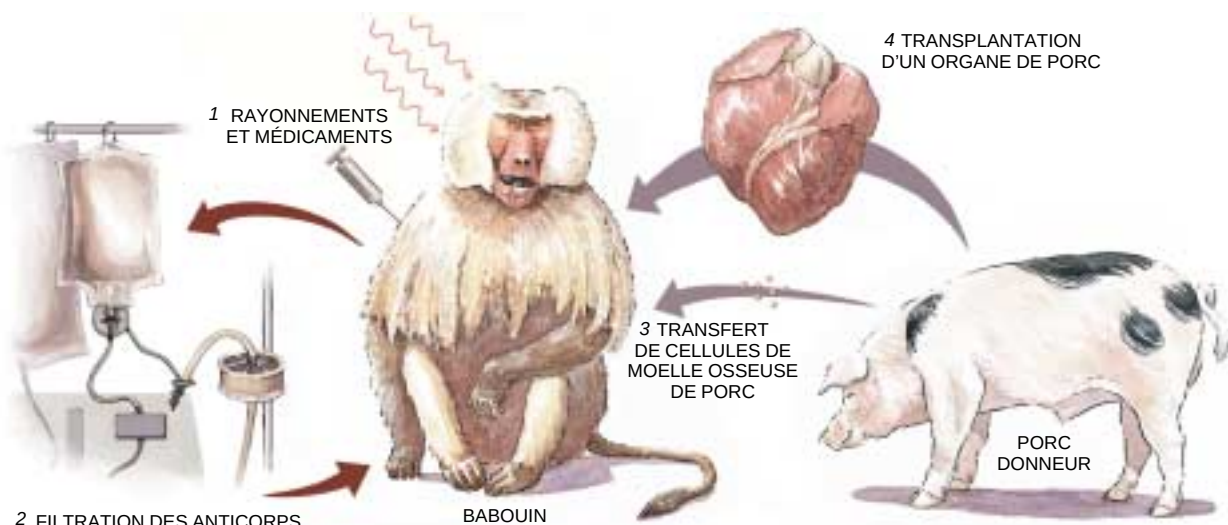




3 LES REJETS AIGUS ET CHRONIQUES d'organes d'une espèce transplantés sur une autre espèce pourraient être évités si l'on modifiait le système immunitaire du receveur de façon à ce qu'il contienne des constituants du donneur. Pour évaluer cette stratégie chez l'animal, un babouin a subi une radiothérapie, 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.

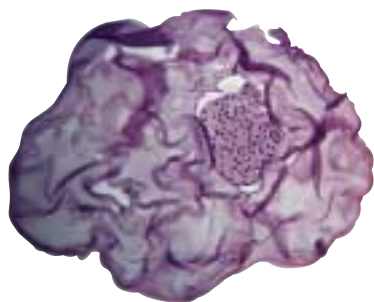
Ces recherches devraient améliorer la prévention du rejet des xéno-greffes, même si plusieurs années seront nécessaires pour la mise au point de la méthode. Une autre méthode, l'immuno-isolation, est déjà en cours d'essais cliniques : les médecins isolent le tissu transplanté par une membrane perméable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