

## La xénotransplantation... sans peur ni PERV ?

La xénotransplantation, transplantation d'organe entre espèces différentes, pourrait devenir une thérapeutique alternative à l'allotransplantation qui ne répond plus actuellement aux besoins en raison d'une profonde pénurie d'organes (*m/s* 1992, n° 4, p. 391 et 1997, n° 3, p. 295). Cependant, la xénotransplantation pose des problèmes complexes au niveau immunologique et physiologique, auxquels s'ajoute le risque de transmission de virus du donneur au receveur [1]. Du point de vue immunologique, la barrière d'espèce entre l'homme et le porc, qui semble désigné comme l'animal donneur, est telle que les organes transplantés sont soumis à des réponses complexes et multiples responsables de rejets très puissants et rapides (dits hyperaigus et secondairement vasculaires aigus) (*voir* [2] pour revue). De nouvelles stratégies, comme l'obtention de porcs transgéniques pour des molécules humaines inhibitrices du complément (par exemple, le CD55) et pouvant prévenir le rejet hyperaigu, permettent d'envisager l'utilisation de la xénotransplantation chez l'homme. Du point de vue physiologique, bien que le porc présente un certain nombre de similitudes avec l'homme, il sera nécessaire d'évaluer, dans des modèles animaux à durée de vie longue, si les fonctions des greffons sont compatibles avec une vie de bonne qualité. Enfin, du point de vue de la sécurité sanitaire, il est essentiel de résoudre le problème d'une éventuelle transmission de rétrovirus de porc à l'homme. Les rétrovirus du porc, appelés PERV (*porcine endogenous retrovirus*), sont intégrés au génome de leur hôte sous forme d'ADN proviral (avec au moins 50 copies de PERV dans les

chromosomes porcins) et sont transmis de façon mendélienne, ce qui exclut leur élimination par des méthodes d'élevage indemne de pathogènes. Ainsi, la xénotransplantation de porc sur homme se ferait-elle avec des organes porteurs de PERV. Comme les PERV peuvent infecter des cellules humaines *in vitro* [3-5], l'étude de ce risque *in vivo* est fondamentale. Des études préliminaires, conduites sur des séries limitées de patients en contact avec des tissus porcins, ont montré l'absence de transmission des PERV à l'homme [6]. Ces résultats viennent d'être confirmés par une étude internationale à large échelle publiée dans *Science* [7]. Cent soixante patients, ayant été préalablement en contact avec du tissu porcin pour différentes raisons et pendant des durées variant de 15 minutes à 460 jours, ont été recensés et étudiés. Ces contacts résultaient soit de perfusions extracorporelles de foie (n = 1), de rein (n = 2), de foie bioartificiel (n = 28) ou de rate (n = 100) de porc, soit de greffes d'îlots de Langerhans (n = 14) ou de peau (n = 15). Les PERV étaient recherchés dans les cellules sanguines mononucléées et le sérum des patients par plusieurs méthodes et dans quatre laboratoires différents afin de valider les résultats. Il s'agissait de la détection des séquences d'ADN des PERV par PCR, de l'ARN viral par RT-PCR, et de la recherche d'anticorps anti-PERV, marqueurs d'une exposition aux antigènes du PERV. La détection d'ADN de PERV pouvant être le témoin d'une infection virale mais aussi de la présence de cellules porcines porteuses du génome de PERV (microchimérisme), ces deux possibilités ont été distinguées par la recherche de

séquences d'ADN centromériques et mitochondriales spécifiques du porc. Ainsi, la présence de séquences de PERV en l'absence de séquences porcines signalait l'existence d'une infection virale tandis que la présence des deux types de séquences témoignait d'un microchimérisme. Sur les 160 patients, 5 n'ont pas pu être explorés en raison de quantités d'ADN insuffisantes et chez 125 d'entre eux, la recherche d'ADN de PERV s'est avérée négative. Elle était en revanche positive chez 30 patients qui avaient tous subi des perfusions extracorporelles de rate de porc. Parmi ceux-ci, 23 cas ont été clairement attribués à un microchimérisme et les 7 restants n'ont pas pu être testés pour la présence de séquences porcines du fait d'une quantité insuffisante d'ADN. Sept mois après l'exploration initiale, 4 de ces 7 patients et 12 des 23 patients microchimériques ont été à nouveau explorés: la recherche d'ADN de PERV était négative chez tous ces patients sauf un à nouveau ininterprétable. En aucun cas, de l'ARN de PERV n'a été mis en évidence. Enfin, une séropositivité pour le PERV n'a été retrouvée que dans 2 cas (sur 156), dans un seul laboratoire, et n'a pas été confirmée dans les autres.

Les auteurs de ce travail concluent à l'absence d'évidence d'infection à rétrovirus porcin chez les patients ayant été en contact avec des tissus porcins qu'ils soient ou non en situation d'immunosuppression.

Ce résultat, attendu avec impatience dans le milieu de la xénotransplantation semble rassurant. En effet, la découverte d'une quelconque infection à PERV chez l'homme aurait probablement eu des conséquences négatives sur l'avenir de la xénotrans-

plantation, bien que la transmission de PERV à un receveur ne soit pas obligatoirement synonyme de maladie virale. Mais il aurait alors été nécessaire d'identifier, chez les porteurs du virus, des marqueurs éventuels de maladie. La mise en évidence d'un microchimérisme à long terme chez certains receveurs est aussi un résultat intéressant bien entendu d'un point de vue immunologique mais aussi parce qu'il montre que, même lorsque l'exposition à des cellules porcines est très longue (jusqu'à 8 ans d'exposition), il n'y a pas d'infection.

Indépendamment de l'amélioration de la survie des xénogreffes, cet aspect sanitaire sera probablement un élément déterminant dans la décision de débiter des essais thérapeutiques, et ce d'autant plus que les organes utilisés proviendront d'animaux transgéniques pour des gènes

bloquant la réponse immune et donc potentiellement aussi la réponse anti-infectieuse. L'identification d'un autre type de virus porcine (Nipah virus), responsable d'encéphalite mortelle parmi le personnel travaillant en contact avec des porc en Malaisie, vient tout récemment d'illustrer l'importance de cet aspect sanitaire [8-10].

1. Pourcel C, Charreau B, Le Mauff B, Bouhours JF, Anegon I, Soullou JP. La xénogreffe chez l'homme: acquis et perspectives. *Med Sci* 1997; 13: 301-11.
2. Platt JL. News directions for organ transplantation. *Nature* 1998; 392(suppl): 11-7.
3. Patience C, Takeuchi Y, Weiss RA. Infection of human cells by an endogenous retrovirus of pigs. *Nat Med* 1997; 3: 282-6.
4. Wilson CA, Wong S, Muller J, Davidson CE, Rose TM, Burd P. Type C retrovirus released from porcine primary peripheral blood mononuclear cells infects human cells. *J Virol* 1998; 72: 3082-7.
5. Martin U, Kiessig V, Blusch JH, et al. Expression of pig endogenous retrovirus by primary porcine

endothelial cells and infection of human cells. *Lancet* 1998; 352: 692-4.

6. Heneine W, Tibell A, Switzer WM, et al. No evidence of infection with porcine endogenous retrovirus in recipients of porcine islet-cell xenografts. *Lancet* 1998; 352: 695-9.

7. Paradis K, Langford G, Long Z, et al. Search for cross-species transmission of porcine endogenous retrovirus in patients treated with living pig tissue. *Science* 1999; 285: 1236-41.

8. Chua KB, Goh KJ, Wong KT, et al. Fatal encephalitis due to Nipah virus among pig-farmers in Malaysia. *Lancet* 1999; 354: 1257-9.

9. Farrar JJ. Nipah-virus encephalitis—investigation of a new infection. *Lancet* 1999; 354: 1222-3.

10. Paton NI, Leo YS, Zaki SR, et al. Outbreak of Nipah-virus infection among abattoir workers in Singapore. *Lancet* 1999; 354: 1253-6.

### Gilles Blancho

Service de Néphrologie/Immunologie clinique/Transplantation rénale et pancréatique. Hôtel Dieu, CHU de Nantes, 30, boulevard Jean-Monnet, BP 1005, 44035 Nantes Cedex 01, France.

## ■■■ BRÈVES ■■■

■■■ **Rechute de tuberculose: réactivation endogène ou réinfection exogène?** Une caractéristique de l'infection tuberculeuse est sûrement la grande variabilité du délai entre infection et maladie. Une «rechute» de tuberculose chez un sujet qui a été précédemment infecté pose donc la question, longtemps débattue et jamais résolue, d'une réactivation endogène ou d'une réinfection exogène par une autre souche de *Mycobacterium tuberculosis*. L'intérêt en est, cependant, plus que purement académique. Si l'immunité conférée par la maladie est insuffisante et qu'une réinfection est possible, quelle sera l'attitude thérapeutique? Dans les pays de forte endémie, comment améliorer la prévention vaccinale, comment contrôler l'épidémiologie de la maladie? Un travail interdiscipli-

naire effectué en Afrique du Sud apporte à cette question des éléments de réponse objectifs [1]. Les auteurs, travaillant dans une banlieue du Cap où la tuberculose est endémique, ont pu étudier 16 sujets ayant présenté une «rechute» et chez lesquels un bilan complet a pu être pratiqué au cours des deux épisodes. Un génotypage, par une série de RFLP standardisée de la souche identifiée dans l'expectoration, a permis de déterminer chez 12 des 16 individus, un «*fingerprint*» différent au cours du second épisode, identifiant même 2 fois un germe multirésistant. La recherche du VIH s'est toujours avérée négative. Ces résultats confortent évidemment l'hypothèse d'une réinfection comme cause du second épisode pathologique. Dans ces conditions d'endémie, on ne peut même pas écarter

l'occurrence d'une réinfection par une souche identique à la première. Il est intéressant aussi de constater que le délai de ces rechutes est très variable, parfois très court après une «guérison», toutes constatations qui doivent influencer sur les méthodes de surveillance et de prévention. Peut-on cependant généraliser ces observations, faites dans des pays de forte endémie tuberculeuse [2]? Dans le contexte des pays industrialisés, le risque d'une réinfection exogène semble faible, et on est en droit de penser que la majorité des rechutes est liée à une réactivation endogène.

[1. Van Rie A, et al. *Lancet* 1999; 341: 1174-9.]

[2. Fine PEM, Small PM. *Lancet* 1999; 341: 1226-7.]

10-15 Septembre 2000

9th International Magnesium Symposium MAG 2000 à VICHY, France

Web: <http://www.inra.fr/clermont/mag2000>

Pour information, contacter: Yves Rayssogioer

INRA, Clermont-Ferrand - Theix, F-63122 Saint-Genès-Champanelle, France

Fax: 33 (0)4 73 62 46 38 - E-mail: [mag2000@clermont.inra.fr](mailto:mag2000@clermont.inra.fr)