

F) La xénotransplantation

1) Qu'est-ce que la xénotransplantation?

Lorsqu'un organe d'une personne cesse de fonctionner, qu'il s'agisse du cœur, du foie, des reins ou de tout autre organe, le meilleur traitement disponible consiste souvent à **transplanter un nouvel organe donné par une autre personne**. Certaines personnes acceptent de faire don de leurs organes à leur mort. Par exemple, lorsqu'on reçoit son permis de conduire, on peut choisir de remplir un formulaire afin de faire don de ses organes en cas d'accident mortel. Dans le cas de patients souffrant d'une insuffisance rénale, une personne en vie (généralement un membre de sa famille) peut donner l'un de ses deux reins car les être humains n'ont besoin que d'un quart de rein pour survivre.



Pour l'instant, ce sont les êtres humains qui constituent la seule source d'organes de transplantation. Or, à l'heure actuelle, le **don d'organes** ne suffit pas : au Canada, 20 à 30 p. 100 des personnes en attente d'un organe meurent alors qu'elles se trouvent sur des listes d'attente depuis plusieurs années. (La transplantation d'organes ou de tissus entre espèces identiques ou étroitement liées [ou espèces **concordantes**], comme un donneur humain et un receveur humain, s'appelle **allogreffe**.)

L'utilisation d'organes d'animaux à des fins de transplantation chez l'être humain pourrait mettre fin à la pénurie chronique d'organes au Canada et ailleurs. En théorie, on pourrait élever en troupeau ces animaux « donneurs », qui constitueraient une ressource illimitée d'organes donnés pouvant être transplantés. Le transfert chirurgical d'un organe ou d'un tissu entre espèces non liées (espèces **discordantes**) s'appelle **xénotransplantation**. Outre les greffes d'organes complets, il existe de nombreuses procédures actuellement mises au point afin d'utiliser uniquement des cellules ou des tissus d'animaux en vue de les greffer chez des êtres humains. Ces greffes de cellules et de tissus peuvent se révéler efficaces pour traiter des maladies comme le cancer, le sida, le diabète, l'insuffisance rénale et la maladie de Parkinson.¹ Nous nous attarderons ici aux récents progrès dans la xénotransplantation d'**organes** complets.

Il convient de noter qu'au moment où cet aperçu est préparé, la xénotransplantation d'organes est une technologie expérimentale. Les tentatives les plus avancées sont des expériences prévoyant la transplantation d'organes entre différentes espèces animales; aucun essai clinique sur des humains n'a encore été réalisé.

2) La greffe d'organes est une opération délicate !

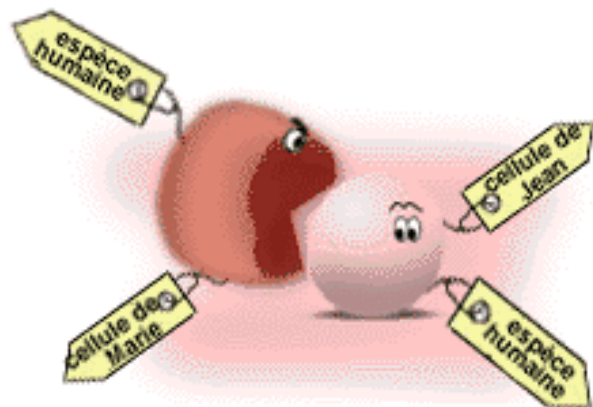
A. SURMONTER LE REJET IMMUNITAIRE

La greffe d'organes entre humains ou entre un animal et un être humain est fort délicate! En premier lieu, notre **système immunitaire** sait fort bien reconnaître les cellules et les particules étrangères dans les parties de notre corps où elles ne devraient pas se trouver -- et les détruire! Cette **réaction immunitaire** empêche de nombreuses bactéries, champignons et virus potentiellement dangereux de notre environnement de nous rendre malades. Mais ce même système de recherche et de destruction attaque également les organes étrangers greffés. Comment fonctionne le système immunitaire? Comment les organes greffés peuvent-ils survivre?

Comment fonctionne le système immunitaire?

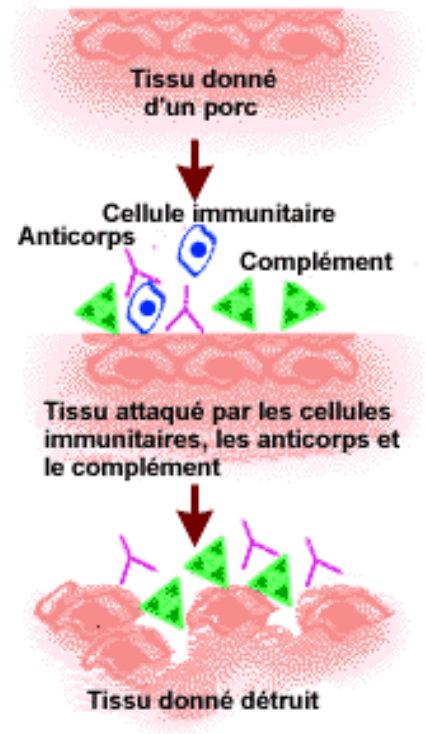
Comment notre système immunitaire distingue-t-il ses propres cellules des envahisseurs étrangers potentiellement dangereux? Les **cellules dans notre corps ont une étiquette sous la forme de protéines uniques dépassant de leur membrane**. C'est comme si chaque cellule du corps de Jean portait un certain nombre de petites étiquettes extérieures indiquant « cellule de Jean » et que chaque cellule du corps de Marie comptait de nombreuses étiquettes indiquant « cellule de Marie ». Par ailleurs, il existe un nombre accru d'étiquettes génériques (protéines) indiquant « espèce humaine » à l'extérieur des cellules de Jean et de Marie, comme de tout être humain.

Si le rein de Jean est greffé à Marie, son système immunitaire essaiera de le détruire, car ce rein porte l'étiquette « cellule de Jean », au lieu de celle « cellule de Marie »! Le type d'attaque immunitaire contre un organe greffé s'appelle **rejet cellulaire**. Ce type de système de reconnaissance immunitaire qui décèle les cellules dépourvues de l'étiquette adéquate s'appelle **réponse immunitaire à médiation cellulaire**. La réponse à médiation cellulaire fait appel, entre autres, à des **macrophages** et à des **cellules T** (exemples de **leucocytes** ou de **globules blancs**) et reconnaît les cellules étrangères comme étant toutes les cellules dépourvues des protéines membranaires spéciales qui servent d'étiquette « cellule de Marie ». Les scientifiques doivent surmonter le rejet cellulaire en employant des **médicaments immunosuppresseurs**, comme la **cyclosporine**, qui lutte contre le rejet cellulaire. Malheureusement, ce puissant traitement réduit simultanément la capacité du corps à se protéger contre les agents pathogènes présents dans l'environnement. Par conséquent, les receveurs d'organe sont plus vulnérables aux infections.



Attaquer l'envahisseur

Outre la réponse à la médiation cellulaire, il existe un autre type de « système de détection », appelé la **réponse humorale**, qui fait que les cellules ne portant pas l'étiquette « espèce humaine » sont reconnues. Cette détection est possible grâce à plusieurs protéines appelées collectivement **complément**. Ces protéines circulent normalement dans le plasma sanguin à l'état inactif. On compte trois « modes d'attaque » du complément. Tout d'abord, les protéines du complément, lorsqu'elles sont liées à une cellule étrangère, peuvent attirer des cellules sanguines qui « englobent » l'intrus. Deuxièmement, un complément peut attirer des anticorps qui, à leur tour, identifient l'intrus en vue de sa destruction par le système immunitaire. Troisièmement, les molécules du complément peuvent interagir entre elles pour former un **complexe d'attaque membranaire**, qui s'infiltré dans la membrane de la cellule et creuse un trou, qui est fatal pour la cellule. En effet, l'eau s'engouffre immédiatement dans la cellule, ce qui la fait exploser. L'attaque du complément, qu'on appelle **rejet suraigu**, constitue l'un des principaux obstacles scientifiques à la xénotransplantation. Le rejet suraigu se produit très rapidement, détruisant les vaisseaux sanguins jusqu'à l'organe, coupant l'apport en oxygène et tuant l'organe en quelques minutes.²

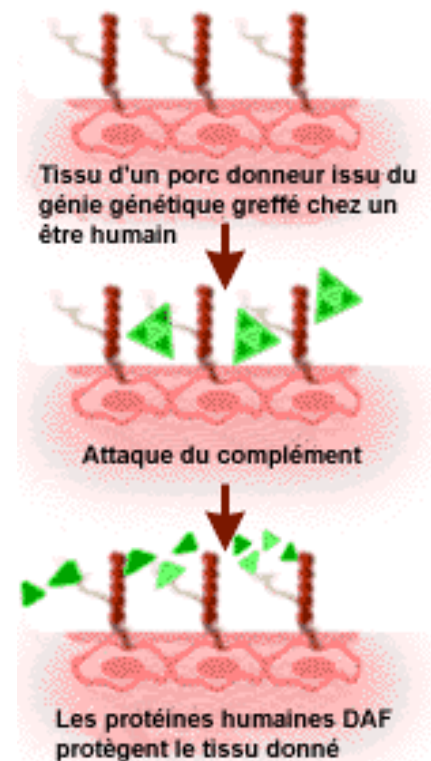


Tromper les attaquants

Les chercheurs ont peut-être réussi à surmonter ces obstacles en développant des **porcs transgéniques donneurs** en 1995. Comment ont-ils fait? Pour avoir un aperçu point par point de la façon dont les scientifiques d'une société appelée Imutran sont parvenus à créer un coeur de porc transgénique non sujet à un rejet suraigu, veuillez vous reporter au schéma en fin de chapitre.

À part Imutran, au moins trois autres sociétés ont également manipulé génétiquement les porcs pour surmonter le rejet suraigu : Protein Pharmaceuticals, Alexion (New Haven, Connecticut) et Nextran (Princeton, New Jersey).

Pour expliquer comment elles ont procédé, il nous faut décrire plus en détail les protéines portant l'étiquette « cellule humaine ». Une étiquette de cellule humaine s'appelle **cellule membranaire humaine DAF**. Les molécules du complément flottent dans notre sang, et peuvent parfois s'attaquer à nos propres cellules. Pour empêcher ces cellules d'être détruites, **les protéines humaines de surface DAF détruisent les molécules du complément** avant qu'elles ne puissent causer de graves dommages.



Comme les gènes contrôlent la production de protéines (le processus par lequel un gène engendre une protéine s'appelle **synthèse des protéines**), les porcs dont le *gène* humain DAF est intégré adéquatement à leur ADN auront la *protéine* humaine DAF sur la surface de la membrane cellulaire. En d'autres termes, les scientifiques sont capables d'intégrer le codage génétique de la protéine humaine DAF au génome du porc (pour obtenir une description de la procédure, voir les descriptions au chapitre génie génétique) de sorte que les organes du porc soient munis en surface de l'étiquette « espèce humaine » (protéines humaines DAF), qui les protègent contre l'attaque du complément. Jusqu'à présent, des études préliminaires où des organes de porc ont été greffés chez des singes ont démontré que l'utilisation des porcs transgéniques en tant que donneurs d'organe permet d'éviter l'attaque du complément et, en conséquence, le rejet suraigu.

Xena, futur mère de la xénogreffe

C'est le 17 août dernier qu'une équipe japonaise a cloné une truie noire afin de produire des porcs transgéniques. **Xena** est une jeune truie en parfaite forme obtenu par une technique de micro injection permettant de sélectionner quel gène seront transmis à la cellule. Encore là, il a fallu utiliser plusieurs ovocytes (110) afin qu'un seul d'entre-eux puisse croître et donner naissance à Xena. Les 110 ovocytes ont été injecté dès le début de leur développement à l'intérieur de l'utérus de 4 truies blanches, pour ainsi prouver que Xena n'avait aucun



gène commun avec sa mère porteuse.

La méthode utilisée pour Xena consiste donc seulement à échanger les gènes tout en gardant le même noyau. La prochaine étape sera la xénogreffe. En effet les chercheurs modifieront comme discuté le système immunitaire du porc afin que l'organisme humain considère les organes du porc comme ceux d'un humain, afin d'éviter grandement le facteur rejet. Plusieurs chercheurs prédisent que dans 20 ans il sera possible de "commander" des porcs sur mesure ayant notre ADN afin de les utiliser lors de transplantation.

Autres obstacles immunitaires aux greffes

Le système immunitaire est doté d'autres mécanismes de détection et d'attaque, qui interviennent également dans le rejet d'un organe. Par exemple, le **rejet tardif du xéno greffon**, qui se produit dans les jours suivant la greffe, est dû à une attaque par des cellules immunitaires appelées **macrophages** et **cellules tueuses naturelles**. On considère qu'il est aussi difficile de surmonter ce type de rejet que le rejet suraigu. D'autres facteurs encore entraînent le rejet, mais demeurent un mystère, car le système immunitaire est extrêmement complexe et mal compris.

B. S'ASSURER QUE LES ORGANES À GREFFER NE CONTIENNENT PAS D'AGENT PATHOGÈNE

L'un des défis scientifiques de la xénotransplantation consiste à s'assurer que les porcs donneurs ne sont pas porteurs d'agents pathogènes ni de virus ou d'autres organismes pouvant être transmis au receveur humain et le rendre malade. Les scientifiques appellent le transfert d'infections par la greffe d'organes entre espèces différentes **xénose** ou **xénozoönose**. Il est également possible qu'un virus ou une autre infection présente mais non nocive dans l'espèce hôte (p. ex., porc) se transmette à l'autre espèce et provoque une maladie transmissible **entre humains**.

Par exemple, il est prouvé que le virus du sida (VIH) est né d'un virus similaire présent chez les singes (appelé VIS), qui est inoffensif chez les singes qui en sont porteurs, mais qui a provoqué une infection à VIH chez 17 à 18 millions d'êtres humains dans le monde entier. En fait, c'est à cause de la menace d'une propagation accrue du VIH qu'on a exclu les greffes d'organes de primates chez des humains et que la recherche s'attarde plutôt aux porcs. Les porcs pourraient-ils être porteurs d'un autre type de virus inoffensif pour eux, mais susceptibles d'être dangereux pour les êtres humains et, par conséquent, d'infecter des milliers de personnes? Nombre d'éminents scientifiques conviennent qu'un tel phénomène n'est pas impossible. C'est pourquoi des recherches prudentes sont menées afin de caractériser avec précision et de minimiser ce risque. En particulier, de nombreuses recherches portent sur une famille de virus appelée **rétrovirus endogène porcin**.

De nombreux porcs sont porteurs de ces rétrovirus, qui sont capables d'infecter les cellules humaines en coculture (en d'autres termes, lorsque des cellules de porcs porteurs du virus ont

été cultivées à côté de cellules humaines dans la même boîte, les cellules humaines sont infectées). Il convient de noter que ce qui se passe *in vitro* (à l'extérieur d'organismes vivants, comme la culture de cellules dans les boîtes) ne prédit pas nécessairement ce qui se passera *in vivo* (dans les organismes vivants). Ainsi, les rétrovirus endogènes porcins ne seront pas nécessairement capables d'infecter les cellules humaines *in vivo*, même s'ils se sont avérés les infecter *in vitro*. Bien qu'il soit prouvé que les virus, dans leur forme actuelle, ne causent pas de maladie, on ne peut exclure la possibilité d'une mutation au fil du temps (qui changera légèrement leur code génétique) et qui les rendrait plus infectieux, nocifs et transmissibles. Cette situation soulève des préoccupations particulières pour ce qui est de l'innocuité où les avantages pour le patient doivent être mis en balance avec les répercussions possibles sur la santé publique.

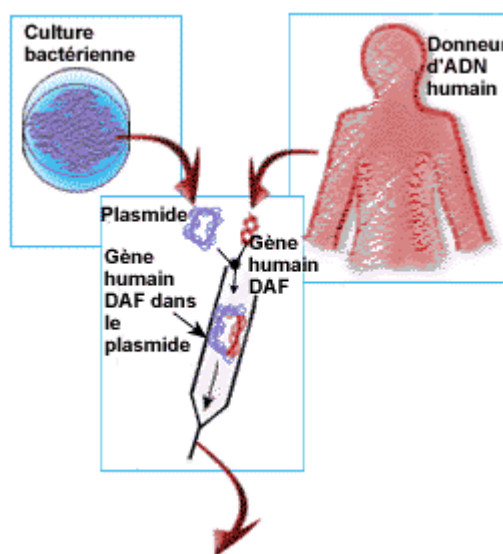
Des sociétés comme **Novartis** en Grande-Bretagne espèrent élever des troupeaux de porcs transgéniques qui fourniront des organes en vue de leur xénotransplantation et effectuent actuellement beaucoup de recherche pour trouver des façons de détecter les rétrovirus endogènes porcins dans le troupeau donneur de sorte à l'éliminer. Par exemple, Novartis, comme de nombreux autres organismes de recherche indépendants (notamment l'Institut Karolinsha, à Stockholm, en Suède) étudient des patients chez qui on a déjà greffé des tissus ou des cellules de porc afin de détecter tout signe d'infection ou de maladie.

Liste des ouvrages de référence

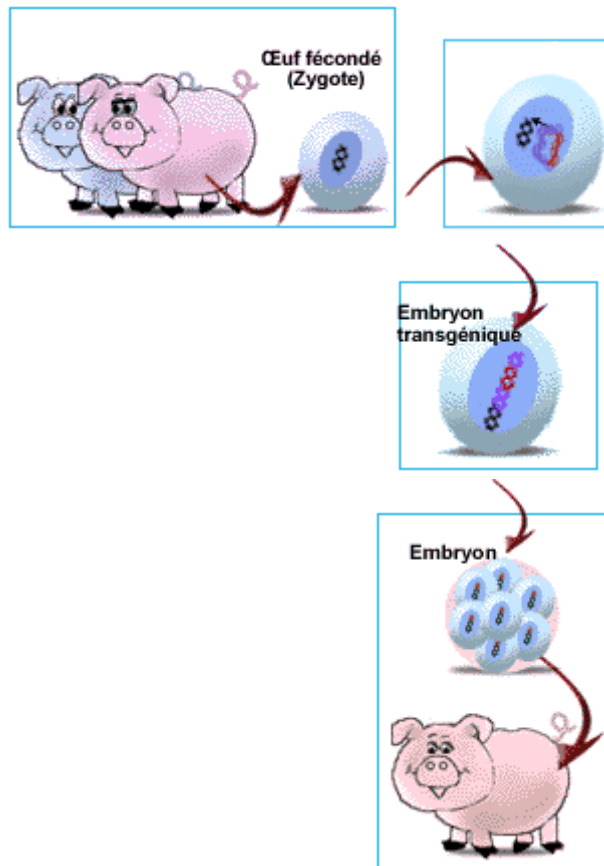
1. « The Promise and Problems of Xenotransplantation » dans *Nature Medicine*, [cité le 24 juillet 1998]. Également paru dans le numéro 3 de 1997 de **Nature Medicine**.
2. D. Butler et coll., « Briefing: Xenotransplantation » dans *Nature* **391**, 320-328 (1998).

Xénotransplantation

Surmonter un type de rejet des organes greffés



Préparation du gène
humain DAF pour
l'injection

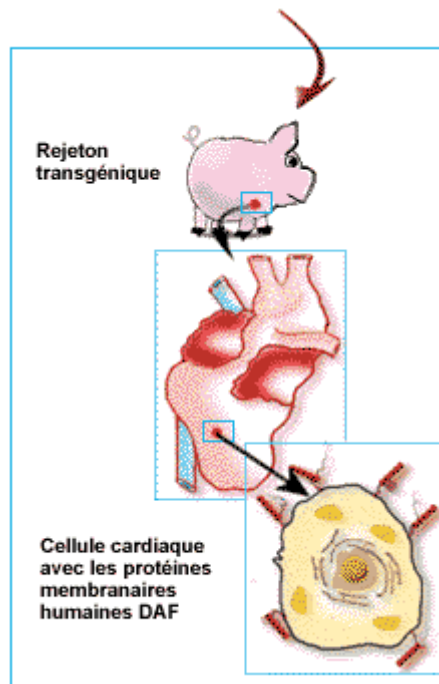


Zygote avec de l'ADN humain injecté

ADN humain incorporé dans le génome du zygote

Embryon transgénique

Implantation dans la mère porteuse



Naissance du rejeton transgénique

Prélèvement de l'organe du donneur

La cellule cardiaque transgénique avec la protéine membranaire humaine DAF empêche un type de rejet d'organe par le receveur humain.

3) Texte de base pour discussion :

Des yeux de grenouille cultivés en éprouvette

À l'aide d'un traitement chimique, des cellules indifférenciées de grenouilles sont devenues des yeux, des oreilles et des reins prêts à la transplantation. Une première dans le monde animal.

Japon

05/01/2000 - Un chercheur japonais, Makoto Asashima, a réussi à cultiver des yeux et des oreilles de grenouille en éprouvette, créant ainsi des organes qui auraient pu être greffés sans risque de rejet. C'est la première fois, semble-t-il, que l'on réussit cet exploit. Contrairement à la technique du clonage, où l'on part d'une seule cellule pour créer un individu complet, les chercheurs ont utilisé des milliers de cellules souche dont on a dirigé le développement à l'aide de produits chimiques.

Les cellules souche sont des cellules qui ne se sont pas encore différenciées pour produire les divers organes. Lors du développement normal d'un embryon, divers signaux chimiques indiquent à tel ou tel groupe de cellules souche que le moment est venu de constituer tel ou tel organe. C'est ce processus que les Japonais ont reproduit en éprouvette.



La technique consiste à cultiver ces cellules pendant cinq jours dans une solution d'acide rétinoïque. L'organe

150

Source d'images:

*pour ce dossier à été reprise des sites internet liés au
et 'Industries Canada' (www.ic.gc.ca)*

obtenu dépend de la teneur en acide de l'éprouvette. Une concentration faible stimule les gènes qui transforment les cellules souche en cellules d'yeux. Inversement, une concentration plus forte transforme les mêmes cellules souche en cellules d'oreille.

Utilisant une procédure semblable, Makoto Asashima a produit des reins de synthèse qui ont été transplantés dans des grenouilles. Les receveurs ont survécu pendant plus d'un mois. Malheureusement, on ne sait pas combien de temps des grenouilles ayant reçu des reins normaux survivent. Tous ces travaux devraient sous peu faire l'objet d'une publication officielle dans une revue savante.

La production d'organes à partir de cellules souche permettrait à chaque individu de faire croître ses propres organes selon ses besoins de transplantation. Ces auto-greffes ne présenteraient bien entendu aucun risque de rejet. La technique est déjà utilisée pour produire de la peau dans divers hôpitaux des États-Unis, d'Europe et du Japon. Des cellules souche ont aussi été utilisées avec succès pour atténuer des paralysies consécutives à des attaques cardiaques.

Philippe Gauthier
pgauthier@cybersciences.com

Source : ABC News, BBC

Dernière modification : 05/01/2000