

J. L. Touraine
B. Charpentier
D. Fries
H. Kreis
J.-P. Soullou
M. Hourmant
J. F. Moreau
Y. Jacques

Le rejet d'allogreffe : les nouveaux thérapeutes ont-ils la panacée?

*La transplantation
d'organes,
et notamment
la transplantation
rénale
a bénéficié
de l'utilisation
de nouveaux
immunosuppresseurs.
L'intérêt
et les perspectives
de développement
de ces produits
sont abordés
dans ce débat.*

*** ABRÉVIATIONS ***

Az : azathioprine.
Cs : corticoïdes.
GAL : globulines anti-lymphocytaires.
ATG : globulines anti-thymocytaires.
CyA : cyclosporine A.
Am : anticorps monoclonaux.
OKT3 : anticorps monoclonal réagissant avec l'antigène T3.
AG : antigène.

Immuno- suppression à la carte

Le succès ou l'échec d'une transplantation d'organe dépend le plus souvent d'un équilibre immunologique fragile entre les tissus du donneur et ceux du receveur. Réaliser une acceptation spécifique du greffon par l'organisme du receveur, sans modification des systèmes de défense contre tous les autres antigènes, demeure un rêve que la pratique clinique n'a pas encore pu rejoindre. Sélection du couple donneur-receveur, conditionnement immunologique du malade et traitement immunosuppresseur restent, en 1986, les principales barrières dressées contre le développement d'un rejet irréversible. En l'absence de révolution dans la conception thérapeutique, l'addition de nouveaux immunosuppresseurs et la meilleure expérience acquise dans le maniement de ces produits ont permis une progression régulièrement favorable dans les résultats : actuellement quatre vingt pour cent de succès environ à trois ans dans la

plupart des centres de transplantation rénale, en dépit de l'élargissement des indications à des malades à plus haut risque.

Agents immunosuppresseurs

L'azathioprine (Az) [1], dont l'action principale s'exerce sur les lymphocytes T, a été l'immunosuppresseur le plus utilisé en transplantation d'organe. Ce produit reste d'emploi très courant et il sert souvent de référence. Sa principale toxicité est médullaire. Les corticoïdes (Cs) [2] ont de multiples cellules cibles. Leurs effets anti-inflammatoires et immunosuppresseurs varient selon la dose utilisée. A faible posologie ils participent à la prévention du rejet, à forte dose ils ont un effet curatif sur la plupart des rejets aigus. Les divers effets secondaires des corticoïdes sont bien connus. Les globulines anti-lymphocytaires (GAL) [3] ou anti-thymocytaires (ATG), administrées pendant le premier mois et éventuellement à l'occasion d'épisodes de rejet, contribuent à diminuer les échecs d'origine immunologique. Associées

à l'Az et aux Cs, elles permettent de réduire les doses — et donc la toxicité — de ces médicaments. Leurs effets secondaires ont diminué avec le développement de préparations plus purifiées.

La cyclosporine A (CyA) [4] est un agent d'introduction relativement récente, capable d'induire une immunosuppression importante en agissant principalement sur les interleukines. La CyA, dont l'effet prédomine donc sur les fonctions de certains lymphocytes T, inaugure une nouvelle gamme d'immunosuppresseurs et elle ne présente pas de toxicité médullaire. Du fait d'une certaine néphrotoxicité, l'adaptation des doses doit être extrêmement minutieuse et basée sur des dosages itératifs chez chaque malade.

Les anticorps monoclonaux (Am), actuellement préparés surtout chez la souris ou chez le rat, permettent d'atteindre très spécifiquement certaines cibles dans l'organisme [5] (voir plus loin).

Les autres moyens d'immunosuppression sont de nos jours moins souvent utilisés en transplantation rénale, qu'il s'agisse de produits chimiques comme la cyclophosphamide, d'agents physiques comme l'irradiation corporelle totale ou l'irradiation lymphoïde totale, de préparations chirurgicales comme la thymectomie ou la splénectomie. Par contre, le conditionnement du malade avant la transplantation est reconnu comme important par tous les auteurs. Dans la plupart des cas il s'agit d'un programme contrôlé de transfusions sanguines qui modifient dans un sens favorable la réponse du malade contre le transplant ultérieurement mis en place. D'une façon moins fréquente, il peut également s'agir d'une déplétion lymphocytaire par un drainage du canal thoracique peu avant la transplantation.

Leur utilisation en transplantation

La mise à disposition d'une plus grande variété d'agents immunosuppresseurs incite à adapter le traitement non plus selon le même schéma standard chez tous les malades mais selon plusieurs modèles éprouvés. Le choix entre ces modèles dépend de l'état du malade, de

l'intensité de l'immunosuppression recherchée et des effets secondaires observés, qui conduisent à un changement de thérapeutique. Il s'agit ainsi d'une « immunosuppression à la carte », adaptée aux circonstances. Il convient cependant de ne pas verser dans l'excès de variations d'un malade à l'autre ou, chez le même malade, d'une période à l'autre. C'est pourquoi il me paraît raisonnable de définir un petit nombre de protocoles dont les effets sont connus et entre lesquels il est possible de choisir. Cette attitude s'apparente quelque peu à celle qui est adoptée en chimiothérapie anticancéreuse.

La CyA tend à devenir l'immunosuppresseur de base en transplantation. Associée à de petites doses de Cs, elle est préférable à l'Az chez les sujets leucopéniques et peut-être dans les transplantations à haut risque d'échec immunologique (deuxième ou troisième greffe...) ou chez les diabétiques et dans les autres contre-indications aux Cs.

Le traitement associant GAL + Az + Cs, pour lequel il existe une expérience importante, demeure fondamental et d'utilisation très répandue. Statistiquement, il donne les mêmes résultats que le traitement par la CyA [6]. Le recours à ce schéma est précieux dans les cas de nécrose tubulaire aiguë initiale et plus généralement chaque fois que la fonction rénale est altérée par un processus non-immunologique. Il peut être substitué à la CyA dans toutes les circonstances de néphrotoxicité mal jugulée, ou d'autre effet secondaire. Il est relativement souvent utilisé en première intention, quitte à remplacer l'Az par la CyA quelques temps après l'arrêt des GAL. Par contre, l'association simultanée de ces dernières avec la CyA est très généralement évitée car elle augmente le risque d'apparition de syndromes lymphoprolifératifs à virus d'Epstein-Barr [7].

Le traitement simple, Az + Cs, suffit habituellement dans les greffes de rein d'un donneur génotypiquement identique dans le système HLA. Le traitement prophylactique par les Am est en cours d'évaluation. Le traitement des rejets fait appel aux Cs, aux GAL ou aux Am. L'immunosuppression prolongée et totalement non spécifique vis-à-vis

d'antigènes-cibles permet de réaliser des transplantations d'organes avec un taux de plus en plus important de succès. Le prix à payer est l'accroissement de la sensibilité aux infections et, à un moindre degré, aux tumeurs. Ce risque est grandement diminué par une meilleure connaissance et une meilleure utilisation des agents immunosuppresseurs. Il l'est aussi par un changement d'attitude qui consiste à préférer l'échec d'une première greffe (et l'indication d'une deuxième greffe) à l'obstination thérapeutique chez des malades qui ont présenté plusieurs rejets, sont infectés ou sont fragiles pour quelque raison que ce soit. Plus tard, des méthodes d'immunosuppression plus spécifiques seront probablement développées et l'on se moquera alors des médecins d'aujourd'hui qui, pour faire accepter quelques antigènes présents sur le greffon, dépriment les réponses immunes — et donc les modes de défense — contre la quasi-totalité des antigènes de l'univers.

J.-L. Touraine

Unité de transplantation, clinique de néphrologie et des maladies métaboliques, hôpital E. Herriot 69374 Lyon Cedex 08.

La cyclosporine

En transplantation rénale, les données rassemblées dans la littérature montrent que la CyA utilisée soit seule, soit avec de faibles doses de Cs, permet d'obtenir des résultats supérieurs à ceux atteints avec le traitement conventionnel Az + Cs, surtout chez les malades à risque [8, 9]. Mais il faut souligner que le gain quant à la survie du greffon est de 8 à 12 % à 1 an et que les résultats obtenus dans le groupe Az + Cs sont médiocres, 53 % à 1 an dans l'étude européenne [9]. Aux fortes doses employées (17 mg/kg par jour), la CyA n'est pas dénuée de néphrotoxicité aiguë. En outre, un gain de 10 % peut être obtenu par l'adjonction d'ATG. Si

RÉFÉRENCES

1. Schwartz R S. Immunosuppressive drug therapy. In : Rapaport F T, Dausset J, eds. *Human Transplantation*. New York : Grune and Stratton, 1968: 44-71.
2. McGeown M. Immunosuppression for kidney transplantation. *Lancet* 1973; ii: 310-2.
3. Touraine J L, Malik M C, Traeger J. Antilymphocyte globulin and thoracic duct drainage in renal transplantation. In : Salaman J R, ed. *Immunosuppressive therapy*. Lancaster : MTP Press Ltd, 1981: 55-73.
4. Borel J F, Feuer C, Gubler H U. Biological effects of Cyclosporine A: A new anti-lymphocytic agent. *Agents Actions* 1976; 6: 468-75.
5. Kreis H, Chkoff H, Vigerat P, et al. Prophylactic treatment of allograft recipients with a monoclonal anti-T₃⁺ cell antibody. *Transplant Proc* 1985; 17: 1315-9.
6. Najarian J S, Strand M, Fryd D S, et al. Comparison of Cyclosporine versus Azathioprine-Anti-lymphocyte globulin in renal transplantation. *Transplant Proc* 1983; 15: 2463-8.
7. Touraine J L, Bosi E, El Yafi M S, et al. The infectious lymphoproliferative syndrome in transplant patients under immunosuppressive treatment. *Transplant Proc* 1985; 17: 96-8.
8. Canadian Multicentre Transplant Study Group. A randomized clinical trial of cyclosporine in cadaveric renal transplantation. *N Engl J Med* 1983; 309: 809-15.
9. European Multicentre Trial Groups. Cyclosporin in cadaveric renal transplantation: one year follow-up of a multicentre trial. *Lancet* 1983; ii: 986-9.
10. Morris P J. Immunosuppression in renal transplantation. *Transplant Proc* 1985; 17: 1153-7.

l'on compare CyA + Cs à Az + Cs + ATG, le bénéfice de la CyA n'apparaît plus significatif, exprimé en pourcentage de survie; il peut même être parfois négatif.

C'est pourquoi d'autres stratégies ont été proposées : emploi de la CyA pendant les 3 premiers mois, puis remplacement par l'Az [10], ou introduction de la CyA comme seul immunosuppresseur au troisième mois [11]. A l'Hôpital Paul Brousse, nous avons associé Az à faible dose (moins de 1,5 mg/kg par jour), CyA à faible dose (8 mg/kg par jour) et Cs à dose moyenne (2 mg/kg par jour) [12]. Ce protocole a été utilisé chez 47 malades à risque sur 117 greffes faites en 1983 et les résultats ont été identiques à ceux enregistrés en 1982 alors que nous avions employé de l'ATG. Depuis mai 1984, nous avons entrepris un essai contrôlé comparant Az + Cs + ATG et Az + Cs + CyA [13]. La survie du greffon dans le groupe CyA est meilleure à six mois (92 % contre 72 %) mais non à douze mois (85 % et 72 % respectivement). La survie des malades est meilleure dans le groupe CyA à 6 et 12 mois : en effet ceux-ci reçoivent moins de Cs, ce qui réduit la fréquence des complications infectieuses. D'autre part, la CyA atténue probablement les effets liés à l'inégalité de l'action immunosuppressive des différents lots d'ATG. Dans notre étude, la néphrotoxicité aiguë et chronique de la CyA a été faible; l'arrêt définitif de la CyA n'a été nécessaire que dans 13 % des cas; il n'y a eu aucune hyperimmunosuppression évidente; enfin, l'utilisation de l'Az a permis une diminution, voire l'arrêt temporaire, de la CyA sans voir apparaître de rejet, contrairement à l'expérience de Morris [10]. L'association CyA faibles doses + Cs faibles doses + ATG prophylactique pendant 14 jours est en cours d'étude dans notre centre avec des résultats préliminaires qui semblent encourageants.

La CyA a été également préconisée chez certains groupes de malades : les diabétiques, les sujets de plus de 50 ans, les malades subissant une seconde transplantation ou, éventuellement, les malades non transfusés. Nous l'avons utilisée chez 34 malades avec rejet résistant à Cs + ATG, et nous avons confirmé

son efficacité. Cependant, nous avons remarqué la plus grande fréquence des décès chez les sujets traités par la CyA, comme si l'association successive des 4 immunosuppresseurs disponibles entraînait des complications infectieuses graves [12]. D'autre part, chez les sujets répondeurs après protocole transfusionnel, nous avons noté une corrélation entre l'identité HLA et la survie du greffon : 90 % de survie en cas de 3 ou 4 identités HLA AB, et 71 % pour zéro, une ou deux identités AB. L'introduction de la CyA chez de tels malades ne saurait remplacer le rôle favorable d'une bonne compatibilité [13].

B. Charpentier

D. Fries

Service de néphrologie de l'hôpital Paul Brousse, 14, av. Paul-Vaillant-Couturier, 94800 Villejuif.

Les anticorps monoclonaux

La population des cellules T contient des sous-populations bien distinctes, dont chacune possède peut-être une fonction unique. Ces différentes populations portent à leur surface des marqueurs antigéniques qui permettent de les différencier. Ainsi l'antigène T₃ est présent sur tous les lymphocytes T périphériques. L'antigène T₄ apparaît comme un marqueur des lymphocytes T qui auraient une fonction d'induction et de facilitation, alors que l'antigène T₈ ne se trouverait que sur des lymphocytes possédant à la fois une fonction suppressive et une fonction cytotoxique. Dans ces conditions, les anticorps qui sont dirigés contre des sous-populations lymphocytaires spécifiques pourraient être utilisés in vivo en tant qu'agents immunomodulateurs.

Mode d'action

Les études fonctionnelles effectuées avec des populations cellulaires déplétées en cellules réagissant avec l'anticorps monoclonal ne permet-

tent plus de mettre en évidence d'activité cellulaire T. On peut donc en conclure que les populations cellulaires réagissant avec l'OKT₃ contiennent bien l'ensemble des cellules T qui sont responsables des fonctions cellulaires T. Le marqueur T₃ aurait donc une grande importance fonctionnelle et l'anticorps monoclonal (Am) OKT₃ pourrait être un agent immunosuppresseur très important, capable de supprimer la fonction cytotoxique des cellules T.

Dans la majorité des études humaines sur l'action des Am après transplantation rénale, l'anticorps (OKT₃) dirigé contre le marqueur lymphocytaire T₃ a été utilisé dans un premier temps pour traiter les épisodes de rejet en évolution. Les résultats obtenus jusqu'à ce jour démontrent sa remarquable efficacité. Il permet en effet la réversibilité de 94 % des épisodes de rejet aigu lorsqu'il est employé en première intention, et de 68 % des rejets ayant déjà résisté aux corticostéroïdes et aux globulines anti-thymocytes. Ces résultats sont cependant limités par le développement, chez la plupart des malades traités, d'anticorps dirigés contre l'Am (OKT₃).

En fait, ce type d'immunosuppresseur devrait trouver son meilleur rendement dans la prévention du rejet. Pour cela, les principaux problèmes à résoudre sont d'une part d'éviter l'immunisation contre l'anticorps monoclonal, car elle supprime son activité immunosuppressive, et d'autre part de définir sa dose et surtout sa durée d'administration optimale. Les premières tentatives humaines d'utilisation prophylactique de l'OKT₃ confirment l'efficacité de ce mode de prévention de la réaction de rejet et permettent de classer ce nouvel immunosuppresseur parmi les plus actifs. Une ou deux années vont encore être nécessaires cependant avant de connaître son mode d'emploi le plus efficace. La toxicité de l'OKT₃ dans le traitement du rejet d'allogreffe a été dans l'ensemble modérée. Seule la première injection du produit déclenche parfois des réactions très sévères qui ne sont plus jamais observées lors des injections ultérieures. La fréquence des complications infectieuses est la

même que celle observée chez les patients traités par les immunosuppresseurs traditionnels, mais ici les infections virales prédominent et non les infections bactériennes ou opportunistes.

On peut donc affirmer aujourd'hui que l'OKT₃ est un immunosuppresseur majeur ayant une faible toxicité. Cependant, l'utilisation thérapeutique des Am en est encore à son début et il est difficile de prévoir l'avenir de ces agents immunosuppresseurs en transplantation rénale. Néanmoins, la mise au point de nouvelles méthodes permettant de diminuer leur immunogénicité, et donc de prolonger la période d'administration, ainsi que l'utilisation d'anticorps dirigés contre des marqueurs portés par des cellules jouant peut-être un rôle plus spécifique dans le rejet des greffes, permettra un raffinement thérapeutique impossible à atteindre à ce jour par les traitements immunosuppresseurs conventionnels.

H. Kreis

*Département de néphrologie,
unité de transplantation, hôpital
Necker, 149-161, rue de Sévres,
75730 Paris Cedex 15.*

Réflexions théoriques

Les années 1980 ont marqué une nouvelle ère pour les transplantations d'organes : celle de la diversité dans le traitement et la prévention des rejets. En même temps elles ont apporté, avec des résultats nettement améliorés, une justification à la poursuite des greffes de cœur et de foie.

Ces progrès très certainement multifactoriels sont en partie dus aux transfusions sanguines systématiques du receveur, à l'utilisation généralisée des GAL et, principalement, à l'avènement de la CyA qui devient le traitement de fond du receveur d'allogreffe, comme le montrent les résultats des essais contrôlés [8, 9]. Des combinaisons associant de façon séquentielle le

GAL dans les premières semaines qui suivent la greffe à la CyA, sont susceptibles d'améliorer encore les résultats [14] en réduisant les risques de néphrotoxicité de la drogue. De plus, ayant démontré que la CyA peut constituer dès les premières semaines après la transplantation l'unique traitement d'entretien [14] on peut maintenant éviter totalement ou presque l'utilisation des corticoïdes.

L'utilisation d'Am est pour le moment quasiment restreinte chez l'homme aux anti-T₃. T₃ est un complexe protéique composé de 3 unités qui, spatialement contigu au récepteur T (Ti), pourrait jouer un rôle dans la transmission intracellulaire du signal consécutif à l'interaction Ag-Ti [15]. Ce nouvel outil, l'anticorps monoclonal anti-T₃, ne présente cependant pas, par rapport aux GAL, une rupture conceptuelle radicale mais plutôt une meilleure reproductibilité d'action et un plus grand ciblage thérapeutique (permettant donc un contrôle plus fiable de l'activité par immuno-monitorage), en attendant l'utilisation de réactifs plus spécifiques des clones alloréactifs. Bien que l'utilisation de certains Am reconnaissant des structures réparties plus précisément dans une sous-population lymphocytaire (lymphocyte inducteur, capable de transférer le rejet [16]) soit expérimentalement efficace [17], aucun des traitements envisagés plus haut, hormis peut-être les transfusions, ne réalise cependant une immuno-suppression restreinte aux seuls clones dirigés contre les antigènes du greffon. Ce problème a été abordé chez l'animal et les résultats expérimentaux ont conduit à l'utilisation des transfusions de sang du donneur au receveur dans les transplantations entre individus apparentés histo-incompatibles.

Expérimentalement, l'injection d'anticorps anti-idiotype [18] se montre capable d'inhiber la réaction de rejet; l'apparition d'anti-idiotypes contribue vraisemblablement à l'acceptation ultérieure du greffon et explique peut-être l'effet bénéfique des transfusions sanguines. Plus récemment cependant, l'essor des biotechnologies (anticorps monoclonaux, molécules régulatrices ou facteurs de croissance produits par le

RÉFÉRENCES

11. Hourmant M, Souillou J P, Remi J P, *et al.* Utilisation de la cyclosporine A en relais du sérum antilymphocytaire en transplantation rénale. *Presse Med* 1985; 14: 2093-6.
12. Fries D, Kechrid C, Charpentier B, *et al.* A prospective study of a triple association: cyclosporine, corticosteroids and azathioprine in immunologically high-risk renal transplantation. *Transplant Proc* 1985; 17: 1231-4.
13. Fries D, Charpentier B, Hiesse C, *et al.* Utilisation de la cyclosporine en transplantation rénale. In: *Séminaires d'Urologie Pitié-Salpêtrière*. Paris: Masson, 1986 (sous presse).
14. Hourmant M, Souillou J P, Guenel J. Comparison of three immunosuppressive strategies in kidney transplantation: antithymocyte globulin and conventional treatment, antithymocyte globulin and cyclosporine, and cyclosporine A. A one-center randomized study. *Transplant Proc* 1985; 17: 1158-61.
15. Acuto O, Reinherz EL. The human T-cell receptor. Structure and function. *N Engl J Med* 1985; 312: 1100-1.
16. Loveland BE, Hogarth PM, Ceredig RH, *et al.* Cells mediating graft rejection in the mouse: I-Lyt-1 cells mediate skin graft rejection. *J Exp Med* 1981; 153: 1044-57.
17. Jonker M, Malissen B, Van Vrecswijk W, *et al.* In vivo application of monoclonal antibodies specific for human T cell subsets permits the modification of immune responsiveness in rhesus monkeys. *Transplant Proc* 1983; 15: 635-8.
18. Binz H, Wigzell H. Specific transplantation tolerance induced by autoimmunization against the individual's own, naturally occurring idiotype, antigen-binding receptors. *J Exp Med* 1976; 144: 1438-57.
19. Kirkman RL, Barret LV, Gaulton GN, *et al.* Administration of an anti-interleukin 2 receptor monoclonal antibody prolongs cardiac allograft survival in mice. *J Exp Med* 1985; 162: 358-62.

génie génétique) a modifié très rapidement les données du problème. La *figure 1* indique quelques-unes des cibles (glycoprotéines de surface ou signaux intracellulaires) dont le blocage a déjà permis chez l'animal une suppression de la réaction de rejet. L'immuno-suppression spécifique (a^1) n'est théoriquement possible que par le développement d'anticorps clonotypiques qui ne reconnaissent que le site de liaison spécifique (récepteur Ti) des clones impliqués dans la reconnaissance des principaux antigènes d'histocompatibilité de classe I et II. L'emploi d'anticorps reconnaissant des idiotypes donnant une réaction croisée est une alternative moins utopique. Une seconde démarche pourrait consister à bloquer le développement clonal des lymphocytes après leur activation par les antigènes d'histocompatibilité en bloquant soit des protéines de membrane qui ne sont présentes que sur les lymphocytes activés (b^2), soit les signaux issus de ces interactions de membranes (c). Dans cette perspective, l'immuno-suppression pourrait être spécifique dans la mesure où l'introduction, dans les jours qui suivent une transplantation, d'un de ces agents (sur b^1 ou c) aboutirait à une destruction ou à une modulation provisoire, ou bien définitive, des seuls clones activés par les antigènes du greffon, les autres lymphocytes étant, dans cette même période, non activés et donc épargnés. La CyA a un mode d'action voisin car elle bloque les signaux de l'interaction antigène-récepteur Ti qui aboutissent à la transcription des gènes de lymphokines comme l'interleukine 2, en principe uniquement produite par les lymphocytes activés. On a montré expérimentalement que les anticorps anti-Ia (b^1), ici dirigés contre les antigènes de classe II du receveur, et très récemment les anti-récepteurs de l'interleukine 2 (b^2), étaient également efficaces [19]. L'action de ces divers anticorps pourra peut-être être améliorée par couplage à une immunotoxine permettant de substituer à un effet d'immunomodulation d'une protéine de surface, une destruction de la cellule cible. L'utilisation d'Am se heurtera cependant au problème de l'immunisation de l'hôte contre l'anticorps

de souris ou de rat (iso ou idio type); l'obtention d'Am humain pourrait être une parade partielle mais la production de tels Am pose de difficiles problèmes de biotechnologie. Une autre solution, la production par génie génétique de facteurs régulateurs (par exemple, récepteur soluble de facteurs de croissance (d) ou de lymphokines, ou encore de leurs fragments modifiés capables de se fixer sur le récepteur sans l'activer) pourrait être réellement d'un grand intérêt.

J. P. Souillou
M. Hourmant
J. F. Moreau
Y. Jacques

Service de néphrologie et d'immunologie clinique, et Inserm U211, CHU de Nantes.

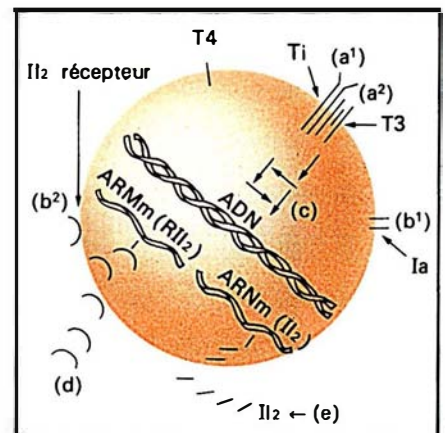


Figure 1. **Principaux points d'impact permettant une suppression du rejet par altération de l'activation lymphocytaire T démontrée expérimentalement ou en clinique.** (a^1) : anti-idiotypes, (a^2) : anti-T3, (b^1) : anti-Ia, (b^2) : anti-récepteur de l'IL2, (c) : cascades des interactions moléculaires aboutissant à la transmission du signal issu de l'interaction antigène-récepteur. Prévisible à partir des données théoriques, l'utilisation de (d) : récepteurs solubles, (e) : anti-lymphokines, reste possible.