

obtenir l'expression. On a construit pour ce faire un ADN complémentaire à l'ARN messager du Facteur VIII, présent par exemple dans le foie. Cet ADNc porte toute l'information nécessaire pour synthétiser la protéine et ne contient pas d'introns. Il a fallu ensuite, avant de l'introduire dans des lignées cellulaires permanentes, lui fournir une information supplémentaire permettant sa transcription. On y parvient en le liant à des séquences d'ADN qu'on appelle promotrices et stimulatrices.

Cette molécule complexe ainsi construite a été introduite dans des cellules en culture (cellules rénales de hamster ou de singe); elle donne naissance à une protéine à activité faible (moins de 10% de celle du plasma normal) mais ayant toutes les propriétés biologiques et immunologiques du Facteur VIII C humain.

Les conséquences à terme de ces découvertes s'annoncent considérables. Il reste bien des obstacles pratiques à surmonter. Il faudra trouver des vecteurs de l'ADNc et des systèmes de culture plus efficaces. Le Facteur VIII est fortement glycosylé, c'est pourquoi on le fait pousser sur des cellules animales alors que les systèmes bactériens, de meilleur rendement, donneraient une protéine non glycosylée. Enfin une purification complète est indispensable, pour éviter l'introduction de protéines de la culture dans la préparation, ce qui créerait des risques nouveaux. L'avenir appartient peut-être à une technique encore plus audacieuse : on devrait parvenir à préciser quelle est la plus petite partie de la protéine nécessaire à l'activité coagulante et n'insérer dans les cellules productrices que la partie du gène qui dirige la synthèse du fragment actif. On évalue, certes avec une grande approximation, à 3 à 5 ans le délai nécessaire pour qu'un produit fiable puisse être mis sur le marché en quantités suffisantes. Mais c'est d'ores et déjà avec impatience que médecins et malades attendent les résultats des premiers essais cliniques. J. C. D.

Vers la 2 000^e greffe de foie

La fin de l'année 1984 a vu se réaliser la 1 000^e transplantation hépatique. La première transplantation de foie chez l'homme a été effectuée en 1963 par T. Starzl, alors à Denver. Aux États-Unis et au Canada, 568 greffes avaient été faites au 30 juin 1984. En Europe, le nombre total à la même date s'élevait à 424 dont 70 en France. En Amérique du Nord, 269 des 568 patients greffés en 21 ans sont toujours vivants (soit 47%). Ces quelques chiffres montrent que la transplantation du foie est devenue, en 1984, un traitement accepté des maladies graves du foie. En outre, son taux de succès augmente rapidement. Ainsi, le taux de survie à 1 an des 170 premiers patients greffés par Starzl était de 32%. Depuis 1980, et surtout depuis 1982, plusieurs séries font état de taux de survie à 1 an compris entre 50 et 70%. A quoi tient cette amélioration? Une des raisons majeures est probablement l'utilisation de la cyclosporine comme immunodépresseur et la diminution du nombre de rejets. D'autres raisons, cependant, ont probablement joué aussi un rôle important : sélection des « candidats » à la greffe (dont la moitié ont moins de 18 ans), meilleure technique de conservation du foie, meilleure technique chirurgicale, portant principalement sur l'anastomose biliaire, soins pré-, per- et post-opératoires de meilleure qualité, enfin, recours accru à une seconde transplantation en cas de rejet du premier greffon.

Les meilleures indications de la transplantation hépatique en 1985 sont les atrésies des voies biliaires extra-hépatiques chez l'enfant, les maladies du foie au stade préterminal (hépatite chronique active, cirrhose post-hépatitique, cirrhose biliaire primitive) et les maladies métaboliques avec insuffisance hépatique grave, comme la maladie de Wilson ou le déficit en α_1 -antitrypsine. Des résultats moins bons ont été obtenus dans les cancers du foie, du fait des récidives. Outre son intérêt thérapeutique, la transplantation hépatique a des retombées précieuses et passionnantes pour nos connaissances, notamment en immunologie et dans le domaine des maladies métaboliques héréditaires. Un exemple spectaculaire a été une double transplantation, hépatique et cardiaque, chez une fillette de 6 ans atteinte d'hypercholestérolémie familiale majeure, avec une cholestérolémie entre 12 et 14 g/l, ayant eu plusieurs infarctus gravissimes. Elle vit actuellement normalement avec une cholestérolémie à 2,50 à 3 g/l.

Bien que de mieux en mieux acceptée, la greffe du foie ne trouvera son potentiel thérapeutique optimal que si ses indications et ses résultats sont soigneusement évalués dans un nombre limité de centres ayant entre eux une bonne coordination.

Au rythme mondial actuel d'environ 2 interventions par jour, la 2 000^e transplantation hépatique ne devrait guère tarder. S. E.