

## La xénotransplantation : une solution à la pénurie d'organe ?

Durant les dernières années, la xénotransplantation, c'est-à-dire la greffe d'organes ou de tissus entre espèces différentes, a connu un regain d'intérêt. En effet, l'introduction de nouvelles substances immunosuppressives plus efficaces a permis un développement rapide de l'activité de transplantation. L'amélioration de la définition de la mort cérébrale et une législation rendant plus facile le prélèvement d'organes ne permettent pas de répondre à une demande croissante. La possibilité de prélever des donneurs d'espèce animale a été proposée comme solution. L'utilisation des primates non humains est exclue, pour des raisons à la fois éthiques et virologiques. L'intérêt s'est donc porté sur des espèces telles que le porc.

Le premier obstacle aux transplantations dans des systèmes phylogénétiquement éloignés, appelées aussi greffes discordantes, est le rejet hyperaigu. Celui-ci entraîne une perte du greffon dans les minutes suivant le rétablissement de la continuité vasculaire. Des progrès récents ont été réalisés pour une meilleure compréhension de ce phénomène en particulier par l'équipe de Fritz Bach (Minneapolis, université du Minnesota). Les anticorps naturels sont les promoteurs principaux de ce rejet. Ces anticorps sont produits en majorité par des cellules B CD5<sup>+</sup>. Ils sont polyréactifs et de type IgM [1]. Ils reconnaissent des antigènes présents à la surface des cellules endothéliales des organes xénogéniques transplantés.

D'autres équipes défendent cependant l'hypothèse d'une activation directe de la voie alterne du complément à la surface des cellules endothéliales. Un article récent de l'équipe de Minneapolis [2] apporte une réponse à cette controverse. Ces auteurs ont utilisé pour cela la mesure de la libération d'héparane sulfate dans le milieu par activation de cellules endothéliales cultivées de porc. Ils ont ainsi montré qu'il existait une corrélation entre cette

libération et la concentration des anticorps mesurée par un test ELISA et non celle du complément. Dans un modèle porc-homme, le complément n'est donc pas le facteur initial du rejet hyperaigu, même si la libération de l'héparane sulfate est associée au dépôt de C3b. La fixation de plaquettes, de polynucléaires ainsi que des dépôts de fibrine en réponse à l'activation cellulaire entraînent des phénomènes de thrombose et une infiltration hémorragique de l'organe signant histologiquement le rejet hyperaigu. Les recherches actuelles tentent de caractériser les antigènes cibles de la membrane des cellules endothéliales. Des travaux récents mettent en lumière le rôle de glycoprotéines de poids moléculaire 115 à 135 kDa de la surface membranaire. Les déterminants antigéniques seraient portés par les extrémités N-terminales des résidus saccharidiques [3].

L'utilisation prochaine d'organes xénogéniques non vascularisés tels les îlots de Langerhans est possible si ce mécanisme est exact. Ceux-ci, en effet ne possèdent pas d'endothélium vasculaire et sont donc protégés des réactions de rejet hyperaigu. L'utilisation d'organes immuno-isolés (encapsulés) a fait récemment l'objet d'une publication tout à fait encourageante [4]. Les auteurs ont utilisé des xéno greffes d'îlots en situation intra-péritonéale chez des rats rendus diabétiques par l'injection de streptozotocine. Les îlots micro-encapsulés dans des membranes semi-perméables tubulaires ont fonctionné sans immunosuppression pendant dix semaines après la greffe. Ces îlots sont ainsi protégés des anticorps naturels et des cellules circulantes. Des études devront cependant montrer que ces îlots encapsulés sont capables d'induire un métabolisme glucidique adapté. *In vivo*, les profils de réponse à une injection intraveineuse de glucose ne sont pas strictement physiologiques. D'autres expériences doivent également être conduites dans des

modèles de diabète spontané (souris *NOD* ou rat *BB*) afin de déterminer si les îlots préparés de cette manière sont capables de résister au phénomène d'agression auto-immune, mécanisme initial de la maladie chez ces animaux mais aussi dans le diabète insulino-dépendant humain.

Enfin, la meilleure connaissance des antigènes reconnus ou des mécanismes responsables de l'initiation du rejet hyperaigu peut faire concevoir la production d'animaux transgéniques. Ainsi une première tentative concernant le *decay accelerating factor* (DAF), molécule inhibitrice des C3 convertases, a apporté des résultats encourageants. La transfection de fibroblastes de souris avec le DAF humain a permis d'obtenir une absence de destruction des cellules murines mises en présence de complément humain [5]. De tels résultats ouvrent la voie à la production d'animaux « humanisés ».

E. T.

1. Turman MA, Casali P, Notkins AL, *et al.* Polyreactivity and antigen specificity of human xenoreactive monoclonal and serum natural antibodies. *Transplantation* 1991 ; 52 : 710-7.
2. Platt JL, Lindman BJ, Geller RL, *et al.* The role of natural antibodies in the activation of xenogenic endothelial cells. *Transplantation* 1991 ; 52 : 1037-43.
3. Platt JL, Lindman BJ, Chen H, *et al.* Endothelial cell antigens recognized by xenoreactive human natural antibodies. *Transplantation* 1990 ; 50 : 817-22.
4. Lanza RP, Butler DH, Borland KM, *et al.* Xenotransplantation of canine, bovine and porcine islets in diabetic rats without immunosuppression. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991 ; 88 : 11100-4.
5. White D, Ogleby TJ, Tedja I, *et al.* Protection of mammalian cells from human complement-mediated lysis by transfection of human membrane co-factor protein (MCP) or decay accelerating factor (DAF). First international congress on xenotransplantation (abstracts), 1991.