

La greffe d'organe du présent au futur

Jean-Daniel SRAER *

INTRODUCTION

Depuis le début des années 60, la greffe d'organes solides s'est considérablement étendue. Le rein est le premier organe dont la greffe a été développée, que le donneur soit vivant et apparenté ou un sujet en état de mort cérébrale. Les résultats ont été améliorés depuis 1983 avec l'apparition d'un nouveau traitement immunosuppresseur : la ciclosporine. C'est d'ailleurs celle-ci qui a rendu moins aléatoire les greffes de cœur et de foie. La greffe de rein n'est pas une urgence car la survie du patient peut être assurée par un autre traitement substitutif de l'insuffisance rénale chronique efficace, qu'il s'agisse de l'hémodialyse ou de la dialyse péritonéale. À l'inverse, les transplantations hépatiques ou cardiaques sont réellement des traitements d'urgence, puisqu'il n'existe pas de traitement alternatif à une maladie grave du foie ou du cœur.

Le but de cette étude est d'évoquer l'état actuel de la transplantation en France, d'éventuelles améliorations immédiatement possibles, et d'évoquer des voies de recherche pour améliorer la situation, préoccupante, actuelle, constatée en France.

ÉTAT ACTUEL DES GREFFES D'ORGANES

La transplantation d'organes fait obligatoirement intervenir trois acteurs : le receveur, le donneur, et les méthodes de traitement qui permettent d'éviter le rejet du greffon.

Les patients en attente de transplantation

L'exemple le plus typique est fourni par la transplantation rénale, la plus fréquemment réalisée. Les résultats sont précis, fournis par le rapport annuel établi par l'Établissement français des greffes (EFG). Le tableau 1 montre qu'entre 1999 et 2003 le nombre de patients en attente de greffe de rein augmente régulièrement. Ce tableau appelle quelques commentaires.

Le nombre de transplantations a très peu progressé durant cette période, alors que le nombre de malades atteints d'insuffisance rénale chronique susceptibles d'être transplantés augmente de façon plus importante. De plus, il est souligné qu'entre 300 et 400 patients sont retirés de cette liste tous les ans, soit du fait d'une maladie

* De l'Académie nationale de médecine.

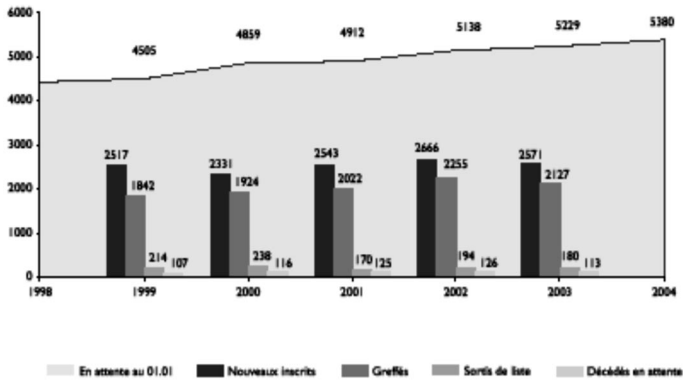


Tableau 1– Évolution des inscrits en attente de greffe de rein et du devenir de ceux inscrits depuis 1998 (Rapport 2003, Établissement français des greffes)

intercurrente contre-indiquant la transplantation, soit en raison de leur décès. L'âge des receveurs n'est pas indiqué ; celui-ci augmente régulièrement. En développant de nouvelles pathologies, ce vieillissement explique probablement la sortie de la liste d'attente d'un certain nombre de receveurs potentiels.

Les donneurs

Il ne sera fait mention que des donneurs en état de mort cérébrale susceptibles d'être soumis à un prélèvement d'organe.

Plusieurs faits sont inquiétants. Ainsi que cela est montré sur le tableau 2, le nombre de donneurs potentiels a diminué régulièrement de 1988 à 2000. De plus, les sujets en état de mort cérébrale décèdent moins dans les suites d'un traumatisme, cela étant dû à la baisse de fréquence des accidents de la circulation. La même constatation peut être faite pour les prélèvements chez les sujets dont la mort cérébrale est secondaire à un accident vasculaire cérébral. Cela est très vraisemblablement secondaire à la qualité des traitements des maladies cardio-vasculaires, hypertension artérielle ou autres. Ainsi, le nombre de donneurs potentiels n'augmente pas suffisamment pour qu'il y ait un juste équilibre entre patients donneurs et patients receveurs. La qualité des greffons est de plus en plus sujette à caution, ainsi que cela est clairement montré dans le tableau 3. Celui-ci montre une augmentation progressive de l'âge moyen des donneurs, et donc un risque aggravé de pathologie associée autre que celle qui a conduit à la mort cérébrale. Le nombre de donneurs est encore limité par les oppositions mises au prélèvement par la famille ou les proches du donneur, ainsi qu'à un degré moindre par les autorités judiciaires. Il résulte de cet ensemble que seuls 60 à 65 % des donneurs potentiels, signalés à l'EFG, peuvent être

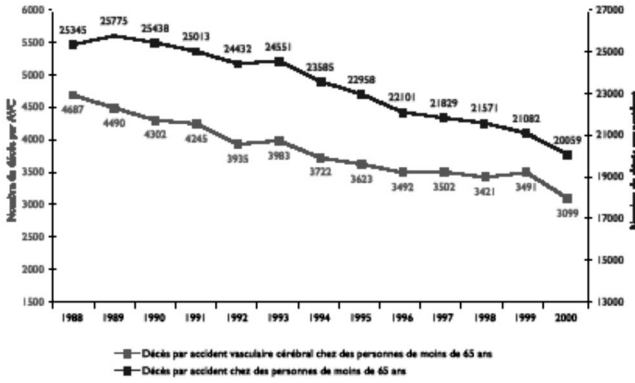


Tableau 2 – Évolution du nombre de décès chez les sujets de moins de 65 ans depuis 1998 (Rapport 2003, Établissement français des greffes)

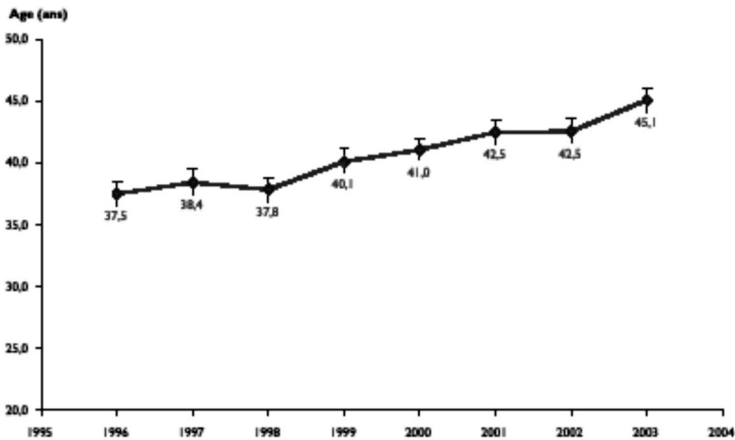


Tableau 3 – Évolution de l'âge moyen des donneurs (Rapport 2003, Établissement français des greffes)

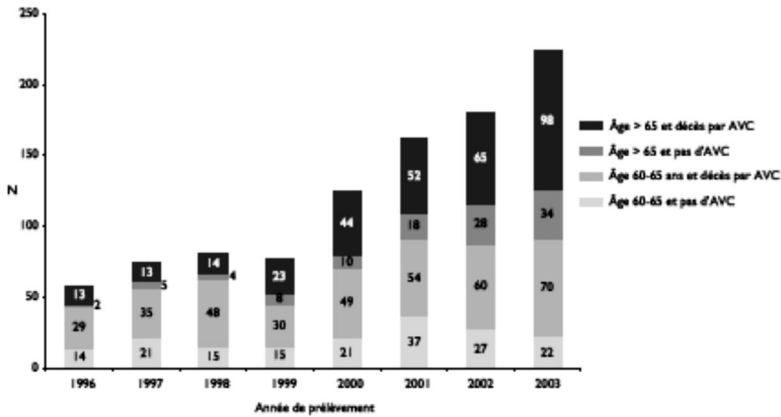


Tableau 4 – Évolution du nombre de donneurs décédés de plus de 60 ans (Rapport 2003, Établissement français des greffes)

prélevés. La probabilité de résultats moyens ou médiocres est facilement compréhensible comme cela est signalé dans le tableau 4. En effet, le nombre de prélèvements effectués chez les donneurs de plus de 65 ans, décédés d'accidents vasculaires cérébraux, augmente régulièrement.

L'ensemble de ces diverses données chiffrées explique les insuffisances en qualité et en quantité du nombre de greffons actuellement proposés. La seule solution immédiate à ce problème est d'augmenter le nombre de donneurs vivants apparentés, ce type de greffe étant certainement plus sûre, car l'état du donneur est soigneusement contrôlé avant le prélèvement, et l'intervention chirurgicale, programmée, limite au minimum le temps d'ischémie du greffon. Cette solution n'est cependant pas suffisamment extensible pour permettre de satisfaire la demande actuelle de greffe d'organe.

LE FUTUR DE LA GREFFE

Les pistes qui vont être fournies ne sont évidemment que spéculatives. Il semble que trois grands axes peuvent permettre une amélioration de l'état actuel de la greffe, soit parce qu'elles vont permettre une meilleure prise en charge du traitement du rejet de greffe, soit en augmentant le nombre d'organes à greffer par la xénotransplantation, soit enfin, en remplaçant les cellules lésées par des cellules souches, secondairement différenciées. Cela est particulièrement vrai pour les thérapeutiques des maladies hépatiques ou cardiaques nécessitant la greffe, car, à l'inverse du rein, ces organes n'ont pas une structure cellulaire extrêmement complexe.

Les médicaments

On peut imaginer la mise au point, puis à disposition, de nouveaux traitements immunosuppresseurs n'ayant pas, comme ceux actuellement utilisés, l'inconvénient d'agir sur l'ensemble des cellules de l'économie générale. L'idéal est que les médicaments immunosuppresseurs puissent être directement et spécifiquement ciblés sur l'organe greffé. Cela semble un peu utopique, mais la biologie cellulaire a permis de comprendre qu'il était possible de cibler uniquement un type cellulaire avec, par exemple, un fragment de gène lié à un vecteur qui peut lui-même pénétrer à l'intérieur de cellules bien déterminées. Il est concevable que des immunosuppresseurs couplés à des vecteurs appropriés délivrent dans des cellules précises ces médicaments à des concentrations élevées, et donc plus efficaces qu'actuellement.

L'emploi de médicament peut être préventif de la fibrose, soit à un stade précoce de la maladie de telle sorte que celle-ci ne nécessite pas de transplantation, ou lorsque le collagène se dépose à l'intérieur des greffons. Le dépôt de collagène est en effet le point commun à toutes les greffes d'organes et à toutes les pathologies les nécessitant. Cet abord thérapeutique est déjà utilisé pour prévenir ou limiter le dépôt de collagène dans des maladies du rein, la démonstration la plus claire étant fournie par l'administration d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ou d'inhibiteurs des récepteurs de type 1 de l'angiotensine II dans la néphropathie diabétique, et cela en dehors de tout effet antihypertenseur.

La xénotransplantation

Elle consiste à prélever l'organe chez un animal et à le greffer chez l'homme. Quelques rares transplantations d'organes de ce type ont été réalisées depuis quelques décennies. L'animal idéal serait évidemment celui immunologiquement le plus proche de l'homme, c'est-à-dire le primate. Cela est pratiquement inenvisageable sous une forme autre qu'expérimentale. L'animal donneur potentiel retenu est généralement le porc, car il est facile à élever et il se reproduit facilement.

La transplantation de première intention d'un organe de porc à un homme est immédiatement rejetée. Ce rejet de la greffe est qualifié d' "hyperaigu". Il est immédiat et il est lié à la coagulation du sang dans les vaisseaux de l'organe greffé, car des anticorps naturels xénoréactifs existent chez l'homme, activant localement toute une cascade enzymatique qui aboutit à cette coagulation.

La xénotransplantation reste un thème de recherche dont tous les problèmes ne sont pas identifiés. Quelques pistes peuvent être évoquées, non pas tant le transfert de gènes de porc dans les cellules de la moelle du receveur, et ce pour des raisons éthiques et techniques, que par la modification génétique de l'animal donneur. Pour schématiser, il faut humaniser (génétiquement) les porcs. Le problème est de déterminer précisément quels sont les gènes humains qu'il faudrait obligatoirement insérer dans le génome du porc pour rendre ce type de transplantation acceptable.

S'il est logique de modifier les gènes impliqués dans la thrombogenèse et dans ceux impliqués dans l'activation de l'endothélium et l'inflammation locale, d'autres systèmes devront certainement être pris en compte sans pour autant avoir la certitude qu'un traitement immunosuppresseur ne soit indispensable. Ainsi, les problèmes immunologiques posés par la xénotransplantation sont encore trop complexes pour rendre opérationnelle cette thérapeutique dans un délai prévisible.

Outre les problèmes immunologiques, d'autres problèmes non moins graves se posent. Ainsi, la régulation de l'eau et des électrolytes n'est pas la même chez l'homme et chez le porc, cela étant particulièrement flagrant pour le métabolisme phosphocalcique. La calcémie du porc est très supérieure à celle de l'homme, de sorte que, si l'homéostasie du calcium n'est pas comparable à celle de l'homme, l'état hypercalcémique entraînerait des troubles délétères chez le receveur.

Les problèmes infectieux sont difficiles à prévoir. Certaines maladies porcines, bactériennes, fongiques ou virales, peuvent potentiellement être transmises du porc à l'homme par son greffon. Par exemple, le *Porcine Endogenous Retrovirus* peut infecter les cellules humaines, tout au moins in vitro. Les conséquences d'une telle infection rétrovirale ne sont pas établies in vivo.

LES CELLULES SOUCHES

Il s'agit de cellules explantées d'un blastocyte (obtenu après fécondation in vitro) et mises en culture. Ces cellules se reproduisent potentiellement à l'infini. Certaines d'entre elles peuvent être extraites individuellement de ces cultures. Remises en culture dans un milieu défini et en fonction de celui-ci, elles peuvent se différencier en cellules de l'ectoderme, mésoderme ou endoderme. Chacune peut se différencier en cellule fonctionnelle suppléant celles de l'organe lésé. Ainsi, l'on peut obtenir des neurones, des cellules hépatiques, de l'endothélium, des myocytes ; cela est illustré par le tableau 5. De prime abord, l'emploi de telles cellules est facile à comprendre dans les maladies du système hématopoïétique, dans les maladies cardiaques pour remplacer les cardiomyocytes détruits, dans des maladies neurologiques, dans le diabète par transplantation des cellules β des îlots de Langerhans. Pour l'heure, les premiers essais expérimentaux n'ont pas fait la preuve de leur totale efficacité. De plus, conceptuellement, cette technique n'empêcherait pas l'emploi d'un traitement immunosuppresseur, sauf si la cellule souche primitive a un génome identique à celui du sujet receveur.

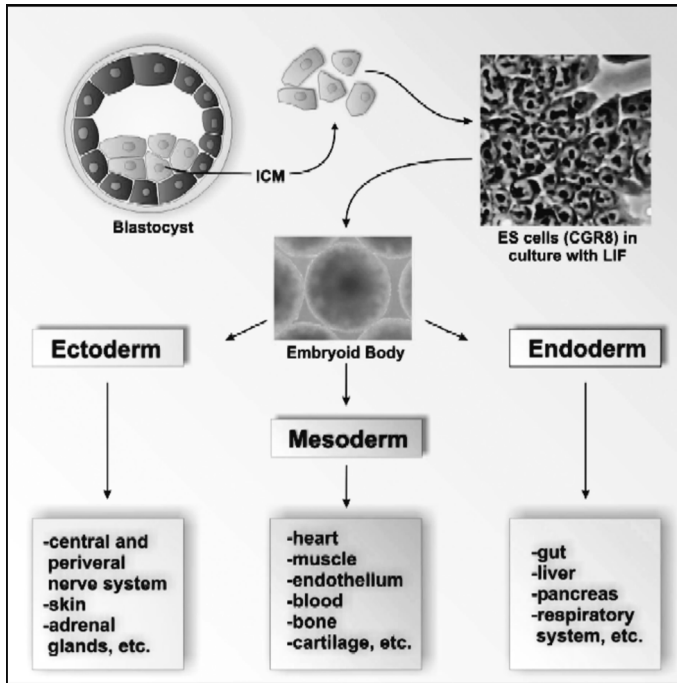


Tableau 5 – Cellules souches (Doss et al, J Cell Mol Med 2004, 8 :465)

CONCLUSION

L'état actuel de la transplantation d'organes en France n'est pas très satisfaisant, du fait du vieillissement des sujets donneurs et receveurs et du manque de donneurs chez lesquels on peut raisonnablement éliminer des pathologies autres que celles qui l'ont mené à un état de mort cérébrale. Il est peu probable que la transplantation de donneurs vivants apparentés soit quantitativement suffisante pour pallier l'insuffisance d'organes greffés, bien qu'elle soit qualitativement supérieure à la transplantation effectuée à partir de donneurs en état de mort cérébrale. L'amélioration de la transplantation par des traitements immunosuppresseurs ne peut se concevoir que si l'on trouve des vecteurs susceptibles de cibler spécifiquement l'organe greffé. En revanche, la mise au point de médicaments inhibant ou détruisant le collagène, base de la physiopathologie de nombre de maladies conduisant à la transplantation ou au rejet chronique de greffe, est plus prometteuse. Cela ne résoudrait pas le problème de l'insuffisance du nombre de donneurs. La xénotransplantation est évidemment une source potentielle d'organes, mais les problèmes immunologiques, métaboliques et infectieux ne rendent pas sa réalisation pratique chez l'homme dans un délai prévisible.

Enfin, le traitement de certains organes lésés par des cellules souches qui, cultivées dans des milieux appropriés, ont une différenciation terminale satisfaisante, est envisageable, mais sa réalisation pratique n'en est qu'au stade expérimental et pose encore des problème de tolérance immunologique.