



Thèse

2014

Open Access

This version of the publication is provided by the author(s) and made available in accordance with the copyright holder(s).

Un inventaire international de la xénotransplantation chez l'Homme

Sgroi, Antonino

How to cite

SGROI, Antonino. Un inventaire international de la xénotransplantation chez l'Homme. Doctoral Thesis, 2014. doi: 10.13097/archive-ouverte/unige:34634

This publication URL: <https://archive-ouverte.unige.ch/unige:34634>

Publication DOI: [10.13097/archive-ouverte/unige:34634](https://doi.org/10.13097/archive-ouverte/unige:34634)

Section de Médecine Clinique

Département de Chirurgie

Service de chirurgie viscérale

Thèse préparée sous la direction du Professeur Leo Bühler

Un inventaire international de la xénotransplantation chez
l'Homme

Thèse
présentée à la Faculté de Médecine
de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de Docteur en médecine

par
Antonino SGROI

de
Genève
(lieu d'origine)

Thèse n° 10723

Genève
(lieu de publication)

Index

Index.....	p.1
Résumé.....	p.3
1^{ère} Partie: Introduction.....	p.5
1. Qu'est-ce que la xénotransplantation?.....	p.5
2. L'histoire de la xénotransplantation.....	p.5
2.1 La mythologie.....	p.5
2.2 Les premières tentatives en xénotransplantation.....	p.6
2.3 La période contemporaine.....	p.7
2.4 De nouveaux espoirs pour la xénotransplantation entre 1993 et 2002? Non, de nouveaux problèmes et de nouvelles peurs.....	p.8
2.5 Un espoir renouvelé à partir de 2005 à nos jours.....	p.10
3. Pourquoi la xénotransplantation?.....	p.10
4. Quel est l'animal donneur?.....	p.11
5. Pourquoi la xénotransplantation devrait être régulée? Espoirs et inquiétudes.....	p.12
5.1 La barrière immunologique.....	p.12
5.2 L'incompatibilité physiologique.....	p.13
5.3 Les Zoonoses.....	p.14
5.4 Les problèmes éthiques.....	p.15

5.5 L'application de la xénotransplantation scientifiquement non reconnue chez l'homme et le xénotourisme.....p.15

6. Pourquoi un inventaire international de la xénotransplantation?.....p.16

7. Quels types d'informations sont contenus dans l'inventaire?.....p.17

**2^{ème} Partie: International human xenotransplantation
inventory (Transplantation; Impact Factor: 4.00.....p.20**

3^{ème} partie: Discussion et conclusion..... p.41

Résumé

La xénotransplantation, c'est-à-dire la transplantation d'organes ou de cellules animales chez l'homme, pourrait être une alternative pour résoudre le manque d'organes humains résultant en une augmentation du nombre de décès sur liste d'attente. Mais elle comporte également de multiples limitations telles que le rejet immunologique, l'incompatibilité physiologique et les risques d'infections d'origine animale chez l'homme. Les progrès récents dans ce domaine ont convaincu certains groupes de débiter des applications cliniques chez l'homme.

Conscients de ces risques, plusieurs experts internationaux dans le domaine de la xénotransplantation, réunis par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), ont recommandé de dresser un inventaire d'essais cliniques de xénotransplantation ayant lieu à travers 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 créer un inventaire international (www.humanxenotransplant.org) avec pour but de collecter des informations concernant toutes applications de xénotransplantation chez l'homme et d'identifier les pays dans lesquels de telles pratiques ont lieu.

Sur une période couvrant les 20 dernières années, nous avons identifié un total de 32 applications humaines de xénotransplantation. Certains de ces essais sont conclus ou encore en cours. Les animaux donneurs sont en majorité le porc, mais nous retrouvons également le mouton, le veau, le lapin, l'hamster et le requin. Les types cellulaires impliqués dans ces procédures sont : les îlots de Langerhans, les cellules rénales, les cellules chromaffines, les cellules embryonnaires, les cellules fœtales et des cellules adultes de divers organes. Des applications par des perfusions avec des dispositifs extracorporels pour traiter des insuffisances hépatiques ou rénales ont été

effectuées utilisant des hépatocytes, un foie entier et des reins. Les traitements ont été exécutés dans 20 pays différents: sept en Europe, trois en Russie, trois en Asie, trois au Mexique, cinq aux Etats-Unis, un en Afrique, un en Nouvelle-Zélande. Dix de ces 20 pays n'ont aucune réglementation nationale concernant le xénotransplantation.

En conclusion, plusieurs applications cliniques de xénotransplantation chez l'homme sont en cours, souvent sans aucune réglementation gouvernementale et sans bases scientifiques. 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 ont pour but d'encourager la mise en place de directives internationales et de règlements stricts pour minimiser les risques de zoonose.

1^{ère} Partie: Introduction

1. Qu'est-ce que la xénotransplantation?

Selon la définition de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), la xénotransplantation est définie non seulement comme la transplantation, l'implantation ou l'injection de cellules, de tissus ou d'organe d'origine animale chez un être humain, mais également comme le contact ex vivo par des liquides corporels, de cellules, de tissu ou d'organes humains avec du matériel animal (1).

Cette définition inclut les catégories de xénotransplantation suivantes: i) la xénotransplantation d'organe solide; ii) la xénotransplantation de cellules et/ou de tissu ; iii) la perfusion extracorporelle qui est un procédé permettant faire circuler le sang d'un patient à travers un organe animal, tel qu'un foie ou un rein, ou à travers un dispositif extracorporel bio-artificiel composé de cellules animales disposées sur une matrice artificielle; iv) la mise en contact de sang, de cellules, de tissus ou d'organes prélevés chez un patient avec du matériel animal tels que des cellules, du tissu, ou des organes. Par la suite, ce matériel humain est à nouveau transplanté chez le même patient (par exemple les greffes de peau autologues qui sont cultivées avec des fibroblastes animaux) ; v) la thérapie génique utilisant des cellules animales contenant du matériel génétique humain.

Les utilisations cliniques de valves cardiaques en chirurgie cardiovasculaire, de greffes de peau en cas de brûlures ou de collagènes d'origine porcine utilisés pour renforcer la paroi abdominale en cas de hernies géantes ne sont pas considérées comme de la xénotransplantation. En effet, tous ces tissus sont acellulaires ainsi ils ne posent pas le risque de zoonose (2).

2. L'histoire de la xénotransplantation

2.1 Mythologie

La première notion de xénotransplantation a été retrouvée dans la mythologie indienne dans un texte de sanscrit au 12ème siècle av. J.C. Shiva et Parvati sont un couple de dieux indiens. Selon la légende, leur enfant Ganesha, un géant à la naissance, est né alors que Shiva chassait. Quand Shiva est revenu de la chasse et a vu cet étranger avec Parvati, il l'a décapité. Parvati lui a dit qu'il venait juste de tuer son fils et l'a menacé de détruire l'univers si Ganesha n'était pas ressuscité. Pour remplacer la tête de Ganesha, Shiva a ordonné à ses esclaves de lui amener la tête du premier être vivant qu'ils rencontreraient (3). Et ainsi Ganesha (Figure 1) a ressuscité avec une tête d'éléphant.

Figure 1 :



2.2 Les premières tentatives en xénotransplantation

Les premières procédures de xénotransplantation sont apparues à la fin du 17^{ème} siècle, avec l'utilisation de cellules et de tissus tels que le sang, l'os, la peau et les testicules (4). En 1667 à Paris, Jean-Baptiste Denis, médecin du roi Louis XIV, et Paul Emmerez, un chirurgien, ont effectué une xenotransfusion avec du sang de veau pour guérir un patient de 34 ans qui souffrait de maladie mentale. Après une amélioration de sa symptomatologie, les signes de sa maladie sont réapparus et deux autres transfusions ont été effectuées. Mais lors de la troisième transfusion, le patient meurt (5). En ce qui concerne la xénogreffe de tissus, Job van Meekeren, un néerlandais, a rapporté en 1668 la réussite d'une xénotransplantation de tissu osseux canin. En effet, une partie du crâne d'un chien avait été utilisé pour réparer le crâne d'un homme (6).

L'ère de la xénotransplantation a réellement commencé avec le Dr. Serge Voronoff. En effet, au début du 20^{ème} siècle en France, le Dr. Voronoff a voulu combattre le vieillissement grâce à la transplantation de testicules de chimpanzés chez l'homme. Il a également transplanté des ovaires de singe chez des femmes pour traiter la ménopause. Mais ces greffes n'ont pas été couronnées de succès. Ainsi, entre 1920 et 1950, le Dr. Voronoff a transplanté environ 2000 patients (5, 7).

2.3 La période contemporaine

Entre 1963 et 1984, environ 20 xénotransplantations ont été réalisées chez l'homme utilisant le chimpanzé comme animal donneur. Ces transplantations comprenaient: 8 greffes de rein, 6 greffes de cœur et 6 greffes de foies. Malheureusement, tous les organes transplantés souffraient d'un rejet hyperaigüe important et défilaient rapidement (5).

Cependant, la réussite d'une procédure de xénotransplantation a été rapportée par Howard Green en 1979 aux USA. Il a cultivé des cellules

épithéliales humaines sur une couche de fibroblastes de souris. Il pouvait ainsi reproduire de l'épithélium contenant des cellules épithéliales propres d'un patient souffrant de brûlure. La technique a été employée dans plusieurs pays et a été adaptée pour la réparation de cornée et pour la production de peau buccale destinée à la chirurgie maxillo-faciale (5).

Cette période se finit avec le cas de « Baby Fae ». En octobre 1984, le Dr. Leonard Bailey a réalisé une xénotransplantation chez un nouveau-né de 12 jours qui s'appelait « Baby Fae ». Fae était née prématurément avec une hypoplasie du cœur gauche. Elle a été transplantée avec un cœur de babouin malgré une incompatibilité ABO. Dans le cas « Baby Fae », excepté l'incompatibilité ABO, toutes les conditions étaient réunies pour que la transplantation soit couronnée de succès au vu des connaissances de l'époque: le cœur du donneur avait une taille comparable au cœur de Fae, la receveuse était immunologiquement immature et la cyclosporine était maintenant disponible (8).

Parmi les six babouins disponibles, les médecins ont choisi celui qui induisait la réaction la plus faible lors du cross-match. Après la chirurgie, la fonction cardiaque est demeurée stable jusqu'au 11ème jour. À ce moment-là, les premiers signes du rejet sont apparus et « Baby Fae » est morte au 20ème jour. Les espoirs reposant sur la xénotransplantation sont morts avec « Baby Fae » (9).

2.4 De nouveaux espoirs pour la xénotransplantation entre 1993 et 2002?

Non, de nouveaux problèmes et de nouvelles peurs

En 1992, un nouvel immunosuppresseur, le FK506 (Tacrolimus), a été découvert (10). Cet agent a été immédiatement employé par Thomas Starzl et par d'autres groupes de recherche. Ainsi, des foies de babouin ou de porc et même un cœur de porc ont été transplantés chez des patients mais les résultats n'étaient toujours pas probants (11-13).

Durant cette période, plusieurs stratégies pour lutter contre le rejet ont été étudiées telles que l'amélioration des agents immunosuppresseurs, la

déplétion d'anticorps naturels, l'immuno-modulation telle que la tolérance immunologique, l'encapsulation et la manipulation génétique (14). En juin 1993, l'entreprise Immutran basé à Cambridge en Angleterre, a annoncé la production de porcs génétiquement modifiés. Ces animaux étaient transgéniques pour le hDAF, une protéine qui empêche l'activation de complément impliquée dans le rejet hyperaigu chez l'homme (15).

En 1995, des porcs transgéniques exprimant simultanément deux protéines humaines, le DAF et le CD59, ont été produites par la société Nextran (Princeton, NJ, Etats-Unis) (16). Ces protéines sont connues pour réguler l'activation du complément chez l'homme. La présence de ces deux protéines permettait de lutter plus efficacement contre le rejet « hyperaigu ». Ces découvertes ont ouvert une nouvelle ère de recherche dans le domaine de la xénotransplantation.

Au cours des années suivantes jusqu'en 2002, il était clair que les premiers espoirs de la manipulation génétique n'ont pas été remplis. Bien que le rejet « hyperaigu » ait été surmonté, le rejet humoral aigu dégradant les xénogreffes de manière inéluctable était encore un problème sans solution. En effet, les essais de xénotransplantation d'organes chez l'homme ou chez l'animal n'avaient pas produit des résultats encourageants pouvant justifier de nouveaux essais cliniques. Ainsi, l'attention scientifique s'est concentrée sur la xénotransplantation de tissus ou de cellules. Plusieurs xénogreffes de tissus et de cellules ont été réalisées pour traiter les brûlures, le diabète, des maladies cérébrales dégénératives, l'HIV et l'insuffisance hépatique (17-29). Cependant, malgré l'enthousiasme initial, il n'y a pas eu de résultats convaincants. Au cours de cette période, des médecins ont utilisé des dispositifs extracorporels bio-artificiels utilisant des hépatocytes primaires d'origine animale pour traiter des patients avec une insuffisance hépatique fulminante (30). Les résultats de ces tests cliniques n'étaient pas interprétables à cause du petit nombre de patients inclus dans ces études. Toutefois, aucun de ces essais n'a montré un avantage sur la survie des patients.

Ce n'est pas uniquement l'impossibilité de lutter contre le rejet humoral aigu

qui a empêché la bonne poursuite des essais cliniques en xénotransplantation mais également l'apparition de craintes au sujet des zoonoses. En effet, en 1997, Patience et ses collègues ont découvert qu'un rétrovirus endogène au génome porcin (PERV) pouvait infecter les cellules humaines in vitro (31). Cette découverte a soulevé des inquiétudes sur la possibilité de recombinaison ou de réarrangement d'agents infectieux dans les cellules humaines pouvant mener à l'émergence de nouvelles maladies contagieuses comme le HIV ce qui poserait des risques non seulement au patient, mais aussi à toute la communauté. Les risques de développer une zoonose sont d'ailleurs plus élevés chez des patients immunosupprimés par un traitement anti-rejet. En octobre 1997, après la découverte du PERV, le Food and Drug Administration (FDA) a décidé d'arrêter tous les tests cliniques de xénotransplantation jusqu'à ce que les chercheurs puissent prouver la détection de niveau très bas d'infection par le PERV chez les patients. Le moratoire a été levé en janvier 1998, mais le FDA exigeait une surveillance très étroite des patients ayant reçu des tissus porcins pour détecter les signes précoces d'une infection due au PERV. En 1999, le FDA a interdit l'utilisation de primates comme donneurs dans les essais de xénotransplantation à cause des risques de zoonoses très élevé entre deux espèces proches phylogénétiquement.

De plus, les activistes des droits des animaux étaient inquiets de la cruauté potentielle envers les animaux impliqués, non seulement dans les expériences, mais aussi au niveau de la production et de l'élevage des animaux. Ils étaient également préoccupés du risque de prélèvement séquentiel d'organes ou de tissus chez le même animal.

En raison de ces différents aspects, l'intérêt pour la xénotransplantation a diminué et seulement quelques groupes de recherche ont continué leur travail pour surmonter ces difficultés. Les différents projets incluaient la protection des cellules transplantées contre le système immunitaire du receveur et le développement d'animaux génétiquement modifiés plus performants, en particulier chez le porc.

2.5 Un espoir renouvelé à partir de 2002 à nos jours

Depuis 2002, la recherche intensive dans le domaine de la xénotransplantation a fait naître un nouvel espoir. En effet, des études n'ont pas mis en évidence d'infection par le PERV chez des patients en contact avec du tissu ou des organes d'origine animale après plusieurs années de suivi comme il avait été pensé dans un premier temps (32-38). Certains groupes ont découvert que l'infection par le PERV pouvait être contrôlée par différentes méthodes qui seront discutées plus tard (39-44).

De plus, des nouveaux porcs génétiquement modifiés knockout pour le sucre GAL ont été développés et, finalement, des nouvelles approches pour contrôler le système immunitaire ou pour induire une tolérance immunitaire ont été étudiées et semblent être prometteurs (45). Grâce à ces découvertes, des expériences récentes utilisant des cœurs ou des reins de porcs knockout pour le sucre GAL comme xénogreffe ont démontré une amélioration significative de la survie (46-50).

3. Pourquoi la xénotransplantation?

La transplantation d'un organe est le seul traitement efficace pour traiter des patients souffrant d'une insuffisance terminale d'un organe vital. Le nombre croissant de patients sur liste d'attente, l'augmentation de l'âge des patients et le manque d'organes humains ont comme conséquence une augmentation du nombre de décès sur liste d'attente au vu d'un long délai d'attente. En outre, dans certains pays, on retrouve des oppositions religieuses ou morales quant à l'utilisation de donneurs décédés car le concept de mort cérébrale n'est pas reconnu. La transplantation avec des organes de donneurs humains vivants pose d'autres problèmes tels que la possibilité d'offrir une récompense pécuniaire ou d'employer la contrainte physique pour obtenir un organe. Le manque d'organes pourrait mener à la commercialisation et à un trafic d'organes. Ainsi, si la xénotransplantation était couronnée de succès, les

avantages seraient énormes. En effet, elle pourrait être une alternative pour résoudre la pénurie d'organes. Elle donnerait la possibilité d'organiser en électif des transplantations qui permettrait aux patients d'être opérés dans les meilleures conditions possibles et de transplanter les patients plus rapidement ce qui diminuerait la morbidité et la mortalité péri-opératoire (2, 51).

4. Quel est l'animal donneur ?

Les recherches récentes ont surtout porté sur le porc comme source potentielle de donneur d'organe. En effet, bien que les primates soient phylogénétiquement proches des humains, plusieurs raisons telles que la taille similaire entre les organes porcins et les organes humains et la physiologie presque similaire des deux espèces font du porc une source animale particulièrement adaptée à la transplantation chez l'homme. Les porcs se reproduisent facilement et génèrent un grand nombre d'individus en captivité sans poser de problèmes éthiques. Ils peuvent être manipulés génétiquement plus facilement au vu de leur portée. En outre, il n'existe pas de considérations éthiques majeures concernant leur utilisation en médecine (52).

En outre, les cellules porcines peuvent être obtenues en grande quantité et cryopréservées en vue d'un stockage sans effet sur leur viabilité ou sur leur physiologie. Ces cellules sont peu coûteuses à obtenir. Ainsi, des cellules hépatiques ont été utilisées comme source pour construire des dispositifs extracorporels bio-artificiels avec une fonctionnalité hépatique. Les différences entre les protéines plasmatiques entre le porc et l'homme ne sont pas nécessairement un problème, par exemple les différences de la composition des protéines plasmatiques de la coagulation peuvent être remplacées par l'injection de plasma frais congelé ou de protéines spécifiques. Les conséquences dues aux différences entre les espèces en ce qui concerne l'activité du cytochrome P450 et l'activité enzymatique en générales sont encore inconnues (53).

5. Pourquoi la xénotransplantation devrait être régulée? Espoirs et inquiétudes

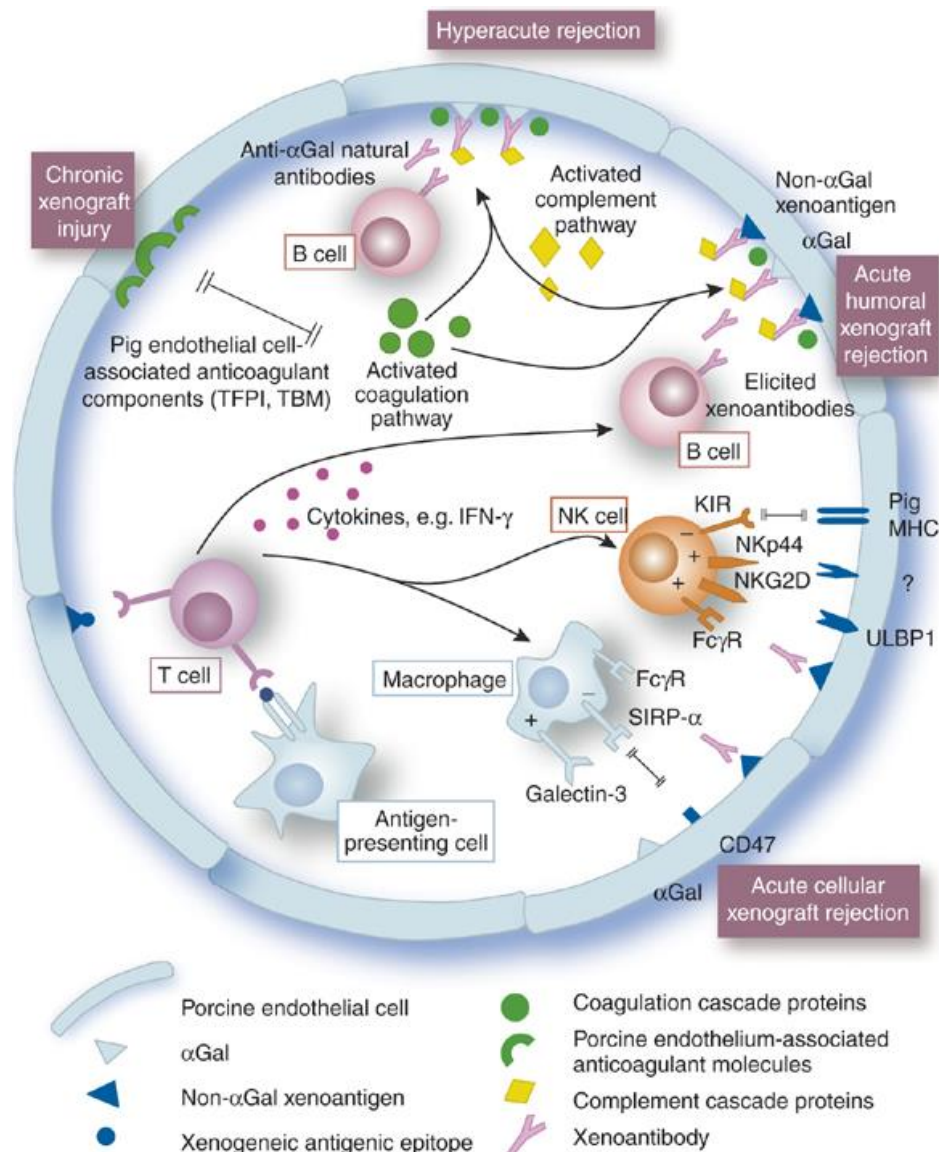
Bien que la xénotransplantation puisse potentiellement sauver des milliers de vies chaque année et réduire le nombre de patients ou le temps d'attente sur liste d'attente, la xénotransplantation présente plusieurs limites.

5.1 La barrière immunologique

La première limite est le rejet immunologique composé par deux entités. La première, appelée le rejet hyperaigu, est un phénomène se produisant après quelques minutes voire quelques heures après la transplantation. La deuxième, appelée le rejet humoral aigu, se produit dans les semaines ou les mois après la greffe (Figure 2). Le rejet hyperaigu résulte de la liaison d'anticorps naturels à des antigènes porcins, principalement à un sucre galactose-alpha-1,3-galactose ($\alpha 1\text{Gal},3\text{Gal}$) présent sur l'endothélium porcine (54-57). Ce sucre est synthétisé par l' $\alpha 1,3$ -galactosyl-transférase présent chez tous les mammifères sauf les humains et les primates supérieurs, qui n'expriment pas la forme fonctionnelle de cette enzyme. La liaison des anticorps à $\alpha 1\text{Gal},3\text{Gal}$ active la cascade du complément, résultant en une congestion puis à la formation de thrombose et finalement à une hémorragie entraînant des dommages irréversibles du greffon. Plusieurs stratégies pour prévenir le rejet hyperaigu en agissant sur la liaison entre l'anticorps et l'épitope cible ou sur l'activation de la cascade du complément ont été étudiées. Ces stratégies se basent sur l'élimination des anticorps anti- $\text{Gal}\alpha 1,3\text{Gal}$ par plasmaphérèse ou sur l'inhibition/la régulation de l'activation du complément (58). Des études utilisant des greffons provenant de porcs transgéniques exprimant des protéines régulatrices du complément humain tel que le "human decay-accelerating factor" (hDAF), CD46, CD55 et CD59 ont montré que ces stratégies protégeaient le greffon porcine temporairement du rejet hyperaigu mais pas du rejet humoral aigu, car une production de nouveaux anticorps anti- αGal avait pu être mise en évidence après un laps

temps (59, 60). Récemment, des scientifiques ont développé des porcs knock-out pour l' α 1Gal,3Gal (45). La transplantation de cœur et de rein de ces porcs, utilisée conjointement avec une immunosuppression innovante, a permis de prolonger la survie des greffons à 179 et à 83 jours, respectivement (46-49). Cependant, les auteurs de ces études ont observé l'apparition de marqueurs d'un rejet humoral aigu tel que des dépôts d'anticorps dans les micro-vaisseaux et des microangiopathies thrombotiques suggérant un rôle possible par d'autres anticorps dirigés contre des protéines autres que l'épitope α 1Gal,3Gal comme, par exemple, le complexe majeur d'histocompatibilité porcine (Swine Leucocyte Antigen). Ainsi, la prévention du rejet humoral aigu dans le cadre d'une xénotransplantation nécessite des stratégies permettant de contrôler la réponse humorale contre des antigènes α Gal et non- α Gal associés éventuellement à un traitement pour réduire l'activation de la cascade de coagulation. Une étude récente a mis en évidence que des babouins, transplantés avec des reins de porcs knock-out pour l'épitope α 1Gal,3Gal et ayant reçu un nouveau protocole d'immunosuppression, ne montraient pas de signes de rejet humoral aigu après plusieurs mois (50).

Figure 2 :



B. Sprangers et al. Kidney International (2008) 74, 14-21

5.2 L'incompatibilité physiologique

L'incompatibilité physiologique potentielle entre l'animal et l'homme pose également des problèmes. Les organes d'origine animale pourraient ne pas avoir la force et la longévité pour maintenir la fonction d'un organe humain pendant une longue période. La différence physiologique entre deux espèces pourrait ne pas corriger complètement la maladie. En effet, des études ont

montré que des primates, transplantés avec un rein de porc, développaient une protéinurie entraînant un œdème périphérique (61); ou que des primates, greffés avec un foie porcin, sont morts d'une hémorragie massive due à une thrombopénie sévère (62, 63). Cependant, l'insuline ou le cœur de porc semblent être plus compatibles entre les espèces (64).

5.3 Les Zoonoses

La majeure préoccupation lors d'une xénotransplantation est le risque de transmission de maladies infectieuses, connues mais peut-être aussi inconnues, de l'animal vers l'homme. Les risques potentiels de zoonoses pour la santé publique incluent : i) la transmission d'organismes pathogènes pour l'homme mais non pathogènes pour l'animal donneur ; ii) la transmission d'organismes qui ne seraient normalement pas pathogènes chez l'homme, mais qui le deviendraient chez un patient immunosupprimé ou immunocompromis et iii) la recombinaison ou le réarrangement d'agents infectieux menant à de nouvelles souches infectieuses. Les manipulations génétiques des animaux pourraient réduire les effets du rejet et améliorer la fonction des organes transplanté mais poseraient aussi des risques infectieux supplémentaires: i) créer de nouveaux pathogènes capable de provoquer des maladies contagieuses chez les animaux et/ou chez les humains; ii) causer des mutations d'agents pathogènes animales conduisant à de graves épidémies dans les populations animales.

Le rétrovirus endogène porcin (PERV) a été une préoccupation particulière en raison de sa capacité à contaminer des cellules humaines in vitro (31). Jusqu'à maintenant, des études rétrospectives n'ont porté aucune preuve d'infection par le PERV chez des humains exposés à des cellules/tissus porcins, mais on ignore la survie de ce tissu animal greffé à long terme (32-37). Des rapports récents ont indiqué que le PERV pourrait être neutralisé par des agents antiviraux actuellement utilisés en pratique clinique (38), ainsi que par des anticorps dirigés contre des épitopes partagés entre plusieurs types de PERV rendant possible la création d'un vaccin (39). Une lignée de porc incapable de transmettre le rétrovirus aux cellules humaines in vitro a été

récemment développé. Enfin, des études récentes ont décrit l'utilisation possible de "small interfering RNA" pouvant supprimer l'expression de l'ARN PERV. Cette approche pourrait offrir l'avantage de cibler un PERV qui a subi une recombinaison avec un virus humain (42-44).

5.4 Les problèmes éthiques

L'acceptation éthique par les patients et la société pour ce nouveau traitement pourrait être problématique. En effet, la question de l'acceptation de bénéficier d'une xénotransplantation a été posée à des passants dans la rue et plusieurs réponses négatives ont été obtenues. Toutefois, en danger de mort, cette opinion change (65-69). Ainsi, la barrière psychologique sera un enjeu non négligeable une fois que les barrières immunologiques, infectieuses et physiologiques de la xénotransplantation chez l'homme seront surmontées.

5.5 L'application de xénotransplantation scientifiquement non reconnue et le xénotourisme

Certaines procédures cliniques de xénotransplantation sont largement acceptées par la communauté médicale car elles sont considérées comme scientifiquement valables telles que le traitement des brûlures. Ce traitement consiste en des greffes de peau composées de cellules humaines qui ont été cultivées en présence des cellules murines pour en favoriser la croissance. Toutefois, certaines formes de xénotransplantation non reconnues sont aussi effectuées, le plus souvent sans réglementation, dans de nombreux pays. Ces applications appelées «remèdes» sont scientifiquement injustifiées, mais sont "vendues" par certaines cliniques pour traiter un large éventail de maladies tel que le vieillissement et l'impuissance et plus récemment le diabète et le SIDA. Ces cliniques offrent à leurs clients l'injection d'une variété de cellules adultes ou de cellules souches/fœtales d'origine animale (moutons, requin, lapin). Ces pratiques présentent des

risques potentiellement très graves pour les patients et l'ensemble de la population.

Certains patients désespérés par leur maladie sont prêts à parcourir de longues distances pour bénéficier de ces «remèdes», c'est ce qui s'appelle le xenotourisme (70). Ces patients retournent dans leur pays d'origine alors qu'ils pourraient incuber une maladie infectieuse sérieuse et peut-être inconnue, qui poserait un risque pour l'ensemble de la population. La cause de la maladie, c.-à-d. la xenogreffe, sera tardivement identifiée, retardant ainsi le diagnostic et un traitement efficace.

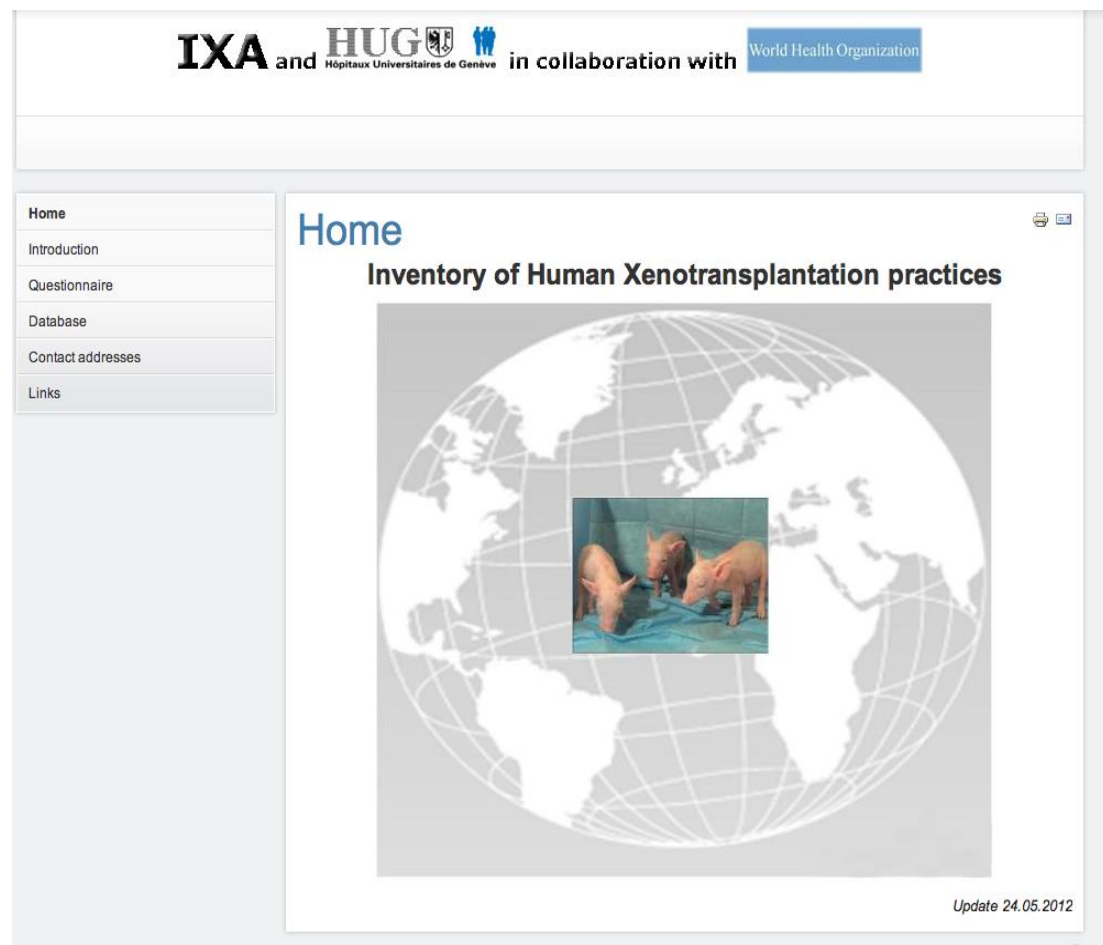
En raison de ces risques, en particulier l'apparition d'un nouvel agent pathogène qui pourrait poser des risques non seulement au patient, mais aussi à l'équipe médicale impliquée, à la famille du patient et aussi à toute la communauté, la xénotransplantation devrait être réglementée par des autorités de santé publique nationales et internationales (70, 71).

6. Pourquoi un inventaire international de la xénotransplantation?

En mai 2004, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) a adopté la résolution WHA57.18, qui suggère aux Etats membres de l'OMS de ne 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 (71-73). 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 ayant lieu à travers 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 lancer un registre international sur internet : **www.humanxenotransplant.org** (Figure 3) 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. Ces

informations permettent d'informer les agences internationales, le monde médical et le public de l'activité en xénotransplantation à travers le monde. Les informations de cet inventaire ont pour but d'encourager la mise en place de directives internationales et de règlements stricts dans l'application de la xénotransplantation.

Figure 3 :



7. Quels types d'information dans l'inventaire?

Les informations suivantes sont répertoriées dans l'inventaire:

- Dans quel pays et/ou institution a lieu la xénotransplantation?
- Quel est l'objectif thérapeutique de ce traitement chez l'homme?

- Est-ce que ce traitement fait parti d'un essai clinique?
- Quelle est la source animale utilisée pour la xénotransplantation?
- Quel type de cellules / tissus / organes a été transplanté?
- Quelle est la source d'information?
- Est-ce que les résultats ont été présentés à un congrès scientifique ou publiés dans une revue scientifique?

Un questionnaire électronique a été créé et placé sur le site. Les informations sur les applications cliniques de la xénotransplantation chez l'homme ont été recueillies auprès de diverses sources, telles que des publications scientifiques, des présentations dans des congrès internationaux, des recherches sur l'Internet et des rapports des membres de la communauté du domaine de la transplantation. Nous avons invité toutes les personnes intéressées par la xénotransplantation à remplir le questionnaire électronique et de l'envoyer à nos bureaux à l'Hôpital Universitaire de Genève. Après vérification des informations par un comité scientifique, elles sont placées dans l'inventaire (Figure 4) du site.

Figure 4 :

No	Tissue/Animal/Country	Consult
1	- Kidney cells Hamster Switzerland	
2	- adrenals cortical substance Pig Ukraine	
3	- Adult cells Sheep Germany	
4	- Chromaffin cells Calf Switzerland	
5	- Fetal stem cells Rabbit Malaysia	
6	- Fetal ventral mesencephalic cell Pig USA	
7	- Spleen Pig Russia	
8	- stem cells rabbit, pig, Nigeria	
9	- Testis organ Pig Ukraine	
10	Heart Pig India	
11	Kidney Pig Sweden	
12	Embryonic stem cells - blue shark Mexico	
13	Embryonic stem cells - Pig USA	
14	Embryonic stem cells - Pig USA	
15	Embryonic stem cells - - fetal cells, adult cells rabbit, cattle, sheep Mexico	
16	Embryonic stem cells - - fetal cells, adult cells cattle, sheep,rabbits Germany	
17	Fetal islet like cell clusters - Pig Sweden	
18	Hepatocytes - Pig USA	
19	Hepatocytes - Pig France	
20	Hepatocytes - Pig 11 US and 9 European hospitals	
21	Hepatocytes - Pig Italy	
22	Hepatocytes - Pig Germany	
23	Hepatocytes - Pig Italy	
24	Islets of Langerhans - Rabbit Russia	
25	Islets of Langerhans - Pig New zealand	
26	Islets of Langerhans - Pig China	
27	Islets of Langerhans - Pig Russia	
28	Islets of Langerhans - Pig Ukraine	
29	Islets of Langerhans - unknown Ukraine	
30	Islets of Langerhans - unknown Ukraine	
31	Islets of Langerhans - Pig Ukraine	
32	Islets of Langerhans - - Sertoli cells Pig Mexico	

References :

- 1) <http://www.who.int/transplantation/xeno/en/>
- 2) Ekser B, Ezzelarab M, Hara H et al. Clinical xenotransplantation: the next medical revolution? *Lancet* 2012 Feb 18; 379(9816): 672.
- 3) O'Flaherty WD. *Hindu Myths Translated*. London: Penguin Books Ltd, 1975: 261
- 4) De Vito Dabbs A, Dauber JH, Hoffman LA. Rejection after organ transplantation: a historical review. *Am J Crit Care*. 2000 Nov;9(6):419-29.
5. Deschamps JY, Roux FA, Sai P et al. History of xenotransplantation. *Xenotransplantation*. 2005 Mar;12(2):91.
- 6) Haeseker B. Van Meekeren and his account of the transplant of bone from a dog into the skull of a soldier. *Plast Reconstr Surg*. 1991 Jul;88(1):173-4.
- 7) Augier F, Salf E, Nottet JB. [Dr. Samuel Serge Voronoff (1866-1951) or "the quest for eternal youth"]. *Hist Sci Med*. 1996;30(2):163.
- 8) Bailey LL, Nehlsen-Cannarella SL, Concepcion W, et al. Baboon-to-human cardiac xenotransplantation in a neonate. *JAMA*. 1985 Dec 20;254(23):3321-9.
- 9) Bailey LL, Nehlsen-Cannarella SL. Observations on cardiac xenotransplantation. *Transplant Proc*. 1986 Jun;18(3 Suppl 2):88.
- 10) Warty V, Diven W, Cadoff E, et al. FK506: a novel immunosuppressive agent. Characteristics of binding and uptake by human lymphocytes. *Transplantation*. 1988 Sep;46(3):453.
- 11) Starzl TE, Fung J, Tzakis A, et al. Baboon-to-human liver transplantation. *Lancet*. 1993 Jan 9;341(8837):65.
- 12) Michaels MG, Lanford R, Demetris AJ, et al. Lack of susceptibility of baboons to infection with hepatitis B virus. *Transplantation*. 1996 Feb 15;61(3):350.
- 13) Czaplicki J, Blońska B, Religa Z. The lack of hyperacute xenogeneic heart transplant rejection in a human. *J Heart Lung Transplant*. 1992 Mar-Apr;11(2 Pt 1):393.

- 14) White SA, Nicholson ML. Xenotransplantation. Br J Surg. 1999 Dec;86(12):1499.
- 15) Cozzi E, White DJ. The generation of transgenic pigs as potential organ donors for humans. Nat Med. 1995 Sep;1(9):964.
- 16) Byrne G, McCurry K, Martin M, et al. Development and analysis of transgenic pigs expressing the human complement regulatory protein CD59 and DAF. Transplant Proc. 1996 Apr;28(2):759.
- 17) Savitz SI, Dinsmore J, Wu J, et al. Neurotransplantation of fetal porcine cells in patients with basal ganglia infarcts: a preliminary safety and feasibility study. Cerebrovasc Dis 2005; 20 (2): 101.
- 18) Schumacher JM, Elias SA, Palmer EP, et al. Transplantation of embryonic porcine mesencephalic tissue in patients with PD. Neurology 2000; 54 (5): 1042.
- 19) Fink JS, Schumacher JM, Elias SL, et al. Porcine xenografts in Parkinson's disease and Huntington's disease patients: preliminary results. Cell Transplant 2000; 9 (2): 273.
- 20) Deacon T, Schumacher J, Dinsmore J, et al. Histological evidence of fetal pig neural cell survival after transplantation into a patient with Parkinson's disease. Nat Med 1997; 3 (3): 350.
- 21) Aebischer P, Buchser E, Joseph JM et al. Transplantation in humans of encapsulated xenogeneic cells without immunosuppression. A preliminary report. Transplantation. 1994 Dec 15;58(11):1275.
- 22) Aebischer P, Schluep M, Déglon N, et al. Intrathecal delivery of CNTF using encapsulated genetically modified xenogeneic cells in amyotrophic lateral sclerosis patients. Nat Med. 1996 Jun;2(6):696.
- 23) Ricordi C, Tzakis AG, Rybka WB, et al. Xenotransplantation of hematopoietic cells resistant to HIV as a potential treatment for patients with AIDS. Transplant Proc. 1994 Jun;26(3):1302.
- 24) Groth CG, Korsgren O, Tibell A, et al. Transplantation of porcine fetal pancreas to diabetic patients. Lancet. 1994 Nov 19;344(8934):1402-4.

- 25) 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 (3): 419.
- 26) Wang W, Bin Y. Intra-hepatic artery transplantation of newborn porcine islets into 20 type 1 diabetic patients with steroids immunosuppression protocol. (Abstract OP-056).. 10th Congress of International Pancreas and Islet Transplantation Association Geneva 2005.
- 27) Zurn AD, Henry H, Schluep M, et al. Evaluation of an intrathecal immune response in amyotrophic lateral sclerosis patients implanted with encapsulated genetically engineered xenogeneic cells. *Cell Transplant* 2000; 9 (4): 471.
- 28) Sichinava RM, Rybakov SI, Komissarenko IV, et al. [Transplantation of organic culture of adrenal grand cortical substance in the treatment of post-adrenalectomy hypocorticism]. *Klin Khir* 1997 (11-12): 51.
- 29) Drozdovich II, Chaykovska LV. Influence of xenotransplantation of newborn pig testis organ culture on testis histophysiology in animals and men with radiation lesion of sexual system. *Ukrainian Journal of Medical Radioogy* 1997; 5 (1).
- 30) SgROI A, Serre-Beinier V, Morel P, et al. What clinical alternatives to whole liver transplantation? Current status of artificial devices and hepatocyte transplantation. *Transplantation* 2009; 87 (4): 457.
- 31) Patience C, Takeuchi Y, Weiss RA. Infection of human cells by an endogenous retrovirus of pigs. *Nat Med* 1997; 3 (3): 282.
- 32) Dinsmore JH, Manhart C, Raineri R, et al. No evidence for infection of human cells with porcine endogenous retrovirus (PERV) after exposure to porcine fetal neuronal cells. *Transplantation* 2000;70:1382.
- 33) 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.

- 34) Le Tissier P, Stoye JP, Takeuchi Y, et al. Two sets of human-tropic pig retrovirus. *Nature* 1997;389:681.
- 35) Patience C, Patton GS, Takeuchi Y, et al. No evidence of pig DNA or retroviral infection in patients with short-term extracorporeal connection to pig kidneys. *Lancet* 1998;352:699.
- 36) Patience C, Takeuchi Y, Weiss RA. Infection of human cells by an endogenous retrovirus of pigs. *Nat Med* 1997;3:282.
- 37) Switzer WM, Michler RE, Shanmugam V, et al. Lack of cross-species transmission of porcine endogenous retrovirus infection to nonhuman primate recipients of porcine cells, tissues, or organs. *Transplantation* 2001;71:959.
- 38) Fishman JA, Patience C. Xenotransplantation: infectious risk revisited. *Am J Transplant* 2004;4:1383.
- 39) Fiebig U, Stephan O, Kurth R, et al. Neutralizing antibodies against conserved domains of p15E of porcine endogenous retroviruses: basis for a vaccine for xenotransplantation? *Virology* 2003;307:406.
- 40) Oldmixon BA, Wood JC, Ericsson TA, et al. Porcine endogenous retrovirus transmission characteristics of an inbred herd of miniature swine. *J Virol* 2002;76:3045.
- 41) Scobie L, Taylor S, Wood JC, et al. Absence of replication-competent human-tropic porcine endogenous retroviruses in the germ line DNA of inbred miniature Swine. *J Virol* 2004;78:2502.
- 42) Dieckhoff B, Karlas A, Hofmann A, et al. Inhibition of porcine endogenous retroviruses (PERVs) in primary porcine cells by RNA interference using lentiviral vectors. *Arch Virol* 2007;152:629.
- 43) Dieckhoff B, Petersen B, Kues WA, et al. Knockdown of porcine endogenous retrovirus (PERV) expression by PERV-specific shRNA in transgenic pigs. *Xenotransplantation* 2008;15:36.

- 44) Miyagawa S, Nakatsu S, Nakagawa T, et al. Prevention of PERV infections in pig to human xenotransplantation by the RNA interference silences gene. *J Biochem* 2005;137:503.
- 45) Lai L, Kolber-Simonds D, Park KW, et al. Production of alpha-1,3-galactosyltransferase knockout pigs by nuclear transfer cloning. *Science* 2002;295:1089.
- 46) Chen G, Qian H, Starzl T, et al. Acute rejection is associated with antibodies to non-Gal antigens in baboons using Gal-knockout pig kidneys. *Nat Med* 2005;11:1295.
- 47) Kuwaki K, Tseng YL, Dor FJ, et al. Heart transplantation in baboons using alpha1,3-galactosyltransferase gene-knockout pigs as donors: initial experience. *Nat Med* 2005;11:29.
- 48) Yamada K, Yazawa K, Shimizu A, et al. Marked prolongation of porcine renal xenograft survival in baboons through the use of alpha1,3-galactosyltransferase gene-knockout donors and the cotransplantation of vascularized thymic tissue. *Nat Med* 2005;11:32.
- 49) Tai HC, Ezzelarab M, Hara H, et al. Progress in xenotransplantation following the introduction of gene-knockout technology. *Transpl Int* 2007;20:107.
- 50) 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 Mar;12(3):763.
- 51) Mohiuddin MM. Clinical xenotransplantation of organs: why aren't we there yet? *PLoS Med*. 2007 Mar 27;4(3):e75.
- 52) Cozzi E, Seveso M, Hutabba S, et al. An update on xenotransplantation. *Vet Res Commun* 2007;31 Suppl 1:15.
- 53) Sprangers B, Waer M, Billiau AD. Xenotransplantation: where are we in 2008? *Kidney Int*. 2008 Jul;74(1):14.

- 54) Cooper DK, Good AH, Koren E, et al. Identification of alpha-galactosyl and other carbohydrate epitopes that are bound by human anti-pig antibodies: relevance to discordant xenografting in man. *Transpl Immunol* 1993;1:198.
- 55) Galili U, Shohet SB, Kobrin E, et al. Man, apes, and Old World monkeys differ from other mammals in the expression of alpha-galactosyl epitopes on nucleated cells. *J Biol Chem* 1988;263:17755.
- 56) Good AH, Cooper DK, Malcolm AJ, et al. Identification of carbohydrate structures that bind human antiporcine antibodies: implications for discordant xenografting in humans. *Transplant Proc* 1992;24:559.
- 57) Le Bas-Bernardet S, Anegon I, Blancho G. Progress and prospects: genetic engineering in xenotransplantation. *Gene Ther* 2008;15:1247.
- 58) Yang YG, Sykes M. Xenotransplantation: current status and a perspective on the future. *Nat Rev Immunol* 2007;7:519.
- 59) Diamond LE, Quinn CM, Martin MJ, et al. A human CD46 transgenic pig model system for the study of discordant xenotransplantation. *Transplantation* 2001;71:132.
- 60) Schuurman HJ, Pino-Chavez G, Phillips MJ, et al. Incidence of hyperacute rejection in pig-to-primate transplantation using organs from hDAF-transgenic donors. *Transplantation* 2002;73:1146.
- 61) Soin B, Smith KG, Zaidi A, et al. Physiological aspects of pig-to-primate renal xenotransplantation. *Kidney Int.* 2001 Oct;60(4):1592.
- 62) Ekser B, Echeverri GJ, Hassett AC, et al. Hepatic function after genetically engineered pig liver transplantation in baboons. *Transplantation*. 2010 Sep 15;90(5):483.
- 63) Ekser B, Long C, Echeverri GJ, et al. Impact of thrombocytopenia on survival of baboons with genetically modified pig liver transplants: clinical relevance. *Am J Transplant.* 2010 Feb;10(2):273.
- 64) Ekser B, Cooper DK. Overcoming the barriers to xenotransplantation: prospects for the future. *Expert Rev Clin Immunol.* 2010 Mar;6(2):219.

- 65) Martínez-Alarcón L, Ríos A, Pons JA, et al. Attitudinal study of organ xenotransplantation in patients on the kidney and liver transplant waiting list in a country with a high rate of deceased donation. *Xenotransplantation*. 2011 May-Jun;18(3):168.
- 66) Martínez-Alarcón L, Ríos A, Ramis G, et al. Are veterinary students in favor of xenotransplantation? An opinion study in a Spanish university with a xenotransplantation program. *Transplant Proc*. 2010 Jul-Aug;42(6):2130.
- 67) Martínez-Alarcón L, Ríos A, Pons JA, et al. Attitudes toward islet cell and tissue xenotransplantation among kidney and liver patients on the transplant waiting list. *Transplant Proc*. 2010 Oct;42(8):3098.
- 68) Rubaltelli E, Burra P, Canova D, et al. People's attitude toward xenotransplantation: affective reactions and the influence of the evaluation context. *Xenotransplantation*. 2009 May-Jun;16(3):129.
- 69) Stadlbauer V, Stiegler P, Müller S, et al. Attitude toward xenotransplantation of patients prior and after human organ transplantation. *Clin Transplant*. 2011 May-Jun;25(3):495.
- 70) Cooke DT, Caffarelli AD, Robbins RC. The road to clinical xenotransplantation: a worthwhile journey. *Transplantation*. 2004 Oct 27;78(8):1108.
- 71) Sykes M, Sandrin M, Cozzi E, et al. World Health Organization resolution on xenotransplantation. *Xenotransplantation*. 2004 May;11(3):224.
- 72) Sykes M, Sandrin M, Cozzi E; Ethics Committee, International Xenotransplantation Association. International cooperation on xenotransplantation. *Nat Med*. 2004 Feb;10(2):119.
- 73) Sykes M, d'Apice A, Sandrin M; IXA Ethics Committee. Position paper of the Ethics Committee of the International Xenotransplantation Association. *Transplantation*. 2004 Oct 27;78(8):1101.

2^{ème} Partie:

International human xenotransplantation inventory:

Transplantation (Impact Factor: 4.00)

Running title: Inventory of human clinical xenotransplantation practices

Antonino Sgroi¹, Leo H. Bühler¹, Philippe Morel¹, Megan Sykes², Luc Noel³

1. Surgical Research Unit, Department of Surgery, Geneva University Hospital, Switzerland

2. Transplantation Biology Research Center, Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts, USA

3. World Health Organization, Geneva, Switzerland

Word count of text: 3'171

Word count of abstract: 218

Keywords:

Clinical application

Public Health

Regulation

Xenotransplantation

Zoonosis

Abbreviations:

World Health Organization = WHO

International Xenotransplantation Association = IXA

ABSTRACT

BACKGROUND: Xenotransplantation carries inherent risks of infectious disease transmission to the recipient and even to society at large, and should only be carried out with strict regulation and oversight. A collaboration between the International Xenotransplantation Association, the University Hospital Geneva and the World Health Organization has established an international inventory (www.humanxenotransplant.org) aiming to collect basic data on all types of currently ongoing or recently performed xenotransplantation procedures in humans.

METHODS: We collected information from publications in scientific journals, presentations at international congresses, the internet, and declarations of International Xenotransplantation Association members on xenotransplantation procedures in humans performed over the last 15 years.

RESULTS: We identified a total of 29 human applications of xenotransplantation, including seven that were currently ongoing. Procedures involved transplantation of xenogeneic cells, i.e. islets of Langerhans, kidney cells, chromaffin cells, embryonic stem cells, fetal and adult cells from various organs or extracorporeal perfusion using hepatocytes, liver, spleen or kidney. The treatments were performed in 12 different countries, nine of them having no national regulation on xenotransplantation.

CONCLUSION: Several clinical applications of cell xenotransplantation are ongoing around the world, often without any clear governmental regulation. This information should be used to inform national health authorities, health care staff and the public, with the objective of encouraging good practices, with internationally harmonized guidelines and regulation of xenotransplantation.

INTRODUCTION

Clinical organ transplantation is a life-saving procedure for patients with terminal organ failure and requires deceased or living donors. The increasing number of patients with various organ failures and the world shortage of donated human transplantable organs have created a gap between organ supply and demand. This imbalance has resulted in increasing waiting times and death of patients on waiting lists. Xenotransplantation carries the hope of alleviating the shortage of deceased human donated organs, eliminating the need for living organ donation and the associated commercialisation of transplantation and organ trafficking. Recent progress in the field of xenotransplantation has brought this method closer to clinical application and new clinical trials could potentially be initiated soon(1).

According to the definition of the World Health Organization (WHO), xenotransplantation is defined as the transplantation, implantation, or infusion into a human recipient of living cells, tissues or organs of animal origin and of human body fluids, cells, tissues or organs that have had *ex vivo* contact with these living xenogeneic materials (28.01.2009 <www.who.int/transplantation/xeno/en/>). The categories of xenotransplantation procedures include the following: i) Solid organ xenotransplantation; ii) cellular and tissue xenotransplantation; iii) extracorporeal perfusion, when human blood is circulated outside of the body through an animal organ, such as a liver or a kidney, or through a bioartificial organ produced by culturing animal cells on an artificial matrix; iv) cellular and tissue exposure to living animal-derived material, when human body fluids, cells, tissues or organs are removed from the body, come into contact with animal cells, tissues, or organs and are then placed back into a human. We did not include this last category of procedures in our inventory, as these can be frequent and not easily identified, e.g. human skin autografts cultivated temporarily with animal feeder cells to treat burn patients. Clinical use of non-viable animal materials such as pig heart valves and acellular pig skin are not considered to be xenotransplantation, as all live cells are removed or destroyed before implantation, leaving just a tissue framework.

Although xenotransplantation has the potential to solve the shortage of human organs, it also carries potential for transmission of infectious diseases, both

known and as yet unknown, from animals to humans. An advisory consultation gathering a panel of experts in the field of xenotransplantation was organized by WHO in April 2005. This panel recommended the formation of an inventory to collect information about human xenotransplantation practices around the world. To establish this inventory, the International Xenotransplantation Association (IXA) and Geneva University Hospital, through its Surgical Research Unit, collaborated with the WHO.

The aim of this inventory was to collect basic data on all types of human xenotransplantation practices performed over the last 15 years, i.e. between January 1994 and September 2009. The inventory would allow the identification of countries where such practices exist and provide information for international agencies, national health authorities, health-care workers and the public with the objective of encouraging good practices, international guidelines and regulations.

METHODS

In collaboration with the IXA, the University Hospital Geneva and the WHO, we created a website (www.humanxenotransplant.org) as a source of information on xenotransplantation procedures worldwide. An electronic questionnaire was created and placed on the website. The information was collected from various sources: i) it was collected actively by investigations on internet using pubmed and google; ii) it was collected passively by reports of members of the transplantation community, healthcare providers, research groups or any other public or private interested partners. The inventory and website were presented at two transplantation congresses (CTS-IPITA-IXA Joint Conference 2007 and American Transplant Congress 2008) and we also published a Letter to the Editor in the journal "Xenotransplantation" to recruit participation from the global transplant community (2).

Information on human xenotransplantation was collected from various sources, including scientific publications, presentations at international congresses, searches on the internet and reports by members of the

transplantation community on xenotransplantation procedures in humans performed between January 1994 and September 2009. Truthfulness of information sent to our office in Geneva through the questionnaire was verified by members of the committee that launched the inventory. All members are co-authors of the submitted manuscript. The information was verified by checking the sources of information, i.e. by contacting the persons who provided the information or by contacting the principal investigators of the reported studies.

RESULTS

The inventory was activated in October 2006 and data were collected over a 24-month period. 84,500 hits were recorded for this website with an average of 3,520 hits per month. We identified a total of 29 recent or current human applications of xenotransplantation, including 22 that had been performed in recent years, seven that were currently ongoing (TABLE 1). The source animal was: pig (n=22), sheep (n=2), calf (n=1), rabbit (n=5) and hamster (n=1). The majority of procedures involved transplantation of xenogeneic cells, i.e. islets of Langerhans (n=7), kidney cells (n=1), chromaffin cells (n=1), embryonic stem cells (n=4), fetal (n=4) and adult cells (n=5) from various organs. Extracorporeal perfusion was performed using hepatocytes (n=6), whole liver (n=3) and kidneys (n=1). Some xenotransplantation applications used several animal sources (TABLE 1). The treatments were performed in 12 different countries: 10 in Europe, two in Russia, three in Asia, three in Mexico, five in the USA and one in Africa. Nine of 12 countries had no national regulation on xenotransplantation.

All clinical applications of xenotransplantation discussed in the text below are included in Table 1 where they are directly compared with each other on important parameters.

Table 1:

	Type of cells/tissues/organs	Animal source	Primary author	Country and time of report	Source of information	Therapeutic purpose	Clinical trial	N. of patients	Exposure to xenogeneic cells	National regulation
1	Islets of Langerhans, Sertoli cells	Pig	R.A. Valdés	Mexico, 2001	Publication (2)	Diabetes	yes	12	Bioartificial isolation device	no
2	Islets of Langerhans	Rabbit	I.E. Volkov	Russia, not available	Internet : http://nikrrom.chat.ru/list1_en.htm	Diabetes	yes	26	Cell transplantation	no
3	Islets of Langerhans	Pig	R.B. Elliott	New Zealand, 2000, in progress	Publication (9) Personal communication (R.B. Elliott)	Diabetes	yes	2	Cell transplantation, encapsulation	yes
4	Islets of Langerhans	Pig	R. B. Elliott	Russia, in progress	Internet :1) http://www.diabeteshealth.com/read/2007/07/12/5309.html 2) www.lctglobal.com ; 3) http://news.bbc.co.uk/2/hi/health/6353811.stm 4) http://www.newscientist.com/article/mg19826515.400-pig-cell-transplants-help-people-with-diabetes.html	Diabetes	yes	6	Cell transplantation, encapsulation	no
5	Islets of Langerhans	Pig	W. Wang	China, 2005	Congress (3)	Diabetes	yes	20	Cell transplantation	no
6	Islets of Langerhans	Pig	I.S. Turchin	Ukraine, in progress	Congress (7) and Publication (4-6)	Diabetes	yes	unknown	Cell transplantation	no
7	Islets of Langerhans	Pig	P.M. Karabun	Ukraine, 1994	Publication (8)	Diabetes	yes	35	Cell transplantation	no
8	Hepatocytes	Pig	D. Samuel	France, 2002	Publication (11)	Acute liver failure	yes	13	Extracorporeal perfusion	yes
9	Hepatocytes	Pig	I.M. Sauer	Germany, 2003	Publication (13)	Acute liver failure	yes	8	Extracorporeal perfusion	no
10	Hepatocytes	Pig	A.A. Demetriou	USA, 2004	Publication (10)	Acute liver failure	yes	85	Extracorporeal perfusion	yes
11	Hepatocytes	Pig	M.P. V. der Kerkhove	Italy, 2002	Publication (12)	Acute liver failure	yes	8	Extracorporeal perfusion	no
12	Hepatocytes	Pig	G.V. Mazariegos	USA, 2001	Publication (14)	Acute liver failure	yes	4	Extracorporeal perfusion	yes
13	Hepatocytes	Pig	E. Morsiani	Italy, 2002	Publication (15)	Acute liver failure	yes	7	Extracorporeal perfusion	no
14	Embryonic stem cells	Rabbit	P. Iloegbunam	Nigeria, in progress	Internet : http://fdanews.com/newsletter/article?issued=10799&articleid=99193 2) http://stem-cell-transplantation.com	Diabetes and Down syndrome	no	unknown	Cell transplantation	no
15	Embryonic stem cells Fetal cells Adult cells	Rabbit	Dr. Vargas	Mexico, in progress	Internet : http://stem-cell-transplantation.com/clinics.html	Diabetes Impotence chronic cardiac and Parkinson disease	no	unknown	Cell transplantation	no
16	Fetal cells Embryonic cells	Rabbit Sheep	G. Von Falkenhayn	Germany, in progress	Internet : www.von-falkenhayn.com	Unknown	no	unknown	Cell transplantation	no

	Adult cells	Pig								
17	Embryonic ventral mesencephalic cells	Pig	J.M. Schumacher	USA, 1999	Publication (17)	Parkinson disease	yes	12	Cell transplantation	yes
18	Fetal neural cells	Pig	I Savitz	USA, 2005	Publication (16)	Parkinson disease	yes	5	Cell transplantation	yes
19	Fetal ventral mesencephalic cells	Pig	S. Fink	USA, 2000	Publication (18)	Parkinson and Huntington disease	yes	22	Cell transplantation	no
20	Fetal stem cells	Rabbit	BCRO company	Malaysia, in progress	Internet : http://www.bcro-stemcells.com/	Various diseases	no	unknown	Cell transplantation	no
21	Adult and fetal cells from different organs	Sheep	Unknown	Germany, in progress	Internet : www.frischzellen-kur.de	Various diseases	no	unknown	Cell transplantation	no
22	Genetically engineered kidney cells	Hamster	P. Aebischer	Switzerland, 2000	Publication (22)	Amyotrophic lateral sclerosis	yes	12	Cell transplantation, encapsulation	not in 2000
23	Chromaffin cells	Calf	P. Aebischer	Switzerland, 1996	Publication (21)	Chronic pain	yes	7	Cell transplantation, encapsulation	not in 1996
24	Adrenal cortical substances	Pig	I.S. Turchin	Ukraine, 1997	Publication (23)	hypocorticism	yes	94	Tissue transplantation	no
25	Testis organ	Pig	I.S. Turchin	Ukraine, 1997	Publication (24)	Impotence	yes	12	Tissue transplantation	no
26	Liver	Pig	R.S Chari	USA, 1994	Publication (25)	Acute liver failure	yes	4	Extracorporeal perfusion	yes
27	Liver	Pig	S.P Horslen	USA, 2000	Publication (26)	Acute liver failure	yes	9	Extracorporeal perfusion	yes
28	Liver	Pig	M.F Levy	USA, 2000	Publication (27)	Acute liver failure	yes	2	Extracorporeal perfusion	yes
29	Kidney	Pig	A. Bengtsson	Sweden, 1998	Publication (28)	Healthy volunteers	no	2	Extracorporeal perfusion	no

Islets of Langerhans

R.A Valdes-Gonzales and colleagues recently reported on the transplantation of porcine neonatal islets of Langerhans together with porcine Sertoli cells into 12 children with insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM) without immunosuppression(3). Pig cells were placed in a Teflon device and grafted into subcutaneous tissue. The authors reported a significant reduction in exogenous insulin requirements over four years of follow-up among six patients, two of whom became temporarily insulin-independent

At the International Pancreas and Islet Transplantation Association Congress in 2005, W. Wang et al. presented the transplantation of newborn porcine islets into 20 type 1 diabetic patients with a steroid-based immunosuppression

protocol(4). The authors reported a 30-60% reduction in exogenous insulin requirements with the detection of porcine C-peptide in peripheral blood without any change in human C-peptide and no evidence of porcine endogenous retroviruses (PERV) infection within two years of transplantation.

I.E. Volkov and his colleagues, from the Children's Clinical Hospital in Moscow, reported on the internet the preliminary results of the transplantation of pancreatic islet cell cultures obtained from newborn rabbits into 26 children with IDDM (12.12.2008 <http://nikrrom.chat.ru/list1_en.htm>). The recipients were 2-16 years-old with IDDM duration of six months-12 years. Indications for the transplantation were as follows: labile course of diabetes or secondary diabetic complications. After transplantation, stabilization of IDDM, decrease in the content of glycosylated hemoglobin, reduction in exogenous insulin dose, and a slight increase in serum C-peptide content were observed. A decrease in albuminuria from approximately 220 to 60 mg/day was reported in children with diabetic nephropathy.

P.M. Karabun and I.S. Turchin performed xenotransplantation of porcine pancreatic islets in an unknown number of patients with IDDM, possibly several hundred. The authors described an improvement in complications of diabetes such as diabetic retinopathy, lower limb blood flow impairment and renal dysfunction. They also reported a reduction in exogenous insulin requirements. These islet xenotransplantation procedures are ongoing (5-9).

In 2000, R. Elliott directed a trial of fetal pig islet cells as treatment for type I diabetes in two patients in New Zealand. A follow-up study was denied permission to proceed due to concerns regarding PERV infection until recently (10). The trial has resumed and is ongoing (18.11.2009 <<http://islet.org/forum/messages/53073.htm>>). Living Cell Technologies (LCT), a New Zealand company led by R. Elliott, has begun a program of transplantation of pig islets into humans in Moscow, Russian Federation. On

June 2007 the first group of six patients was transplanted with the first of two doses of pig islets (10.01.2009 <www.lctglobal.com>). The study is ongoing (10.01.2009 <<http://www.newscientist.com/article/mg19826515.400-pig-cell-transplants-help-people-with-diabetes.html>>).

Hepatocytes

Six clinical applications using extracorporeal liver perfusion devices containing primary porcine hepatocytes were reported.

A.A Demetriou and colleagues developed a device combining a perfusion circuit containing cellulose-coated activated charcoal columns and hollow-fiber modules with porcine hepatocytes on microcarriers in the extracapillary space. The system was evaluated in a randomized trial including 86 patients with acute liver failure or primary non-function of liver transplants (11). Thirty-day survival (primary end point) in the FHF/SHF group was higher in BAL-treated patients. However, the difference in survival was not statistically significant. The mean total serum bilirubin levels in BAL patients were significantly lower than those of control patients. However, no statistically significant differences were noted in other laboratory values (hematological, metabolic), neurologic assessment, or hemodynamic parameters. Samuel et al also used this system as a bridge to transplantation in 13 patients with acute liver failure (12).

The Amsterdam Medical Centre bioartificial liver developed by R.A. Chalmers and his colleagues consists of a hollow fiber bioreactor and a plasmapheresis system using porcine hepatocytes attached in a three-dimensional configuration. This device was used in a pilot study of 12 patients performed in Italy(13). Using the Amsterdam Medical Centre bioartificial liver, M.P Van de Kerkhove et al. successfully bridged eleven patients to liver transplantation and one patient survived without a transplant after two treatments.

I.M. Sauer et al. recently reported a phase I clinical trial including eight patients with acute liver failure(14). Patients tolerated the procedures well, thrombocytopenia being the only adverse event encountered. All patients were successfully bridged to transplantation.

In a report of a phase I clinical trial including four patients with acute liver failure or acute-on-chronic liver failure, G.V. Mazariegos et al. showed that his bioartificial liver support system was well-tolerated (15).

In another phase I clinical trial, E. Morsiani et al. treated seven patients (four with acute liver failure and three with primary non-function of liver transplant) with the Radial Flow Bioreactor system using a polyester screen containing freshly isolated primary porcine hepatocytes for 24h (16).

In conclusion, a total of 125 patients with acute liver failure treated by bioartificial liver supports containing porcine hepatocytes have been reported. While clinical trials, including one randomized controlled trial (11), have shown an improvement in neurological status and biochemical parameters, plasma ammonia and bilirubin levels in patients with end-stage liver diseases, they failed to demonstrate a significant survival benefit. In some studies, the analysis of certain subgroups of patients showed a survival benefit, e.g. the patients who received an allogeneic liver transplant and had been treated with bioartificial liver support showed an improvement in survival compared to those who were transplanted without such support (17).

Neural cell

Three clinical trials have used porcine cells to treat neurological diseases. I. Savitz et al reported the transplantation of porcine neuronal fetal cells to treat five patients with infarctions of basal ganglia(18). The authors reported that two patients demonstrated improvement of language and mobility persisting for four years. One patient developed epilepsy. J.M. Schumacher et al have transplanted embryonic porcine ventral mesencephalic cells to treat patients with advanced Parkinson's disease (12 patients) (19). S. Fink and colleagues reported on transplantation of fetal porcine ventral mesencephalic cells to treat patients with Parkinson's disease (10 patients) and patients with Huntington's disease (12 patients) (20). The authors reported that transplantation of porcine mesencephalic cells into patients was well tolerated and improved standardized clinical Parkinson's disease rating (20% to 30%). T. Deacon et al reported survival of pig neural cells over seven months after implantation in a patient suffering Parkinson's disease who died of pulmonary embolism(21). The authors documented porcine dopaminergic neurons in proximity to the grafts. However, no change in functional capacity score for patients with Huntington's disease was observed. Finally, there was no evidence of PERV transmission.

Embryonic stem cells, fetal cells and adult cells

On the internet, we found that a centre at Lenggries in Germany offers to treat various health problems such as cardiac or aging problems using injection of live sheep cells. The use of specific cell types is determined by the disorder being treated, e.g. the centre proposes to inject live cell suspensions prepared from cerebral cortex to treat sleep disorders or from reproductive glands to treat aging problems (08.01.2009 <www.frischzellen-kur.de>).

Three institutions are performing or ready to start transplantation with embryonic stem cells isolated from rabbits to treat various illnesses. The first one, directed by G. Von Falkenhayn (20.01.2009 <www.von-falkenhayn.com>), is located in Germany. The second one is directed by

Vargas (18.01.2009 <<http://stem-cell-transplantation.com/clinics.html>>) in Mexico, and the third one, located in Nigeria, is directed by P. Iloegbunam (12.01.2009

<<http://fdanews.com/newsletter/article?issueld=10799&articleId=99193>>).

These institutions are associated with the company Bio-cellular Research Organization LLC, located in Malaysia (3.01.2009 <<http://www.bcro-stemcells.com>>). This company manufactures rabbit fetal or embryonic stem cell transplants.

P. Aebischer et al. developed transplantation of encapsulated bovine chromaffin cells in the subarachnoid space of seven patients with severe chronic pain not satisfactorily managed by conventional therapies(22). The authors reported reductions in morphine intake and improvement in pain. P. Aebischer's group also implanted intrathecally encapsulated genetically engineered hamster kidney cells releasing human ciliary neurotrophic factor to treat 12 amyotrophic lateral sclerosis patients without clinical benefit(23).

I.S. Turchin and colleagues transplanted adrenal cortical glands of newborn pigs into 94 patients to treat Cushing disease(24). The authors reported a reduction in hormone substitution therapy and an improvement of hypocorticism. The clinical effect lasted between six and nine months. I.S. Turchin's group also transplanted pig testis tissue into 12 men with sexual dysfunction. The authors reported a significant elevation of plasma testosterone levels(25).

Extracorporeal liver perfusion

R.S. Chari et al. treated four patients presenting fulminant liver failure with whole organ extracorporeal pig liver perfusion (26). Authors reported an improvement of liver function and hepatic encephalopathy. However, three patients died and only one survived.

S.P. Horslen et al. treated nine patients with fulminant liver failure using extracorporeal pig liver perfusion (27). Patients underwent continuous perfusion until liver transplantation or withdrawal of support. Authors reported

a decrease of ammonia levels (from a median of 146 to 83 $\mu\text{mol/l}$) and serum bilirubin (from a median of 385 to 198 $\mu\text{mol/l}$). Out of nine patients, 5 underwent liver transplantation, among these 4 survived. In four patients it was decided that transplantation was contraindicated and extracorporeal perfusion was stopped (after 7 to 70 hours) and they died from fulminant liver failure.

M.F. Levy et al proposed whole organ extracorporeal pig liver perfusion for 2 patients with fulminant liver failure while awaiting human liver transplantation(28). The pigs used as donors were transgenic for human CD55 (decay-accelerating factor) and human CD59. Extracorporeal perfusion was performed for 6.5 and 10 hours, respectively, followed by the successful transplantation of a human liver. Authors reported an improvement of metabolic parameters during perfusion (prothrombin time, bilirubin and bile production) and no PERV infection was detected by polymerase chain reaction analysis of peripheral blood mononuclear cells of these two patients in the follow-up.

Extracorporeal kidney perfusion

Bengtsson et al. performed whole organ extracorporeal pig kidney perfusion in two healthy volunteers(29). A pre-treatment of three consecutive daily plasmapheresis was performed to reduce anti-pig xenoantibodies. For the first case, the perfusion of the pig kidney was terminated after 65 minutes due to graft rejection and without causing any hemodynamic modification in the patient. For the second case, the experiment was terminated after 15 minutes due to an anaphylactic-like reaction of the patient. Authors reported no evidence of porcine retroviral infection long-term in these two patients(30).

DISCUSSION

Xenotransplantation is subject to multiple limitations, including vigorous immunological rejection and potential incompatibility between animal and human physiologies and potential transmission of infectious agents, either known or unknown, from animals to humans. Potential public health risks posed by the use of xenotransplantation products include: i) transmission of organisms that are pathogenic for humans but may not be pathogenic or even detectable in the source animal host; ii) transmission of organisms that may not normally be pathogenic in humans but can become pathogenic in immunocompromised recipients; iii) recombination or reassortment of infectious agents to form new pathogenic entities.

Porcine endogenous retroviruses (PERVs) have been of special concern because of their ability to infect human cells in vitro and, to date, because they have not been removed from the source animal's genome(31). To date, retrospective studies of humans exposed to live porcine cells/tissues have not provided evidence of infection with PERV, but long-term survival of these animal tissues did not occur(10, 28, 30, 32-34). Because of these concerns, particularly those involving a novel pathogen that could pose risks not only to the patient, but also to the medical team involved, close contacts and the wider community, xenotransplantation should be well regulated by national public health authorities.

In several countries, clinics offer xenotransplantation practices to “treat” a wide range of problems including aging, impotence, Down's syndrome and AIDS (TABLE 1). These clinics propose to transplant various cell types (e.g. embryonic stem cells, fetal stem cells, adult cell) from various animal sources (e.g. shark, rabbit, sheep). These practices are not based on scientific evidence and in most countries are not regulated.

A further risk of xenotransplantation is xenotourism, defined as citizens of one state travelling to another country for a xenotransplantation procedure. These patients may return incubating a serious infectious disease, posing a risk to the community. The cause of the illness, i.e. the xenotransplant, may not be recognized, thereby delaying diagnosis and making identification and control more difficult.

Xenotransplantation is a complex science involving a series of interdependent processes and not all risks can be fully assessed. According to the IXA Ethics Committee, the risk of zoonoses can be minimized with strict regulation ensuring appropriate animal husbandry practices, the use of barrier-contained breeding facilities, appropriate controls for surgical procedures to harvest organs and screening of source animals for known infections. Close monitoring of recipients and archiving of specimens are important measures for minimization of infectious risk. National health authorities should oversee these practices in order to be effective for minimizing risks.

In May 2004, the World Health Organization (WHO) adopted Resolution WHA57.18, which suggests that WHO Member States should not authorize xenotransplantation unless there is an effective system of control by national health authorities. WHO also encourages Member States to establish standards of regulation and oversight of xenotransplantation(35). Moreover, WHO asks Member States to draw up an inventory of clinical trials of xenotransplantation taking place in their territory.

The data collection procedure for the inventory presented here was designed to be non-judgemental in an effort to obtain as much information as possible on human xenotransplantation practices worldwide. The results indicate that several clinical applications of cell xenotransplantation are ongoing without clear governmental regulation. The studies reported here reinforce the need for the development of international and national guidelines and harmonized regulation of xenotransplantation.

The website “www.humanxenotransplant.org” is currently live and is continually updated by the office located in Geneva. We invite scientists, health authorities, health care staff and the public to visit the website, to fill out the questionnaire and to send us any relevant information on human xenotransplantation practices.

In conclusion, due to the risks to not only the recipient himself but also the wider community, all types of clinical xenotransplantation applications must be strictly regulated by health authorities. This inventory should help international or national health agencies to identify countries where human xenotransplantation practices are taking place.

Acknowledgments

This study was supported by a special fund of the World Health Organization and by a research Grant No. 3200B0-103935 of the Swiss National Science Foundation to L.B. We gratefully acknowledge Wadi Lotfi for his technical support to establish the website. M.S. was supported by grants from the National Institutes of Health, USA, including the National Institute of Immunology, Allergy and Infectious Disease and the National Heart, Lung and Blood Institute. We thank Drs Anthony D'Apice and Anthony Dorling for critical reading of the manuscript.

REFERENCES

1. Mohiuddin MM. Clinical xenotransplantation of organs: why aren't we there yet? PLoS Med 2007; 4 (3): e75.
2. Buhler L, Sgroi A, Sykes M, Noel L. International inventory of xenotransplantation practices in humans. Xenotransplantation 2006; 13 (6): 482.
3. 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 (3): 419.
4. Wang W, Bin Y. Intra-hepatic artery transplantation of newborn porcine islets into 20 type 1 diabetic patients with steroids immunosuppression protocol. (Abstract OP-056).. 10th Congress of International Pancreas and Islet Transplantation Association Geneva 2005.

5. Shalimov AA, Turchin IS, Lifshits Iu Z, Tishchenko AV, Kozhara SP, Usenko A. [Experience in xenografts of pancreatic islet cell cultures after surgical treatment of chronic pancreatitis]. *Klin Khir* 1990 (11): 1.
6. Benikova EA, Turchin IS, Beliakova LS, Bol'shova EV, Lysenko AG. [Experience with the treatment of children with diabetes mellitus using allo- and xenografts of cultures of pancreatic islet cells]. *Probl Endokrinol (Mosk)* 1987; 33 (2): 19.
7. Danilova AI, Zubkova ST, Efimov AS, Komissarenko IV, Turchin IS. [Effect of the transplantation of cultured pancreatic islet cell on the status of diabetic microangiopathy]. *Probl Endokrinol (Mosk)* 1989; 35 (2): 9.
8. Turchin IS, Komissarenko VP. Experience of 1.5 thousand transplantations of β -cell cultures to patients with diabetes mellitus. 5th Congress of International Pancreas and Islet Transplantation Association Miami 1995.
9. Karabun PM, Malik A, Skrobons'ka NA, Stepura NM. [The immunological indices of diabetic patients following the transplantation of a pancreatic islet cell culture]. *Lik Sprava* 1994 (1): 77.
10. 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 (6): 895.
11. Demetriou AA, Brown RS, Jr., Busuttil RW, et al. Prospective, randomized, multicenter, controlled trial of a bioartificial liver in treating acute liver failure. *Ann Surg* 2004; 239 (5): 660.
12. Samuel D, Ichai P, Feray C, et al. Neurological improvement during bioartificial liver sessions in patients with acute liver failure awaiting transplantation. *Transplantation* 2002; 73 (2): 257.
13. van de Kerkhove MP, Di Florio E, Scuderi V, et al. Phase I clinical trial with the AMC-bioartificial liver. *Int J Artif Organs* 2002; 25 (10): 950.

14. Sauer IM, Kardassis D, Zeillinger K, et al. Clinical extracorporeal hybrid liver support--phase I study with primary porcine liver cells. *Xenotransplantation* 2003; 10 (5): 460.
15. Mazariegos GV, Kramer DJ, Lopez RC, et al. Safety observations in phase I clinical evaluation of the Excorp Medical Bioartificial Liver Support System after the first four patients. *Asaio J* 2001; 47 (5): 471.
16. Morsiani E, Pazzi P, Puviani AC, et al. Early experiences with a porcine hepatocyte-based bioartificial liver in acute hepatic failure patients. *Int J Artif Organs* 2002; 25 (3): 192.
17. Sgroi A, Serre-Beinier V, Morel P, Buhler L. What clinical alternatives to whole liver transplantation? Current status of artificial devices and hepatocyte transplantation. *Transplantation* 2009; 87 (4): 457.
18. Savitz SI, Dinsmore J, Wu J, Henderson GV, Stieg P, Caplan LR. Neurotransplantation of fetal porcine cells in patients with basal ganglia infarcts: a preliminary safety and feasibility study. *Cerebrovasc Dis* 2005; 20 (2): 101.
19. Schumacher JM, Elias SA, Palmer EP, et al. Transplantation of embryonic porcine mesencephalic tissue in patients with PD. *Neurology* 2000; 54 (5): 1042.
20. Fink JS, Schumacher JM, Elias SL, et al. Porcine xenografts in Parkinson's disease and Huntington's disease patients: preliminary results. *Cell Transplant* 2000; 9 (2): 273.
21. Deacon T, Schumacher J, Dinsmore J, et al. Histological evidence of fetal pig neural cell survival after transplantation into a patient with Parkinson's disease. *Nat Med* 1997; 3 (3): 350.
22. Buchser E, Goddard M, Heyd B, et al. Immunoisolated xenogenic chromaffin cell therapy for chronic pain. Initial clinical experience. *Anesthesiology* 1996; 85 (5): 1005.

23. Zurn AD, Henry H, Schlupe M, et al. Evaluation of an intrathecal immune response in amyotrophic lateral sclerosis patients implanted with encapsulated genetically engineered xenogeneic cells. *Cell Transplant* 2000; 9 (4): 471.
24. Sichinava RM, Rybakov SI, Komissarenko IV, Turchin IS. [Transplantation of organic culture of adrenal gland cortical substance in the treatment of post-adrenalectomy hypocorticism]. *Klin Khir* 1997 (11-12): 51.
25. Drozdovich II, Chaykovska LV. Influence of xenotransplantation of newborn pig testis organ culture on testis histophysiology in animals and men with radiation lesion of sexual system. *Ukrainian Journal of Medical Radiology* 1997; 5 (1).
26. Chari RS, Collins BH, Magee JC, et al. Brief report: treatment of hepatic failure with ex vivo pig-liver perfusion followed by liver transplantation. *N Engl J Med* 1994; 331 (4): 234.
27. Horslen SP, Hammel JM, Fristoe LW, et al. Extracorporeal liver perfusion using human and pig livers for acute liver failure. *Transplantation* 2000; 70 (10): 1472.
28. Levy MF, Crippin J, Sutton S, et al. Liver allotransplantation after extracorporeal hepatic support with transgenic (hCD55/hCD59) porcine livers: clinical results and lack of pig-to-human transmission of the porcine endogenous retrovirus. *Transplantation* 2000; 69 (2): 272.
29. Bengtsson A, Svalander CT, Molne J, Rydberg L, Breimer ME. Extracorporeal ("ex vivo") connection of pig kidneys to humans. III. Studies of plasma complement activation and complement deposition in the kidney tissue. *Xenotransplantation* 1998; 5 (3): 176.
30. Patience C, Patton GS, Takeuchi Y, et al. No evidence of pig DNA or retroviral infection in patients with short-term extracorporeal connection to pig kidneys. *Lancet* 1998; 352 (9129): 699.

31. Patience C, Takeuchi Y, Weiss RA. Infection of human cells by an endogenous retrovirus of pigs. *Nat Med* 1997; 3 (3): 282.
32. Dinsmore JH, Manhart C, Raineri R, Jacoby DB, Moore A. No evidence for infection of human cells with porcine endogenous retrovirus (PERV) after exposure to porcine fetal neuronal cells. *Transplantation* 2000; 70 (9): 1382.
33. 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 (9129): 695.
34. Switzer WM, Michler RE, Shanmugam V, et al. Lack of cross-species transmission of porcine endogenous retrovirus infection to nonhuman primate recipients of porcine cells, tissues, or organs. *Transplantation* 2001; 71 (7): 959.
35. Sykes M, Sandrin M, Cozzi E, Rees MA. World Health Organization resolution on xenotransplantation. *Xenotransplantation* 2004; 11 (3): 224.

3ème partie: Discussion et conclusion

Depuis la publication de cet article dans “Transplantation”, nous avons ajouté 3 essais cliniques qui se sont déroulés en Inde, en Russie et en Ukraine portant le nombre de xénotransplantation répertorié dans l’inventaire de 29 à 32. Certains de ces essais sont conclus ou encore en cours. L’animal donneur est en majorité le porc, mais nous retrouvons également le mouton, le veau, le lapin, l’hamster et le requin. Les types cellulaires impliqués dans ces procédures sont : les îlots de Langerhans, les cellules rénales, les cellules chromaffines, les cellules embryonnaires, les cellules fœtales et des cellules adultes de divers organes. Des applications par des perfusions avec des dispositifs extracorporels pour traiter des insuffisances hépatiques ou rénales ont été effectuées utilisant des hépatocytes, un foie entier et des reins. Quelques applications répertoriées ont employé plusieurs sources animales. Les traitements ont été exécutés dans 20 pays différents: sept en Europe, trois en Russie, trois en Asie, trois au Mexique, cinq aux Etats-Unis, un en Afrique, un en Nouvelle-Zélande. Dix de ces 20 pays n'ont aucun règlement national concernant le xénotransplantation.

Cette base de données a été conçue non pas pour porter un jugement sur les scientifiques impliqués dans ces xénotransplantations chez l’homme mais pour obtenir autant d’informations que possible sur ces pratiques à travers le monde. Les résultats indiquent que certaines applications cliniques de xénotransplantation chez l’homme sont en cours, sans réglementation gouvernementale et sans base scientifique claire. En effet, des cliniques privées proposent de pratiquer des xénotransplantation afin « de traiter » un éventail de maladies comprenant le vieillissement, l’impuissance, le syndrome de Down et même le SIDA. Ces cliniques proposent de transplanter divers types cellulaire (par exemple des cellules embryonnaires, des cellules fœtales et des cellules adultes) de diverses sources animales. Depuis sa création en 2009, nous avons repertorié plus de 800 à 1500 visites par mois de ce site.

Pour que les risques potentiels associés à la xénotransplantation non réglementée et que le xenotourisme soient réduits au minimum, une réglementation des applications cliniques de xénotransplantation devrait être identique dans tous les États. Jusqu’à présent les essais de xénotransplantation chez l’homme sont variés et certaines procédures sans

bases scientifiques ne sont pas reconnues de manière officielle par les autorités de santé nationales.

Si, comme le suggère la recherche actuelle, de nouveaux essais cliniques de xénotransplantation vont bientôt avoir lieu, il y aura un regain d'intérêt pour la xénotransplantation. Un tel regain d'intérêt conduira non seulement à des propositions d'essais cliniques chez l'homme avec des bases scientifiques solides, mais également à des essais «non prouvés scientifiquement» vendus à des patients désespérés par des cliniques privées comme décrit dans l'inventaire. Les risques d'une telle évolution au niveau mondial exigent une harmonisation internationale de la réglementation pour réduire ces risques au minimum. Cette réglementation permettrait un contrôle efficace pour alerter rapidement de tout foyer d'infection associée à une xénotransplantation (1-3).

Pour qu'une réglementation soit efficace, elle devrait reposer sur des bases légales. La Suisse a été un des premiers pays à avoir adopté une Loi fédérale sur la transplantation d'organes, de tissus et de cellules. Cette Loi a été adoptée en 2001 puis modifiée en 2004, 2007 et 2011. Elle contient sept articles de loi concernant la xénotransplantation (4). De ces articles de loi, une ordonnance sur la xénotransplantation contenant 34 articles a été créée. L'ordonnance sur la xénotransplantation décrit de façon très stricte les directives de la conduite à tenir pour une bonne pratique et les directives de sécurité très strictes comme consulter des conseils avisés d'experts de plusieurs disciplines tels que la médecine vétérinaire, la microbiologie et l'épidémiologie ; l'élevage; la microbiologie et la virologie animale; la manipulation génétique; la biosécurité ; la production stérile, l'emballage et le transport des xénogreffes; la qualité et la fiabilité des données précliniques; l'éthique; les procédures à risque d'infection potentiel; les thérapies disponibles pour traiter toutes maladies ou infections apparaissant lors de xénotransplantation; la sélection des patients; l'information aux patients; le consentement; le suivi et la surveillance des patients et l'identification et la lutte contre les infections émergentes (5, 6).

Conclusions

En raison des risques de la xénotransplantation, notamment l'émergence de pathogènes connus ou inconnus qui pourraient être dangereux non seulement pour le patient, mais aussi pour l'ensemble de la communauté, la xénotransplantation devrait être réglementée comme les médicaments et les dispositifs médicaux par les autorités sanitaires nationales.

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. Ces pratiques devraient être surveillées par des autorités nationales et internationales de santé (1).

Les informations des essais cliniques répertoriés dans cet inventaire sont uniquement descriptives, elles ne sont en aucun cas un jugement des différents groupes ayant conçu ou participé à ces applications cliniques. Ces informations permettent 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 ont pour but d'encourager la mise en place de directives internationales et de règlements stricts pour minimiser les risques de zoonose.

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

REFERENCES

- 1) Sykes M, Sandrin M, Cozzi E, et al. World Health Organization resolution on xenotransplantation. *Xenotransplantation*. 2004 May;11(3):224.
 - 2) Sykes M, Sandrin M, Cozzi E; Ethics Committee, International Xenotransplantation Association. International cooperation on xenotransplantation. *Nat Med*. 2004 Feb;10(2):119.
 - 3) Sykes M, d'Apice A, Sandrin M; IXA Ethics Committee. Position paper of the Ethics Committee of the International Xenotransplantation Association. *Transplantation*. 2004 Oct 27;78(8):1101.
 - 4) <http://www.admin.ch/opc/fr/classified-compilation/20010918/index.html>
 - 5) <http://www.admin.ch/opc/fr/classified-compilation/20051808/index.html>.
 - 6) <http://www.fda.gov/cber/xap/xap.htm>
- Informed consent clinical research involving xenotransplantation, US department of health and human services secretary's advisory committee on xenotransplantation, june 2004
- Guidance for industry: regulation of genetically engineered animals containing heritable rDNA construct, US department of health and human services, Food and Drugs Administration, Septembre 2008. Xenotransplantation Action Plan.