



Xénotransplantation : nouveaux développements et applications cliniques à l'horizon

Rev Med Suisse 2012; 8: 1342-5

**A. Sgroi
P. Morel
L. Bühler**

Dr Antonino Sgroi
Prs Leo Bühler et Philippe Morel
Unité d'investigations chirurgicales
Service de chirurgie viscérale
Département de chirurgie
HUG, 1211 Genève 14
leo.buhler@hcuge.ch

Xénotransplantation : recent developments and futur clinical applications

The aim of xenotransplantation is to allow the transplantation of animal organs or cells to humans. This approach would immediately eliminate the human organ shortage that is responsible for a significant mortality of patients on the waiting list for transplantation of organs. The immune differences between pig and human induce an immediate rejection of porcine tissues by humans. This rejection has recently been partially controlled by genetic engineering of pigs, the use of new immunosuppressive drugs and encapsulation of isolated cells. However, due to the risk of transmission of animal infectious agents to humans, the WHO recommends that clinical application of xenotransplantation only takes place if adequate regulations are in place.

Le but de la xénotransplantation est de permettre la transplantation d'organes ou de cellules d'origine animale chez l'humain. Cette approche éliminerait immédiatement le manque d'organes humains à disposition pour la transplantation, qui entraîne actuellement une mortalité significative des patients en liste d'attente de greffes. Les différences immunologiques entre le porc et l'humain induisent un rejet immédiat des tissus porcins par l'homme, toutefois ce rejet a pu être partiellement contrôlé grâce à la modification génétique de porcs, l'utilisation de nouveaux médicaments immunosuppresseurs et l'encapsulation de cellules isolées. Vu le risque d'infection par des agents pathogènes passant des animaux vers l'homme, l'Organisation mondiale de la santé recommande toutefois qu'une application clinique se fasse uniquement lorsqu'une régulation appropriée existe.

INTRODUCTION

La transplantation d'organes est le seul traitement efficace pour sauver des patients souffrant d'une insuffisance terminale d'un organe vital. L'augmentation de l'âge de la population et le manque de donneurs d'organes résultent en un temps d'attente plus long, mais également en une augmentation du nombre de décès sur liste d'attente. En effet, le nombre de donneurs d'organes a reculé en Suisse durant les dix dernières années, ceci malgré l'augmentation des donneurs vivants. Pour ces raisons, il est nécessaire de trouver à long terme une alternative à l'utilisation d'organes humains. Parmi les différentes alternatives, la xénotransplantation, c'est-à-dire la transplantation d'organes ou de tissus animaux chez l'homme, a le potentiel de réduire ce déséquilibre.^{1,2}

L'utilisation de tissus porcins chez l'homme fait actuellement partie de l'arsenal thérapeutique clinique, toutefois ces tissus sont acellulaires et sont progressivement repeuplés par des cellules humaines. Comme exemple, il s'agit de valves cardiaques utilisées en chirurgie cardiovasculaire, de ligaments implantés en orthopédie ou de collagène porcine implanté pour renforcer la paroi abdominale en cas de hernies géantes.¹ Le but ultime de la xénotransplantation est de permettre la transplantation d'organes ou de cellules d'animaux avec fonction immédiate chez le receveur.

Lorsqu'un organe porcine est transplanté chez un patient ou un primate sans aucun traitement préalable, il subit un rejet hyperaigu, survenant en quelques minutes ou heures, induit par des anticorps naturels dirigés contre des antigènes porcins, principalement un sucre galactose-alpha-1,3-galactose non présent chez les primates supérieurs.¹ Le gène nécessaire pour l'expression de ce sucre, *alpha-1,3 galactosyltransférase* (GT) a pu être éliminé avec succès du génome porcine par génie génétique, et les premiers porcs *knock out* (KO) pour ce gène sont nés en 2003.¹ La transplantation d'organes GTKO sur des primates a démontré une réduction significative du rejet hyperaigu. Cette réduction a pu être renforcée grâce à l'adjonction, dans le génome porcine, de gènes humains régulateurs du complément, comme le *CD46*, *CD55* ou *CD59*. Avec l'utilisation de médicaments



immunosuppresseurs, des survies prolongées d'organes porcins GTKO ont pu être obtenues en expérimentation animale. Récemment, une survie de huit mois a été rapportée pour des transplantations de cœurs GTKO réalisées chez des singes.³ Pour des greffes cellulaires comme des îlots de Langerhans ou de neurones porcins chez les singes, des survies de plus d'une année ont déjà été rapportées.¹ Si de telles survies ne permettent pour l'instant pas de démarrer de programmes cliniques visant une implantation au long terme, une utilisation des organes porcins temporaire à court terme est par contre déjà envisageable. Par exemple, en cas d'insuffisance organique aiguë et en l'absence d'un organe humain isogroupe sanguin disponible, une greffe porcine pour prolonger le délai nécessaire à trouver un organe humain compatible pourrait être réalisée.

XÉNOTRANSPLANTATION DE CELLULES PORCINES ENCAPSULÉES

A Genève, nous nous sommes intéressés depuis plusieurs années à la xénotransplantation cellulaire comme alternative à la transplantation de pancréas ou de foie pour traiter le diabète et l'insuffisance hépatique aiguë. Pour ce faire, nous avons étudié la transplantation d'îlots de Langerhans et d'hépatocytes de porc (figure 1) dans des modèles murins de diabète et d'insuffisance hépatique aiguë.^{4,5} Le modèle animal de l'insuffisance hépatique combine un surdosage de paracétamol associé à une hépatectomie induisant une mortalité de 80%, qui est similaire à la mortalité reportée pour l'hépatite aiguë en clinique. Plusieurs études ont utilisé des immunosuppresseurs pour protéger les cellules porcines du système immunitaire du receveur. Malheureusement, ces médicaments peuvent favoriser les infections et ont également d'importants effets secondaires qui pourraient être délétères pour des patients déjà très fragilisés par l'insuffisance hépatique. C'est pourquoi, nous avons choisi de protéger nos cellules du système immunitaire par des capsules constituées d'un polymère contenant de l'alginate et de la poly-L-lysine. Ces capsules sont pourvues de pores qui permettent le passage du glucose, de l'oxygène et autres nutriments mais la petite taille

de ces pores empêche l'entrée des globules blancs et des anticorps dans la capsule.^{4,5}

Dans notre étude, nous avons montré que les cellules porcines maintiennent leur fonction métabolique après avoir été isolées, cultivées in vitro et encapsulées.⁴ Nous avons également démontré que la transplantation d'hépatocytes porcins augmentait de manière significative la survie des souris souffrant d'insuffisance hépatique aiguë par rapport à des souris non traitées.^{4,5} Au vu de ces résultats encourageants, nous avons débuté une étude chez le singe, en collaboration avec le *Massachusetts General Hospital* à Boston. Les résultats indiquent également que les hépatocytes porcins sont capables d'améliorer la survie des primates en cas d'insuffisance hépatique aiguë. Ces données nous permettent d'envisager une étude clinique pilote dans un proche avenir.

XÉNOTRANSPLANTATION ET ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTÉ

Toutefois, la xénotransplantation comporte également de multiples limitations incluant le rejet immunologique du tissu animal, l'incompatibilité moléculaire, la différence métabolique entre l'organe donneur et l'homme et, surtout, les risques de transmission de maladies infectieuses, connues mais peut-être aussi inconnues, de l'animal vers l'homme. Les risques potentiels de zoonoses de la xénotransplantation pour la santé publique incluent: a) la transmission d'organismes pathogènes pour l'homme mais non pathogènes pour l'animal donneur; b) la transmission d'organismes qui ne seraient normalement pas pathogènes chez l'homme, mais qui le deviendraient chez un patient immunosupprimé ou immunocompromis et c) la recombinaison ou le réarrangement d'agents infectieux menant à de nouvelles souches infectieuses.

En raison de ces risques, en particulier l'apparition d'un nouvel agent pathogène qui pourrait faire courir des risques non seulement au patient, mais aussi à l'équipe médicale impliquée, à la famille du patient et aussi à toute la communauté, la xénotransplantation doit être réglementée par les autorités de santé publique nationales et internationales.

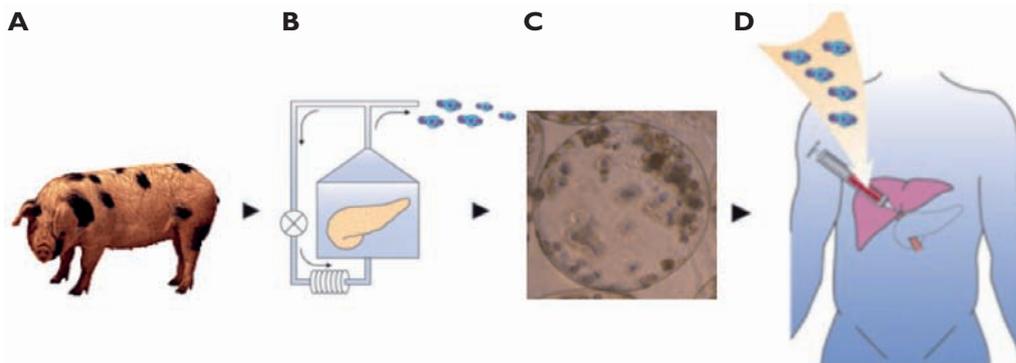


Figure 1. Xénotransplantation cellulaire en clinique

A. Donneur d'organes porcins (pancréas et foie); **B.** Isolement des îlots et des hépatocytes; **C.** Encapsulation (taille des capsules 400 microns); **D.** Transplantation chez l'homme (par exemple: utilisation de l'insuline porcine).



En mai 2004, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) a adopté la résolution WHA57.18, qui suggère que les Etats membres de l'OMS ne devraient pas autoriser une xénotransplantation à moins qu'il n'existe un système efficace de surveillance par des services de santé nationaux. L'OMS encourage les Etats membres à établir des normes de règlement pour la bonne pratique de la xénotransplantation. D'ailleurs, l'OMS demande à ses Etats membres d'élaborer un inventaire des tests cliniques de xénotransplantation ayant lieu sur leur territoire. Depuis 2005, l'OMS a organisé plusieurs réunions regroupant des experts internationaux du domaine de la xénotransplantation. Lors de ces réunions, ces experts ont recommandé de dresser un inventaire des essais cliniques de xénotransplantation qui ont lieu dans le monde. Une collaboration entre l'OMS, le Département de chirurgie des Hôpitaux universitaires de Genève et l'*International Xenotransplantation Association* (IXA) a permis de mettre sur pied un registre sur internet: www.humanxenotransplant.org dont le but est de collecter des informations concernant toutes pratiques de xénotransplantation chez l'homme et d'identifier les pays dans lesquels de telles pratiques ont lieu.⁶ Ces informations permettront d'informer les agences internationales, le monde médical et le public de l'activité en xénotransplantation à travers le monde. Les informations disponibles sur ce site auront pour but d'encourager la mise en place de directives internationales et de règlements stricts en ce qui concerne l'élevage des animaux, des contrôles appropriés des procédures chirurgicales et un dépistage des animaux et des receveurs pour les infections connues pour minimiser les risques de zoonose.

RÉSULTATS DE L'INVENTAIRE

L'inventaire a été activé en octobre 2006 et des données ont été rassemblées portant sur une période de quinze ans. Nous avons identifié un total de 32 applications humaines de xénotransplantation. Certains de ces essais sont terminés, d'autres sont encore en cours. Les animaux donneurs sont: le porc (n=22), le mouton (n=2), le veau (n=1), le lapin (n=5), le hamster (n=1) et le requin (n=1). Les types cellulaires impliqués dans ces procédures sont: les îlots de Langerhans (n=7), les cellules rénales (n=1), les cellules chromaffines (n=1), les cellules embryonnaires (n=4), les cellules fœtales (n=4) et des cellules adultes (n=5) de divers organes. Des applications par des perfusions avec des dispositifs extracorporels pour traiter des insuffisances hépatiques ou rénales ont été effectuées, utilisant les hépatocytes (n=6), le foie entier (n=3) et les reins (n=1). Quelques applications répertoriées ont employé plusieurs sources animales. Les traitements ont été exécutés dans vingt pays différents: sept en Europe, trois en Russie, trois en Asie, trois au Mexique, cinq aux Etats-Unis, un en Afrique et un en Nouvelle-Zélande. Dix des vingt pays n'ont édicté aucun règlement national concernant la xénotransplantation.⁶

QUELQUES EXEMPLES DE L'INVENTAIRE

Dans l'*European Journal of Endocrinology* en 2005, le Dr A. Valdes-Gonzales a publié des résultats provenant de la

greffe d'îlots de Langerhans porcins associés à des cellules de Sertoli porcines chez douze enfants souffrant de diabète de type 1.⁷ Ces cellules ont été placées dans un dispositif de téflon et greffées dans le tissu sous-cutané de ces enfants. Les auteurs ont rapporté une réduction transitoire des besoins en insuline exogène sur un suivi de quatre ans.

Au Congrès international de l'association de transplantation du pancréas et d'îlot en 2005, le Dr W. Wang a présenté ses résultats concernant la transplantation d'îlots de Langerhans d'origine porcine chez vingt patients diabétiques de type 1 présentant un protocole d'immunosuppression avec des stéroïdes.⁸ Les auteurs ont rapporté une réduction de 30 à 60% des besoins en insuline exogène et la détection de C-peptide porcine dans le sang périphérique. Les auteurs n'ont pas mis en évidence de zoonoses deux ans après la transplantation.

En 2000, Dr R. Elliott a débuté une application clinique de xénotransplantation en transplantant des îlots de Langerhans de fœtus de porc pour traiter des patients souffrant de diabète de type 1. Deux patients ont été transplantés en Nouvelle-Zélande.⁹ La poursuite de cette étude a été refusée par les autorités de santé publique nationales en Nouvelle-Zélande à cause des risques de zoonoses (18.11.2009; <http://islet.org/forum/messages/53073.htm>). Ainsi, la compagnie néo-zélandaise *Living Cell technology*, dirigée par le Dr Elliott, a débuté un programme de xénotransplantation d'îlots de Langerhans de porc chez des humains en Russie. A ce jour, quatorze patients ont été transplantés par le Dr Elliot et le programme est toujours en cours (www.lctglobal.com; <http://news.bbc.co.uk/2/hi/health/6353811.stm>; www.newscientist.com/article/mg19826515.400-pig-cell-transplants-help-people-with-diabetes.html).

CONCLUSION

La xénotransplantation est une science complexe, impliquant plusieurs processus interdépendants, et tous les risques ne peuvent être entièrement évalués. Selon le comité d'éthique de l'IXA, le risque des zoonoses peut être réduit au minimum avec un règlement strict assurant les bonnes pratiques en matière d'élevage des animaux «pathogen-free», des procédures chirurgicales, du *screening* des animaux donneurs pour des infections connues et la surveillance étroite des receveurs.¹⁰ Ces pratiques devraient être surveillées par des autorités nationales et internationales de santé.

Le site Web «www.humanxenotransplant.org» est continuellement mis à jour. Nous invitons les scientifiques, les autorités, le monde médical et le public à le visiter. Nous les encourageons aussi à nous envoyer toutes informations concernant des essais cliniques de xénotransplantation chez l'homme par le biais du questionnaire.⁶ ■



Bibliographie

- 1 ** Ekser B, Ezzelarab M, Hara H, et al. Clinical xenotransplantation: The next medical revolution? *Lancet* 2012;379:672-83.
- 2 Mohiuddin MM. Clinical xenotransplantation of organs: Why aren't we there yet? *PLoS Med* 2007;4:e75.
- 3 Mohiuddin MM, Corcoran PC, Singh AK, et al. B-cell depletion extends the survival of GTKO.hCD46Tg pig heart xenografts in baboons for up to 8 months. *Am J Transplant* 2012;12:763-71.
- 4 Mei J, Sgroi A, Mai G, et al. Improved survival of fulminant liver failure by transplantation of microencapsulated cryopreserved porcine hepatocytes in mice. *Cell Transplant* 2009;18:101-10.
- 5 Sgroi A, Mai G, Morel P, et al. Transplantation of encapsulated hepatocytes during acute liver failure improves survival without stimulating native liver regeneration. *Cell Transplant* 2011; Mar 7-[doi: 10.3727/096368911X564976](https://doi.org/10.3727/096368911X564976).
- 6 * Sgroi A, Bühler LH, Morel P, Sykes M, Noel L. International human xenotransplantation inventory. *Transplantation* 2010;90:597-603.
- 7 Valdes-Gonzalez RA, Dorantes LM, Garibay GN, et al. Xenotransplantation of porcine neonatal islets of Langerhans and Sertoli cells: A 4-year study. *Eur J Endocrinol* 2005;153:419.
- 8 Wang W, Bin Y. Intra-hepatic artery transplantation of newborn porcine islets into 20 type I diabetic patients with steroids immunosuppression protocol. (Abstract OP-056). 10th Congress of International Pancreas and Islet Transplantation Association Geneva, 2005.
- 9 Elliott RB, Escobar L, Garkavenko O, et al. No evidence of infection with porcine endogenous retrovirus in recipients of encapsulated porcine islet xenografts. *Cell Transplant* 2000;9:895.
- 10 Sykes M, Sandrin M, Cozzi E, Rees MA. World Health Organization resolution on xenotransplantation. *Xenotransplantation* 2004;11:224.

* à lire

** à lire absolument