

# De l'Allogreffe à la Xénogreffe

Pr Ph. Lang - Service de Néphrologie - Hôpital Henri-Mondor - Créteil

Contrairement à ce que certains peuvent penser, les premières greffes du XX<sup>ème</sup> siècle réalisées chez l'homme furent des xénogreffes. Des tentatives de xénogreffes ont eu lieu, à un rythme non négligeable, jusqu'au milieu des années 60 et une survie de 9 mois a été observée, chez un patient recevant un rein de babouin. La définition de la mort cérébrale a permis le développement des prélèvements d'organes chez l'homme ; la xénogreffe a été rangée aux oubliettes jusqu'à ce qu'on constate que la transplantation était une technique efficace mettant la société face à une pénurie d'organes. En parallèle, les progrès de la science ont permis de mieux comprendre les mécanismes de rejet et une recherche extrêmement intense s'est développée ces dix dernières années dans le domaine des xénogreffes. Les greffes les plus facilement acceptées seraient théoriquement celles faites à partir de primates non humains, mais pour différentes raisons, notamment éthiques et infectieuses, l'animal envisagé pour être donneur d'organes est le porc. L'obstacle majeur jusqu'à ces dernières années était l'existence d'un rejet hyperaigu lié à la présence d'anticorps naturels chez l'homme fixant le complément, reconnaissant l'endothélium porcin, aboutissant à la destruction immédiate du greffon.

Les biotechnologies actuelles permettent maintenant de franchir le cap de ce rejet hyperaigu puisqu'il a été créé des porcs transgéniques pour des molécules inactivant le complément humain et l'action des anticorps en présence de complément est à l'origine de ce rejet hyperaigu. Cependant, ce rejet hyperaigu éventuellement franchi, d'autres obstacles existent puisqu'un rejet aigu retardé médié par des anticorps et des cellules est encore largement inaccessible à la thérapeutique. Cependant, une meilleure connaissance de la biologie de la cellule endothéliale permet déjà de modifier la réactivité de cette cellule qui est la cible de ce rejet et, là

encore, on peut espérer rendre résistantes les cellules à l'action néfaste du système immunitaire.

Sur le plan immunologique, il faudra également compter sur l'importance de la réaction de rejet médié par les cellules, plus ou moins proche de celle que l'on rencontre dans les transplantations actuelles faites en situation d'allogreffe. Cependant ces crises de rejet aigu semblent plus sévères et plus résistantes aux immunosuppresseurs actuels.

Il n'y a pas encore de survie prolongée d'organes greffés entre porcs et primates. Les résultats publiés dans la littérature ne dépassent pas encore un mois. Il est donc encore trop tôt pour réaliser une greffe de porc chez l'homme.

Par ailleurs, hormis ce problème immunologique que l'on peut espérer arriver à surmonter, restent deux problèmes qui n'ont pas encore de solution. Le problème de l'adaptation physiologique entre les différents paramètres notamment hormonaux et hémodynamiques entre l'homme et le porc ne sont pas encore bien analysés ; il paraît difficilement concevable qu'une greffe de foie, qui est une usine de protéines spécifiques, puisse être réalisée sur le long terme chez l'homme. Ces différents types de greffe en effet se positionnent soit en terme de remplacement au long cours de l'allogreffe, soit en terme de pont chez un receveur en attente de transplantation humaine.

Enfin, actuellement, le problème infectieux est à l'origine d'un moratoire sur les transplantations. Il est en effet difficile de savoir si le risque de xénozoonose peut aboutir à des complications non seulement chez le receveur mais aussi dans la société.

Il est évident que l'activité des xénogreffes devra être une activité extrêmement encadrée. Tous les obstacles mentionnés sont théoriquement amendables ; il n'en reste pas moins difficile de prévoir quand seront réalisées en routine les xénogreffes chez l'homme.