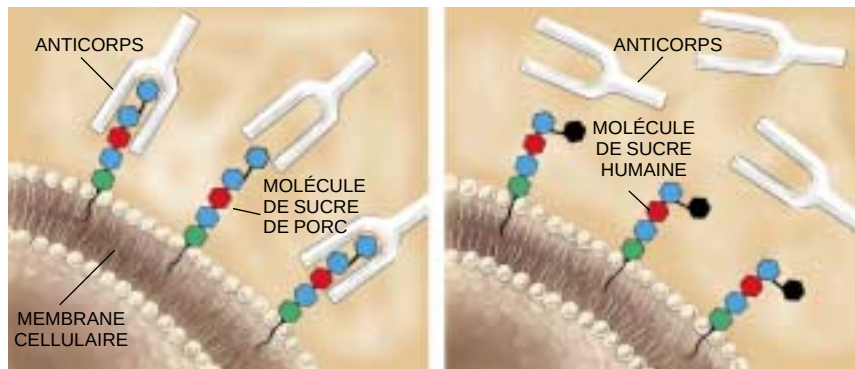




2. LE REJET HYPERAIGU d'un organe de porc transplanté sur un homme se manifeste en quelques minutes. Les anticorps humains, naturellement présents dans le sang, se lient aux molécules de sucre qui tapissent les vaisseaux sanguins du porc (à gauche). Des tissus de porc qui portent, après manipulation 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.

Fin des années 1800



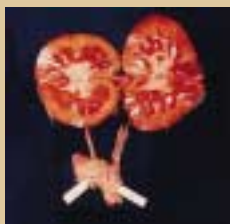
On pratiquait souvent des greffes de peau de grenouille pour tenter de soigner des brûlures ou des ulcères cutanés. Un chirurgien de l'armée britannique aurait fait des centaines de greffes de ce type et aurait obtenu de bons résultats.

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

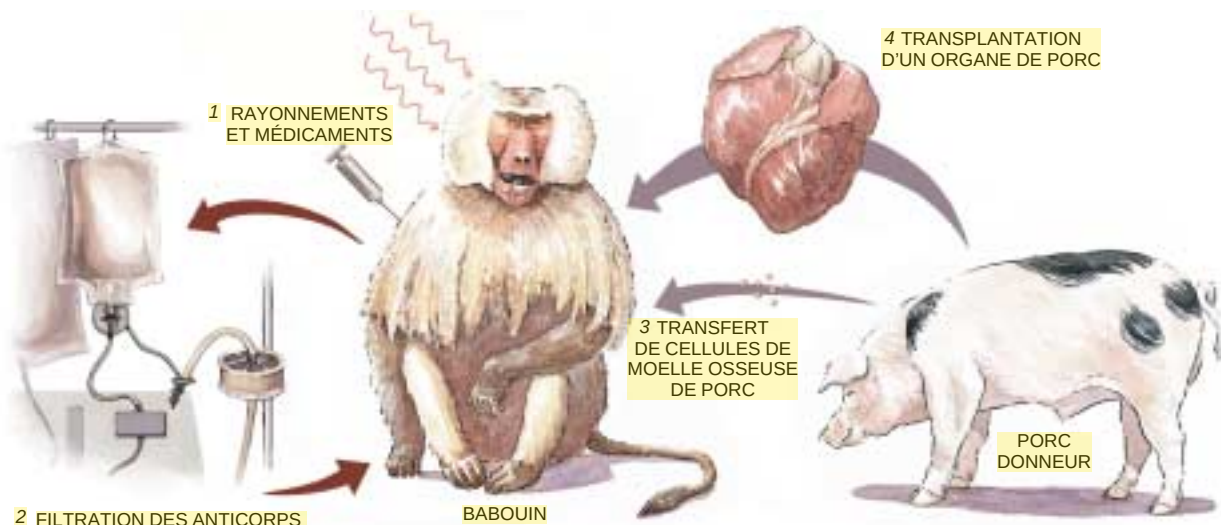


Jeff Getty reçut des cellules immunitaires de babouin pour tenter d'enrayer son SIDA. Bien que les cellules de babouin aient été rapidement éliminées, l'état du patient s'est mystérieusement amélioré.

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.

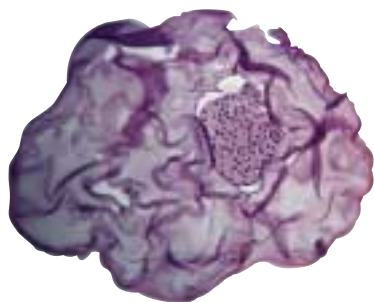
Ces recherches devraient améliorer la prévention du rejet des xéno-greffes, même si plusieurs années seront nécessaires pour la mise au point de la méthode. Une autre méthode, l'immuno-isolation, est déjà en cours d'essais cliniques : les médecins isolent le tissu transplanté par une membrane perméable 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.