

CHRONIQUE HISTORIQUE

Le cinquantenaire de la première transplantation hépatique : du mythe à la réalité. Hommages à Thomas Starzl, Prix Lasker 2012.

Bernard LAUNOIS *

RÉSUMÉ

Immunosuppression chimique et réversibilité du rejet par les corticoïdes ont permis le développement initial des transplantations rénales et incité à entreprendre les transplantations hépatiques en 1963. Mais les obstacles ont été nombreux : indications opératoires erronées, immunosuppression inadéquate, difficulté diagnostique de l'étiologie de l'ictère post-transplant, mauvaise préservation du greffon. La cyclosporine transforma l'évolution.

SUMMARY

Chemical immunosuppression and the reversal of rejection permit to develop kidney transplantation and were incitative to start liver transplantation in 1963. However, the difficulties were many: wrong operative indications, inadequate immunosuppression, difficulty of etiologic diagnosis of jaundice, poor preservation of the graft. Cyclosporine was the key-step of the success.

René Küss effectua le 22 juin 1960 avec succès la première transplantation rénale non apparentée, conditionnée par une irradiation totale corporelle de 400 rads en 2 sessions et 300 rads supplémentaires sur la rate. Le fonctionnement du rein fut parfait jusqu'à la 5^e semaine où il se détériora. Une biopsie du rein le 17 août montra son infiltration par les lymphocytes et les plasmocytes. Küss prescrivit alors 60 mg par jour de 6-mercaptopurine et 40 mg par jour de prednisonne. Ce fut donc le premier succès d'une transplantation d'organes entre non-apparentés et la première immunosuppression chimique obtenue au monde [1]. Dès qu'il en eut connaissance, Roy Calne se précipita à Paris car il y voyait la confirmation humaine de ses travaux

* Membre de l'Académie nationale de médecine

Tirés à part : Professeur Bernard LAUNOIS, même adresse

Article reçu le 18 novembre 2013, accepté le 18 novembre 2013

expérimentaux à Boston sur la 6-mercaptopurine et l'azathioprine. Le retentissement médiatique fut remarquable. Starzl écrivit en 1992 : « C'était réellement un tour de force extraordinaire ».

Mais l'atmosphère n'était pas en faveur de la transplantation. Mc Farlane Burnett, un immunologiste australien, avait obtenu en 1960 le prix Nobel pour ses travaux sur la tolérance et la sélection clonale qui est la clé de voute de l'immunologie moderne. Dans une mise au point publiée en janvier 1961 par le *New England Journal of Medicine* et intitulée « *New approach to immunology* », il écrivait : « On a beaucoup réfléchi sur les moyens de faire survivre ou fonctionner dans un environnement étranger des tissus ou des organes qui ne sont pas génétiquement ou antigénétiquement identiques au patient. Cette mise au point dresse un bilan hautement défavorable au succès » [11]. En Octobre 1963, T.E. Starzl publiait : « La réversibilité du rejet dans une homogreffe rénale humaine avec le développement ultérieur d'une tolérance. » Cette réversibilité était facilitée par l'injection de fortes doses de Prednisolone. La date de cette publication coïncida avec la réunion historique de Wasington du 26 septembre 1963 où Goodwin avaient invité tadivement Waddell et un jeune *Associate Professor*, T.E. Starzl. La réunion se tenait dans le bâtiment du *National Research Council* avec 25 participants. La liste comprenaient presque tous les chercheurs-clés qui avaient apporté une contribution dans ce domaine de la transplantation rénale T.E. Starzl ne connaissaient que Gopodwin et David Hume. Il y avait une incroyable généralité sur les résultats de Denver. Pour cette raison Starzl avaient apporté les pancartes murales de tous les malades et les éléments permettant d'illustrer ce qu'ils avaient appris. W. Waddell et lui réalisent qu'ils avaient le plus grand nombre de survivants après transplantation rénale que n'importe quelle autre équipe du monde entier. En 1990 parmi les 24 survivants à cette date 15 avaient été greffés à Denver.

Il faudra 2 ans pour que l'immunosuppression chimique associant azathioprine et prednisone rentre dans les faits.

Cette révolution qui venait de survenir était aussi imprévisible que la chute du mur de Berlin 26 ans plus tard. La transplantation rénale était devenue un « service-rendu aux malades » du jour au lendemain [12]. Quand l'année 1963 commence, il y a seulement 3 programmes actifs aux États-Unis, Boston, Richmond et Denver et à peu près le même nombre en Europe. Quand 1963 finit, c'était comme la ruée vers l'or des centres de transplantation rénale qui avaient largement proliféré » [10].

Thomas Starzl avait déjà travaillé à la *Northwestern Univeristy* à Chicago la transplantation expérimentale sur le chien avec la maîtrise de l'*outflow block* secondaire à la contraction des sphincters veineux sur les veines sus-hépatiques. À Denver, il étudie les facteurs qui déterminent la survie à court et à long terme des animaux d'expérience.

Les succès obtenus en greffe rénale incitent à débiter la greffe hépatique. La première a lieu le 1^{er} mars 1963 sur un enfant de 3 ans atteint d'atrésie biliaire depuis sa naissance L'intervention est effectuée par thoracophrénolapaotomie à travers le

8° espace intercostal droit. Il existe un fragment d'iléon très adhérent au foie et qui doit être réséqué. Il existait une très importante circulation collatérale par hypertension portale. Le pédicule hépatique était inaccessible. Mais la salle du donneur fait savoir que le système de perfusion du foie du donneur a échoué ; il est urgent de procéder à l'ablation du foie. Le pédicule hépatique est clampé en masse, deux clamps sont placés au-dessus et en dessous du foie et le foie enlevé. Auparavant un *bypass* est placé entre la veine fémorale et la veine jugulaire. Le foie du donneur est mis en place. Les anastomoses veineuses sont faites à la soie 4-0. La continuité artérielle est rétablie. Le foie se recoloré normalement. La situation est stable pendant 20 minutes. Puis un saignement diffus apparait. Le Professeur Kurt Von kaulla diagnostique une Fibrinolyse. Pendant des heures, l'opérateur cherche à faire l'hémostase par des points en X et des ligatures. Finalement, le malade décède.

Deux autres malades seront opérés en 1963. Ils décèdent après 21 jours d'embolies pulmonaires liées au *bypass* fémoro-jugulaire. Ces résultats décourageants — même si la technique chirurgicale est validée — incite T.E. Starrl à retourner au laboratoire avec deux objectifs : améliorer la technique chirurgicale et le traitement immunosuppresseur. En 1899, Elie Metchnikoff avait publié un travail intitulé « Étude sur la Résorption des Cellules Sanguines » dans les *Annales de l'Institut Pasteur* où il décrit pour la première fois le sérum anti-lymphocytaire. Les premières références à l'action de ce sérum antilymphocytaire sur le rejet d'homogreffe furent celles de Woodruff. L'effet immunosuppresseur du sérum anti-lymphocyte a été confirmé non seulement sur les homotransplantations rénales et hépatiques sur le chien mais aussi sur les homotransplantations rénales chez l'homme. Finalement la première survie à long terme (400 jours) d'un patient avec une transplantation hépatique est obtenue en 1968. Les résultats de transplantation hépatique dans les deux centres pionniers sont médiocres à l'époque. En 1972 sur une série de 36 malades de l'université du Colorado, il n'y avait que 10 survies à 1 an et 3 seulement étaient vivants. Les raisons de ces insuccès étaient nombreuses. Les principales indications étaient posées pour des tumeurs malignes et des tumeurs trop importantes pour être réséquées. Malheureusement les taux de récives du cancer étaient très élevés. L'immunosuppression étaient inadéquate avec de fortes doses de corticoïdes provoquées par un ictère corrélé à un rejet et entraînant de très nombreuses affections opportunistes souvent mortelles.

En effet l'ictère post-transplant était souvent attribué à un rejet alors qu'il pouvait s'agir d'un ictère par rétention en rapport avec le montage biliaire utilise qui lui valut le nom de talon d'Achille de la transplantation hépatique. Mais il pouvait également s'agir d'une récive post-hépatitique B ou C. Or les moyens diagnostiques étaient quasi-inexistants. Enfin la préservation du foie prélevé était aléatoire entraînant une endotoxémie avec complications pulmonaires et surtout une thrombocytopenie majeure entraînant des transfusions quotidiennes de plaquettes. Les années 1970 furent pauvres en progrès. Néanmoins J. Bénichou montra que la perfusion de liquide de Collins dans le foie prélevé permettait des conservations de 6 à 8 heures. À la fin des années 1970 les résultats sont si décourageants que T.E. Starzl publie un

article intitulé : « *The Decline in Survival following Liver Transplantation* ». Il est assez honnête pour dire que sur 23 transplantations hépatiques consécutives, seulement 6 survivront. Mais il y a pire. Une lettre peu favorable est envoyée à tous les membres de la Société de Néphrologie du Colorado en janvier 1980 à propos de la cyclosporine réputée néphronéphrotoxique : « En raison de nombreuses rumeurs et accusations concernant le programme de Transplantation du Colorado, (le Professeur de Néphrologie) m'a demandé d'écrire aux léprologistes de l'État concernant le programme de transplantation. Il aimerait aussi savoir vos commentaires sur les conséquences potentiellement immorales et non éthiques. ». À ce moment, l'École de Médecine de Denver ne voulait plus soutenir le coût du programme de Transplantation hépatique. Le doyen de sa faculté ne croit plus en lui ; il affirme que l'Université n'est plus intéressée par la transplantation et que les essais de cyclosporine ne peuvent pas être poursuivis plus longtemps au Colorado. Les membres-clés de son équipe de transplantation comprenant son directeur de recherche clinique responsable de la transplantation hépatique, son anesthésiste, le *chairman* du département d'anesthésie sont licenciés. Ses crédits lui sont retirés. À Denver une réponse innocente à la question d'un journaliste aggrave encore les choses. Quand on lui demande si la bataille à l'intérieur de l'université est un combat de Titans, il répond : « qui est l'autre Titan ? », Voulant simplement dire qu'il était l'un d'eux. D'une manière regrettable, ceci a été mal reçu. T.E. Starzl dut se résigner à démissionner avec effet à la fin de l'année. Les dix lits de l'unité historique de transplantation hépatique du *Colorado General Hospital* sont convertis en bureaux administratifs. Même la plaque commémorant le 10^e anniversaire de la première greffe hépatique est retirée. Il disait avec humour : « Je ne sais où aller mais je sais où je ne peux pas rester ! ». Il avait antérieurement contacté l'Université de Californie-Los Angeles mais les conditions qui lui étaient offertes étaient si draconiennes qu'il ne pouvait que les refuser. Instruit par l'expérience, il négocie secrètement avec l'un de ses condisciples du John Hopkins qui est devenu *chairman* de l'Université de Pittsburgh. C'est le 31 décembre 1981 qu'il quitte en voiture Denver pour Pittsburgh par la nuit la plus froide de la veille de la nouvelle année qu'ont connue les États-Unis depuis 100 ans. Les 4 premières tentatives de transplantation hépatique à Pittsburgh décèdent entre 4 et 22 jours posant la question de savoir si les succès du Colorado étaient un artefact statistique voire même une fraude. Un matin en se rendant à son travail, Starzl entend une auditrice demandant quand les transplantations seront arrêtées en raison des échecs. Le 30 juin 1981, les 54 résidents et internes du département de médecine signent à l'unanimité une pétition qu'ils portent à leur *chairman*. Cette pétition proclame que la transplantation hépatique est un objectif irréaliste qu'il n'est pas éthique de poursuivre. Fort heureusement les 22 malades suivants fournissent des résultats plus heureux que la petite série de 1980 de Denver. À partir de ce moment les 19 suivants ont une survie à long terme de 68 %.

En juin 1982 se tient une Conférence de Consensus organisée par le *National Institute of Health*. Elle établit que la transplantation hépatique est un service et n'était plus une intervention expérimentale. Le 8 septembre 1987, le Président des

États-Unis, Ronald Reagan, écrivait à Thomas Sterzl : « Vous avez exploré ce champ de la médecine avec une foi de pionnier, avec détermination et la volonté de vaincre l'inconnu. »

BIBLIOGRAPHIE

- [1] KÜSS R. — History of Transplantation :Thirty-Five recollections. Paul Terasaki Ed. UCLA tissue Typing Laboratory Los Angeles California.
- [2] STARZL T.E. — Histoire des transplantations d'organe. Quatorzièmes Journées de Chirurgie Digestive Rennes. Faculté de Médecine de Rennes 2-4 Avril 1992.
- [3] BURNET M.F. — New Approach to Immunology. *New Engl. J. Med.*, 1961, 64, 24-34.
- [4] STARZL T.E., MARCHIORO T.L., WADDELL W. — The reversal of rejection in human homografts with subsequent development of homograft tolerance. *Surg. Gynec. Obstet.*, 1963, 117, 385-395.
- [5] STARZL T.E. — History of Clinical transplantation. *World J. Surg.*, 2000, 24, 759-78.
- [6] STARZL T.E., MARCHIORO T.L., VON KAULLA N., HERMAN G., BRITAIN R.S., WADELL W.R. — Homotransplantation of the liver in humans. *Surg. Gynec. Obstet.*, 1963 ; 117 : 659-676.
- [7] METCHNIKOFF E. — Études sur la résorption des cellules. *Annales de L'Institut Pasteur*, 1899, 10, 737-789.
- [8] WOODRUFF M.F., ANDERSON N.F. — Effect of lymphocyte depletion by thoracic duct fistula and administration of anti-lymphocytic serum on the survival of homografts in rats. *Nature* (London), 1963, 200, 702.
- [9] STARZL T.E., MARCHIORO T.L., PORTER K.A., IWASAKI Y., CERILLI J. — Use of heterologous anti-lymphoid agents in canine renal and liver homotransplantations and in human renal homotransplantations. *Surg. Gynec. Obstet.*, 1967, 124, 301-318.
- [10] STARZL T.E., PUTNAM C.W. — Experience in hepatic transplantation. *W.B. Saunders Company Philadelphia Philadelphia*, 1967.
- [11] MARTINEAU G., PORTER K.A., CORMAN J., LAUNOIS B., CCHROTER T., PALMER W., PUTNAM C.W., GROTH C.G., PENN I., STARZL T.E. — Delayed biliary duct obstruction after orthotopic liver transplantation. *Surg.*, 1972, 72, 604-610.
- [12] LAUNOIS B., CORMAN J., PORTER K.A., RYERSON T., BOSTRONI S., GUSTAFSSON A., GROTH C.G., STARZL T. — Radioiodinated Rose Bengal kinetics in extrahepatic biliary obstruction and hepatic homograft rejection in the dog. *Surg. forum*, 1972, 23, 338-339.
- [13] LAUNOIS B., CORMAN J., MARTINEAU G., PUTNAM C.W., GROTH C.G., HALGRIMSON C.G., PENN I., STARZL T.E. — Liver transplantation at the University of Colorado. Cours International de Transplantation, Lyon, 1972 SIMEP Ed. p. 61.
- [14] LAUNOIS B., CORMAN J., MARTINEAU G., STARZL T.E. — Voie d'abord minale de la veine cave inférieure sus-hépatique. *Mem. Acad. Chir.*, 1874, 100, 429-431.
- [15] CHOU J., HALGRIMSON C.G., WEIL R. 3RD, KOEP L.J., STARZL T.E. — Canine and human liver preservation for 6 to 18 hr by cold infusion. *Transplantation*, 1977, 24(6), 407-11.
- [16] STARZL T.E. — The Puzzle People. Pittsburgh and London, 1992.
- [17] STARZL T.E., KLINTMALM G.B.G., PORTER K.A., ITWATSUKI S., SCHROTER G. — Liver transplantation with use of cyclosporine A and prednisone. *New Engl. J. Med.*, 1981, 305, 266-269.

