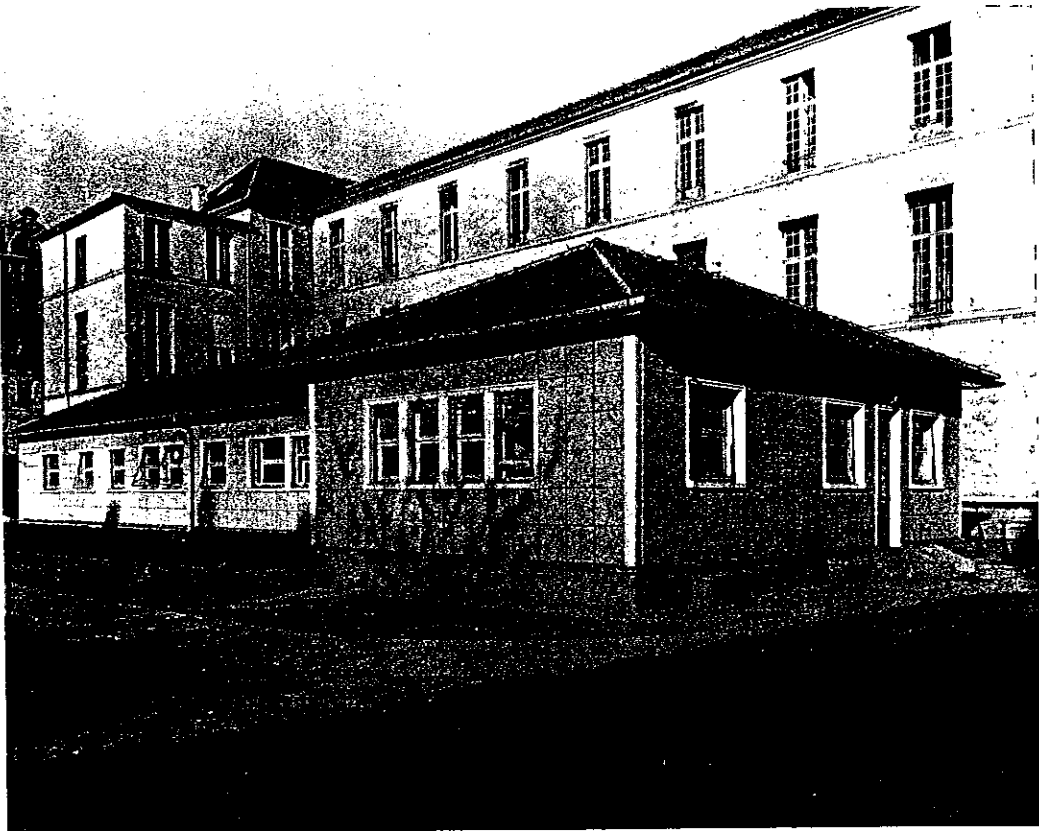


V

Centre de recherches
sur l'insuffisance rénale

Professeur Jean HAMBURGER

Directeur



Pavillon provisoire où est installé le Centre de recherches.

HOPITAL NECKER
149 rue de Sèvres Paris 15

PERSONNEL SCIENTIFIQUE

Directeur

M. le Professeur HAMBURGER, Professeur de Clinique des maladies métaboliques à la Faculté de Médecine, Médecin Chef de Service des Hôpitaux, Président de l'Association pour le Développement de la Recherche Médicale Française.

Directeurs adjoints

M. le Professeur Agrégé ANTOINE, Maître de Conférence Agrégé, Médecin des Hôpitaux, Maître de Recherches à l'Association Claude-Bernard.

M. le Professeur Agrégé DUCROT, Maître de Conférence Agrégé, Médecin des Hôpitaux, Maître de Recherches à l'Association Claude-Bernard.

M. le Professeur Agrégé FUNCK-BRENTANO, Maître de Conférence Agrégé, Médecin des Hôpitaux.

Assistants de recherches

Mme COLLIGNON

Mme DESCAMPS

M. le Docteur GALLE

M. le Docteur WATCHI

Techniciens

Mme ANDRIANARISON

Mlle HUCK

Mlle JABY

Mme LAMOTHE

Mme LANDAUER

INTRODUCTION

Le centre de recherches sur l'insuffisance rénale, établi à l'Hôpital Necker en 1955 dans le cadre de la Clinique des Maladies Métaboliques, groupe autour d'un thème unique, les maladies du rein et leur traitement, des laboratoires et des unités cliniques spécialisées.

On présentera d'abord l'activité de chacun des laboratoires depuis sa fondation et l'on décrira ensuite les résultats obtenus dans le domaine qui a connu l'épanouissement le plus considérable, la transplantation rénale chez l'homme.



Construction de la Clinique des maladies métaboliques et du Centre de recherches sur l'insuffisance rénale.

LES LABORATOIRES DE RECHERCHE DU CENTRE

Le laboratoire d'immunologie

Ses premiers travaux ont porté sur la réalisation de *néphrites expérimentales* par injection d'hétéro-sérums antirein. On a montré en particulier que de telles néphrites, localisées sur un seul rein par des artifices expérimentaux, n'avaient pas tendance à se bilatéraliser. Ce résultat est probablement important car il indique que, contrairement à une hypothèse souvent émise, il ne suffit pas de créer une altération immunologique des reins pour déclencher secondairement l'intervention d'auto-anticorps (68, 70, 103).

Après mise au point d'une technique sensible de recherches d'anticorps circulants, l'hémagglutination passive, on a cherché à dépister des *anticorps* anti-rein dans le sérum des malades atteints de néphropathies évolutives de divers types. Ici encore, des résultats constamment négatifs invitent à n'accepter qu'avec prudence les idées, si souvent avancées, d'un mécanisme immunologique auto-entretenant les néphrites chroniques par le truchement d'anticorps antirein (12).

Les recherches actuelles sont dirigées dans une direction différente : elles ont pour objet l'analyse des *antigénités contenues dans le tissu rénal*. Dans cette intention, on a dû mettre au point des techniques originales comportant d'une part la préparation d'hétérosérums aussi spécifiques que possible en même temps qu'assez puissants, d'autre part des méthodes de réalisation et de lecture de la réaction antigène-anticorps (analyse immuno-électrophorétique en cyanogum à basse température) (109, 133, 134, 198).

On a ainsi pu découvrir la multiplicité des structures antigéniques du rein : vingt traits de précipitation, au moins, ont été repérés chez le lapin, un peu moins chez l'homme. La plupart des motifs antigéniques sont distincts de ceux du plasma. Quelques-uns cependant leur sont semblables. Les protéines de structure du rein ont pu être comparées d'une espèce animale à l'autre ; on a constaté que la spécificité d'espèce n'est pas absolue : il existe en particulier des analogies remarquables entre les antigénités rénales du singe et celles de l'homme (172, 196). En outre, des précipitations croisées, exceptionnellement intenses, entre espèces plus éloignées, peuvent parfois être observées. Ces constatations peuvent servir de support à des vues nouvelles sur la spécificité biologique. On a comparé également entre elles les antigénités existant dans les différents organes d'une même espèce (fig. 1).

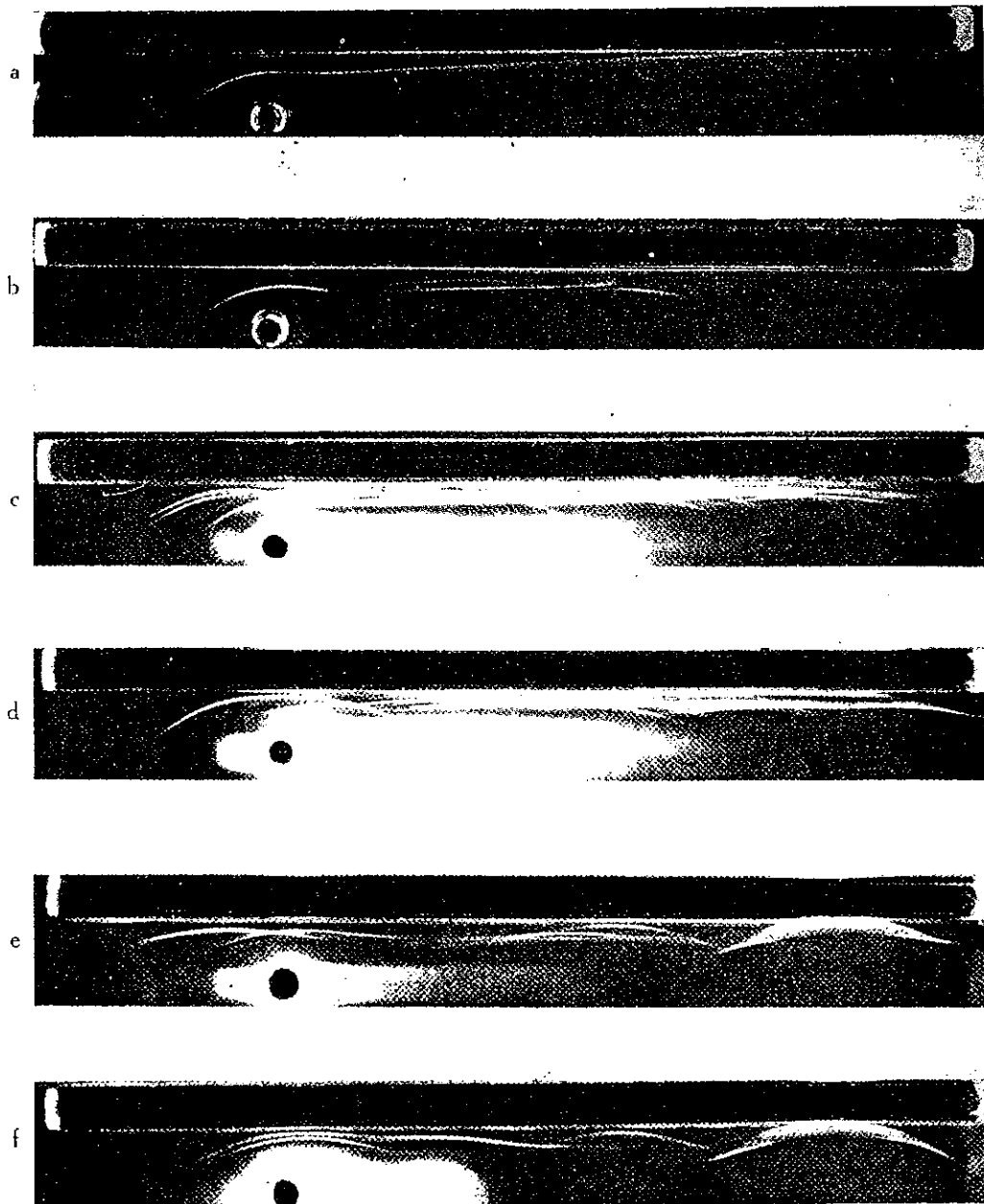


FIGURE 1. Un immun-sérum d'un canard exclusivement préparé par des injections de rein de lapin perfusé met facilement en évidence, par analyse immuno-électrophorétique, d'importantes communautés antigéniques entre le rein et différents organes de lapin. Cet immun-sérum analyse successivement ici : (a) un homogénéisat de *sang total* de lapin, (b) du *sérum* de lapin, (c) un homogénéisat de *rein* de lapin, (d) un homogénéisat de *foie* de lapin, (e) un homogénéisat de *myocarde* de lapin, (f) un homogénéisat de *muscle squelettique* de lapin.

On voit clairement que tous ces organes ont des antigènes en commun avec le rein.

Les précipités sont, par leur intensité et par leur nombre global, souvent comparables à ceux obtenus dans l'homogénéisat de rein (c) ; mais leur disposition est toujours absolument différente. La communauté antigénique ainsi définie est faite d'antigénicités tissulaires, et ne peut s'expliquer par la présence à l'intérieur des différents organes. On voit en effet que l'immun-sérum utilisé ne provoque dans le sang (a) et le sérum (b) que 2 ou 3 précipités faibles. Tous les homogénéisats étudiés ici ont été d'ailleurs préparés à partir d'organes soigneusement perfusés.

Un point semble particulièrement notable : dans les préparations de myocarde (e) et de muscle strié (f) apparaît un trait anodique large et fort qui, par sa situation et son aspect, pourrait évoquer la sérumalbumine. Or l'immun-sérum utilisé ne précipite aucune fraction albuminique sérique (b). Il s'agit donc d'une immunisation particulièrement intense contre un antigène présent dans les tissus musculaires, de mobilité analogue à celle de la sérumalbumine, mais qui en est antigéniquement différent. (*Actualités Néphrologiques de l'Hôpital Necker 1963, Ed. Méd. Flammarion*).

normales et pathologiques. Ils semblent relever de trois catégories : antigénités sériques majoritaires, antigénités propres à l'urine (uromucoïde), antigénités analogues à celles du tissu rénal. L'analyse des deux dernières catégories a permis d'amener à des conclusions diagnostiques : elle a apporté un moyen nouveau pour reconnaître les protéinuries d'origine tubulaire (172, 196).

Le laboratoire de physiologie et de pathologie expérimentale

L'activité du laboratoire de physiologie et de pathologie expérimentale a été consacrée à trois thèmes principaux : l'insuffisance rénale aiguë et ses conséquences métaboliques, la circulation sanguine intrarénale, les relations entre le rein et la pression artérielle.

C'est sur l'*insuffisance rénale aiguë* qu'ont porté les recherches les plus anciennes. On mentionnera seulement l'étude des conséquences de l'intoxication par l'eau : on a montré que les altérations électro-encéphalographiques ainsi déclenchées chez le lapin étaient comparables à celles qu'on peut observer chez l'homme dans certaines conditions pathologiques (55, 209).

Les recherches sur la *circulation intra-rénale* ont nécessité la mise au point d'une technique de mesure directe et fidèle du débit sanguin rénal. La technique utilisée permet, en outre, des prélèvements permanents du sang veineux rénal et son étude biochimique. Les principaux résultats obtenus concernant la régulation du débit sanguin rénal lorsqu'on abaisse la pression dans l'artère rénale par une compression progressive : le

débit sanguin rénal est stable tant que la pression dans l'artère rénale reste supérieure à 65 % de sa valeur de base (autorégulation du débit sanguin rénal). Ce phénomène d'autorégulation n'existe pas lorsque l'abaissement tensionnel est secondaire à une hémorragie systémique : on a montré que cette divergence s'expliquait en partie par l'intervention, dans le second cas, de substances presseuses médullosurrénales. Des recherches en cours visent à préciser le mécanisme intime du phénomène d'autorégulation, ainsi que ses relations avec la fonction excrétrice du rein (138, 148, 173, 199).

Dans le domaine des *relations entre le rein et la pression artérielle*, on a étudié particulièrement l'action hypotensive des extraits rénaux. On a confirmé l'action hypotensive prédominante des extraits de médullaire de porc sur l'hypertension rénale expérimentale du rat anesthésié ou non anesthésié. Des tentatives de purification de l'activité hypotensive à des fins thérapeutiques sont actuellement poursuivies (résultats non publiés).

Les recherches utilisant la transplantation rénale comme moyen d'analyse de l'activité hypotensive du rein seront détaillées plus loin.

Le laboratoire de biochimie

Les premières années de son existence ont été consacrées à l'achèvement de la description des *symptômes biochimiques de l'insuffisance rénale aiguë*, qui n'étaient à cette époque qu'imparfaitement connus. Des techniques nouvelles ont dû être établies, en particulier une technique originale de dosage du magnésium plasmatique. D'autre part, la mise au point d'une technique de mesure de l'activité tripeptidasique du plasma a permis de mieux approcher les phénomènes de « protéolyse » : une hypothèse nouvelle sur le mécanisme de l'insuffisance rénale aiguë a pu ainsi être proposée au premier Congrès International de Néphrologie (5, 25, 41, 61, 62, 66).

A l'heure actuelle, les recherches biochimiques sont concentrées sur un problème très particulier : les *modifications des protéines de structure du tissu rénal* au cours des néphropathies chroniques. En effet, si la structure histologique du tissu rénal pathologique a été explorée en détail, sa structure chimique n'a jamais été étudiée de façon satisfaisante. Cette recherche a pris pour base l'électrophorèse en gel d'amidon des protéines tissulaires hydrosolubles. Celles-ci sont extraites par congélation et décongélation, suivies de centrifugation à grande vitesse. Grâce à une patiente mise au point, il a été possible d'appliquer la méthode à des fragments de rein aussi petits que ceux qu'on peut prélever par ponction-biopsie, c'est-à-dire d'un volume maximum de 15 mm³. L'étude électrophorétique a été délibérément centrée sur la zone cathodique du gel et il a été possible de définir un diagramme électrophorétique normal, comportant 9 bandes étroites. L'étude du rein pathologique a été entreprise à partir de matériel d'autopsie, puis à partir de fragments biopsiques prélevés dans diverses néphropathies aiguës ou chroniques. Dans un grand nombre de cas, on a constaté des aspects spéciaux, consistant en l'augmentation ou surtout à la diminution du nombre ou de l'intensité de certaines bandes. L'analyse de ces modifications se poursuit (179, 204, 229).

Unité de recherche sur le rein artificiel

C'est en 1955 qu'a été mis au point dans le Centre l'un des premiers modèles de rein artificiel à cylindre tournant utilisables sur une grande échelle. L'emploi de matériaux nouveaux, une conception originale du circuit de circulation sanguine ont donné à cet appareil une place de choix dans le traitement de l'urémie aiguë. L'appareil dit « modèle Necker » est aujourd'hui utilisé dans plus de vingt pays (fig. 2) (2, 8, 9, 15, 27, 31, 42, 45, 52, 59, 96, 168).

Le développement récent du traitement des urémies *chroniques* par des séances répétées de rein artificiel (184, 210, 212, 213) a rendu nécessaire la construction de nouveaux appareils. Ceux-ci doivent, en effet, donner

la possibilité de soustraire de l'eau au malade par ultra-filtration ; ils doivent aussi contenir un volume de sang aussi faible que possible, de façon à limiter au minimum l'apport de sang exogène. Les divers modèles utilisés jusqu'ici n'ayant pas donné toute satisfaction, un appareil a été élaboré selon un principe inédit : *la tension latérale de la membrane de dialyse*. Les essais effectués jusqu'ici chez l'animal, puis chez l'homme, ont donné des résultats favorables (184, 193, 228).

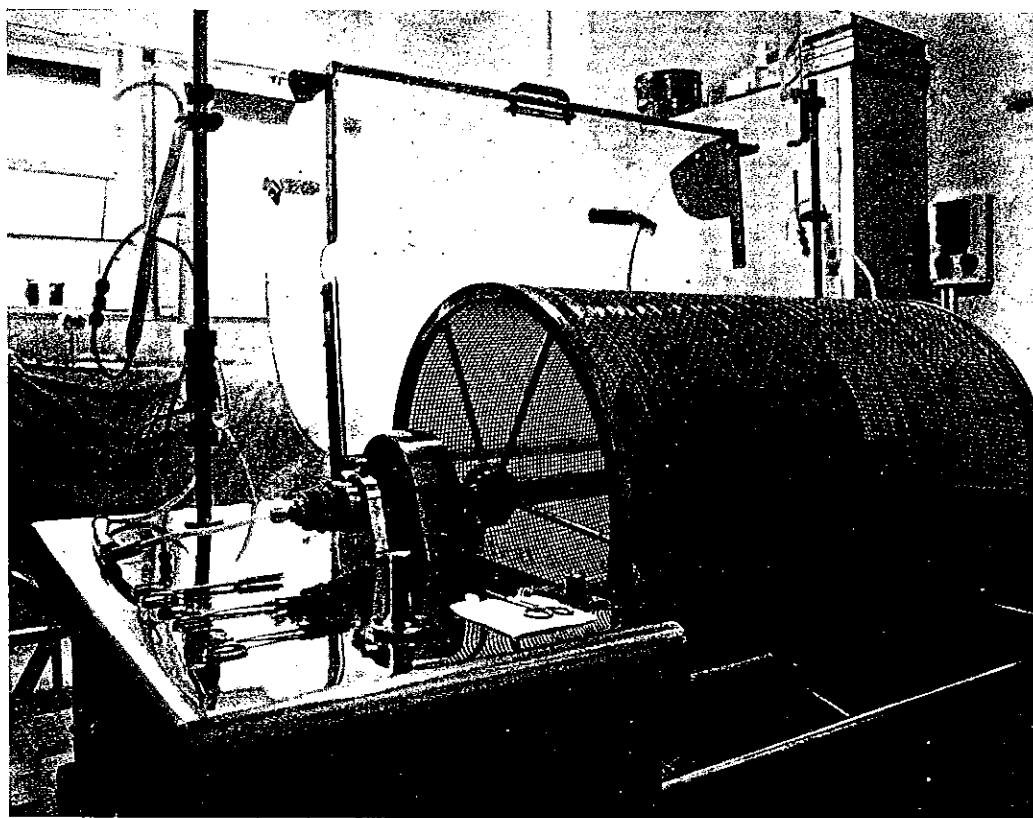


FIGURE 2. Rein artificiel « modèle Necker », du type à cylindre tournant.

Le laboratoire de recherches sur les radio-éléments

Fondé en coopération avec le Commissariat à l'Énergie Atomique, ce laboratoire est destiné à développer l'emploi des radio-éléments dans les maladies métaboliques et rénales. Deux problèmes sont particulièrement étudiés : l'appréciation comparative du flux sanguin des deux reins au

cours des néphropathies unilatérales et des sténoses de l'artère rénale et, d'autre part, les variations de l'équilibre hydro-électrolytique des sujets atteints d'insuffisance aiguë ou chronique (213). A cette dernière fin, on a réussi à mettre au point une méthode mesurant simultanément l'eau totale, les espaces extracellulaires et l'espace sodium. Des recherches poursuivies chez l'animal visent aussi à améliorer les procédés d'exploration fonctionnelle rénale par comptage isotopique externe.

Le laboratoire de microscopie optique et électronique

Il s'est consacré avant tout à l'étude des fragments prélevés par *punction-biopsie rénale*, selon une technique et avec un matériel mis au point dans le laboratoire (36). 1.500 biopsies rénales ont pu être examinées, dont 300 en microscopie électronique. Ainsi a pu être fait l'inventaire des lésions rencontrées au cours des néphropathies chroniques et particulièrement de celles qui déterminent un syndrome néphrotique. Plusieurs lésions nouvelles ont été observées et décrites en détail. Une vaste confrontation entre les symptômes cliniques et les lésions histologiques est actuellement en cours (47, 65, 104, 105, 106, 121, 123, 139, 143, 153, 175, 177, 178, 182, 194, 200, 201, 202, 214, 219).

Une nouvelle méthode a été mise au point qui permet l'application de la spectrographie de rayon X à des coupes ultra-microscopiques, grâce à la microsonde de de Castaing. C'est la première application de cette sonde à la biologie. On peut détecter par ce procédé la présence de tous les corps simples dont le numéro atomique est supérieur à 11, à condition que leur concentration soit suffisante au point considéré. Cette méthode qui se prête particulièrement à l'analyse des microdépôts tissulaires a permis d'analyser dans des reins pathologiques des dépôts de calcium, phosphate, fer et soufre (152, 215, 216).

Parallèlement, l'étude ultra-structurale d'un certain nombre de néphropathies expérimentales a été entreprise : ces travaux portent plus particulièrement sur la néphrocalcinose par hypervitaminose D chez le rat, sur l'intoxication par les métaux lourds chez le rat également et sur l'amyloïdose expérimentale du hamster doré. Les observations faites dans ce dernier cas apportent de nouveaux arguments à l'hypothèse selon laquelle la substance amyloïde se déposerait dans les tissus après avoir été transportée par le sang. Une image ultra-structurale spécifique de l'intoxication saturnine a été découverte (98, 128, 154, 162, 174, 216, 224).

Le laboratoire de recherches sur les transplantations rénales expérimentales

Son activité sera développée ci-après.

RECHERCHES SUR LA TRANSPLANTATION RÉNALE

Commencées dans le service de Néphrologie de Necker en 1952, les recherches sur la transplantation ont surtout vu leur importance s'accroître à partir de 1959. Une grande partie de l'activité du Centre leur est consacrée. Les recherches cliniques ont abouti à la réalisation de 44 transplantations rénales chez l'homme. Les recherches expérimentales sur ce sujet occupent aujourd'hui entièrement un des laboratoires tandis que chacun des autres laboratoires du Centre se voyait amené à participer de plus en plus largement, dans son propre domaine, aux travaux sur la greffe. C'est la synthèse de ces résultats qui va maintenant être exposée (3, 60, 80, 90, 91, 92, 93, 119, 120, 124, 126, 155, 158, 159, 160, 161, 181, 189, 218, 221, 222).

La transplantation du rein chez l'Homme entre jumeaux vrais a été réalisée pour la première fois en 1955. Les résultats en sont satisfaisants. Une fillette de 14 ans, opérée par notre groupe le 16 mars 1961, alors qu'elle était au stade ultime d'une néphrite interstitielle de la première enfance avec infantilisme rénal, est dans un état excellent plus de trois ans après néphrectomie bilatérale et transplantation : pas de protéinurie, urée sanguine normale, épreuves fonctionnelles normales, pression sanguine et fond d'œil normaux ; fait remarquable, la croissance a repris immédiatement après la greffe et la jeune fille a rattrapé aujourd'hui son retard staturo-pondéral.

L'homotransplantation rénale, c'est-à-dire la transplantation entre individus de la même espèce, mais non jumeaux univitellins, a été considérée comme impossible jusqu'en 1959. Dans la totalité des tentatives antérieures, chez l'homme comme chez l'animal, il y avait constamment destruction et rejet du transplant au bout de quelques jours, par un mécanisme immunologique connu de longue date pour la greffe de tous les tissus. L'une des plus longues tolérances connues avait été observée par nous en 1952, dans une transplantation de mère à fils, avec un fonctionnement rénal satisfaisant durant trois semaines, suivi d'un rejet brutal.

Des recherches expérimentales poursuivies entre 1953 et 1959 amenèrent à l'idée que l'intensité de la réaction d'incompatibilité peut être modifiée par diverses influences, notamment une *sélection soigneuse du donneur*, qui doit être immunologiquement aussi proche que possible du malade, et une *préparation du receveur* par des thérapeutiques immuno-dépressives, comportant la radiothérapie globale et certaines drogues.

A partir de 1959, deux groupes de chercheurs, celui de Merrill et Murray, à Boston, et le nôtre, à Paris, cherchèrent à appliquer ces prin-

cipes à l'homme. Nous publiâmes le premier succès de greffes entre sujets non jumeaux et nous nous attachâmes particulièrement à améliorer la rigueur de la sélection du donneur. Depuis lors, quelques autres unités de recherches sur ce sujet se formèrent. Le recul plus long dont nous bénéficions par rapport aux autres chercheurs nous a permis d'étudier dès 1963 un nombre relativement important de cas de tolérance prolongée et d'apporter ainsi la description inédite d'une série de phénomènes singuliers survenant chez les sujets transplantés et soulevant des problèmes immunologiques tout à fait nouveaux en matière de greffe.

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 0,12 %) 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 multiplicité 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 cinq jours et vingt-huit heures avant la transplantation. Une irradiation 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).

D'autres produits, actinomycine C, prednisone, melphalan, cyclophosphamide, méthylhydrazine, etc., ont été utilisés dans certaines circonstances.

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).

Résultats

44 transplantations rénales ont été effectuées chez l'homme dans notre service. Nous avons eu 14 échecs plus ou moins précoces et 30 fois une tolérance prolongée. La proportion d'échecs a considérablement diminué dans la dernière année, sans doute en raison d'améliorations successives de notre technique. Sur les 30 cas de tolérance prolongée, 5 sont morts respectivement six mois, neuf mois, vingt mois, vingt-deux mois et vingt-trois mois après la greffe de complications secondaires qui seront résumées ci-dessous. 26 opérés sont vivants et en bon état, et parmi eux 9 ont un recul supérieur à un an et 4 un recul supérieur à deux ans après la greffe et la néphrectomie bilatérale des reins propres. Le plus long recul est de cinq ans et demi et

comporte une état clinique et fonctionnel entièrement satisfaisant (urines dépourvues de protéines ou d'éléments cytologiques anormaux, urée sanguine normale, clearance de l'urée 54 ml/mn, clearance du mannitol 104 ml/mn, clearance du P.A.H. 409 ml/mn) (fig. 3).



FIGURE 3. Urographie intraveineuse faite trois mois après une homotransplantation rénale. L'image du rein transplanté, fonctionnellement et morphologiquement normale, est visible dans la fosse iliaque.

Mais nous avons établi que ces tolérances cliniques satisfaisantes et stables correspondaient, en réalité, non à une suppression de toute réaction de rejet, mais à une simple atténuation de celle-ci, aboutissant à un état d'équilibre entre le transplant et l'hôte. La démonstration la plus simple en est apportée par la biopsie des reins transplantés qui, même dans les cas les plus favorables sans la moindre anomalie clinique de fonctionnement rénal, montre la présence dans l'interstitium rénal de cellules analogues à celles qui envahissent en beaucoup plus grand nombre les greffes rejetées. Ces cellules, que nous avons étudiées au microscope électronique, sont apparentées aux lymphocytes, mais ont des caractères cytologiques spéciaux. Leur présence a été confirmée par divers autres groupes.

Nous avons présenté, en 1964, la description d'une série de perturbations secondaires pouvant apparaître dans les mois suivant la transplantation et représentant probablement la distorsion pathologique de l'équilibre obtenu entre hôte et transplant.

1. *Des crises* du rein transplanté peuvent être observées à un moment quelconque entre le troisième jour et la fin de la première année après la greffe. Elles se traduisent par de la fièvre, de l'oligurie, de la protéinurie, une augmentation de volume du rein, une élévation de l'azotémie et, dans l'urine, une concentration uréique parfois relativement conservée contrastant avec un profond abaissement de l'élimination sodique. Ces crises ne semblent avoir aucune explication mécanique. De très fortes doses de corticoïdes constituent le traitement le plus efficace. La guérison est d'ordinaire complète.

2. *Une néphropathie interstitielle progressive* peut se développer sur le rein transplanté et en compromettre l'avenir.

3. *Une néphropathie glomérulaire* du rein transplanté apparaît parfois, même quand la maladie originale qui avait détruit les reins propres du malade n'avait pas été une néphropathie glomérulaire. Cette complication peut guérir sans séquelle apparente.

4. *Des altérations artérielles* très singulières du rein greffé ont aussi été observées dans quelques cas.

5. Des manifestations extra-rénales, survenant quelques mois ou une année après la greffe, peuvent constituer un *syndrome tardif des transplantés*. Ce syndrome comporte splénomégalie (d'où notre décision actuelle de splénectomie précoce), fièvre inexpliquée, altérations histologiques du foie, hypergamma-globulinémie et autres modifications des protéines sanguines, enfin un test de consommation de l'antiglobuline par des leucocytes positifs. Ce syndrome représente sans doute la traduction d'un mode inédit de

réaction de l'individu transplanté envers le greffon, réaction tardive différant de la réaction lymphocytaire précoce qui définit les réactions classiques de rejet.

Malgré ces complications tardives imprévues, l'homotransplantation rénale a sans aucun doute accompli d'immenses progrès ; jugée impossible il y a cinq ans, elle offre aujourd'hui une proportion de succès qui dépasse assurément 50 % lorsque le rein est prélevé sur un donneur vivant, dûment sélectionné.

Mais les considérations morales que l'on devine poussent à l'étude des greffes de *reins de cadavre*. Ces greffes soulèvent de grandes difficultés, non seulement en raison des conditions moins favorables de prélèvement, mais parce qu'on perd en pareil cas une bonne partie des avantages fournis par la sélection immunologique soigneuse du donneur. Notre groupe consacre cependant, à l'heure actuelle, une bonne partie de ses efforts à ce problème. Nous avons déjà effectué six tentatives chez l'homme, avec deux échecs et quatre succès, ceux-ci ayant aujourd'hui des reculs qui atteignent un an et cinq mois dans le cas le plus ancien. Dans un cas, le rein fut prélevé chez une femme morte d'insuffisance rénale aiguë, par suite de complications cérébrales irréversibles : l'homme transplanté hérita à la fois du rein et de la néphrite tubulo-interstitielle aiguë, laquelle continua son évolution chez le nouvel hôte et guérit dans les délais habituels, après deux séances de dialyse : le rein possède aujourd'hui un fonctionnement normal.

A la greffe de rein de cadavre se rattache l'étude de la prolongation par le froid de la survie de reins non irrigués. Nous avons montré, chez le chien, que le refroidissement du rein à $+ 4^{\circ}$ C permettait de faire tolérer une ischémie de douze heures sans compromettre la fonction ultérieure du rein ; les temps supérieurs à douze heures permettent aussi une reprise fonctionnelle après la greffe, mais une perte partielle irréversible de la valeur excrétrice du rein est alors habituelle.

La pratique de la transplantation rénale a permis aussi de faire progresser nos connaissances dans des domaines de la pathologie apparemment différents. Il en est ainsi des *relations existant entre le rein et la régulation de la pression artérielle*, particulièrement en ce qui concerne la fonction hypotensive du rein normal. Nous avons étudié l'évolution de la pression artérielle chez nos malades homotransplantés. La plupart d'entre eux étaient atteints de néphropathie chronique avec hypertension artérielle. Celle-ci a toujours disparu dès la transplantation et, en général, définitivement. En opposition avec cette puissante action hypotensive de la transplantation d'un rein sain, la néphrectomie des reins malades du sujet ne semble jouer qu'un rôle plus secondaire. L'analyse de l'action hypotensive du rein transplanté est actuellement poursuivie expérimen-

talement chez le rat (fig. 4) : nous avons pu montrer que le pouvoir hypotenseur d'un rein de rat greffé à un autre rat se trouvait accru si l'on s'adressait à des organes en état d'hypertrophie compensatrice (203).

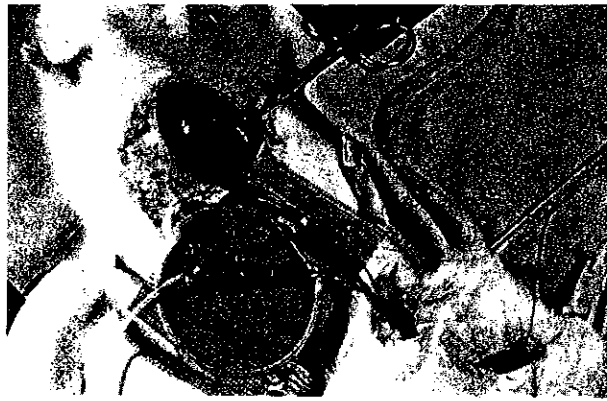


FIGURE 4. Préparation permettant l'étude de la pression artérielle après transplantation d'un rein chez le Rat. L'animal donneur est en haut, le receveur en bas. Le dispositif visible sur le treillis métallique sert à l'appréciation du débit sanguin à travers le greffon.

BIBLIOGRAPHIE

1955

- 1 HAMBURGER J. Les urémies curables. *Acquisitions méd. récentes*, Paris, Flammarion, 1955, 5.
- 2 RICHEL G., CROSNIER J. et MASSON M. Traitement de l'insuffisance rénale par le rein artificiel (à propos de 50 cas). *Bull. Soc. méd. Hôp. Paris*, 21-22, 1955, 848.

1956

- 3 ANTOINE B. et DUCROT H. Aspects biologiques actuels de la transplantation rénale. *Rev. fr. Etud. clin. biol.*, 1, 1956, 213.
- 4 FUNCK-BRENTANO J.-L. Traitement du collapsus vasculaire par les nouveaux analeptiques et la noradrénaline. *Presse méd.*, 32, 1956, 746.
- 5 HAMBURGER J. Précisions récentes sur les désordres humoraux de l'urémie aiguë. Extrait Livre jubilaire, Professeur Govaerts, Bruxelles, Van Tilburg, 1956, 53.
- 6 HAMBURGER J. Réflexions sur la néphrose lipéidique. *Rev. fr. Etud. clin. biol.*, 1, 1956, 143.
- 7 HAMBURGER J., CROSNIER J., LISSAC J. et NAFFAH J. Mme. Sur un syndrome familial de néphropathie avec surdité. *J. Urol. Néphrol.*, 62, 1956, 113.
- 8 HAMBURGER J. et RICHEL G. Enseignements tirés de la pratique du rein artificiel pour l'interprétation des désordres électrolytiques de l'urémie aiguë. *Rev. fr. Etud. clin. biol.*, 1, 1956, 39.
- 9 HAMBURGER J. et RICHEL G. Le rein artificiel. *Acquisitions méd. récentes*, Paris, Flammarion, 1956, 153.
- 10 MASSON M., MAURAT J.-P. et RICHEL G. Le magnésium plasmatique dans les néphrites chroniques. *J. Urol. Néphrol.*, 62, 1956, 132.
- 11 RICHEL G., ALAGILLE D., NEZELOF C. et MÉRY J.-Ph. Physiopathologie et pathogénie des anuries hémolytiques du post-partum. *J. Urol. Néphrol.*, 62, 1956, 556.

1957

- 12 ANTOINE B. et DUCROT H. Une technique de recherche des anticorps sériques vis-à-vis d'antigènes non figurés : l'agglutination en tubes d'hématies tannées et sensibilisées (« hémagglutination passive »). *Rev. fr. Etud. clin. biol.*, 2, 1957, 81.
- 13 HAMBURGER J. Electrolyte disturbance in acute uremia. *Clin. Chem.*, 3, 1957, 332.
- 14 HAMBURGER J., MATHÉ G. et ALTMAN J. Influence de l'hydratation de l'organisme sur le volume des pertes hydriques insensibles du rat anurique. *J. Physiol., Paris*, 49, 1957, 867.
- 15 HAMBURGER J. et RICHEL G. Le rein artificiel. *Bull. Acad. nat. Méd.*, séance du 8 janvier 1957.
- 16 HAMBURGER J., RICHEL G. et DUCROT H. Une maladie nouvelle : la liposclérose péri-urétérale. *Acquisitions méd. récentes*, Paris, Flammarion, 1957, p. 39.
- 17 MASSON M. Dosage du magnésium sanguin. *Rev. fr. Etud. clin. biol.*, 2, 1957, 413.
- 18 MASSON M. Dosage du soufre sanguin. *Rev. fr. Etud. clin. biol.*, 2, 1957, 299.
- 19 RICHEL G. Eau et obésité. *Rev. fr. Etud. clin. biol.*, 2, 1957, 22.
- 21 RICHEL G. Disturbance in anionic balance encountered in acute uraemia and their clinical consequences. Ciba Symposium, London, Churchill, 5, 1957, 162.

- 22 RICHET G. et ALAGILLE D. La protéolyse précoce au cours des anuries hémolytiques du post-abortum. *Rev. fr. Etud. clin. biol.*, 2, 1957, 475.
- 23 RICHET G. et ARDAILLOU R. Acidose rénale. *Rev. Prat.* 7, 1957, 621.
- 24 RICHET G. et FRITEL D. Intoxication par la vitamine D₂ avec hypercalcémie considérable. Disparition immédiate des troubles cliniques et humoraux sous l'effet d'un agent chélateur (EDTA disodique). *Bull. Soc. méd. Hôp. Paris*, 11-12-13, 1957, 361.
- 25 RICHET G., VILLIERS H., ARDAILLOU R. et LEMOINE B. Activité tripeptidasique du plasma au cours de l'insuffisance rénale. Contribution à l'étude du catabolisme protidique. *Rev. fr. Etud. clin. biol.*, 2, 1957, 808.
- 26 YATZIDIS H. et RICHET G. Activités de certaines protéines de la coagulation dans le plasma au cours du syndrome néphrotique, dans le plasma et urines. *Rev. fr. Etud. clin. biol.*, 2, 717, 1957.

1958

- 27 ANTOINE B., DUCROT H., MICHELSEN P. et DORMONT J. Recherches sur le rein artificiel. 2. L'efficacité d'un appareil de dialyse extra-corporeale. Analyse de quelques facteurs mécaniques. *Rev. méd., Liège*, 13, 1958, 78.
- 28 CHEVALIER H. L'électrocardiogramme des troubles métaboliques. *Archs Mal. Cœur*, 3, 1958, 233.
- 29 CROSNIER J., RICHET G., NEZELOF C. et MERY J.-P.H. Hypercalcémie et manifestations rénales de la maladie de Besnier-Boeck-Schaumann. *J. Urol. Néphrol.*, 64, 1958, 163.
- 30 DEBRAY-SACHS M. et LEMOINE B. Essai d'application à la pratique courante de l'électrophorèse au travers d'un gel d'amidon. *Annals Biol. clin.*, 7-9, 1958, 397.
- 31 DUCROT H., ANTOINE B. et CROSNIER J. Recherches sur le rein artificiel. 1. Résultats cliniques d'ensemble de 305 séances de rein artificiel. *Rev. méd. Liège*, 13, 1958, 75.
- 32 DUCROT H., HABIB R. (Mme), SLAMA R. et DE MONTERA H. (Mlle). Anatomie pathologique de l'amylose rénale. A propos de 14 observations. *J. Urol. Néphrol.*, 64, 1958, 515.
- 33 FUNCK-BRENTANO J.-L. et ALTMAN J. Le pouvoir osmotique de l'urée à l'égard des leucocytes. *Rev. fr. Etud. clin. biol.*, 3, 1958, 155.
- 34 HAMBURGER J. Les anuries par inhalation de tétrachlorure de carbone. *Acquisitions méd. récentes*, Paris, Flammarion, 1958, 15.
- 35 HAMBURGER J. Les urémies curables. *Presse méd.*, 66, 1958, 1345.
- 36 HAMBURGER J. La technique de biopsie rénale utilisée à l'hôpital Necker. *Presse méd.*, 66, 1958, 1451.
- 37 HAMBURGER J. La réanimation meurtrière. *Presse méd.*, 66, 1958, 1915.
- 38 HAMBURGER J., HEPP J. et CROSNIER J. Angiocholite lithiasique icétero-urémigène gravissime. Rein artificiel-chirurgie : guérison. *Rev. méd. fr.* 33, 1958, 181.
- 39 HAMBURGER J. et MASSON M. A partir de quelle limite le taux d'urée sanguine est-il pathologique ? *Presse méd.*, 66, 1958, 499.
- 40 MALASSENET R., DREYFUS B. et ANTOINE B. Anémie hémolytique immunologique due à l'antistine. *Proc. int. Soc. Hémat.*, VIIth Congress, Rome, Septembre 1958.
- 41 MATHÉ G., ARDAILLOU R. et RICHET G. Influence de l'irradiation sur l'activité tripeptidasique du plasma chez le rat. *Rev. fr. Etud. clin. biol.*, 3, 1958, 474.
- 42 RICHET G. Indications de l'épuration extra-rénale dans les anuries post-opératoires et post-transfusionnelles. *Acta Inst. Anesth.*, 7, 1958, 193.
- 43 RICHET G., CROSNIER J. et LISSAC J. L'anurie par intoxication au tétrachlorure de carbone (à propos de 25 observations). *Rev. Prat.*, 9, 1959, 591.

- 44 SOULIER J.-P., CROSNIER J. et WEILLAND C. Nouvelle méthode du dosage du calcium ionisé utilisant un système coagulant. *Presse méd.*, 66, 1958, 617, 825.
- 45 SOULIER J.-P., RICHEL G. et WEISS M. Recherches sur le rein artificiel. 3. Surveillance de la coagulation au cours de la séance du rein artificiel. Intérêt de l'index de protamine. *Rev. méd. Liège*, 13, 1958, 88.

1959

- 46 ANTOINE B., DUCROT H. et MICHIELSEN P. Etude des conséquences de l'administration d'un dérivé nitrofurannique (nitro-furfurylidène-amino-hydantoïne) au cours de néphropathies expérimentales et humaines. *Thérapie*, 14, 1959, 603.
- 47 ANTOINE B., DE MONTERA H. et TALLONE J.-C. Les aspects histologiques correspondants aux protéinuries permanentes isolées. *J. Urol. Néphrol.*, 65, 1959, 623.
- 48 ANTOINE B. et OUDEA P. Données générales sur la lithiase rénale. *Vie méd.*, 40, 1959, 123.
- 49 ANTOINE B. et OUDEA P. La lithogénèse. *Vie méd.*, 40, 1959, 131.
- 50 BERTRAND I., LIHERMITTE F., ANTOINE B. et DUCROT H. Nécrozes massives du système nerveux central dans une survie artificielle. *Rev. Neurol.*, 101, 1959, 101.
- 51 CROSNIER J. Physiopathologie de l'insuffisance rénale au cours de la sarcoidose. *Path. Biol.*, 7, 1959, 1895.
- 52 DUCROT H. Les accidents dus à l'apport de citrate au cours des transfusions massives. *Presse méd.*, 67, 1959, 857.
- 53 FUNCK-BRENTANO J.-L. Le rein myélomateux. *Rev. Prat.*, 9, 1959, 1765.
- 54 FUNCK-BRENTANO J.-L. et ANTOINE B. L'oxalose. Envassement des reins et de divers parenchymes par des cristaux d'oxalate de calcium. *J. Méd. Chir. prat.*, 130, 1959, 915.
- 55 FUNCK-BRENTANO J.-L., LOSSKY-NEKHOROCHEFF I. et ALTMAN J. Etude expérimentale des manifestations cérébrales de l'intoxication par l'eau. *Rev. fr. Etud. clin. biol.*, 4, 1959, 46.
- 56 HAMBURGER J. Il ne faut plus exprimer la protéinurie en grammes par litre mais en milligrammes par minute. *Rev. fr. Etud. clin. biol.*, 4, 1959, 17.
- 57 HAMBURGER J. Les accidents rénaux post-opératoires. Analyse de 200 observations. *Acquisitions méd. récentes*, Paris, Flammarion, 1959, 188.
- 58 HAMBURGER J. Physiopathologie de l'hypertension d'origine rénale. *Path. Biol.*, 7, 1959, 1489.
- 59 HAMBURGER J. Application des phénomènes de dialyse au traitement de l'urémie aiguë : le rein artificiel. Journées pharm. franç., Conf. Soc. Tech. pharm., 1959.
- 60 HAMBURGER J., VAYSSE J., CROSNIER J., TUBIANA M., ANTOINE B., AUVERT J., SOULIER J.-P., DORMONT J., SALMON Ch., MAISONNET M. et AMIEL J.-L. Transplantation d'un rein entre jumeaux non monozygotes après irradiation du receveur. Bon fonctionnement au 4^e mois. *Presse méd.*, 67, 1959, 1771.
- 61 RICHEL G. et ARDAILLOU R. L'activité tripeptidasique du plasma au cours des affections sévères. Contribution à l'étude de l'hypercatabolisme protidique. *Presse méd.*, 67, 1959, 1229.
- 62 RICHEL G., ARDAILLOU R. et ALTMAN J. Activité tripeptidasique du plasma et hypercatabolisme protidiques endogènes expérimentaux. *Rev. fr. Etud. clin. biol.*, 4, 1959, 559.
- 63 RICHEL G., DROUHET E., DUCROT H. et JUNGERS P. Guérison de 2 cas de septicémie à *Candida albicans* compliquant une anurie grave. Action de l'amphotéricine B. *Bull. Soc. méd. Hôp. Paris*, 22-23, 1959, 780.
- 64 RICHEL G. et HABIB R. Mme. Les localisations rénales de la péri-artérite noueuse. *J. Urol. Néphrol.*, 65, 1959, 177.