

d'une durée de 15 secondes. Immédiatement après, Howard Bond, de l'Institut du Télescope spatial, à Baltimore, a photographié la région au moyen du télescope optique de 0,9 mètre de Kitt Peak ; la nuit suivante, un point lumineux dans le champ s'était intensifié. D'autres télescopes confirment qu'après être passée par un maximum d'éclat le 10 mai, la source faiblissait. C'est la première fois qu'on observe un sursaut dont l'image dans le visible croît vers un maximum – lequel, étonnamment, s'est produit quelques jours après le pic gamma.

Pour la première fois également, l'interféromètre radio VLA, au Nouveau-Mexique, a détecté des ondes radio provenant de la contrepartie du sursaut. Plus étonnant encore, le spectre principalement bleu de ce sursaut, analysé le 11 mai avec le télescope *Keck II* de Hawaïi, contenait quelques raies d'absorption dues au fer et au magnésium d'un nuage situé entre la source et la Terre. Le décalage spectral de ces raies indique que la source se situerait à plus de sept milliards d'années-lumière. Si cette interprétation est confirmée, elle établira définitivement que les sursauts gamma se produisent à des distances cosmologiques. Peu de temps s'écoulera alors avant que nous puissions préciser quel événement catastrophique a déclenché ce sursaut.

Gerald FISHMAN, de la NASA, est le responsable principal de l'instrument BATSE. Dieter HARTMANN est astrophysicien théoricien à l'Université Clemson, en Caroline du Sud.

Jacques PAUL et Philippe LAURENT, *Astronomie gamma spatiale*, Gordon & Breach, 1997.

D. KNIFFEN, *The Gamma-Ray Universe*, in *American Scientist*, vol. 81, n° 4, pp. 342-350, juillet 1993.

Les trous noirs, dossier *Pour la Science*, 1997.

Neil GEHRELS, Carl E. FICHTEL, Gerald J. FISHMAN, James D. KURFESS et Volker SCHÖNFELDER, *L'observatoire Compton*, in *Pour la Science*, février 1994.

G.J. FISHMAN et C.A. MEEGAN, *Gamma Ray Bursts*, in *Annual Review of Astronomy and Astrophysics*, vol. 33, pp. 415-458, 1995.

La page d'accueil de la mission *Beppo-SAX* est sur le site de *Pour la Science* : <http://www.pourlascience.com>

Les xénotransplantations

ROBERT LANZA • DAVID COOPER • WILLIAM CHICK

Depuis plusieurs dizaines d'années, le nombre d'organes prélevés sur des donneurs décédés est insuffisant pour tous les patients qui attendent de bénéficier d'une transplantation. Des organes humanisés provenant d'animaux deviendront peut-être une source d'organes salvateurs.

Il sera une fois... une équipe de chirurgiens qui prélèvera le cœur, les poumons, les reins et le pancréas d'un donneur. Les organes seront placés dans de la glace et un émissaire se précipitera à l'aéroport voisin. Quelques heures plus tard, le cœur et le foie arriveront à Lille, les reins à Strasbourg, les poumons et le pancréas à Marseille. Transportés à vive allure vers les centres hospitaliers de ces villes, ces organes seront immédiatement transplantés sur des malades, certains dans un état désespéré. Les organes fonctionneront bien : six personnes seront ainsi sauvées. Dans la même journée, plusieurs hôpitaux répartis dans tout le pays recevront aussi d'autres organes prélevés dans le même centre. Plus d'une vingtaine de transplantations seront pratiquées, chaque jour, en France.

Comment ce rêve deviendrait-il réalité? Qui seront les donneurs? Ce ne seront pas des hommes, mais des porcs : si un tel miracle de la médecine n'est pas encore réalisable aujourd'hui, les biologistes progressent. Heureusement, car il n'y aura jamais assez d'organes humains disponibles pour que la demande soit satisfaite. Aujourd'hui, dans chaque pays, des milliers de personnes attendent une transplantation de cœur, de foie, de rein, de poumon ou de pancréas, et des milliers d'autres luttent contre des maladies que l'on traitera peut-être un jour par une greffe de tissus ou de cellules. Ce devrait être le cas pour l'hémophilie, le diabète, et même pour les maladies d'Alzheimer et de Parkinson. Plusieurs équipes tentent de mettre au point des méthodes de xénotransplantation, c'est-à-dire de transplantation de cellules et d'organes d'animaux sur l'homme.

Association d'espèces

Associer des éléments d'espèces différentes est un fantasme ancien : il y a plus de 3 000 ans, les Grecs imaginaient les centaures, mi-hommes, mi-chevaux, et les chimères, monstres à tête et poitrail de lion, à ventre de chèvre et à queue de dragon. Dès 1682, un médecin russe consolidait le crâne d'un noble, blessé, en utilisant un os de chien et, au début du XX^e siècle, des médecins tentaient de plus en plus régulièrement de greffer sur l'homme des tissus provenant d'animaux. En 1905, un chirurgien français essayait, par exemple, de greffer des tranches de rein de lapin chez un enfant qui souffrait d'une insuffisance rénale. Les tissus greffés semblaient fonctionner, mais l'enfant mourut deux semaines après l'opération.

Pendant une vingtaine d'années, d'autres médecins tentèrent de transplanter des organes prélevés sur des porcs, des chèvres, des agneaux et des singes. Toutes ces greffes échouaient, sans que l'on comprenne pourquoi. Jusqu'aux travaux de Peter Medawar, à Londres, pendant les années 1940, les médecins ignoraient tout de l'immunologie des rejets de greffes. En 1960, Medawar partagea le prix Nobel de physiologie et médecine avec Franck Burnet.

Devant tous ces échecs, beaucoup de médecins se sont désintéressés des transplantations. Certains ont toutefois persévéré et, en 1954, Joseph Murray et ses collègues de l'hôpital Peter Bent Brigham, à Boston, ont réussi la première transplantation de rein entre deux vrais jumeaux : le système immunitaire de deux jumeaux identiques ne différencie pas leurs

organes. Ensuite, on a commencé à transplanter des reins prélevés sur des parents plus éloignés, ou même sur des donneurs qui n'étaient pas apparentés, en administrant des traitements immunosuppresseurs, des médicaments qui inhibent les réactions immunitaires du receveur.

Depuis, les pratiques chirurgicales se sont perfectionnées, et l'on transplante aujourd'hui des cœurs, des poumons, des foies et des pancréas. Malheureusement, à peine la moitié des malades en attente d'une transplantation peut être traitée, en raison du petit nombre d'organes disponibles. La pénurie ne cessera de s'accroître à mesure que les médecins amélioreront leurs techniques. C'est par exemple le cas du diabète : il serait plus aisé de greffer les cellules pancréatiques qui produisent l'insuline plutôt que de transplanter un pancréas entier, même si les différents patients doivent être traités par des cellules provenant de nombreux donneurs différents.

En fait, les médecins n'ont jamais abandonné l'idée de greffer des tissus d'animaux sur l'homme. Pendant les années 1960, ils ont cherché à comprendre pourquoi les greffes d'organes entre espèces étaient si rapidement rejetées : ils ont découvert que le sang du receveur contient des anticorps qui se lient immédiatement aux tissus greffés. Ces anticorps sont dirigés contre tous les éléments étrangers à l'organisme : normalement ils aident le système immunitaire à lutter contre les micro-organismes infectieux, mais, dans le cas d'une transplantation, ils se dressent contre l'organe greffé. La fixation de ces anticorps active des protéines sanguines particulières, les protéines du complément,

qui, à leur tour, déclenchent la destruction du greffon.

Les capillaires du greffon sont la cible de ce rejet hyperaigu du tissu étranger, qui se manifeste quelques minutes ou, tout au plus, quelques heures après l'opération ; ces capillaires sont détruits, ce qui déclenche une hémorragie. Ce type de réactions semblait être un obstacle insurmontable et interdire toute xénotransplantation, mais quelques expériences récentes ont modifié les perspectives.

Ainsi, en 1992, David White et ses collègues de l'Université de Cambridge ont réussi à obtenir des porcs transgéniques, qui portaient sur les parois internes de leurs vaisseaux sanguins des protéines qui inhibent les protéines humaines du complément. Pour ce faire, ils ont introduit dans des embryons de porcs un gène humain produisant une protéine humaine qui inhibe le complément. D. White et ses collègues n'ont pas encore tenté de greffer des tissus prélevés sur ces porcs dans un organisme humain, mais des organes de porcs transgéniques ont déjà fonctionné chez des singes pendant plus de deux mois (les cellules porcines en contact avec le système immunitaire de l'hôte ont évité le rejet hyperaigu).

D'autres méthodes permettent d'éviter aussi ces rejets hyperaigus. En 1991, on a identifié les fragments moléculaires spécifiques, ou antigènes, des tissus de porc que les anticorps humains prennent pour cible. Les cellules qui tapissent les vaisseaux sanguins des porcs portent des antigènes contenant un sucre particulier. On peut imaginer «fabriquer» (ou cloner) une lignée de porcs transgéniques qui seraient dépourvus de ce sucre importun.

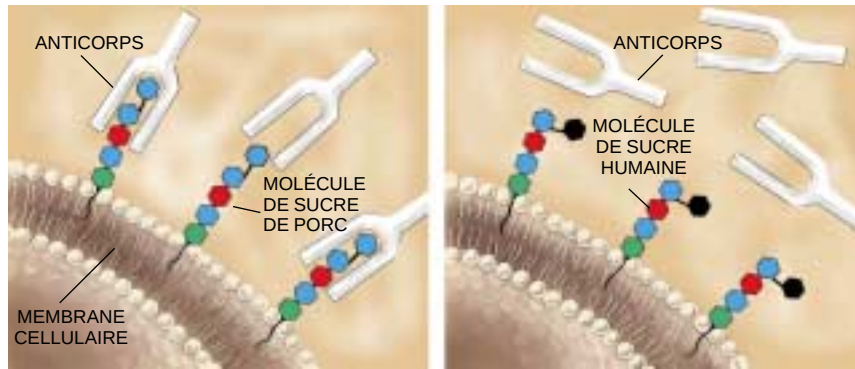
Une des stratégies possibles consisterait à éliminer l'enzyme qui ajoute ce sucre à l'antigène. On pourrait aussi introduire un gène codant une enzyme qui remplacerait le sucre indésirable par un autre : on pourrait, par exemple, choisir le gène codant une enzyme qui remplacerait les antigènes présents par ceux du groupe sanguin humain de type O, qui ne déclenchent pas de réaction immunitaire. Il serait aussi possible, théoriquement, d'introduire chez le porc le gène d'une enzyme capable de dégrader le sucre indésirable.

Pour éviter les rejets hyperaigus, on peut encore imaginer modifier le système immunitaire du receveur, afin qu'il ne puisse plus détruire le greffon.



Steve Johnson et Lou Fancher

1. DES GREFFES DE TISSUS ANIMAUX à l'homme, ou xénotransplantations, ont été pratiquées à titre expérimental ; on a utilisé des tissus prélevés sur des grenouilles, des babouins et des porcs. Les tentatives ont quasiment toutes échoué. Pourtant en élevant des porcs spécifiquement destinés à être donneurs d'organes pour l'homme, les chirurgiens connaîtront-ils peut-être quelques succès.



2. LE REJET HYPERAIGU d'un organe de porc transplanté sur un homme se manifeste en quelques minutes. Les anticorps humains, naturellement présents dans le sang, se lient aux molécules de sucre qui tapissent les vaisseaux sanguins du porc (à gauche). Des tissus de porc qui portent, après manipulation génétique, des molécules de sucre ramifiées (à droite) ne déclenchent pas ces réactions de rejet hyperaigu (les personnes appartenant au groupe sanguin O ont des sucres de ce type).

En utilisant des dispositifs élaborés, les médecins peuvent retirer du sang des patients tous les anticorps dirigés contre les tissus de porc. On peut aussi inactiver ou éliminer temporairement les protéines du complément. Quelques études faites sur des animaux semblent indiquer qu'un organe de porc greffé pendant que le système immunitaire du patient est ainsi déprimé, peut s'adapter, être toléré et s'accommoder quand les anticorps et les protéines du complément ont à nouveau des concentrations normales. L'organe greffé continue à fonctionner, bien que le système immunitaire de l'hôte ne le tolère pas.

Les biologistes ne maîtrisent pas encore la tolérance chez des animaux qui subissent des xénogreffes. Pourtant, Guy Alexandre et ses collègues de l'Université catholique de Louvain ont rendu tolérants des patients qui avaient reçu des reins humains provenant de donneurs vivants incompatibles quant à leurs groupes sanguins.

Comme les xénotransplantations, ces greffons subissent normalement des rejets hyperaigus. En raison de l'incompatibilité des groupes sanguins, le futur receveur a, dans son sérum, des anticorps naturels dirigés contre les globules rouges du donneur et contre des antigènes portés par les vaisseaux et par les tissus du rein du donneur. Étant donné qu'il s'agit de transplantation utilisant un rein de donneur vivant, cette transplantation peut être programmée et l'on «prépare» le receveur sur le plan immunologique dans les jours précédant la transplantation : au cours de cette période, on élimine, du sang du receveur, les anticorps naturels circu-

lants, nommés isoagglutinines anti-ABO. Pour bloquer temporairement la production de nouveaux anticorps, on administre un traitement immunosuppresseur quelques jours avant la transplantation et on pratique l'ablation de la rate au moment de l'opération. Au cours de la période post-opératoire, les anticorps réapparaissent progressivement.

Selon Jean-Paul Squifflet, qui dirige le Service de transplantation rénale et pancréatique des Cliniques universitaires Saint-Luc, à Bruxelles, entre juin 1982 et novembre 1989, 39 patients ont bénéficié de ce type de transplantation dont sept enfants de moins de 15 ans : six d'entre eux ont toujours un rein fonctionnel aujourd'hui ; deux tiers des adultes ayant reçu un rein maternel ou paternel ont toujours un greffon fonctionnel.

Les anticorps naturels de ces patients se sont reformés plus ou moins rapidement ; ils sont présents, souvent en concentration élevée, mais ne se fixent pas sur l'antigène, présent sur les vaisseaux et sur diverses structures du rein. Ainsi les anticorps naturels ABO se sont «accommodés» aux antigènes étrangers.

L'acquisition de la tolérance

En combinant toutes ces méthodes, on devrait annihiler les réactions immunitaires immédiates, les plus préjudiciables. Toutefois, les greffons animaux resteraient encore vulnérables aux formes plus tardives de rejet immunitaire, celles qui ne se manifestent que plusieurs jours, voire plusieurs semaines, après l'intervention : les rejets

aigu et chronique. La réaction immunitaire cellulaire vis-à-vis des greffons d'origine animale serait au moins aussi dévastatrice que l'attaque des globules blancs contre un greffon humain lorsque le donneur et le greffé ne sont pas immunologiquement compatibles. Afin d'éviter ces réactions tardives, on devrait administrer indéfiniment des doses massives d'immunosuppresseurs, par exemple de cyclosporine, ce qui augmente les risques de toxicité, d'infections ou de complications.

On pourrait administrer d'autres agents immunosuppresseurs, mais le mieux serait de s'affranchir d'un tel traitement et de forcer l'organisme à accepter des tissus animaux sans traitement adjuvant. Aujourd'hui, cette situation semble inaccessible, bien que l'on ait observé une tolérance immunologique spontanée chez quelques personnes qui avaient reçu des organes humains. Les médecins de ces patients ont fini par supprimer le traitement immunosuppresseur.

Le déclenchement de la tolérance immunologique fait l'objet de nombreuses recherches, et les xénogreffes ne seront peut-être pas plus difficiles à tolérer que les greffes d'organes humains. Qui plus est, les greffes d'organes humains (dans un cas sur trois, il s'agit de donneurs accidentés) sont toujours réalisées dans un contexte d'urgence, tandis que celles d'organes provenant d'animaux pourraient être prévues à l'avance, ce qui laisserait aux médecins le temps de «reprogrammer» le système immunitaire du futur greffé.

Pour obtenir cette tolérance, on pourrait modifier le système immunitaire du futur receveur en lui greffant quelques cellules de moelle osseuse de l'animal donneur (la moelle osseuse est la source de tous les constituants cellulaires du sang, notamment des globules blancs du système immunitaire). Ces cellules se dispersent dans l'organisme et s'y multiplient, créant ainsi un système immunitaire hybride, provenant partiellement de l'animal et partiellement du receveur. De cette façon, le système immunitaire du patient ne considère plus comme étrangères les cellules introduites ni, ultérieurement, les tissus greffés provenant du même animal.

David Sachs et ses collègues de l'hôpital général du Massachusetts ont ainsi introduit chez des babouins des cellules de moelle osseuse provenant de porcs donneurs et des substances sti-

Une brève histoire des xénotransplantations

1682



La première greffe de tissu animal sur l'homme eut lieu lorsqu'un médecin préleva un fragment du crâne d'un chien pour réparer celui d'un noble russe qui avait été blessé.

L'opération fut considérée comme un succès, mais l'Église russe menaça le noble d'excommunication, ce qui l'incita à se faire retirer le greffon.

On pratiquait souvent des greffes de peau de grenouille pour tenter de soigner des brûlures ou des ulcères cutanés. Un chirurgien de l'armée britannique aurait fait des centaines de greffes de ce type et aurait obtenu de bons résultats.

Fin des années 1800

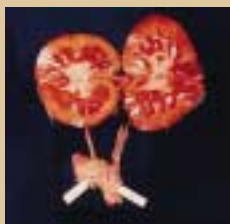


1920



Serge Voronoff, un médecin qui avait émigré à Paris, fut le premier à greffer des tissus provenant de testicules de singes sur des hommes âgés. Ces traitements étaient sensés rajeunir les patients sur le plan sexuel, leur redonner leur vigueur juvénile, mais les spécialistes restèrent sceptiques.

DE 1963 À 1965



Keith Reemtsma, chirurgien à l'Université de Tulane, transplanta des reins de chimpanzé chez 13 patients. Parmi ces patients, une femme survécut neuf mois après l'opération, reprenant même son métier d'institutrice, mais elle succomba à un grave déséquilibre ionique. Les reins greffés (la photographie), observés lors d'une analyse post-mortem, ne révélèrent aucun signe de rejet.

1964



Pour la première fois, on tenta de transplanter chez un homme un cœur de chimpanzé. Menée par l'équipe de James Hardy, de l'Université du Mississippi, cette opération échoua en moins de deux heures, car le cœur transplanté était trop petit pour assurer une circulation sanguine adéquate chez le patient.

1977



Christiaan Barnard (à droite) réussit, en 1967, la première transplantation de cœur humain. Dix ans plus tard, il tenta d'utiliser des cœurs de babouin et de chimpanzé comme pompes d'assistance temporaires chez deux patients dont le cœur ne fonctionnait pas correctement après une opération cardiaque. Toutefois, ces organes animaux étaient trop petits et furent rejetés ; ils ne prolongèrent pas la vie des patients.

1977



Ce bébé, né prématurément avec une malformation cardiaque, reçut un cœur de babouin ; malgré l'administration d'un traitement immunosuppresseur, l'enfant ne survécut qu'une vingtaine de jours.

1992



Des foies de babouin ont été transplantés chez l'homme, à l'Université de Pittsburgh : l'un des patients survécut plus de deux mois avec un foie transplanté. Pour éviter le rejet, on dut lui administrer des doses massives d'immunosuppresseurs ; le patient mourut d'une infection.

1995

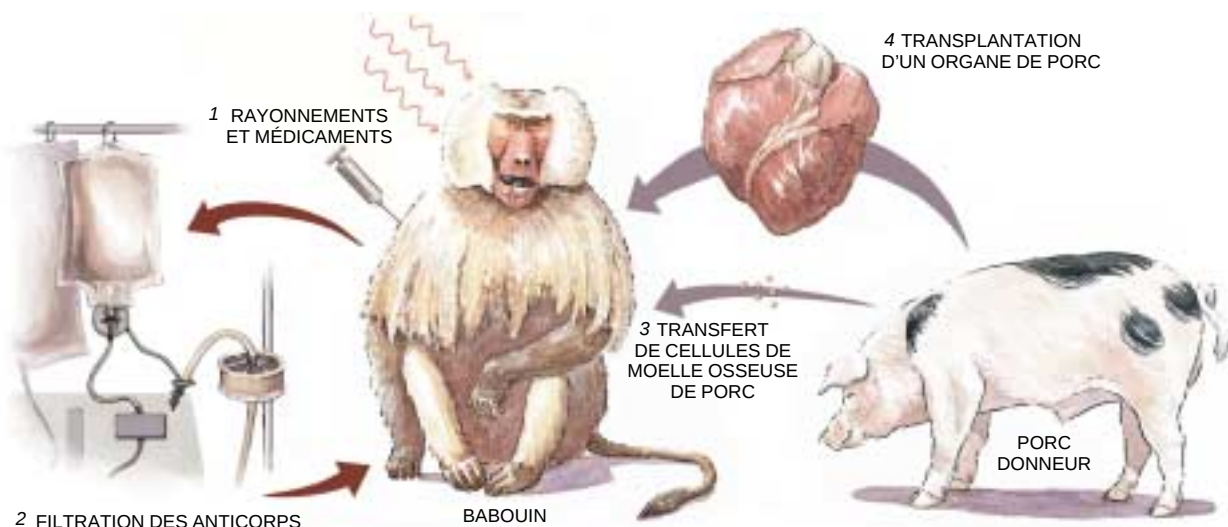


Jeff Getty reçut des cellules immunitaires de babouin pour tenter d'enrayer son SIDA. Bien que les cellules de babouin aient été rapidement éliminées, l'état du patient s'est mystérieusement amélioré.

1997



Des cellules nerveuses fœtales de porc ont été greffées chez des patients atteints de la maladie de Parkinson : elles ont fonctionné plus de sept mois dans le cerveau d'un des patients.



3 LES REJETS AIGUS ET CHRONIQUES d'organes d'une espèce transplantés sur une autre espèce pourraient être évités si l'on modifiait le système immunitaire du receveur de façon à ce qu'il contienne des constituants du donneur. Pour évaluer cette stratégie chez l'animal, un babouin a subi une radiothérapie, puis un traitement (1) destiné à prévenir le rejet immunitaire des cellules de moelle osseuse (la source de toutes les cellules immunitaires) transplantées. Son sang a été fil-

tré (2), afin que les anticorps susceptibles de réagir avec les cellules porcines greffées soient éliminés. Puis, le babouin a reçu des cellules de moelle osseuse prélevées sur un porc donneur (3). Les lymphocytes T tueurs du système immunitaire du babouin ne s'attaquent pas aux cellules provenant du porc. Quand on saura maîtriser les divers éléments du système immunitaire du receveur, les organes de porc greffés (4) devraient fonctionner indéfiniment chez le nouvel hôte.

mulant la prolifération de ces cellules. Les babouins ont subi une radiothérapie qui a inhibé temporairement leur système immunitaire et évité le rejet des cellules porcines. D. Sachs et ses collègues ont aussi filtré le sang des babouins pour en extraire les anticorps dirigés contre les tissus de porc et ils leur ont administré des immunodépresseurs pendant quelque temps. Bien que le système immunitaire des babouins ait fini par éliminer la plupart des cellules greffées, un des babouins a toléré un peu d'ADN de porc pendant presque un an. De surcroît, les redoutables lymphocytes T tueurs du système immunitaire chimérique de ce

babouin ne considéraient plus les cellules de porc comme des cellules étrangères et ne les attaquaient pas.

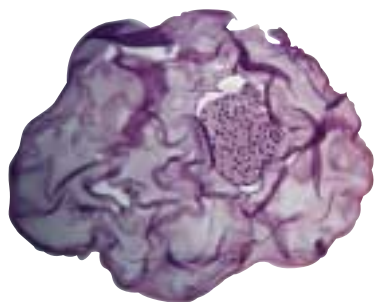
Ces recherches devraient améliorer la prévention du rejet des xéno-greffes, même si plusieurs années seront nécessaires pour la mise au point de la méthode. Une autre méthode, l'immuno-isolation, est déjà en cours d'essais cliniques : les médecins isolent le tissu transplanté par une membrane perméable aux petites molécules, notamment aux éléments nutritifs, à l'oxygène et à certains médicaments, mais imperméable aux globules blancs et aux grosses molécules (par exemple, les anticorps). Cette méthode ne s'applique qu'aux cellules isolées ou à des fragments de tissus, mais pas aux organes entiers. On ne peut l'utiliser pour une transplantation de cœur ou de rein, mais elle s'applique à diverses pathologies dont nous allons donner quelques exemples. En outre, cette méthode a plusieurs avantages : les médecins peuvent manipuler assez aisément des cellules ou des fragments de tissus, et les maintenir en vie hors de l'organisme plus longtemps que des organes entiers.

Récemment, on a tenté d'utiliser des cellules animales encapsulées pour traiter des troubles hépatiques, des douleurs chroniques et la sclérose latérale amyotrophique (ou maladie de Lou Gehrig) ; les résultats sont prometteurs. Bientôt, les chirurgiens pour-

ront greffer des cellules animales immuno-isolées pour fournir aux hémophiles les facteurs sanguins de coagulation qui leur sont indispensables ou pour produire des facteurs de croissance des neurones qui compenseraient certaines maladies neurodégénératives.

Des biologistes envisagent ainsi de traiter le diabète à l'aide de cellules de Langerhans de porc. William Chick a été l'un des premiers à utiliser des dispositifs de «perfusion» (des implants isolés par une enveloppe et reliés au système sanguin du receveur), mais cette méthode a plusieurs inconvénients. D'une part, le patient doit subir une intervention chirurgicale (l'implantation de la chambre) et, d'autre part, le dispositif risque de s'obstruer. En revanche, on peut isoler les cellules transplantées en les plaçant dans des fibres creuses de plastique ou dans des compartiments isolés de la circulation sanguine ; l'intervention chirurgicale serait moins lourde que l'implantation d'un dispositif de perfusion, mais on ignore comment le patient tolérerait ces matières plastiques, combien de temps fonctionnerait l'implant et si le patient accepterait aisément que l'on renouvelle l'opération quand cela serait nécessaire.

Robert Lanza, W. Chick et leurs collègues de la Société *BioHybrid Technologies* ont réussi à introduire des cellules dans de petites capsules biodégra-



Robert P. Lanza

4 DES CELLULES DE LANGERHANS encapsulées provenant d'un pancréas de porc devraient, un jour, fournir aux patients diabétiques l'insuline qu'ils ne produisent pas. La membrane de polymère biodégradable qui sert à l'encapsulation des îlots de Langerhans permet à l'insuline produite de sortir de la capsule ; elle protège les cellules pancréatiques du donneur du système immunitaire de l'hôte.

dables, qui sont injectées sous la peau ou placées dans la cavité abdominale à l'aide d'une seringue. Il suffirait de moins d'un gramme de cellules de Langerhans porcines encapsulées pour fournir à un diabétique l'insuline nécessaire. Le volume de tels implants resterait inférieur à quelques dizaines de centimètres cubes.

Au cours d'expériences récentes, des cellules d'îlots de Langerhans encapsulées provenant de vaches sont restées actives chez des chiens pendant six semaines. Diverses études réalisées sur des souris, des rats et des lapins montrent que des cellules de porc encapsulées devraient fonctionner chez des patients quelques mois, voire plus d'un an. Les minuscules emballages finiraient par être dégradés, de sorte que l'on n'aurait pas à retirer les anciennes capsules avant de reconstituer le stock de cellules de Langerhans. Des essais cliniques visant à évaluer cette méthode devraient commencer dans moins d'un an.

Des hôtes menaçants

Les xénotransplantations, si elles deviennent réalité, soulèveront des questions biologiques et éthiques. Plusieurs spécialistes redoutent que des donneurs animaux n'hébergent des agents pathogènes qui, tels le virus *Ebola* ou l'agent de la maladie de la vache folle, menaceraient la santé humaine. Après avoir contaminé un patient greffé, ces agents pathogènes pourraient se répandre dans la population générale et y déclencher une épidémie. Aujourd'hui, les biologistes pensent que le VIH, le virus de l'immunodéficience humaine responsable du SIDA, est un virus d'origine simiesque qui, après avoir franchi la barrière interspécifique, a infecté l'homme.

Ainsi, les transplantations de tissus de singes pourraient menacer la santé générale. En revanche, si les donneurs étaient des porcs, la menace serait moindre. Depuis des milliers d'années, l'homme vit à proximité du porc et, hormis quelques virus de grippe, peu de maladies graves d'origine porcine semblent avoir touché l'homme.

Les porcs pourraient être des donneurs intéressants pour d'autres raisons : ils sont faciles à élever ; la dimension et la physiologie de leurs organes sont comparables à celles des organes humains ; certains élevages sont exempts de tout agent pathogène

Le risque des virus clandestins

Malgré des siècles de cohabitation, les porcs ont transmis peu d'agents pathogènes à l'homme ; cela semble garantir que des transplantations d'organes de porc ne pourraient engendrer de nouvelles maladies dangereuses. Pourtant la prudence est de rigueur.

Certains rétrovirus, des virus qui introduisent leur matériel génétique directement dans l'ADN de l'hôte, pourraient être une menace. Comme les autres mammifères, les porcs ont des provirus dans leur patrimoine génétique, c'est-à-dire des séquences génétiques qui peuvent produire des particules virales infectieuses ; de tels gènes viraux représentent environ un pour cent de l'ADN humain. La présence de ces séquences s'explique par des infections rétrovirales subies par les ancêtres des mammifères actuels, lorsque les virus ont introduit leur génome dans des spermatozoïdes ou dans des ovocytes. La descendance des animaux infectés conserva ces gènes viraux, qui furent ensuite transmis de génération en génération. Avec le temps, la plupart de ces virus ont évolué et sont devenus inoffensifs pour leurs hôtes, mais quelques-uns conservèrent un pouvoir pathogène.

Quelles seraient les conséquences de l'introduction, par l'intermédiaire d'organes greffés, de provirus de porcs chez un patient ? La transplantation offrirait au virus un accès direct aux cellules humaines et, de surcroît, l'hôte serait particulièrement vulnérable, puisque son système immunitaire serait volontairement affaibli pour éviter le rejet de l'organe transplanté. Les provirus de porc risqueraient de se transformer en rétrovirus pathogènes. En outre, ces rétrovirus de porc, une fois implantés chez l'homme, risquent de muter et de se combiner avec des rétrovirus humains, produisant un agent pathogène de type nouveau. Les risques sont notables : contrairement aux virus responsables d'une grippe de courte durée, certains rétrovirus sont à l'origine de cancers et d'infections durables.

Les biologistes moléculaires cherchent à identifier les provirus dangereux qui seraient dissimulés dans l'ADN de porc et à les éliminer des troupeaux reproducteurs. Les manipulations génétiques nécessaires exigeront encore de nombreuses années d'effort, mais ces études devraient éviter que les xénotransplantations ne soient à l'origine de nouvelles maladies humaines.

connu. Enfin, contrairement aux primates, les porcs soulèvent peu d'opposition éthique : le porc est un animal que l'homme a l'habitude de tuer pour se nourrir.

Toutefois, les greffes de tissus porcins sont encore loin d'être une réalité. Même quand ils sauront maîtriser le rejet immunitaire, les biologistes devront confirmer que les organes transplantés fonctionnent correctement chez le nouvel hôte. En fait, des cœurs et des

reins de porcs ont fonctionné chez des primates pendant plusieurs semaines, et ce devrait être aussi le cas chez l'homme. De nombreuses années s'écouleront avant que des médecins ne parviennent à déjouer les mécanismes de l'évolution et à remplacer n'importe quel organe défaillant par son équivalent prélevé sur un animal. En revanche, la greffe de cellules isolées devrait bientôt faire partie des procédés médicaux usuels.

Robert LANZA dirige le département de transplantation de la Société *Bio-Hybrid Technologies*, à Shrewsbury, que dirige William Chick. David COOPER est immunologiste à la Faculté de médecine de Harvard et à l'hôpital général du Massachusetts.

F.H. BACH, S.C. ROBSON, H. WINKLER, C. FERRAN, K.M. STUHLMEIER, C.J. WRIGHTON et W.W. HANCOCK, *Barriers to Xenotransplantation*, in *Nature Medicine*, vol. 1, n° 9, pp. 869-873, septembre 1995.

L.E. CHAPMAN, T.M. FOLKS, D.R. SALO-

MON, A.P. PATTERSON, T.E. EGGERMAN et P.D. NOGUCHI, *Xenotransplantation and Xenogeneic Infections*, in *New England Journal of Medicine*, vol. 333, n° 22, pp. 1498-1501, 30 novembre 1995.

Yearbook of Cell and Tissue Transplantation 1996/1997, sous la direction de Robert P. Lanza et William L. Chick, Kluwer Academic Publishers, 1996.

Xenotransplantation : The Transplantation of Organs and Tissues between Species, 2^e édition, sous la direction de D.K.C. Cooper, E. Kemp, J.L. Platt et D.J.G. White, Springer-Verlag, 1997.

Engrais et démographie

VACLAV SMIL

Pour nourrir la population du Globe, on doit utiliser tant d'engrais azotés que la répartition de l'azote sur la Terre a été modifiée de manière spectaculaire, voire dangereuse.

Le quasi quadruplement de la population mondiale, au XX^e siècle, a de nombreuses causes, mais l'une des principales est méconnue : c'est la synthèse de l'ammoniac à partir de l'azote de l'atmosphère par l'industrie chimique. En effet, grâce aux engrais qui sont fabriqués à partir de l'azote, l'agriculture s'est affranchie des limites séculaires de production de la nourriture, et la population mondiale dispose de suffisamment de nourriture (du moins en moyenne).

Pourquoi l'azote est-il important ? Il se trouve dans la matière vivante en proportion inférieure à celles du carbone, de l'hydrogène ou de l'oxygène,

mais, alors que ces trois éléments sont rapidement intégrés à nos tissus par l'intermédiaire de l'eau et de la nourriture, l'azote de l'atmosphère n'est pas assimilé quand nous respirons. Seule une infime partie existe sous une forme qui puisse être absorbée et assimilée par les plantes, par les animaux et par l'homme.

L'azote est cependant un élément indispensable à la synthèse de l'ADN et de l'ARN, ces molécules qui contiennent et transfèrent l'information génétique de toutes les cellules, et il figure dans le squelette des protéines, ces molécules qui sont à la fois les briques et les ouvriers de l'organisme. L'organisme humain et celui des animaux

supérieurs ne synthétisent pas ces molécules à partir de l'azote présent dans l'air ; ils doivent puiser des composés azotés dans la nourriture, laquelle n'est équilibrée que si l'azote est en quantité suffisante, sous la forme de protéines animales ou végétales.

La chimie particulière de l'azote explique que seules les plantes sachent extraire cet élément de l'atmosphère. Les molécules de diazote, qui forment 78 pour cent de l'atmosphère, sont constituées de deux atomes d'azote. Elles sont si stables qu'elles se transforment difficilement en des formes réactives, absorbables par les plantes. Si la foudre parvient à les dissocier, la majeure partie de la « fixa-

