

Xénotransplantation, entre rêve et réalité

L. Bühler¹, D. H. Sachs, D. K. C. Cooper

Nouveaux concepts: de Galilée aux temps modernes

Lorsqu'un nouveau concept est proposé en science, celui-ci peut déclencher de fortes polémiques au sein du grand public et même auprès des spécialistes concernés, d'autant plus si ce concept modifie un ordre pré-établi ou un schéma ancré au plus profond de chaque être. Parmi les exemples majeurs, il faut mentionner Galilée qui bouleversa la conception du monde en stipulant que la terre n'était pas au centre de l'univers, découverte qui faillit lui coûter la vie. Darwin modifia notre vision de l'homme en plaçant celui-ci dans le prolongement de l'évolution d'autres mammifères, et déclencha une révolution au sein du monde scientifique et théologique. Freud changea la vision que l'homme a de lui-même en divisant le conscient en plusieurs entités et ses théories sont actuellement encore sujets de divergences. Plus récemment en médecine, la transfusion sanguine ne fut pas aisément acceptée par la population et il fallut au corps médical plusieurs années afin que la notion de don du sang soit généralisée. Durant les deux dernières décennies, l'introduction de la transplantation d'organe dans la pratique médicale courante a également suscité de fortes réactions positives et négatives au sein du corps médical et du grand public. Le fait de remplacer un organe tel que le cœur ou le foie d'une personne malade avec celui d'une personne décédée peut créer des problèmes psychologiques chez les patients receveurs, leur entourage et même chez le personnel soignant en bouleversant le schéma corporel de l'homme.

¹ Leo Bühler, du Département de Chirurgie de l'Hôpital Cantonal Universitaire de Genève (Direction: Professeur Ph. Morel), est membre du groupe de recherche en xénotransplantation au Transplantation Biology Research Center (Direction: Professeur D. H. Sachs) depuis 1997.

Correspondance:

Dr. Leo Bühler
Transplantation Biology Research Center
Massachusetts General Hospital/Harvard Medical School
MGH, East Building 149-9019
USA-Boston, MA 02129
E-mail buhler@tbrc.mgh.harvard.edu

Xénotransplantation: espoir ou chimère?

La xénotransplantation, c'est-à-dire l'utilisation d'organes animaux pour la transplantation chez l'homme, fait certainement partie de ces concepts nouveaux et lance un débat autant scientifique qu'éthique. Les avantages qu'offrirait l'application de la xénotransplantation en médecine sont nombreux. Actuellement, environ 15% des patients candidats pour une greffe de cœur ou de foie meurent en liste d'attente faute de recevoir à temps un organe prélevé sur un donneur cadavérique. Grâce à la xénotransplantation, il serait possible de greffer tous les candidats à une transplantation, à un stade moins avancé de leur maladie et de manière élective. La dialyse chronique pour des patients en insuffisance rénale disparaîtrait sans doute. Les patients diabétiques, représentant jusqu'à 4% de la population dans les pays occidentaux, pourraient recevoir des îlots de Langerhans d'origine animale et de nombreuses maladies neurologiques, tel que la maladie de Parkinson, pourraient bénéficier de cette technique.

Surmonter les barrières de l'évolution

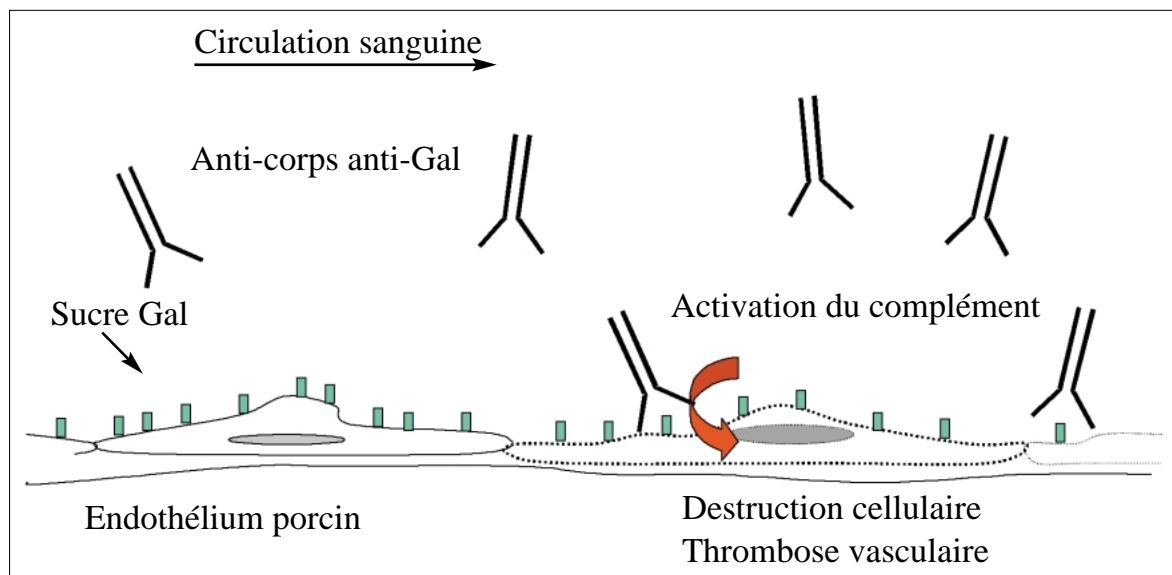
Quelles sont les barrières biologiques à l'application de cette thérapeutique et quelles stratégies sont développées afin de les surmonter?

Chaque espèce vivante possédant un système immunologique a développé durant son évolution des anticorps «naturels». Ces anticorps naturels sont dirigés contre toute une variété d'antigènes présents dans la nature. La raison d'être de ces anticorps est probablement une défense de base contre des organismes pathogènes, mais leur fonction exacte n'est pas connue à ce jour. Parmi les exemples bien connus d'anticorps naturels, il faut citer les anticorps des groupes sanguins: une personne du groupe sanguin A exprime à la surface de ses globules rouges et cellules endothéliales le sucre A, parallèlement elle produira des anticorps dirigés contre l'antigène du groupe sanguin B qu'elle n'exprime pas. L'inverse se produit chez une personne du groupe sanguin B.

En ce qui concerne la xénotransplantation, l'humain a perdu durant son évolution phylogénétique l'expression à la surface de ses cellules du sucre Galactose α 1-3 Galactose (Gal) et a parallèlement développé des anticorps naturels anti-Gal. Tous les autres mammifères, à l'exception de certains primates, expriment toujours ce sucre. Les anticorps anti-Gal sont responsables du rejet hyper-aigu qui survient lorsque des organes d'animaux porteurs du sucre Gal sont transplantés dans des espèces produisant l'anti-corps anti-Gal [1, 2]. Dès que le sang d'un primate circule dans un organe de porc, les anticorps anti-Gal du receveur se déposent à la surface de l'endothélium du donneur et en activant le système du complément induisent une thrombose et une nécrose de l'organe en quelques minutes (Figure 1). En cas de

Figure 1

Schéma d'un rejet hyper-aigu. Dès que le sang du receveur humain circule dans l'organe de porc, les anticorps naturels anti-Gal se déposent à la surface des cellules endothéliales porcines, activent le système du complément et induisent la thrombose et la nécrose de l'organe xéno greffé.



transplantation entre deux personnes (allotransplantation), le problème du rejet est essentiellement cellulaire, c'est-à-dire lié aux lymphocytes T. Ce rejet est maîtrisé avec succès grâce aux médicaments tels que la cyclosporine. En allotransplantation, il n'existe pas d'anticorps contre le donneur, à moins que le receveur n'ait été sensibilisé contre des antigènes humains par une greffe antérieure ou par des transfusions sanguines.

L'homme: un autre animal?

Etant donné que les primates sont relativement proches immunologiquement de l'homme, il pourrait être préférable de les utiliser comme donneurs pour la xéno transplantation plutôt que d'autres mammifères. Toutefois, en raison de la différence de taille, de la rareté de certaines espèces et du risque de transmission de maladies virales que véhiculent les singes, le choix de l'animal donneur pour la xéno transplantation s'est focalisé durant les dernières années sur le porc. En effet, cet animal présente une taille de ses organes semblable à l'homme et son élevage est facilité par une reproduction rapide et élevée. Toutefois, la présence du sucre Gal à la surface de toutes les cellules porcines, sucre contre lequel l'homme a développé des anticorps naturels, crée la première barrière pour la xéno transplantation.

Afin de prévenir le rejet hyper-aigu de xéno greffes d'organes de porcs sur des primates, plusieurs techniques sont possibles. Une première possibilité est d'enlever par plasmaphérèse les anticorps naturels anti-Gal. Toutefois la production est telle que les anticorps reviennent à leur taux normal en quelques

jours. L'on peut également dépléter ou bloquer pharmacologiquement le système du complément. Ces méthodes toutefois ne préviennent pas les réponses immunes secondaires qui sont la production de nouveaux anticorps dirigés contre des protéines qui se trouvent à la surface des cellules porcines, ainsi que la réponse cellulaire qui ressemble à un rejet en cas d'allo greffe. Pour bloquer ces réponses secondaires, les médicaments disponibles actuellement pour le contrôle du rejet en allogreffes se sont montrés impuissants.

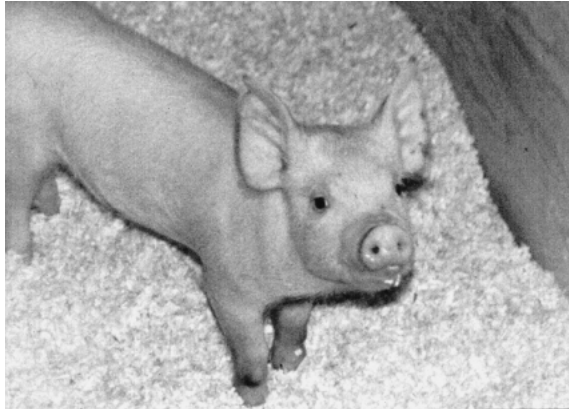
Le cochon humanisé

Une nouvelle approche est l'utilisation d'animaux transgéniques, portant à leur surface cellulaire des molécules humaines capables de bloquer le système du complément humain.

Le groupe de David White à Cambridge a développé une colonie de porcs transgéniques porteurs du gène humain DAF («decay accelerating factor») qui neutralise le système du complément de primate, même lorsque des anticorps anti-Gal se déposent à la surface des organes de porcs. Ce groupe a déjà réalisé de nombreuses greffes d'organes de porcs transgéniques sur des singes cynomolgus et plus récemment sur des babouins. Ils utilisent un régime immunosuppresseur relativement simple et proche de la pratique en allogreffe clinique, associant cyclosporine, mycophenolate mofetil et des stéroïdes. Ils ajoutent à cette triple thérapie la cyclophosphamide, agent alkylant utilisé de longue date dans le traitement de maladies cancéreuses ou auto-immunes. Les résultats obtenus jusqu'à présent avec ce régime sont

Figure 2

Porc transgénique pour le gène humain «decay accelerating factor» (DAF) de la colonie créée par la compagnie Imutran (une compagnie Novartis Pharma). Rien ne le différencie macroscopiquement d'un autre porc!



tout à fait encourageants. En effet, ce groupe a pu faire survivre des greffes rénales de porcs hDAF dans des singes cynomolgous jusqu'à 99 jours (survie médiane 30 jours). Plus récemment, des greffes de cœur de porcs hDAF ont été effectuées sur des babouins avec une survie maximale de 39 jours (survie médiane 14 jours) [3]. Les organes sont toutefois perdus par un phénomène combinant rejet humoral et cellulaire.

L'avenir grâce à la tolérance

Le groupe de David Sachs et David Cooper à Boston attaque le problème sous un angle un peu différent. En effet, sachant que le rejet hyper-aigu peut être maîtrisé par l'utilisation de donneurs transgéniques par exemple, il faut absolument trouver un moyen de rendre le receveur tolérant aux antigènes du porc donneur, car sans cela la réponse secondaire très puissante réussira toujours à détruire la xéno greffe. Une approche de David Sachs est l'induction de chimérisme hématopoïétique, par l'injection de cellules de moelle osseuse du donneur au receveur prétraité, notamment avec un agent déplétant les lymphocytes. Les cellules de la moelle du donneur se mélangent à la moelle du receveur et les deux populations peuvent arriver à un état d'équilibre qui fait que donneur et receveur ne se détruisent plus, aboutissant à un état de tolérance. Cette approche a été utilisée avec succès en allogreffe dans des modèles de petits et larges animaux et récemment également en clinique [4].

Afin d'induire une tolérance aux antigènes porcins chez le primate, ce groupe a transplanté des cellules hématopoïétiques de porc à des babouins avec un protocole immunosuppresseur complexe, combinant une irradiation corporelle, des anticorps anti-lymphocytaires, une plasmaphérese ainsi que différents agents pharmacologiques. Dans un premier groupe expérimental, les primates ont rejeté les cel-

lules porcines malgré la forte immunosuppression. Grâce à l'utilisation d'un nouvel anticorps monoclonal dirigé contre une molécule présente sur les lymphocytes T (CD40L ou CD154) et nécessaire à leur activation, il a été possible de significativement prolonger la présence des cellules de porc chez les babouins et de bloquer les réponses immunes secondaires aux antigènes porcins [5]. En combinant ces différentes stratégies, ce groupe a réussi à faire vivre des organes de porcs implantés chez des babouins jusqu'à un mois.

Xénotransplantation: rêve ou réalité?

Ces résultats, ainsi que ceux d'autres centres, démontrent que la xéno greffe s'approche de la réalité clinique. Si des survies d'un à trois mois sont actuellement possibles, ce n'est qu'une question de temps pour que ces durées soient démultipliées, grâce au développement continu de nouvelles technologies, tel le clonage.

La question éthique de la xénotransplantation ne sera bien sûr pas encore réglée par le fait que la technique est réalisable. Le risque de transmission de maladies virales est toujours incertain. Il a en effet été possible d'infecter des cellules humaines avec des rétrovirus porcins *in vitro* [6]. Toutefois, plusieurs travaux publiés récemment rapportent l'étude de patients exposés ou transplantés avec des tissus porcins, avec un suivi allant jusqu'à 12 ans. Dans aucun cas, une infection par rétrovirus porcins n'a pu être mise en évidence et aucun patient n'a développé de maladie causée par la xéno greffe [7].

Il faut mentionner que des essais cliniques de xéno greffes ont déjà eu lieu aux Etats-Unis, mais également en Europe et même en Suisse. Si les xéno greffes d'organes n'ont pas donné de résultats encourageants en clinique jusqu'à présent, les xéno greffes cellulaires, tel que îlots de Langerhans ou cellules neuro-endocrines, semblent plus prometteuses. En effet, les greffes cellulaires ne sont pas immédiatement vascularisées et échappent ainsi à la destruction médiée par les anticorps et le complément. Il est d'autre part possible d'encapsuler les cellules avec des matériaux biocompatibles les protégeant du rejet, technique qu'a développé et appliqué cliniquement le Professeur P. Aebischer à Lausanne (8). Les centres de Berne et Genève ont développé des activités de recherche dans le domaine de la xénotransplantation, avec pour but l'application clinique.

Il semble donc que des essais cliniques en xénotransplantation réalisés de manière extrêmement rigoureuse puissent se développer dans un avenir proche, c'est-à-dire dans les quelques années à venir. La décision du gouvernement helvétique de limiter très strictement tout essai clinique, mais de ne pas l'interdire correspond aux principes proposés par l'Académie Suisse des Sciences Médicales [9] et rejoint l'attitude prise par les Etats-Unis. Le corps médical suisse dans son ensemble devrait donc dès maintenant commencer à débattre la question d'une application clinique de la xénotransplantation.

Littérature

- 1 Cooper DKC, Good AH, Koren E, Oriol R, Malcolm AJ, Ippolito RM, et al. Identification of α galactosyl and other carbohydrates that are bound by human anti-pig antibodies: relevance to discordant xenografting in man. *Transpl Immunol* 1993;1:198-205.
- 2 Bühler L, Friedman T, Iacomini J, Cooper DKC. Xenotransplantation-state of the art-update 1999. *Front Biosci* 1999 Apr 15;4:D416-32 (<http://www.bioscience.org/1999/v4/d/buhler/fulltext.htm>).
- 3 Vial CM, Bhatti FNK, Ostlie DJ, Cozzi E, Goddard M, Pino-Chavez G, et al. Enhanced survival of orthotopic cardiac xenografts in an hDAF transgenic pig-to-baboon model. Abstract presented at the 5th Congress of the International Xenotransplantation Association, Nagoya, Japan 1999.
- 4 Spitzer TR, Delmonico F, Tolkoff-Rubin N, McAfee S, Sackstein R, Saidman S, et al. Combined histocompatibility leukocyte antigen-matched donor bone marrow and renal transplantation for multiple myeloma with end stage renal disease: the induction of allograft tolerance through mixed lymphohematopoietic chimerism. *Transplantation* 1999; 68:480-4.
- 5 Bühler L, Awwad M, Basker M, Gojo S, Watts A, Treter S, et al. High-dose porcine hematopoietic cell transplantation combined with CD40L blockade in baboons prevents an induced anti-pig humoral response. *Transplantation*, in press.
- 6 Patience C, Takeuchi Y, Weiss RA. Infection of human cells by an endogenous retrovirus of pigs. *Nat Med* 1997;3:282-6
- 7 Paradis K, Langford G, Long Z, Heneine W, Sandstrom P, Switzer WM, et al. Search for cross-species transmission of porcine endogenous retrovirus in patients treated with living pig tissue. *Science* 1999;285:1236-41.
- 8 Aebischer P, Buchser E, Joseph JM, Favre J, de Tribolet N, Lysaght M, et al. Transplantation in humans of encapsulated xenogeneic cells without immunosuppression. *Transplantation* 1994;58:1275-7.
- 9 Académie Suisse des Sciences Médicales. Principes médico-éthiques concernant la xénotransplantation. *Bulletin Méd Suisse* 1999;80:1896-911.