

Etat actuel des transplantations d'organes : place à la xénotransplantation ?

C. FRANSSSEN, D. LAMBRIGTS, S. DEGESVES, F. COIGNOUL, C. BOUILLENNE, M. LAMY,
M. MEURISSE, G.P.J. ALEXANDRE (1)

RÉSUMÉ : Les progrès réalisés dans le domaine de la transplantation d'organes ont révolutionné la science médicale de ces dernières années. Malheureusement, le nombre de candidats receveurs augmente beaucoup plus rapidement que le nombre d'organes disponibles. Face à ce constat de carence, les chercheurs considèrent la xénotransplantation comme une nécessité. Elle permettrait d'accroître le nombre de patients greffés, de réduire les délais d'attente et de traiter efficacement des malades moins débilisés. Les qualités fonctionnelles des organes prélevés chez des animaux sains (le porc en particulier) pourraient même dépasser avantageusement celles d'organes prélevés sur cadavres humains. Enfin, l'étude génétique et les manipulations biologiques de l'animal donneur en vue d'une compatibilité optimale pourraient prévenir les complications de rejet.

SUMMARY : In the last few years, transplantation was an area of intense research activity. However, there is a worldwide shortage of donor organs for clinical transplantation. Currently, interest in xenotransplantation research is growing not only because of the increased demand for organs but also because of advances in molecular biology techniques that make possible the genetic or immunological manipulations of the animal donor rather than the human recipient. The better definitions of the mechanisms responsible for xenograft rejection should facilitate appropriate therapeutic strategies for long xenograft survival.

KEY-WORDS : *Xenotransplantation (pig)- Xenograft rejection - Accomodation*

INTRODUCTION

Les progrès réalisés dans le domaine de la transplantation de tissus et d'organes ont révolutionné la science médicale de cette fin de siècle. La chirurgie de transplantation offre actuellement à de nombreux patients la possibilité de recouvrer la santé lorsqu'elle est compromise

(1) Université de Liège, Facultés de Médecine vétérinaire, Centre interdisciplinaire de Recherche en Xénotransplantation.

par la destruction définitive d'un ou de plusieurs organes essentiels à notre équilibre vital.

Nous nous sommes progressivement habitués à la publication de ces miracles de la chirurgie moderne. Les greffes de coeur, de foie, de rein, de poumon, de pancréas, sont pratiquement devenues routine; il n'est pas rare que des greffes de plusieurs organes soient réalisées chez le même patient dans le même temps opératoire; des transplantations multiples allant jusqu'à 7 organes greffés dans la même séance chirurgicale sur un même patient ont été réussies dans un passé relativement récent.

Pour ceux qui bénéficient de ces progrès, il s'agit d'une véritable résurrection et il est vrai de dire que les résultats des greffes d'organes continuent à s'améliorer d'année en année par une meilleure connaissance de l'immunologie de transplantation et par la découverte de nouvelles méthodes d'immunosuppression, plus efficaces et moins toxiques. Par ailleurs, des procédures visant à induire une véritable tolérance immunitaire spécifique du receveur vis-à-vis du donneur sont proches de l'expérimentation clinique. Elles devraient permettre, à long terme, de réduire voire de supprimer complètement le traitement immunosuppresseur, libérant ainsi le patient greffé de l'astreinte et des complications potentielles de cette thérapeutique.

Vu le succès croissant des greffes d'organes, les indications se sont progressivement élargies et par voie de conséquence, le nombre de candidats receveurs a rapidement augmenté et dépassé le nombre d'organes disponibles. Les listes d'attente continuent à augmenter beaucoup plus rapidement que le nombre de greffes réalisées. La pénurie d'organes entraîne ainsi un allongement considérable du temps d'attente outre le coût élevé pour la société du maintien en vie de ces patients pendant cette période.

Plus les listes d'attente s'allongent, plus grand devient le risque de décès du malade avant qu'il n'ait pu recevoir une greffe compatible. Trop nombreux sont ainsi les patients qui décèdent avant d'être greffés. La situation des malades qui attendent une greffe d'organe pour lequel il n'existe aucune alternative de support artificiel (coeur, foie ...) prend à cet égard une allure particulièrement tragique. En fait, la pénurie est telle que beaucoup de malades qui pourraient bénéficier de la transplantation ne sont même pas inscrits en liste d'attente.

Un autre facteur vient encore aggraver la situation. Bien que très favorable à court terme, le pourcentage de succès des greffes d'organes s'amenuise progressivement avec le temps par la destruction d'une proportion croissante de greffons

par rejet chronique. Dans les cas les plus favorables, les patients peuvent bénéficier d'une deuxième, voire même d'une troisième greffe mais ces transplantations secondaires viennent encore diminuer le pool de greffons disponibles pour les autres malades.

L'âge auquel les patients peuvent prétendre à une greffe d'organe a lui aussi subi de profondes modifications durant ces dernières années. Alors que les greffes d'organes étaient initialement limitées aux patients les plus jeunes, l'avènement de la ciclosporine associé à une meilleure expérience des équipes médico-chirurgicales a permis de réduire considérablement la morbidité liée à l'intervention de greffe d'organe. En conséquence, cette intervention a pu être proposée à des patients de plus en plus âgés qui forment, par ailleurs, le groupe le plus important des candidats receveurs potentiels.

Les greffes d'organes chez l'homme proviennent, dans la très grande majorité, du prélèvement sur patients décédés en état de mort cérébrale. L'organisation même de ces prélèvements ne va pas sans soulever de nombreuses questions d'ordre juridique, éthique, religieux, logistique, médical, social, etc.

Par suite de l'augmentation du nombre de candidats à la greffe, le nombre de prélèvements devrait augmenter afin de rétablir l'équilibre entre l'offre et la demande. Malheureusement, c'est à l'évolution inverse que nous assistons. D'autre part, le nombre de donneurs potentiels a plutôt tendance à diminuer (amélioration du réseau routier et des techniques de construction des automobiles, port du casque et de la ceinture de sécurité, amélioration des techniques de réanimation, etc.), et on assiste également à une réticence de plus en plus marquée du public concernant les dons d'organes. Le nombre de refus de prélèvements montre une tendance fâcheuse à l'augmentation : la moyenne européenne des refus oscillant actuellement entre 30 et 40 % lorsque la demande est exprimée.

Depuis plusieurs années resurgit l'intérêt pour une autre solution potentielle, la xénotransplantation, c'est-à-dire la greffe d'organes ou de tissus entre individus d'espèces distinctes.

LA XÉNOTRANSPLANTATION

Par comparaison avec les difficultés de la pratique actuelle de la greffe d'organes (allogreffes), les avantages des xéno greffes apparaissent de manière évidente (tableau I). En particulier, les xéno greffes permettraient de résoudre de manière définitive le problème de la pénurie d'organes; elles apporteraient également une réponse radicale à toutes les questions

TABLEAU I. AVANTAGES DE LA XÉNOTRANSPANTATION

- Possibilité de manipulations spécifiques et non spécifiques impossibles à réaliser chez l'homme et/ou contraire à l'éthique.
- Disponibilité illimitée.
- Élimination des questions éthiques relatives au don d'organes chez l'homme.
- La greffe d'organe devient une intervention élective.
- Garantie de la qualité de l'organe greffé.
- Utilisation de donneurs indemnes d'organismes pathogènes spécifiques ou axéniques (germ-free).
- Possibilité d'appaner la taille de l'organe en fonction des besoins du receveur.
- Réduction des coûts du maintien en liste d'attente de patients terminaux.

éthiques relatives au prélèvement d'organes humains, qu'il s'agisse de prélèvements sur donneur vivant ou sur cadavre.

En considérant par ailleurs les conditions requises pour assurer la bonne réussite des greffes d'organes telles qu'elles sont actuellement pratiquées, on se rend compte, là aussi, des avantages évidents des xénogreffes (tableau II). Si l'on excepte l'âge du receveur qui, par définition, ne peut être modifié, toutes les autres conditions de réussite d'une greffe d'organe pourraient être réunies au net avantage des xénogreffes, étant donné que l'intervention de prélèvement sera réalisée sur des animaux choisis, sains, élevés et préparés à cet effet dans des conditions assurant une garantie maximale du point de vue technique.

TABLEAU II. CONDITIONS DE BONNE RÉUSSITE DES GREFFES D'ORGANES DE CADAVRE.

- Age (du donneur et du receveur).
- Cause du décès du donneur.
- Etat général du donneur avant et au moment du prélèvement (infections).
- Conditions du prélèvement (lésions de l'organe prélevé).
- Anatomie de l'organe prélevé (anomalies vasculaires).
- Conditions du receveur au moment de la greffe.
- Conditions techniques de la greffe.
- Durée et conditions de préservation.
- Compatibilité ABO et HLA.

Les conditions du receveur elles aussi pourront être modifiées favorablement à l'avantage du patient puisque la transplantation devient, avec les xénogreffes, une intervention élective qui sera programmée pour être réalisée au meilleur moment, en fonction de la maladie causale et des conditions du patient lui-même.

Le contrôle du rejet des xénogreffes, par les moyens actuellement utilisés pour les allogreffes, risque, cependant, de s'avérer beaucoup plus difficile. C'est en fait à ce niveau que se situe la difficulté majeure, en particulier pour les xénogreffes discordantes, c'est-à-dire pour les greffes entre espèces phylogénétiquement plus éloignées telles que les espèces humaines et porcines (greffe d'organe de porc à l'homme). Même en tenant compte des progrès les plus récents dans le domaine de l'immunosuppres-

sion, le traitement nécessaire pour prévenir le rejet tant humoral que cellulaire comporterait un risque de morbidité et de mortalité prohibitif.

Les xénogreffes concordantes, entre espèces plus proches telles que l'homme et le chimpanzé ou le babouin ne peuvent pas, à notre point de vue, représenter une source valable de greffons à l'échelle nécessaire pour de multiples motifs. Qu'il suffise de rappeler que le chimpanzé est en voie d'extinction et qu'il se reproduit à une cadence très faible. Son utilisation comme source de greffes d'organes pour l'homme poserait des problèmes logistiques majeurs, pratiquement insurmontables outre les oppositions compréhensibles de groupes sociaux importants.

Le babouin ne représente pas non plus une solution valable. Ses organes n'ont pas une taille suffisante pour l'homme adulte; il se reproduit par ailleurs à un faible rythme et il héberge à titre endémique une flore virale variée qui constitue un risque d'infection chez le receveur.

En pratique, le porc apparaît actuellement comme l'espèce animale la plus appropriée comme source d'organes pour l'homme. L'espèce porcine présente à cet égard de nombreux avantages (tableau III).

TABLEAU III. LE PORC COMME SOURCE DE XÉNOGREFFES POUR L'HOMME. AVANTAGES.

- Utilisation non controversée pour l'espèce humaine.
- Elevage facile, portée nombreuse, maturité sexuelle rapide (6 mois).
- Elevage possible d'animaux axéniques (germ-free) ou indemnes d'organismes pathogènes spécifiques (SPF).
- Croissance individuelle rapide.
- Taille adéquate et physiologie similaire des organes transplantables par rapport à l'homme.
- Compatibilité possible des groupes sanguins ABO par le choix de porcs de groupe "O".
- Taille compatible des globules rouges par rapport aux vaisseaux capillaires de l'homme.
- Rejet humoral moins violent que dans d'autres modèles discordants.
- Expression des antigènes de classe II sur l'endothélium vasculaire comme chez l'homme.
- Possibilité d'obtenir des lignées pures.
- Radiosensibilité et comportement après irradiation corporelle totale semblable à l'homme.

La transplantation d'organes du porc à l'homme constitue un modèle de xénogreffe discordante. Il faudra donc résoudre le double problème du rejet humoral et du rejet cellulaire.

LA RÉACTION DE REJET DE XÉNOGREFFE DISCORDANTE

1. LE REJET HUMORAL

Le rejet hyperaigu

Le rejet hyperaigu caractéristique des greffes discordantes telles que celles entre le porc et

l'homme ou les primates résulte de l'existence d'anticorps naturels (xénoanticorps) qui réagissent avec des antigènes correspondants à la surface des cellules endothéliales (1) de la paroi interne des vaisseaux sanguins de l'homme et des primates de l'ancien monde, entraînant l'activation du complément et la formation de thromboses vasculaires multiples. Celles-ci bloquent la circulation sanguine de l'organe greffé et entraînent de ce fait son arrêt fonctionnel et secondairement sa nécrose.

Les xénoanticorps naturels (XNA) du receveur représentent le *primum movens* de cette réaction humorale du rejet de xéno greffe discordante. La majeure partie de ces XNA est constituée par des anticorps dirigés contre les terminaisons α -galactosyl (anti-Gal $\alpha(1,3)$ Gal). Nous les appellerons anti-Gal. Ces anticorps anti-Gal sont présents en quantité abondante dans le sang humain. Il a été montré qu'ils représentent la partie la plus importante des xénoanticorps humains anti-porc (2-4). Les antigènes contre lesquels ces anticorps naturels sont dirigés sont présents en quantité très abondante (1×10^6 à 35×10^6 épitopes/cellule) sur toutes les surfaces cellulaires des mammifères non primates, des prosimiens (lémuriens) et des singes du nouveau monde tandis qu'ils sont absents chez l'homme, les primates et les singes d'Afrique et d'Asie (5). Chez ces derniers, l'expression de l'épitope α Gal a été perdue il y a quelque 20 à 30 millions d'années entre la subdivision des singes du nouveau et de l'ancien monde au moment de la séparation des continents africain et américain. Cette perte d'expression pourrait avoir été causée par l'action d'un agent infectieux.

Il a pu être montré que la suppression de l'expression de l'épitope est la résultante de la disparition de l'enzyme $\alpha(1,3)$ galactosyl transférase tandis que le gène codant pour cette enzyme reste présent chez l'homme mais est inactivé.

En réagissant avec les antigènes correspondants exprimés à la surface des cellules endothéliales, les XNA activent ces cellules, provoquant une cascade de réactions aboutissant par l'action du complément à la formation et à la fixation du complexe d'attaque membranaire (Membrane Attack Complex, MAC). A partir de ce stade, des lésions irréversibles apparaissent par destruction de la membrane cellulaire avec production d'une discontinuité de l'endothélium et apparition d'oedème et hémorragies interstitielles ainsi que de thromboses. Ces lésions, en s'étendant rapidement à tout l'organe greffé, entraînent progressivement sa complète obstruction et destruction (6).

La rapidité de cette réaction varie considérablement selon le modèle animal étudié. En théorie, le titre des XNA est d'autant plus élevé que le donneur et le receveur appartiennent à des espèces plus distantes dans l'échelle zoologique. En pratique cependant, la violence de la réaction humorale de rejet s'avère très différente selon le modèle expérimental étudié. Très violente par exemple dans le modèle porc \rightarrow chien au point d'aboutir à la destruction d'une greffe de rein dans ce modèle après quelques minutes seulement, cette réaction se révèle beaucoup plus modérée pour le même organe greffé dans le modèle porc \rightarrow babouin où il n'est pas rare de constater encore une production d'urine après plus de 24 heures chez les animaux contrôles.

Quoi qu'il en soit, il est également vrai qu'on observe une diminution importante de cette réaction humorale hyperaiguë, voire même une absence de réaction lorsqu'on élimine ces XNA avant la transplantation par plasmaphérèse (7, 8), par immunoabsorption ou en inhibant leur fixation sur l'épitope correspondant par l'administration d'antigène soluble sous forme d'oligosaccharides synthétiques (9-11), d'où l'importance des procédés permettant d'aboutir à l'élimination et surtout au maintien d'un taux très bas de ces anticorps (12) après la greffe afin d'obtenir des conditions similaires à celles qui prévalent dans le cas des allogreffes de rein ABO-incompatibles qui aboutissent à l'accommodation (voir plus loin).

Le rejet aigu retardé

Lorsque la réaction hyperaiguë peut être évitée (par élimination des xénoanticorps et/ou par blocage du complément), il se produit une réaction de rejet retardée. Celle-ci comporte également une participation active de l'endothélium vasculaire associée sans aucun doute à une réaction humorale importante.

2. LE REJET CELLULAIRE

Dans une troisième phase, se produit un rejet cellulaire dont les éléments responsables n'ont pas encore pu être étudiés de manière approfondie. Peu de greffes discordantes ont actuellement dépassé le court terme. Dans la série des expériences de greffes de porc à babouin que nous avons réalisées, deux animaux ont survécu plus de trois semaines et dans les deux cas, les biopsies prélevées au cours de la deuxième semaine ont révélé l'existence d'un filtrat de type lymphocytaire relativement abondant.

Pour les greffes discordantes (les seules qui nous intéressent du point de vue de leur potentialité d'application clinique) on peut donc dis-

tinguer trois formes de rejet, le rejet hyperaigu immédiat, le rejet retardé et le rejet cellulaire. Nous n'envisageons pas ici la possibilité (réelle) d'un type de rejet tardif sous forme de rejet chronique.

L'ACCOMMODATION

Le rejet vasculaire aigu provoqué par la réaction des anticorps naturels du receveur et des antigènes correspondants de l'endothélium vasculaire de l'organe greffé constitue un rejet hyperaigu immédiat semblable à celui qu'on observe dans les cas d'allogreffes humaines de groupe sanguin ABO-incompatible chez un receveur non préparé. Ce rejet est lui-même aussi provoqué par les anticorps naturels du receveur (isoagglutinines anti-A,B) qui réagissent avec les antigènes de groupes sanguins différents présents sur l'endothélium de l'organe transplanté. Il est à noter que ces isoagglutinines sont, comme les anti-Gal, des glycoprotéines : leur structure chimique est d'ailleurs très proche de celle des anti-Gal.

Pour ces raisons, jusqu'au début des années 80, l'incompatibilité du groupe sanguin ABO entre donneur et receveur constituait une contre-indication absolue de greffe chez l'homme. A partir de 1982, et dans les années qui suivirent, il a été démontré que la barrière constituée par ces anticorps naturels pouvait être franchie après avoir procédé à la quasi-élimination de ces anticorps par plasmaphèreses répétées du receveur préalablement à la greffe (13-20). Les mêmes auteurs ont également pu montrer que la splénectomie du receveur constituait un facteur important de succès dans ces cas.

La réussite des greffes d'organes ABO-incompatibles est donc conditionnée par l'élimination préalable des anticorps (anticorps naturels) du receveur permettant de réaliser la greffe de l'organe incompatible dans des conditions privilégiées, essentiellement constituées par l'absence ou à tout le moins un taux très faible des iso-anticorps naturels au moment de la greffe. Ces conditions privilégiées de la période opératoire et immédiatement postopératoire ne persistent cependant que pendant quelques jours. Dans la presque totalité des cas, le taux des isoagglutinines va remonter progressivement jusqu'à rejoindre et même parfois dépasser le taux préopératoire de ces anticorps. Si le taux de ceux-ci augmente de façon trop rapide, il s'ensuivra généralement un rejet de type vasculaire nécessitant un traitement anti-rejet énergétique qui ne pourra pas toujours éviter le rejet définitif de l'organe greffé.

Dans les cas où le taux de ces anticorps reste faible ou n'augmente que lentement pendant la période postopératoire, le greffon dans la plupart des cas maintiendra sa fonction normale malgré le retour en quantité croissante de ces anticorps. Il a été démontré par ailleurs que les antigènes spécifiques correspondants persistent sur l'endothélium vasculaire de la greffe.

On assiste donc dans ces cas à un phénomène unique qui permet d'obtenir une greffe d'organe parfaitement fonctionnelle malgré la présence chez le receveur, à un taux parfois élevé, d'anticorps spécifiques d'antigènes présents sur l'endothélium vasculaire de la greffe, avec lesquels, et pour une raison encore inexplicée, ces anticorps ne réagissent pas, bien que le taux de complément du receveur soit lui aussi normal.

La survie fonctionnelle de certaines de ces greffes a par ailleurs dépassé actuellement dix ans, ce qui constitue une indication de la stabilité dans le temps de ce phénomène qui a été baptisé "accommodation" par Bach.

Quel que soit le mécanisme de cette accommodation post-greffe, le phénomène essentiel réside dans la possibilité de fonctionnement d'un organe greffé dans un environnement qui contient les moyens nécessaires et suffisants à sa destruction rapide (antigènes sur l'endothélium de la greffe, anticorps spécifiques et complément fournis par le receveur).

L'accommodation, le traitement immunosuppresseur, l'élimination des xénoanticorps, l'inactivation du complément, l'induction d'une tolérance immunitaire spécifique, la transgénèse, sont autant de voies d'approche explorées durant la dernière décennie afin d'obtenir, par une meilleure compréhension physiopathologique, un contrôle efficace et durable des phénomènes de rejet de ces xéno greffes.

CONCLUSION

Au début des années 80, la perspective de pouvoir utiliser des xéno greffes chez l'homme ne constituait qu'un rêve lointain. Le rejet hyperaigu représentait un premier obstacle insurmontable. Le succès des allogreffes ABO-incompatibles chez l'homme moyennant l'élimination préalable des anticorps naturels par plasmaphérese a permis de franchir une première barrière. La découverte du phénomène d'accommodation qui a été révélé par la pratique de ces greffes a ouvert la voie par le fait que les anticorps incriminés dans les deux cas appartenant à la même catégorie, il est logique de penser que l'accommodation puisse aussi intervenir dans la survie à long terme d'une xéno greffe.

On se rend compte cependant que la réaction de rejet de xéno greffe discordante telle que celle d'un porc (envisagé comme un donneur d'organe adéquat) à l'homme, fait intervenir des mécanismes de rejet, notamment de rejet cellulaire, différents du rejet d'allogreffe. Par ailleurs, la réaction humorale de rejet s'avère particulièrement agressive du fait du nombre élevé des épitopes antigéniques à la surface des cellules endothéliales et de la grande affinité des xénoanticorps pour leurs antigènes correspondants.

Les possibilités de prévention et/ou de traitement du rejet des xéno greffes explorées au cours des dernières années ont permis d'effectuer des progrès considérables dans la compréhension du mécanisme de rejet de ces greffes. Les retombées de ces recherches feront sans nul doute progresser nos connaissances médicales d'une manière importante.

BIBLIOGRAPHIE

1. Bach FH, Blakely ML, Van Der Werf WJ, et al.— Xenotransplantation: problems posed by endothelial cell activation. *Transplant Proc*, 1994, 26, 2, 1029-1030.
2. Galili U, Rachmilewitz EA, Peleg A, et al.— A unique natural human IgG antibody with anti-agalactosyl specificity. *J Exp Med*, 1984, 160, 1519.
3. Sandrin MS, Vaughan HA, Dabkoski PL, et al.— Anti-pig IgM antibodies in human serum react predominantly with the Gal(a-1,3)Gal epitopes. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1993, 90, 11391-11395.
4. Good AH, Cooper DKC, Malcolm AJ, et al.— Identification of carbohydrate structures which bind human anti-porcine antibodies : implications for discordant xenografting in man. *Transplant Proc*, 1992, 24, 559.
5. Galili U, Shohet SB, Kobrin E, et al.— Man, apes and Old World monkeys differ from other mammals in the expression of (galactosyl epitopes on nucleated cells. *J Biol Chem*, 1988, 263, 17755.
6. Platt JL, Vercellotti GM, Dalamasso AP, et al.— Transplantation of discordant xenografts: a review of progress. *Immunol Today*, 1990, 11, 450-456.
7. Alexandre GPJ, Gianello P, Latinne D, et al.— Plasma-pheresis and splenectomy in experimental renal xenotransplantation, in MA Hardy Ed, *Xenograft 25*, Elsevier, Amsterdam, 1989, 259-266.
8. Alexandre GPJ, Gianello P, Latinne D, et al.— Pig to baboon model in renal xenotransplantation. *Minerva Chir*, 1991, 46, suppl 1, 101.
9. Cooper DKC.— Depletion of natural antibodies in non-human primates - a step towards successful discordant xenografting in man. *Clin Transplant*, 1992, 6, 178.
10. Cooper DKC, Koren E, Oriol R.— Oligosaccharides and discordant xenotransplantation. *Immunol Rev*, in press.
11. Ye Y, Neethling FA, Niekrasz, et al.— Evidence that intravenously administered a-galactosyl carbohydrates reduce baboon serum cytotoxicity to pig kidney cells (PK15) and transplanted pig hearts. *Transplantation*, 1994, 58, 330.
12. Soares M, Nisol F, Bach FH, et al.— Use of anti- μ monoclonal antibody as a therapeutic approach to achieve depletion of xenoreactive natural antibodies. *Transplant Proc*, 1994, 26, 1357-1359.
13. Alexandre GPJ, De Bruyère M, Squifflet JP, et al.— Human ABO-incompatible living donor renal homografts. *Neth J Med*, 1985, 28, 231.
14. Alexandre GPJ, Squifflet JP, De Bruyère M, et al.— Splenectomy as a prerequisite for successful human ABO-incompatible renal transplantation. *Transplant Proc*, 1985, 17, 138.
15. Alexandre GPJ, Squifflet JP, De Bruyère M, et al.— ABO-incompatible related and unrelated living donor renal allografts. *Transplant Proc*, 1986, 18, 1090.
16. Alexandre GPJ, Squifflet JP, De Bruyère M, et al.— ABO-incompatible related and unrelated living donor renal allografts. *Transplant Proc*, 1986, 18, 452-455.
17. Alexandre GPJ, Squifflet JP, De Bruyère M, et al.— Present experiences in a series of 26 ABO-incompatible living donor renal allografts. *Transplant Proc*, 1987, 18, 4538.
18. Latinne D, Squifflet JP, De Bruyère M, et al.— Subclasses of ABO isoagglutinins in ABO-incompatible kidney transplantation. *Transplant Proc*, 1989, 21, 641.
19. Reding R, Squifflet JP, Latinne D, et al.— Early post-operative monitoring of natural anti-A and anti-B isoantibodies in ABO-incompatible living donor renal allografts. *Transplant Proc*, 1987, 19, 1989.
20. Reding R, Squifflet JP, Pirson Y, et al.— Living related and unrelated donor kidney transplantation: comparison between ABO-compatible and incompatible grafts. *Transplant Proc*, 1987, 19, 1511.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Dr C. Franssen, Centre interdisciplinaire de Recherche en Xéno transplantation, Facultés de Médecine vétérinaire, Boulevard de Colonster, 20, 4000 Liège.