

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.

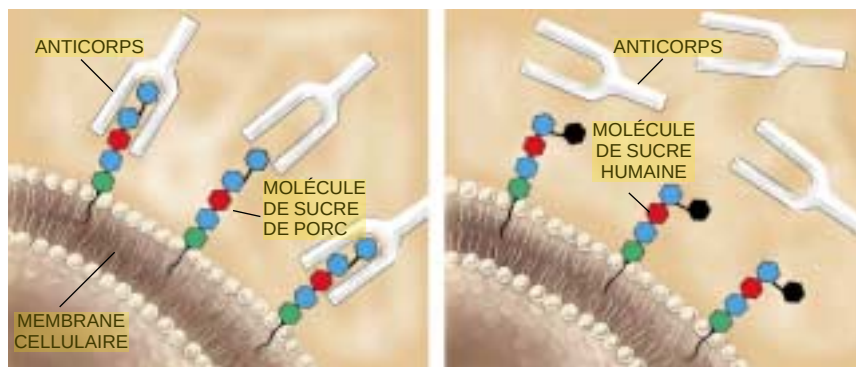
Une des stratégies possibles consisterait à éliminer l'enzyme qui ajoute ce sucre à l'antigène. On pourrait aussi introduire un gène codant une enzyme qui remplacerait le sucre indésirable par un autre : on pourrait, par exemple, choisir le gène codant une enzyme qui remplacerait les antigènes présents 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-