

Xénotransplantation

Dr Gilles Blancho - Transplantation Rénale / INSERM U437 - Nantes

La transplantation, après avoir connu un essor considérable dans les années 80, rencontre depuis quelques années des difficultés inhérentes à une pénurie de greffons. Deux solutions essentiellement s'offrent à nous : la promotion de la greffe familiale de donneur vivant (mais celle-ci n'est possible que pour la greffe rénale et de foie dans des conditions très particulières), et le développement de la xénotransplantation.

La xénotransplantation consiste en une transplantation entre individus d'espèces différentes et par conséquent pose le problème de rejet de greffon d'une nature très violente mais variable en fonction des combinaisons donneur-receveur. On parle ainsi de greffe **discordante** lorsqu'elle génère un rejet dit **hyperaigu** en quelques minutes à heures ; il s'agit de transplantations de type porc sur homme ou porc sur primates. On parle de combinaison **concordante** lorsque le rejet, dit **vasculaire retardé**, se déclenche dans un temps allant de quelques heures à quelques jours ; il s'agit entre autres de combinaisons telles que hamster sur rat. Le rejet hyperaigu est principalement dû à la présence chez le receveur d'anticorps (Ac) dits préformés ou naturels (présents sans immunisation préalable) qui reconnaissent des motifs antigéniques particuliers (résidus sucrés gal 1-3 α galactose) à la surface des cellules du greffon. Il s'en suit une activation de la cascade du complément qui va conduire à des lésions de nécrose en particulier endothéliale menant à une destruction rapide du greffon. Le deuxième type de rejet, qui fait suite au rejet hyperaigu, est dit vasculaire retardé et met en jeu une activation de l'endothélium conduisant à des phénomènes de recrutement leucocytaire (macrophages, cellules NK) et de désordre de la thromborégulation (perte de l'antithrombine III, de la thrombomoduline). La cause présumée de ce type de rejet est le développement d'anticorps induits dirigés contre l'espèce donneuse.

Il est considéré actuellement que l'espèce potentiellement donneuse d'organes sera le porc et non les primates, en raison du risque trop important de transmission de virus de primates chez l'homme, de raisons éthiques, et enfin de la possibilité de modifier génétiquement le porc.

En effet les stratégies actuelles, pour contrecarrer

le rejet hyperaigu, consistent soit à retirer avant greffe les Ac naturels, par des techniques de plasmaphérèses ou d'immunoabsorptions, soit à inhiber d'une manière ou d'une autre l'activation du complément. C'est dans ce sens que le laboratoire Imutran (Novartis) a développé des porcs transgéniques pour une molécule humaine régulatrice du complément : le CD55 ou DAF. Cette molécule normalement présente de façon endogène, a une fonction physiologique régulatrice du complément, empêchant son activation continue. Les animaux développés par Imutran, expriment de façon très intense la molécule DAF humaine au niveau de leur endothélium et ainsi n'activent par le complément humain. De fait les premières greffes effectuées avec des cœurs CD55 sur macaques (le CD55 humain inhibe aussi le complément de macaques ou de babouins) ont montré que ces organes étaient protégés contre le rejet hyperaigu. Le développement de la technologie de transgénèse chez le porc, associé au développement de nouveaux immunosuppresseurs, a récemment fait renaître des espoirs quant à une éventuelle application de cette stratégie chez l'homme. Cependant, la mise en évidence encore plus récente de l'existence de rétrovirus endogènes (séquences rétrovirales intégrées au génome porcin), ainsi que la possibilité d'infecter des cellules humaines par ces rétrovirus porcins in vitro a montré dans l'état actuel de nos connaissances, le danger potentiel de transmission de ces pathogènes aussi bien à un échelon individuel que collectif. De nombreuses études se développent actuellement pour tenter de préciser ce risque.

Enfin le recours éventuel à la xénotransplantation pose de nombreux problèmes éthiques touchant à l'acceptation des personnes, aux croyances religieuses, au droit de l'animal qui font partie à part entière des préoccupations de cette recherche.

Le passage à de véritables essais cliniques chez l'homme, a donc dans toutes ces circonstances été retardé par rapport à ce qui pouvait s'envisager l'année dernière encore. Il faudra pour cela prouver autant que possible l'absence de risque rétroviral de cette stratégie, et des résultats satisfaisants en terme de survie de greffons et d'animaux, avec des protocoles immunosuppresseurs raisonnablement applicables chez l'homme dans des modèles de porcs sur primates.