

Chirurgie

Thérapies cellulaires: l'avenir de la transplantation d'organes?

Raphael P. H. Meier, Elisa Montanari, Philippe Morel, Leo H. Bühler

Service de Chirurgie Viscérale, département de Chirurgie, Hôpitaux Universitaires de Genève

Introduction

Au cours des 40 dernières années, la transplantation a révolutionné la prise en charge des patients atteints d'insuffisance d'organe au stade terminal. Malheureusement, la Suisse au même titre que d'autres pays occidentaux fait face à un manque de donneurs. Alors que le nombre de receveurs potentiels augmente chaque année (683 en 2005 contre 1370 en Suisse en 2014), le nombre de transplantations reste quant à lui presque stable (423 en 2005 contre 524 en 2014) [1]. On compte presque 3 fois plus de receveurs potentiels que de transplantations effectuées. De plus, la Suisse est mal lotie avec 14,4 donneurs par million d'habitants, soit presque deux et demi fois moins que l'Espagne qui en compte plus de 35 [1]. A cette situation s'ajoutent d'autres chiffres qui vont au-delà de ces listes d'attentes: 15 000 patients souffrent d'un diabète de type 1 en Suisse mais seuls 24 ont pu bénéficier d'une greffe de pancréas ou d'îlots de Langerhans en 2014. Autre exemple, en 2013, plus de 400 patients sont décédés des suites d'une atteinte hépatique car ils n'ont pas eu accès à la greffe. La transplantation cellulaire se présente comme une solution qui pourrait à long terme remplacer les greffes d'organes, car les perspectives de développement sont plus importantes. En effet, les sources tissulaires pour la thérapie cellulaire sont potentiellement illimitées, car les cellules peuvent être «cultivées» *in vitro* et pourraient avoir comme origine des cellules souches ou des cellules animales. De plus, les cellules sont capables de tolérer des modifications avant l'implantation améliorant leurs futures compatibilités et fonctionnalités. La transplantation cellulaire connaît déjà des applications utilisées en pratique clinique: notamment, la greffe de cellules souches hématopoïétiques allogéniques, utilisée depuis les années 60 dans le traitement des leucémies, des myélomes, ou lymphomes. Depuis le début des années 90 en Suisse, la transplantation d'îlots de Langerhans donne une possibilité de traitement pour les patients présentant un diabète instable (ne répondant plus au traitement standard d'insuline) et chez qui une transplantation de pancréas n'est pas possible. Plus de 3500 greffes ont pu être réalisées dans le monde depuis lors, dont presque 300 au sein du réseau GRAGIL

centralisé en Suisse, leader dans ce domaine. Suivant ces exemples, de nouveaux champs d'application sont en développement: par exemple, la transplantation d'hépatocytes pour le traitement des hépatites fulminantes, la transplantation de cellules souches mésenchymateuse (MSC) pour le traitement de la cirrhose et de la stéatohépatite alcoolique. Les démonstrations de faisabilité ont été faites dans des modèles précliniques, mais l'efficacité en phase clinique doit encore être démontrée et développée.

La greffe d'îlots de Langerhans dans le traitement du diabète de type 1

Les premières transplantations d'îlots de Langerhans ont été réalisées dans les années 70, et initialement elles n'ont permis qu'à un faible pourcentage de patients d'être insulino-indépendants. A partir de 2000, l'introduction du «Edmonton Protocol», basé sur la greffe d'environ 2 à 3 donneurs et en proscrivant l'utilisation de corticostéroïdes, a permis à la transplantation d'îlots de Langerhans de prendre son essor [2]. Les résultats du «Registre collaboratif international de transplantation d'îlots» ont montré que des taux d'insulino-indépendance à 3 ans sont en constante amélioration, progressant de 27 à 44% entre 1999 et 2010, allant jusqu'à 60% à 3 ans dans certains centres. Les résultats de la greffe d'îlots deviennent comparables à ceux obtenus avec la greffe de pancréas entier (70% d'insulino-indépendance à 5 ans) avec néanmoins une morbidité bien inférieure. Les patients doivent cependant être immunosupprimés à vie avec les mêmes doses que pour un organe entier. Afin d'éviter l'immunosuppression et résoudre le problème de manque de donneurs, l'encapsulation d'îlots xénogéniques (provenant d'animaux) semble être la stratégie idéale. En effet, les capsules protègent les îlots des anticorps circulants et des cellules du système immunitaire tout en laissant passer les nutriments tels que l'oxygène et le glucose. La transplantation d'îlots porcins encapsulés a déjà permis jusqu'à 6 mois d'insulino-indépendance chez des primates sans utilisation d'immunosuppression [3]. En Suisse romande, une collaboration entre les Hôpitaux Uni-



Raphael P. H. Meier

versitaires de Genève (HUG) et l'École polytechnique fédérale de Lausanne (EPFL) a préparé un projet de transplantation de cellules pancréatiques porcines encapsulées avec pour but de débiter une phase clinique d'ici 2018. Le développement de nouvelles combinaisons de polymères a permis de meilleurs résultats en termes de stabilité et biocompatibilité des capsules [4] et sera soumis à *Swissmedic* ainsi qu'à l'*Office fédéral de la santé publique* pour autorisation. En effet, la xénotransplantation est possible en Suisse et est régu- lée officiellement par «la Loi sur la transplantation» [1].

La greffe d'hépatocytes et de cellules souches dans le traitement de l'insuffisance hépatocellulaire aiguë et chronique

Le traitement de l'insuffisance hépatocellulaire qu'elle soit aiguë ou chronique comprend le support des fonctions vitales du patient et, en cas d'insuffisance irréversible, nécessite la transplantation hépatique. Contrairement au diabète ou à l'insuffisance rénale terminale, aucune méthode transitoire d'épuration n'existe à l'heure actuelle. La greffe d'hépatocytes représente une

alternative thérapeutique qui permet d'assurer des fonctions de synthèse et de détoxification minimales durant une période limitée, afin de permettre au foie

La transplantation d'îlots porcins encapsulés a déjà permis jusqu'à 6 mois d'insulino-indépendance chez des primates sans utilisation d'immunosuppression

natif de régénérer ou aux équipes de transplantation d'identifier un donneur approprié. L'utilisation de cellules hépatiques animales protégées par des capsules biocompatibles permettrait d'offrir une source d'hépatocytes illimitée. La transplantation d'hépatocytes encapsulés a fait la preuve de son efficacité thérapeutique dans des modèles d'insuffisance hépatique aiguë chez les rongeurs et les primates [5] (fig. 1). Une équipe du *King's College* à Londres a également réalisé avec succès une transplantation d'hépatocytes humains encapsulés provenant d'une banque de cellules cryopréser- vées à un enfant atteint d'une hépatite herpétique ful- minante [6]. Comme pour la transplantation de cellules pancréatiques, une collaboration entre les HUG et

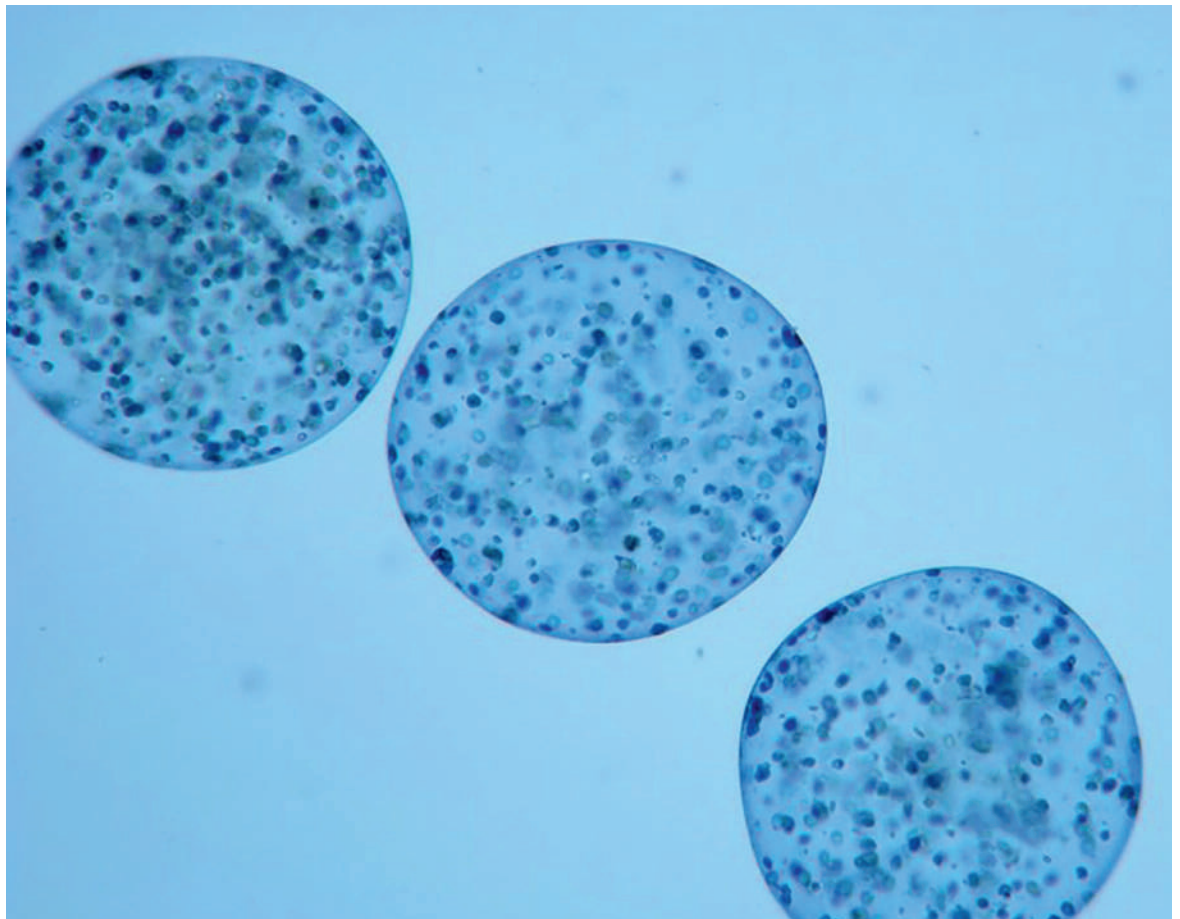


Figure 1: Hépatocytes porcins encapsulés. Vue en lumière blanche. Taille moyenne des capsules: 600 μm .

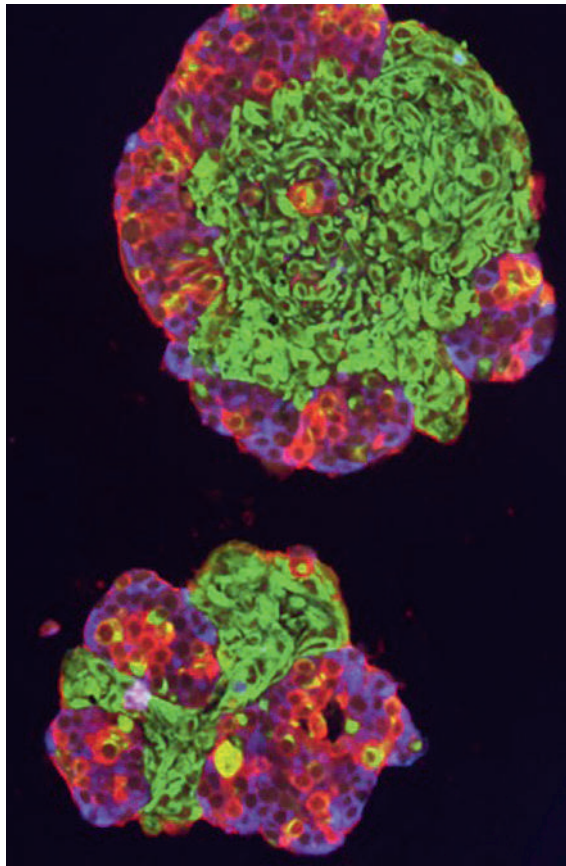


Figure 2: Exemple de modification possible en transplantation cellulaire. Co-transplantation de cellules bêta humaines (productrices d'insuline, marquage bleu) et cellules alpha (glucagon, marquage rouge) réorganisées autour de cellules souches mésenchymateuses humaines (vimentine, marquage vert) permettant d'optimiser leur fonction. Taille de l'amas de cellule: 150 µm.

elles ont la capacité de se transformer en cellules remplissant des fonctions hépatocytaires, elles possèdent des vertus immunomodulatrices et elles sécrètent de nombreuses cytokines hépato-protectrices. En plus de ces propriétés remarquables, elles sont facilement prélevées (par exemple, à partir de la graisse) et possèdent des capacités d'expansion immenses *in vitro*. Dans les études précliniques et cliniques, la greffe de MSC a permis de diminuer la mortalité chez l'animal et de diminuer le score d'insuffisance hépatique chez les patients atteints de cirrhose. Il est également possible d'encapsuler les MSC, afin de les utiliser comme bioréacteur de cytokines anti-inflammatoires [7].

Conclusions

Les thérapies cellulaires utilisant des sources animales ou des cellules souches ont le potentiel de pallier l'important manque de donneurs qui limite actuellement la transplantation d'organes et empêche un grand nombre de patients en liste d'attente d'être traités à temps. La recherche préclinique dans ce domaine est très active et devrait permettre l'application de nouvelles stratégies thérapeutiques dans un avenir proche (fig. 2).

Disclosure statement

Les auteurs n'ont déclaré aucun lien financier ou personnel en rapport avec cet article.

Références

- 1 www.bfs.admin.ch/transplantation/
- 2 Shapiro AM, et al. Islet transplantation in seven patients with type 1 diabetes mellitus using a glucocorticoid-free immunosuppressive regimen. *NEJM*. 2000;343(4):230–8.
- 3 Dufrane D, Goebbels RM, Gianello P. Alginate macroencapsulation of pig islets allows correction of streptozotocin-induced diabetes in primates up to 6 months without immunosuppression. *Transplantation*. 2010;90(10):1054–62.
- 4 Mahou RM, Bühler L, Wandrey C. Alginate-Poly (ethylene glycol) Hybrid Microspheres for Primary Cell Microencapsulation. *Materials*. 2014;7(1):275–86.
- 5 Mei J, et al. Improved survival of fulminant liver failure by transplantation of microencapsulated cryopreserved porcine hepatocytes in mice. *Cell transplantation*. 2009;18(1):101–10.
- 6 Hughes RD, Mitry RR, Dhawan A. Current status of hepatocyte transplantation. *Transplantation*. 2012;93(4):342–7.
- 7 Meier RP, et al. Microencapsulated human mesenchymal stem cells decrease liver fibrosis in mice. *J Hepatol*. 2015;62(3):634–41.

l'EPFL vise à initier une phase clinique de transplantation d'hépatocytes encapsulés pour le traitement de l'hépatite fulminante.

En ce qui concerne la fibrose hépatique et la cirrhose, il est essentiel de développer des thérapies anti-fibrotiques afin de ralentir ou même d'inverser le phénomène de cicatrisation anarchique. A cet égard, les cellules souches mésenchymateuses sont intéressantes:

Correspondance:
Prof. Leo Bühler
Service de Chirurgie
Viscérale
Département de Chirurgie
Hôpitaux Universitaires
de Genève
4, rue Gabrielle-Perret-Gentil
CH-1211 Genève
[leo.buhler\[at\]hcuge.ch](mailto:leo.buhler[at]hcuge.ch)