. B., MCKINNON K. J., LUKE J. C., MORGEN R. O., BECK J. C. — Renal transplantation between identical twins. *Lancet*, 1960, 2, 522.
  22. DUBOST C., OECONOMOS N., VAYSSE J., HAMBURGER J., MILLIEZ P., LEBRIGAND J. — Note préliminaire sur l'étude des fonctions rénales de reins greffés chez l'homme. *Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1951, 67, 105.
  23. DUBOST C., OECONOMOS N., VAYSSE J., HAMBURGER J., NENNA A., MILLIEZ P. — Résultats d'une tentative de greffe rénale. *Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1951, 67, 1372.
  24. EINHORN M., DAVIDSON I. — Hepatotoxicity of Mercaptopurine. *J. Amer. Med. Ass.*, 1964, 188, 802.
  25. EISEMAN B., LIEM D. S., RAFFUCCI F. — Heterologous liver perfusion in treatment of hepatic failure. *Ann. Surg.*, 1965, 162, 329.
  26. ELION G. B. S., CALLAHAN S., BIEBER S., HITCHINGS G. H., RUNDLES R. W. — A summary of investigations with 6 (1-methyl-4-nitro-5-imidazole) thiopurine (BW 57-322). *Cancer Chemother. Rep.*, 1961, 9, 93.
  27. GIBSON T., MEDAWAR P. B. — The fate of skin homografts in man. *J. Anat.*, 1943, 77, 299.
  28. GOODRICH E. O., WELCH H. F., NELSON J. A., BEECHER T. A., WELCH C. S. — Homotransplantation of the canine liver. *Surgery*, 1956, 39, 244.
  29. GOODWIN W. E., KAUFMAN J. J., MIMS M. M., TURNER R. D., GLASSOCK R., GOLDMAN R., MAXWELL N. M. — Human renal transplantation. - I. Clinical experience with 6 cases of renal homotransplantation. *J. Urol.*, 1963, 89, 13.
  30. GRAY J. G., MONACO A. P., WOOD M. L., RUSSELL P. S. — Studies on heterologous antilymphocyte serum in mice. - I. In vitro and in vivo properties. *J. Immun.*, 1966, 96, 217.
  31. HALGRIMSON C. G., MARCHIORO T. L., FARIS T. D., PORTER K. A., PETERS G. N., STARZL T. E. — Auxiliary liver transplantation: effect of host portacaval shunt. *A. M. A. Arch. Surg.*, 1966, 93, 107.
  32. HAMBURGER J., VAYSSE S., CROSNIER J., TUBIANA M., LALANNE C. M., ANTOINE B., AUVERT J., SOULIER J. P., DORMONT J., SALMON Ch., MAISONNET M., AMIEL J. L. — Transplantation d'un rein entre jumeaux non monozygotes après irradiation du receveur. Bon fonctionnement au 4<sup>e</sup> mois. Note préliminaire. *Presse Méd.*, 1959, 67, 1771.
  33. HAMBURGER J., VAYSSE J., CROSNIER J., AUVERT J., DORMONT J. — Homotransplantation rénale chez l'homme (suite de la note préliminaire publiée en 1959). *Presse Méd.*, 1962, 70, 671.
  34. HAMBURGER J., CROSNIER J., DORMONT J., REVEILLAUD R. J., HORS J. H., ALSINA J. — Homotransplantation rénale humaine. Résultats personnels chez 52 malades. - I. Techniques et résultats d'ensemble. *Presse Méd.*, 1965, 73, 2793.
  35. HAMBURGER J., CROSNIER J., DORMONT J., REVEILLAUD R. J., HORS J. H., ALSINA J. — Homotransplantation rénale humaine. Résultats personnels chez 52 malades. - III. Complications extra-rénales. Conclusions d'ensemble. *Presse Méd.*, 1965, 73, 2911.
  36. HELLSTROM I., HELLSTROM K. E. — Recent studies on the allogeneic inhibition phenomenon. *Ann. New York Acad. Sci.*, 1966 (sous presse).
  37. HILL R. B., PORTER K. A., MASSION C. G. — Hepatic reaction to renal transplants modified by immunosuppressive therapy. *Arch. Path.*, 1966, 81, 71.
  38. HITCHCOCK C. R. — Communication personnelle, 1966.
  39. Human Kidney Transplant Conference. *Proceedings. Transplantation*, 1964, 2, 147.
  40. HUME D. M., MERRILL J. P., MILLER B. F. — Homologous transplantation of human kidneys. *J. Clin. Invest.*, 1952, 31, 640.
  41. HUME D. M., MERRILL J. P., MILLER B. F., THORN G. W. — Experiences with renal homotransplantation in the human. Report of 9 cases. *J. Clin. Invest.*, 1955, 34, 327.
  42. HUME D. M., LEE H. M., WILLIAMS G. M., WOLF J. S., PROUT G. R., SLAPAK M., KAUFFMAN H. M., CLEVELAND R. J. — The comparative results of cadaver and related donors renal homografts in man, and the immunologic implications of the outcome of second and paired transplants. *Ann. Surg.*, 1966, 164, 352.
  43. HUNTLEY R. T., TAYLOR P. D., IWASAKI Y., MARCHIORO T. L., JEEJEEBHOY H., PORTER K. A., STARZL T. E. — The use of anti-lymphocyte serum to prolong canine homograft survival. *Surg. For.*, 1966, 17, 230.
  44. IWASAKI Y., TALMAGE D., STARZL T. E. — Humoral antibodies in patients after renal homotransplantation. *Transplantation*, 1966 (sous presse).
  45. IWASAKI Y. et al. — The preparation and testing of horse antidog and antihuman antilymphocyte plasma or serum and its protein fractions. *Surg. Gynec. Obstet.*, 1966 (sous presse).
  46. JABOULAY M. — Greffe de reins au pli du coude par soudures artérielles et veineuses. *Lyon Méd.*, 1906, 107, 575.
  47. JEEJEEBHOY H. F. — Spontaneous reversal of homograft rejection. *Transplantation*, 1965, 3, 257.
  48. JEEJEEBHOY H. F. — Effects of rabbit anti-rat-lymphocyte plasma on immune response of rats thymectomized in adult life. *Lancet*, 1965, 2, 106.
  49. JONES J. P., ENGLEMAN E. P., NAJARIAN J. S. — Systemic fat embolism after renal homotransplantation and treatment with corticosteroids. *New Engl. J. Med.*, 1965, 273, 1453.
  50. KALISS N., KANDUTSCH A. A. — Acceptance of tumor homografts by mice injected with antiserum. - I. Activity of serum fractions. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1956, 91, 118.
  51. KALISS N. — Immunological enhancement of tumor homografts in mice. A review. *Cancer Res.*, 1958, 18, 992.
  52. KAUPP H. A., LAZARUS R. E., STARZL T. E. — Complete homotransplantation of the liver after total hepatectomy in dogs. *Gastroenterology*, 1960, 38, 794.
  53. KESTENS P. J., McDERMOTT W. V. — Perfusion and replacement of the canine liver. *Surgery*, 1961, 50, 196.
  54. KESTENS P. J. — La perfusion du foie isolé. Son application à l'étude de quelques problèmes de biologie. 1964, Ed. Arscia, Bruxelles.
  55. KESTENS P. J., MIKAELOFF P., HAXHE J. J., DUREAU G., ALEXANDRE G. P. J., RASSAT J. P., CUILLETET J., HAS-

- SOUN A., DUBERNARD J. M., DESCOTES J., MORLLE J. — Homotransplantation of the canine liver after hypothermic perfusion of long duration. *Bull. Soc. Int. Chir.*, 1966, (sous presse).
56. KUSS R., TEINTURIER J., MILLIEZ P. — Quelques essais de greffes de rein chez l'homme. *Mém. Acad. Chir.*, 1951, 77, 755.
57. KUSS R., LEGRAIN M., MATHÉ G., NEDEY R., TUBIANA M., LALANNE C. M., CAMEY M., LARRIEU M. J., SCHWARZENBERG L., VOURCH C., DESARMENIEN J., MAISONNET J., ATALLAH F. — Prémices d'une homotransplantation rénale de sœur à frère non jumeaux après néphrectomie bilatérale et irradiation du receveur. *Presse Méd.*, 1960, 68, 755.
58. KUSS R., LEGRAIN M., MATHÉ G., NEDEY R. — Epilogue d'une homotransplantation rénale de sœur à frère non jumeaux. *Presse Méd.*, 1960, 68, 1473.
59. KUSS R., LEGRAIN M., MATHÉ G., NEDEY R., CAMEY M. — Homotransplantation rénale chez l'homme hors de tout lien de parenté. Survie jusqu'au 17<sup>e</sup> mois. *Rev. Franç. Etudes Clin. Biol.*, 1962, 7, 1048.
60. KUSS R., LEGRAIN M., MATHÉ G., NEDEY R., CAMEY M. — Nouvel essai de transplantation rénale hors de tout lien de parenté. Evolution favorable au-delà d'un an. *Presse Méd.*, 1963, 71, 445.
61. LANDSTEINER E., HUFNAGEL C. A. — Cités par HUME D. M. et al. *J. Clin. Invest.*, 1955, 34, 327.
62. LAWLER R. H., WEST J. W., McNULTY P. H., CLANCY E. J., MURPHY R. P. — Homotransplantation of the kidney in the human. A preliminary report. *J. Amer. Med. Ass.*, 1950, 144, 844.
63. LÉGER L., MARCENAC N., MATHÉ G., PATEL J. C., NEVEUX J. Y., CHAPUIS Y., LENRIOT J. P., TUBIANA M., LEROY G., LEMAIGRE G., FRENOY P. — Notre expérience de la transplantation hépatique chez l'animal. *Rev. Int. Hépatol.*, 1965, 15, 1331.
64. LEVEY R. H., MEDAWAR P. B. — Some experiments on the action of antilymphoid antisera. *Ann. New York Acad. Sci.*, 1966 (sous presse).
65. MANAX W. G., BLOCK J. H., EYAL Z., LYONS G. W., LILLEHEI R. C. — Hypothermia and hyperbaria. *J. Amer. Med. Ass.*, 1965, 192, 85.
66. MARCENAC N., LÉGER L., PATEL J. C., NEVEUX J. Y., CAZES J., CHAPUIS Y., LEROY G., PATEL A., LEMAIGRE G. — Premier bilan de notre expérience de l'homotransplantation hépatique chez l'animal. *Presse Méd.*, 1964, 72, 811.
67. MARCHIORO T. L., HUNTLEY R. T., WADDELL W. R., STARZL T. E. — Extracorporeal perfusion for obtaining post-mortem homografts. *Surgery*, 1963, 54, 900.
68. MARCHIORO T. L., AXTELL H. K., LAVIA M. F., WADDELL W. R., STARZL T. E. — The role of adrenocortical steroids in reversing established homograft rejection. *Surgery*, 1964, 55, 412.
69. MARCHIORO T. L., PORTER K. A., DICKINSON T. C., FARIS T. D., STARZL T. E. — Physiologic requirements for auxiliary liver homotransplantation. *Surg. Gynec. Obstet.*, 1965, 121, 17.
70. MARCHIORO T. L., PORTER K. A., ILLINGWORTH B. I., FARIS T. D., HERMANN T. J., SUDWEEKS A., STARZL T. E. — The specific influence of non-hepatic splanchnic venous blood flow upon the liver. *Surg. For.*, 1965, 16, 280.
71. MARCHIORO T. L., PORTER K. A., BROWN B. I., OTTE J. B., STARZL T. E. — The effect of partial portacaval transposition on the canine liver. *Surgery*, 1966 (sous presse).
72. McBRIDE R. A., WHEELER H. B., SMITH L. L., MOORE F. D., DAMMIN G. J. — Homotransplantation of the canine liver as an orthotopic vascularized graft. *Amer. J. Path.*, 1962, 41, 501.
73. MEDAWAR P. B. — Behaviour and fate of skin autografts and skin homografts in rabbits. *J. Anat.*, 1944, 78, 176.
74. MEDAWAR P. B. — Second study of behaviour and fate of skin homografts in rabbits. *J. Anat.*, 1945, 79, 157.
75. MERRILL J. P., MURRAY J. E., HARRISON J. H., FRIEDMAN E. A., DEALY J. B., DAMMIN G. J. — Successful homotransplantation of the kidney between non-identical twins. *New Engl. J. Med.*, 1960, 262, 1251.
76. MICHON L., HAMBURGER J., OECONOMOS N., DELINOTTE P., RICHTER G., VAYSSE J., ANTOINE B. — Une tentative de transplantation rénale chez l'homme. Aspects médicaux et biologiques. *Presse Méd.*, 1953, 61, 1419.
77. MIKAELOFF Ph., DUREAU G., RASSAT J. P., CHABERT M., DUMONT L., BELLEVILLE J., TRONCHON J., MALLURET J., DESCOTES J. — Transplantation orthotopique du foie. *Mém. Acad. Chir.*, 1965, 91, 286.
78. MIKAELOFF Ph., DUREAU G., RASSAT J. P., DUBERNARD J. M., DESCOTES J. — Survie de 3 mois après transplantation hépatique avec hépatectomie totale du receveur chez le chien. *Presse Méd.*, 1965, 73, 1679.
79. MIKAELOFF Ph., KESTENS P. J., DUREAU G., RASSAT J. P., HAXHE J. J., ALEXANDRE G. P. J., DUBERNARD J. M., CUILLERET J., HASSOUN A., MALDAGUE P., MORELLE J., DESCOTES J. — Transplantation orthotopique du foie chez le chien après conservation de l'organe par perfusion. *Mém. Acad. Chir.*, 1965, 91, 711.
80. MILLER J. F. A. P. — Immunologic significance of the thymus of the adult mouse *Nature (Lond.)*, 1962, 195, 1318.
81. MILLER J. F. A. P., LEUCHARS E., CROSS A. M., DUKOR P. — Immunologic role of the thymus in radiation chimeras. *Ann. New York Acad. Sci.*, 1964, 120, 205.
82. McILVANE S. K., MCCARTHY J. D. — Hepatitis in association with prolonged 6-mercaptopurine therapy. *Blood*, 1959, 14, 80.
83. MITCHELL R. M., ROSS SHEIL A. G., SLAFSKY S. F., MURRAY J. E. — The effect of heterologous immune serum on canine renal homografts. *Transplantation*, 1966, 4, 323.
84. MOLLER E. — Target cell inhibition subsequent to contact with normal and neoplastic allogeneic cells. *Ann. New York Acad. Sci.*, 1966 (sous presse).
85. MOLLER G., MOLLER E. — Interactions between allogeneic cells. *Ann. New York Acad. Sci.*, 1966 (sous presse).
86. MONACO A. P., WOOD M. L., RUSSELL P. S. — Adult thymectomy. Effect on recovery from immunologic depression in mice. *Science*, 1965, 149, 432.
87. MONACO A. P., WOOD M. L., GRAY J. G., RUSSELL P. S. — Studies on heterologous anti-lymphocyte serum in mice. - II. Effect on the immune response. *J. Immun.*, 1966, 96, 229.
88. MOORE F. D., SMITH L. L., BURNAP T. K., DALLENBACH F. B., DAMMIN G., GRUBER U. F., SHOEMAKER W. C., STEENBURG R. W., BALL M. R., BELKO J. S. — One stage homotransplantation of the liver following total hepatectomy in dogs. *Transpl. Bull.*, 1959, 6, 103.
89. MOORE F. D., WHEELER H. B., DEMISSIANOS H. V., SMITH L. L., BALANKURA O., ABEL K., GREENBERG J. B., DAMMIN G. J. — Experimental whole organ transplantation of the liver and the spleen. *Ann. Surg.*, 1960, 152, 374.
90. MOORE F. D., BIRTCH A. G., DAGHER F., VEITH F., KRISHER J. A., ORDER S. E., SHUCART W. A., DAMMIN G. J., COUCH N. P. — Immunosuppression and vascular insufficiency in liver transplantation. *Ann. New York Acad. Sci.*, 1964, 120, 729.
- heterologous (xenogeneic) liver perfusions. *Surgery*, 1966, 60, 179.
91. MURRAY G. D. W., HOLDEN R. — Transplantation of kidneys, experimentally and in human cases. *Amer. J. Surg.*, 1954, 87, 508.
92. MURRAY J. E., SHEIL A. G. R., MOSELEY R., KNIGHT P., MCGARIC J. D., DAMMIN G. J. — Analysis of mecha-



- nism of immunosuppressive drugs in renal homotransplantation. *Ann. Surg.*, 1964, 160, 449.
93. NAKAMOTO S., FIGUEROA J. E., VERSACI A. A., STRAFFON R. A., KOLFF W. F. — The use of kidneys from cadavers for renal homografts in man. *Trans. Amer. Soc. Artif. Intern. Organs.*, 1964, 10, 247.
  94. NAKAMOTO S., STRAFFON R. A., KOLFF W. J. — Human renal homotransplantations with cadaver kidneys. *J. Amer. Med. Ass.*, 1965, 192, 302.
  95. NEUHOF H. — The transplantation of tissues. 1923, D. Appleton and Co., New York, pp. 260-263.
  96. NORMAN J. C., SARAVIS C. A., BROWN M. E., McDERMOTT W. V. — Immunochemical observations in clinical
  97. OECONOMOS N., HAMBURGER J., DELINOTTE P., VAYSSE J., RICHET G., ANTOINE B., ELMELIK E., PERRIN C. — Tentative d'homogreffe rénale (rein maternel) après néphrectomie pour traumatisme d'un rein unique. *Mém. Acad. Chir.*, 1953, 79, 642.
  98. PIERCE J. C., VARCO R. L. — Induction of tolerance to a canine renal homotransplant with 6-mercaptopurine. *Lancet*, 1962, 1, 781.
  99. PIERCE J. C., VARCO R. L. — Effects of long term 6-mercaptopurine treatment upon kidney homotransplants in dogs. *Surgery*, 1963, 54, 124.
  100. PORTER K. A., RENDALL J. M., STALINSKI C., TERASAKI P. I., MARCHIORO T. L., STARZL T. E. — Light and electron microscopic study of biopsies from 33 human renal allografts and an isograft, 1 3/4 to 2 1/2 years after transplantation. *Ann. New York Acad. Sci.*, 1966 (sous presse).
  101. RASSAT J. P., ALEXANDRE G. P. J., HAXHE J. J. — Preservation of the kidney with the use of hyperbaric oxygen. *Brit. J. Surg.*, 1966, 53, 994.
  102. RICH A. R., COCHREN T. H., MCCOON D. C. — Marked lipemia resulting from administration of cortisone. *Bull. John Hopkins Hosp.*, 1951, 88, 101.
  103. RIFKIND D., STARZL T. E., MARCHIORO T. L., WADDELL W. R., ROWLANDS D. T., HILL R. B. — Transplantation pneumonia. *J. Amer. Med. Ass.*, 1964, 189, 808.
  104. ROOD J. J. (Van), LEEUWEN A. (Van). — Leucocytes antigens and transplantation immunity. Proc. 8th Congr. Eur. Soc. Haemat., 1961, Vienne, 1962, Karger, éd., Bales et New York, p. 199.
  105. ROOD J. J. (Van), LEEUWEN A. (Van). — Leucocyte grouping. A method and its applications. *J. Clin. Invest.*, 1963, 42, 1382.
  106. ROOD J. J. (Van), LEEUWEN A. (Van). — Defined leucocyte antigenic groups in man. In *Histocompatibility Testing*, 1965, Nat. Acad. Sci. Publ., 21, 1229.
  107. SACHS J. H., FILLIPONE D. R., HUME D. M. — Studies of immune destruction of lymphoid tissue. - I. Lymphocytotoxic effect of rabbit-anti-rat lymphocyte antiserum. *Transplantation*, 1964, 2, 60.
  108. SCHÖNSTADT (cité par MOREL et PAPIN). — Les applications physiologiques et chirurgicales des transplantations rénales. *Biol. Med.*, 1913, 10, 397.
  109. SCHWARTZ R., STACK J., DAMESHEK W. — Effect of 6-mercaptopurine on antibody formation. *Proc. Soc. Exp. Biol. N.Y.*, 1958, 99, 164.
  110. SEN P. K., BHALERO G. P., PARULKAR G. P., SAMSI A. B., SHAH B. K., KINARE S. G. — Use of isolated perfused cadaveric liver in the management of hepatic failure. *Surgery*, 1966, 59, 774.
  111. SERVELLE M., SOULIÉ P., ROUGEULLE J., DELAHAYE G., TOUCHE M. — Greffe d'un rein de supplicié à une malade avec rein unique congénital, atteinte de néphrite chronique hypertensive azotémique. *Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1951, 67, 99.
  112. SERVELLE M., SOULIÉ P., ROUGEULLE J., DELAHAYE G., TOUCHE M. — La greffe du rein. *Rev. Chir. (Paris)*, 1951, 89, 186.
  113. SHACKMAN R., DEMPSTER W. J., WRONG O. M. — Kidney transplantation in the human. *Brit. J. Urol.*, 1963, 35, 322.
  114. STARZL T. E., KAUPP H. A., BROCK D. R., LAZARUS R. E., JOHNSON R. V. — Reconstructive problems in canine liver homotransplantation with special reference to the postoperative role of hepatic venous flow. *Surg. Gynec. Obstet.*, 1960, 111, 733.
  115. STARZL T. E., KAUPP H. A., BROCK D. R., LINMAN J. W. — Studies on the rejection of the transplanted homologous dog liver. *Surg. Gynec. Obstet.*, 1961, 112, 135.
  116. STARZL T. E., BUTZ G. W., BROCK D. R., LINMAN J. W., MOSS N. T. — Canine liver homotransplants. The effect of host and graft irradiation. *A.M.A. Arch. Surg.*, 1962, 85, 460.
  117. STARZL T. E., MARCHIORO T. L., VON KAULLA K., HERMANN G., BRITTAİN R. S., WADDELL W. R. — Homotransplantation of the liver in humans. *Surg. Gynec. Obstet.*, 1963, 117, 659.
  118. STARZL T. E., MARCHIORO T. L., WADDELL W. R. — The reversal of rejection in human renal homografts with subsequent development of homograft tolerance. *Surg. Gynec. Obstet.*, 1963, 117, 385.
  119. STARZL T. E. — Experience in renal transplantation 1964, W. B. Saunders Co., éd., Philadelphia et London.
  120. STARZL T. E., MARCHIORO T. L., HUNTLEY R. T., RIFKIND D., ROWLANDS D. T., DICKINSON T. C., WADDELL W. R. — Experimental and clinical homotransplantation of the liver. *Ann. New York Acad. Sci.*, 1964, 120, 739.
  121. STARZL T. E., MARCHIORO T. L., HERMANN G., BRITTAİN R. S., WADDELL W. R. — Renal homografts in patients with major donor-recipient blood group incompatibilities. *Surgery*, 1964, 55, 195.
  122. STARZL T. E., MARCHIORO T. L., PORTER K. A., MOORE C. A., RIFKIND D., WADDELL W. R. — Renal homotransplantation. Late function and complications. *Ann. Int. Med.*, 1964, 61, 470.
  123. STARZL T. E., MARCHIORO T. L., ROWLANDS D. T., KIRKPATRICK C. H., WILSON W. E. C., RIFKIND D., WADDELL W. R. — Immunosuppression after experimental and clinical homotransplantation of the liver. *Ann. Surg.*, 1964, 160, 411.
  124. STARZL T. E., MARCHIORO T. L., PORTER K. A., FARIS T. D., HERMANN T. J., Hlad C. J., WADDELL W. R. — Factors determining short- and long-term survival after orthotopic liver homotransplantation in the dog. *Surgery*, 1965, 58, 131.
  125. STARZL T. E., MARCHIORO T. L., TERASAKI P. I., PORTER K. A., FARIS T. D., HUTT M. P., OGDEN D. A., WADDELL W. R. — Chronic survival after human renal homotransplantation. Lymphocyte-antigen matching, pathology, and influence of thymectomy. *Ann. Surg.*, 1965, 162, 749.
  126. STARZL T. E., MARCHIORO T. L., PORTER K. A. — Experimental and clinical observations after homotransplantation of the whole liver. *Rev. Int. Hepatol.*, 1965, 15, 1447.
  127. STARZL T. E., MARCHIORO T. L., PORTER K. A., FARIS T. D., CAREY T. A. — The role of organ transplantation in pediatrics. *Pediat. Clin. N. Amer.*, 1966, 13, 381.
  128. STARZL T. E., MARCHIORO T. L., PORTER K. A. — « Progress in homotransplantation of the liver » in Claude Welch (ed.) *Advances in Surgery* 1966. Year Book Medical Publishers, Inc. Chicago (sous presse).
  129. STARZL T. E., MARCHIORO T. L., FARIS T. D., IWASAKI Y. — Avenues of future research in homotransplantation of the liver, with particular reference to hepatic support procedures, antilymphocyte serum and tissue typing. *Amer. J. Surg.*, 1966, 112, 391.
  130. STARZL T. E., MARCHIORO T. L., FARIS T. D., HUTT M. P., CAREY T. A., OGDEN D. A., PORTER K. A., WADDELL W. R. — The problems and prognosis of the chronically surviving patient after renal homo-

- transplantation. *Ann. New York Acad. Sci.*, 1966 (sous presse).
131. STEINBERG H., WEBB W. M., RAFSKY H. A. — Hepatomegaly with fatty infiltration secondary to cortisone therapy. *Gastroent.*, 1952, 21, 304.
  132. TERASAKI P. I., MICKEY M. R., VREDEVOE D. L., GOYETTE D. R. — Serotyping for homotransplantation. — IV. Grouping and evaluation of lymphotoxic sera. *Vor Sang.*, 1966 (sous presse).
  133. TERASAKI P. I., VREDEVOE D. L., PORTER K. A., MICKEY M. R., MARCHIORO T. L., FARIS T. D., HERRMANN T. J., STARZL T. E. — Serotyping for homotransplantation — V. Evaluation of a matching scheme. *Ann. New York Acad. Sci.*, 1966 (sous presse).
  134. TERASAKI P. I., PORTER K. A., MARCHIORO T. L., MICKEY M. R., VREDEVOE D. L., FARIS T. D., STARZL T. E. — Serotyping for homotransplantation. — VII. Selection of kidney donors for 32 recipients. *Ann. New York Acad. Sci.*, 1966 (sous presse).
  135. THALER H. — Fatty liver and fat embolism. *Dtsch Med. Wschr.*, 1962, 87, 1207.
  136. TILNEY N. L., COLLINS J. J., WILSON R. E. — Hemorrhagic pancreatitis. A fatal complication of renal transplantation. *New Engl. J. Med.*, 1966, 274, 1051.
  137. TRETBAR L. L., BEVEN E. G., HERMANN R. E. — Homotransplantation of an auxiliary dog liver into the pelvis. Effect of portacaval shunt in the prevention of liver atrophy. *Surg. For.*, 1965, 16, 219.
  138. ULLMANN E. — Experimentelle Nierentransplantation. *Wien. Klin. Wschr.*, 1902, 15, 281.
  139. UNGER E. — Nierentransplantationen. *Berlin Klin. Wschr.*, 1910, 47, 573.
  140. VANG J. O., ZEMEL R., DRAPANAS T. — Citrate metabolism by the isolated perfused liver. *A.M.A. Arch. Surg.*, 1966, 93, 142.
  141. VON KAULLA K. N., HAYE H., VON KAULLA E., MARCHIORO T. L., STARZL T. E. — Changes in blood coagulation in canine and human liver transplantation. *A.M.A. Arch. Surg.*, 1966, 92, 71.
  142. VORONOFF S. (ou VORONOV U.). — *Siglo Méd.*, 1936, 97, 296.
  143. WAKSMAN B. H., ARBOUYS S., ARNASON B. G. — The use of « lymphocyte antisera » to inhibit hypertensive reactions of the delayed type. *J. Exp. Med.*, 1961, 114, 997.
  144. WELCH C. S. — A note on the transplantation of the whole liver in dogs. *Transpl. Bull.*, 1955, 2, 54.
  145. WOODRUFF M. F. A. — The transplantation of tissues and organs. 1960, Charles C. Thomas Co., Springfield, Ill., pp. 100-101 et 150-152.
  146. WOODRUFF M. F. A., ANDERSON N. — Effect of lymphocyte depletion by thoracic duct fistula and administration of anti-lymphocytic serum on the survival of skin homografts in rats. *Nature (Lond.)*, 1963, 200, 702.
  147. WOODRUFF M. F. A., ANDERSON N. F. — The effect of lymphocyte depletion by thoracic duct fistula and administration of anti-lymphocyte serum on the survival of skin homografts in rats. *Ann. New York Acad. Sci.*, 1964, 120, 119.
  148. ZUKOSKI C. F., LEE H. M., HUME D. M. — The prolongation of functional survival of canine renal homografts by 6-mercaptopurine. *Surg. For.*, 1960, 11, 470.
  149. ZUKOSKI C. F., CALLAWAY J. M. — Adult tolerance induced by 6-methyl-mercaptopurine to canine renal homograft. *Nature (Lond.)*, 1963, 198, 706.