

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 9 juin 2017
Par Anne-Sophie VINCENT-LUENGO**

**Les intérêts potentiels du porc :
de la pharmacologie à la thérapeutique**

Membres du jury :

Président : Monsieur DINE Thierry, Professeur de Pharmacie Clinique, Faculté de Pharmacie de Lille ; Praticien Hospitalier au Centre Hospitalier d'Haubourdin.

Assesseur : Monsieur GERVOIS Philippe, Maître de Conférences en Biochimie, HDR, Faculté de Pharmacie de Lille.

Membres extérieurs : Madame LEVECQ Elfried, Pharmacien titulaire de la Pharmacie de Sars (Sars Poteries) ; Monsieur LINXE Olivier, Pharmacien titulaire de la Pharmacie de Sars (Sars Poteries).



Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>



Université Lille 2 – Droit et Santé

Président :	Professeur Xavier VANDENDRIESSCHE
Vice-présidents :	Professeur Alain DUROCHER Professeur Régis BORDET Professeur Eric BOULANGER Professeur Frédéric LOBEZ Professeur Murielle GARCIN Professeur Annabelle DERAM Professeur Muriel UBEDA SAILLARD Monsieur Ghislain CORNILLON Monsieur Pierre RAVAUX Monsieur Larbi AIT-HENNANI Madame Nathalie ETHUIN Madame Ilona LEMAITRE
Directeur Général des Services :	Monsieur Pierre-Marie ROBERT

Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Doyen :	Professeur Damien CUNY
Vice-Doyen, 1 ^{er} assesseur :	Professeur Bertrand DECAUDIN
Assesseur en charge de la pédagogie	Dr. Annie STANDAERT
Assesseur en charge de la recherche	Pr. Patricia MELNYK
Assesseur délégué à la scolarité	Dr. Christophe BOCHU
Assesseur délégué en charge des relations internationales	Pr. Philippe CHAVATTE
Assesseur délégué en charge de la vie étudiante	M. Thomas MORGENROTH
Chef des services administratifs :	Monsieur Cyrille PORTA

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	DECAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	ICPAL
M.	DINE	Thierry	Pharmacie clinique
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
Mme	RENNEVILLE	Aline	Hématologie
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire

Liste des Professeurs des Universités

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	EI Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BERTHELOT	Pascal	Onco et Neurochimie
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	ICPAL
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Laboratoire de Médicaments et Molécules
Mme	DEPREZ	Rebecca	Laboratoire de Médicaments et Molécules
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	FOLIGNE	Benoît	Bactériologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Onco et Neurochimie
M.	MILLET	Régis	ICPAL
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY	Anne Catherine	Législation
Mme	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHÉRAERT	Eric	Législation
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M	TARTAR	André	Laboratoire de Médicaments et Molécules
M.	WILLAND	Nicolas	Laboratoire de Médicaments et Molécules

Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique

Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie
M.	ANTHERIEU	Sébastien	Toxicologie

Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M	BELARBI	Karim	Pharmacologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BOSC	Damien	Laboratoire de Médicaments et Molécules
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
Mme	CACHERA	Claude	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie
Mme	CHARTON	Julie	Laboratoire de Médicaments et Molécules
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
Mme	DUTOIT-AGOURIDAS	Laurence	Onco et Neurochimie
M.	EL BAKALI	Jamal	Onco et Neurochimie
M.	FARCE	Amaury	ICPAL
Mme	FLIPO	Marion	Laboratoire de Médicaments et Molécules
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
M.	FURMAN	Christophe	ICPAL
M.	GELEZ	Philippe	Biomathématiques
Mme	GENAY	Stéphanie	Pharmacie Galénique
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOOSSENS	Laurence	ICPAL
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques
Mme	HAMOUDI	Chérifa Mounira	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Onco et Neurochimie
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Législation
Mme	LELEU-CHAVAIN	Natascha	ICPAL
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques

Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	POURCET	Benoît	Biochimie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RAVEZ	Séverine	Onco et Neurochimie
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie (80%)
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Laboratoire de Médicaments et Molécules
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques
M.	YOUS	Saïd	Onco et Neurochimie
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

Professeurs Agrégés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	MAYES	Martine	Anglais
M.	MORGENROTH	Thomas	Législation

Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeur Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie Pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques

AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	DEKYNDT	Bérengère	Pharmacie Galénique
M.	PEREZ	Maxime	Pharmacie Galénique

Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Remerciements

A Monsieur Dine, merci pour l'intérêt que vous avez porté à mon sujet de thèse et de me faire l'honneur de présider ce jury. Veuillez trouver ici l'expression de ma profonde et respectueuse reconnaissance.

A Monsieur Gervois, merci de me faire l'honneur de juger ce travail et de l'intérêt que vous portez à ma thèse. Veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements et de mon profond respect.

A Elfried et Olivier, merci d'avoir accepté de participer à cette thèse. Je vous remercie pour tout ce que vous m'avez apporté lors de mes années d'études, de m'avoir toujours encouragée lors de mes stages dans votre officine et de m'avoir transmis la passion du métier. Merci à toute l'équipe de la pharmacie de Sars pour votre accueil et merci à elle pour tous les conseils lors de mes stages.

A papa, qui aurait été fier de moi.

A maman, merci pour tout ce que tu as toujours fait pour moi. Tu es une mère formidable, à l'écoute ; tu as toujours cru en moi, c'est grâce à toi si j'ai pu réaliser et réussir les études dont j'avais envie.

A Philippe, merci à toi aussi de m'avoir toujours soutenue, merci d'avoir toujours été là pour moi.

A Charlotte, merci pour ton amour, ton amitié, notre complicité et tous les bons moments qu'on a passé ensemble et ceux à venir.

A Stéphane, merci pour tout l'amour que tu me portes chaque jour et merci de me rendre si heureuse. Merci d'avoir été là pour moi depuis le début de mes études et d'être encore là aujourd'hui. Merci pour ton aide pour cette thèse, et de m'avoir soutenue et supportée lors de la rédaction de celle-ci.

A Christian, Marie-Claude, Grégory et toute la famille merci d'avoir été là depuis toutes ces années, et de me faire le plaisir d'être là aujourd'hui pour ma soutenance de thèse.

A Julie, mon amie d'enfance, merci d'avoir toujours été à mes côtés dans les bons et dans les mauvais moments, de m'avoir toujours soutenue, et d'être encore à mes côtés aujourd'hui.

A mes amis, Céline, Flo, Greg, Roxane, Phil et toute la bande de pharma, merci pour ces belles années passées à vos côtés.

Sommaire

Introduction.....	10
Partie I – Le choix du porc en thérapeutique	12
1. Généralités sur le porc.....	12
1.1. Histoire	12
1.2. Anatomie du porc.....	12
2. Le porc comme bio-modèle animal	16
3. Les mini-porcs : un modèle animal intéressant en recherche clinique.....	19
3.1. Le porc Göttingen	21
3.2. Le porc Yucatan	22
3.3. Le porc Sinclair.....	22
3.4. Le porc Hanford.....	23
3.5. Le porc Pitman-Moore	23
4. Conclusion.....	24
Partie II - Le porc et les médicaments	25
1. La découverte de l'insuline grâce au porc.....	25
2. Les médicaments obtenus à partir du porc	28
2.1. Les héparines.....	28
2.2. Le Curosurf®	29
2.3. Les extraits de poudre de pancréas d'origine porcine	30
2.4. Homéopathie	31
2.5. Gélatine de porc	31
2.6. Conclusion.....	33
3. Essais précliniques des médicaments sur le porc.....	33
3.1. Les étapes du développement du médicament.....	34
3.2. Les essais précliniques.....	35
3.3. Les animaux utilisés pour la recherche et le choix du porc par rapport à ces animaux	38
3.4. Conditions de vie des porcs de laboratoire	42
Partie III - Bioprothèses cardiaques.....	45
1. Anatomie comparée du cœur de l'homme et du porc.....	47
1.1. La valve tricuspide	47
1.2. La valve pulmonaire.....	48
2. Les prothèses porcines.....	49
2.1. La valve Hancock II	50
2.2. La valve Biomitral NR-900	51
2.3. La valve Toronto SPV II	52
2.4. La valve Toronto Root Bioprosthesis	52
3. Etudes à long terme.....	52
3.1. Etude de la détérioration de la valve de Carpentier Edwards.....	53
3.2. Etude à long terme de la durabilité de la valve porcine Hancock II	53
3.3. Bioprothèse porcine Hancock II : excellente durabilité à moyen terme.....	56
3.4. Le sort des bénéficiaires d'une valve porcine Hancock II 25 ans après l'implant	58
3.5. Conclusion de ces études.....	59
4. Les limites des bioprothèses porcines	60
4.1. Antigénicité et rejets	60
4.2. Calcifications	61
4.3. Le mismatch prothèse-patient.....	62

4.4. PERV.....	63
4.5. Solutions.....	64
5. Conclusion.....	73
Partie IV - Autres utilisations médicales du porc et avenir.....	75
1. Urologie: traitement des cystocèles par plaque de xéno greffe porcine PelvicolTM	75
2. Le bio-pancréas artificiel MAILPAN.....	77
2.1. Principe de fonctionnement du MAILPAN	79
2.2. Le projet MECABARP	80
2.3. Autres études sur le pancréas bio-artificiel.....	81
2.4. Conclusion.....	84
3. Maladie de Crohn	84
3.1. Cycle de vie de <i>Trichuris suis</i>	85
3.2. Mécanismes d'action de cette thérapeutique	86
3.3. Etude clinique de la thérapie par les ovules de <i>Trichuris suis</i>	87
3.4. Autre étude clinique	88
4. L'utilisation de vessie de porc pour la reconstruction de muscle	90
5. Les xénotransplantations	93
6. Les porcs chimères porteurs d'organes humains	95
7. Autres utilisations du porc en thérapeutique	97
8. Conclusion.....	99
Partie V - Ethique.....	100
1. Encadrement juridique de l'expérimentation animale	100
1.1. Le droit des animaux	100
1.2. L'expérimentation animale	102
2. L'opinion publique.....	104
2.1. Sur l'expérimentation animale en général	104
2.2. Sur l'utilisation du porc pour des xénotransplantations	106
3. Les opinions scientifiques	108
4. Les opinions religieuses.....	110
4.1. La religion musulmane.....	110
4.2. La religion juive.....	111
Conclusion.....	113
Références des illustrations.....	115
Références bibliographiques	116

Introduction

L'expérimentation animale est une pratique qui remonte à l'Antiquité. En effet, des références historiques comme Aristote, Galien et Hippocrate ont étudié l'anatomie grâce à la dissection de cadavres et d'animaux. Il a cependant fallu attendre le XIXe siècle avec Claude Bernard pour que l'expérimentation animale devienne une pratique courante de la recherche.

Claude Bernard, médecin et physiologiste, est considéré comme le fondateur de la médecine expérimentale. Il conseille notamment de profiter de la diversité des êtres vivants pour comprendre les grandes pathologies humaines. Grâce à ces différences en fonction des espèces, on peut parler de « modèles adéquats », comme les mouches drosophiles en génétique, les batraciens en embryologie, ou encore les lapins en immunologie.

La souris, modèle animal incontournable en laboratoire et très largement utilisé dans toutes les recherches cliniques et biologiques, est un modèle limité dans certains cas. C'est pourquoi il a fallu trouver d'autres animaux susceptibles de parfois la remplacer.

Le porc est un animal très proche de l'homme, aussi bien anatomiquement que physiologiquement. Il est déjà utilisé dans de nombreux domaines médicaux afin de permettre d'étudier l'évolution de certaines pathologies humaines.

La taille de ses organes, comparable à celle de l'homme, a permis l'utilisation de certaines de ses parties en thérapeutique. En chirurgie cardiaque, il est notamment utilisé pour remplacer les valves cardiaques humaines lors de dysfonctionnements valvulaires, et ainsi éviter d'éventuelles cardiopathies ou valvulopathies. En urologie, le derme porcine est le composant essentiel de la prothèse Pervicol utilisée pour le traitement des cystocèles.

Le porc a permis la découverte et l'obtention de molécules devenues incontournables de la pharmacopée actuelle. L'insuline, traitement indispensable pour les patients atteints de diabète de type I, a été découverte grâce aux recherches menées sur le porc. Et l'insuline obtenue à partir du porc a été longtemps utilisée pour traiter les diabétiques en France et elle l'est encore dans de nombreux pays. On retrouve également les héparines, anticoagulant utilisé en prévention ou en traitement des thromboses, qui sont obtenues à partir de poumons d'animaux, notamment du porc. D'autres molécules telles que le Curosurf[®], l'Eurobiol[®], le Créon[®], sont produites elles aussi à partir du porc.

De plus, le porc est un animal souvent intégré aux tests précliniques des nouvelles molécules grâce à ses nombreux atouts comme une reproduction facile, des recueils de fluides conséquents et un environnement bien connu.

En plus des utilisations actuelles du porc, de nombreux projets en cours pourraient bien se révéler encore plus prometteurs. Un bio-pancréas artificiel à base d'îlots de Langerhans venant du porc pourrait révolutionner le traitement des diabétiques de type I. Des greffes de vessie de porc sont à l'étude dans le cadre de reconstructions musculaires. Enfin, les xénotransplantations et le développement de porcs chimériques (porcs porteurs d'organes humains) pourraient bien se révéler être une révolution en réponse à la pénurie d'organes humains.

Cependant, l'expérimentation animale est un sujet très controversé. Depuis les premières expérimentations animales, les controverses éthiques, morales et culturelles sont des sujets récurrents auxquels nous devons faire face à chaque découverte majeure impliquant des modèles animaux.

Partie I – Le choix du porc en thérapeutique

1. Généralités sur le porc

Le porc, *sus scrofa domesticus*, est un mammifère de la famille des suidés. C'est une sous espèce du sanglier sauvage *sus scrofa*. [1]

Il peut mesurer jusqu'à 1 mètre 80 de long, un mètre de hauteur au garrot et peut peser plus de 200 kilogrammes. Il vit en moyenne entre 10 et 15 ans.

C'est un mammifère omnivore, il a un sens très développé de l'exploration de son environnement, il fait plusieurs petits repas par jour en fonction de ce qu'il trouve autour de lui. Il est très sociable : les femelles vivent en groupe avec les jeunes, seuls les mâles sexuellement matures restent solitaires. [2]

La gestation de la truie dure 115 jours au bout desquels elle va donner naissance à une portée de 10 à 14 porcelets qui seront sevrés au bout de 3 à 4 semaines. [3]

Il existe plusieurs races de porcs. Les races de base sont le Large White, le Landrace Français, le Piétrain et le Duroc. Mais en recherche on utilise plutôt des races de mini-porcs comme le Gottïngen, le Sinclair, le Yucatan et le Hanford. [2]

1.1. Histoire

La domestication du porc a commencé au IXème millénaire avant Jésus Christ en Asie mineure, et l'élevage porcin français s'est développé au cours du XIXème siècle pour des raisons économiques. En effet, la viande de porc étant un aliment peu coûteux, on la retrouvera dans la plupart des plats de cette époque. De plus, cela en fait une source intéressante pour l'industrie compte tenu de son faible coût de production.

La production de porcs en France va vite augmenter : elle passe de 4 millions en 1789 à plus de 15 millions en 2008. Mais la plus grosse productrice de porcs reste l'Asie avec une production de plus de 600 millions de porcs en 2011. [4]

1.2. Anatomie du porc [5] [6]

Le porc est un animal proche de l'homme en beaucoup de points d'anatomie et de physiologie, ce qui explique l'intérêt du porc en thérapeutique.

Appareil digestif :

Le porc est un animal monogastrique, il ne stocke pas de réserve ce qui l'oblige à faire des repas tous les jours. Son estomac peut contenir jusqu'à 6 litres pour un animal de 100 kg.

Son intestin grêle peut mesurer jusqu'à 14 fois la longueur de son corps. Le duodénum est donc plus long que chez l'homme. De plus chez l'homme l'iléon et le jéjunum ont à peu près la même taille, mais ce n'est pas le cas chez le porc.

Son pancréas est en relation avec le duodénum comme chez l'homme : une similitude particulièrement intéressante pour réaliser les dissections lors de pancréatectomies. Une partie du lobe pancréatique est rétropéritonéale comme chez l'homme, et les cellules des îlots pancréatiques sont fonctionnellement similaires à celles de l'homme.

Chez le porc, la partie proximale du colon descendant est formée d'une série de bobines pour former le colon spinal.

Son foie est composé de 6 lobes séparés par des cloisons fibreuses. Les structures acineuses sont bien définies ; la vésicule biliaire est fonctionnelle. Le foie n'a pas tendance à la cirrhose après une blessure toxicologique contrairement à l'homme.

Le porc est un bon assimilateur, il transforme avec un bon rendement les aliments qu'il mange. Son tube digestif n'est pas sensible comme celui de l'homme aux médicaments comme les AINS par exemple, il n'est pas autant sujet que les hommes aux ulcères gastriques.

Le porc possède 44 dents, et il a ses dents définitives à l'âge de 18 mois.

Appareil cardiovasculaire :

Le cœur du porc est globuleux et petit : 0.4% du poids de l'animal.

La taille du cœur et des vaisseaux chez le porc Hanford par exemple est presque équivalente à ceux de l'homme. Son cœur et ses vaisseaux sont plus proches de l'homme en comparaison aux autres mammifères de laboratoire.

Le porc a la même distribution du sang par l'artère coronaire que l'homme.

Cependant, il y a une différence avec l'homme : la veine azygos gauche se jette directement dans l'oreillette droite chez le porc alors que chez l'homme elle se jette dans la veine cave.

Appareil respiratoire :

Le porc possède des petits poumons : ils pèsent maximum 600g pour un animal de 100 kg.

Chez les petits porcs, le médiastin est très fragile, il est donc fonctionnellement incomplet et peut se rompre si on le manipule.

Appareil reproducteur :

Les mâles possèdent 2 testicules de grosse taille qui sont contenus dans 2 bourses qui vont descendre jusqu'entre les cuisses. Le gland du pénis est en forme de tire-bouchon (vrille) : il n'est donc pas possible de faire passer une sonde urinaire, et ce n'est pas un bon modèle en urologie.

A l'inverse, les glandes de la prostate et les glandes de Cowper sont similaires à celles de l'homme.

Les femelles ont 2 ovaires ovoïdes mesurant 2 à 3 cm qui sont suspendus dans la cavité abdominale. [26] L'utérus possède une bicornie typique, les trompes de Fallope sont très accessibles et le transport transplacentaire est équivalent à celui des humains.

Organes éliminateurs :

La peau du porc n'a presque pas de glandes sudoripares, l'élimination des déchets sera donc majoritairement urinaire. Le porc peut éliminer jusqu'à 4 litres d'urines par jour.

Le rein du porc a de multiples papilles avec de vrais calices comme chez l'homme. Par contre, le plan avasculaire du rein est transversal chez le porc alors qu'il est longitudinal chez l'homme.

La peau :

Elle a une épaisseur à peu près équivalente à celle de l'homme.

Le porc possède peu de glandes sudoripares eccrines : il en a peu au niveau de la peau, celles qu'il possède sont situées surtout au niveau du museau. Elles interviennent moins dans la thermorégulation que chez l'homme.

Le collagène dermique et le contenu élastique de sa peau sont équivalents à l'homme.

Système endocrinien :

La glande thyroïde du porc est sur la ligne médiane ventrale de la trachée, à l'entrée thoracique au lieu d'être au niveau du larynx comme chez l'homme. De plus, le porc possède deux glandes parathyroïdes (au lieu de 4 chez l'homme) qui sont liées au thymus.

Système nerveux central :

Le porc possède les mêmes pics de développement que l'homme. La taille et les caractéristiques anatomiques du SNC sont similaires à celles de l'homme.

Systèmes lymphatique et hématopoïétique :

On a chez le porc une inversion du cortex de la moelle. Comme chez l'homme, les cellules sont sensibles à l'épuisement de la moelle osseuse, et les médicaments et xénobiotiques peuvent induire une altération de l'érythropoïèse et de la granulopoïèse.

Les yeux :

Le porc possède 7 muscles extra oculaires, il a un champ de vision ouvert avec une rétine similaire à celle de l'homme. De même, le corps vitré a les mêmes caractéristiques que celui de l'homme.

Système musculosquelettique :

Le porc a un squelette robuste, il est donc peu sujet aux fractures. Ses os des membres sont courts et épais. Il possède des muscles puissants, il peut donc être un bon coureur s'il n'est pas encore trop lourd.

Le porc possède beaucoup de fibres de type II b alors qu'il y en a peu chez l'homme. Alors que les cartilages intra articulaires et les ligaments sont proches de ceux de l'homme.

Croissance :

La croissance du porc dépend de son alimentation, de son sexe, de sa race et de l'individu lui-même. Un porcelet pèse entre 600 grammes et 1.4 kilogramme à la naissance, et peut avoir atteint les 100 kg à l'âge de 6 à 7 mois.

Génome :

Le porc possède 38 chromosomes : 18 paires de chromosomes homologues et 2 chromosomes sexuels. Son génome est plus petit que celui de l'homme (7% de moins), mais il reste proche comparé aux souris et chiens qui sont 14% plus petits que l'homme. De plus, les nucléotides du porc sont 3 fois plus proches de ceux de l'homme que ceux de la souris ne le sont. [7]

Résumé – Généralités sur le porc

Le porc est connu depuis des milliers d'années, il est élevé en grande quantité pour un usage alimentaire dans le monde entier.

Malgré un nombre de chromosomes différent de l'homme, de nombreux organes sont similaires, et de nombreuses fonctions physiologiques le sont aussi.

Le porc est anatomiquement et physiologiquement un animal très proche de l'homme.

2. Le porc comme bio-modèle animal

La souris, modèle animal incontournable en recherche clinique, nous a notamment permis de comprendre de nombreux processus médicaux chez l'homme dans divers domaines comme l'hématologie, la cancérologie, l'immunologie, et les maladies infectieuses. Malheureusement, la souris ne correspond pas aux conditions humaines, il a donc fallu trouver d'autres bio-modèles animaux à utiliser. [8]

Le singe est très proche de l'homme d'un point de vue anatomique, ce qui en fait un bio-modèle intéressant mais sa proximité avec l'homme pose beaucoup de problèmes éthiques. Ces difficultés sont en effet rencontrées lors des essais cliniques qui nécessitent de grands modèles animaux. Le porc étant un animal consommé quotidiennement dans l'alimentation, il s'est avéré plus facile pour la population d'accepter son utilisation dans des laboratoires.

De plus, l'augmentation croissante des besoins en organes a poussé les scientifiques à utiliser le porc comme donneur de valves cardiaques depuis plusieurs années. L'utilisation du porc pour remplacer les cœurs non fonctionnels chez les patients en attente de greffe est entrée dans les mœurs, donc l'utilisation du porc pour la recherche est plus facilement acceptée par la population.

En outre, les similarités de structures et de fonctions avec l'homme, qui incluent la taille (notamment les mini-porcs), la physiologie digestive, les fonctions rénales, la structure du réseau vasculaire et pulmonaire, la distribution des artères coronaires, son débit respiratoire, sa tendance à l'obésité et son comportement social, font du porc un candidat idéal à utiliser comme modèle en médecine. [9] [10] La progression des maladies chez le porc est semblable à l'homme que ce soit au niveau métabolique, ou au niveau infectieux. [8] Il est donc possible de voir l'évolution de certaines maladies humaines chez le porc.

Le porc étant un animal omnivore, c'est un modèle adaptable pour évaluer les expositions chroniques et à fortes doses aux xénobiotiques comme l'alcool, la caféine, le tabac, les polluants environnementaux et l'addiction à la nourriture. Le porc a ainsi été utilisé comme modèle pour évaluer l'alcoolisme, le diabète, la digestion, la transplantation d'organes, l'athérosclérose, l'hypertension artérielle, les hémorragies, les mélanomes, l'ostéochondrose, etc. [10]

Le manque d'organes et de tissus humains pour la transplantation chez les patients atteints de graves pathologies ont encouragé la considération des greffes inter espèces (xénotransplantations). Par ses similitudes avec l'homme, le porc est un des donateurs préféré. Le porc développe également peu de maladies qu'il pourrait transmettre aux patients humains greffés. [10]

La capacité de modifier génétiquement le porc pour améliorer les conséquences de la réponse immunitaire chez le receveur offre un avantage supplémentaire. [10]

Il a des caractéristiques communes plus proches de l'homme que les autres animaux. Par exemple, la taille du génome du porc est plus proche de l'homme que la souris ou le chien, et ses nucléotides se rapprochent 3 fois plus de l'homme que ceux de la souris. [7] Les primates sont plus petits que l'homme ce qui peut poser des problèmes de taille d'organes par exemple, alors que la croissance des organes du porc est régulée quand l'organe se trouve chez le receveur. Par exemple, des transplantations de reins de porcs ont été faites chez des primates, et le rein garde une taille adaptée aux primates. [11] Cette régulation de croissance peut être un avantage pour la transplantation d'organes.

En plus de ses caractéristiques communes à l'homme, le porc possède plusieurs caractéristiques qui en font un modèle intéressant. [7] Il a un âge de maturité sexuelle jeune : aux alentours de 6 à 8 mois, il ne faut donc pas attendre plusieurs années pour pouvoir les faire se reproduire. La gestation de la femelle est courte : environ 4 mois, et elle donne naissance à de multiples progénitures : 10 à 14 porcelets, la reproduction est donc importante et facile à obtenir. Ce n'est pas un animal reproducteur saisonnier, la reproduction se fait donc toute l'année. [7] Ce qui est un avantage par rapport aux primates par exemple qui eux font 1 à 2 petites portées par an. [11]

Enfin, le porc est utilisé depuis des siècles donc son environnement, son alimentation, sa reproduction et sa santé sont bien connus. Il est facile de l'élever à des fins médicales [7], et de faire des élevages dans des conditions EOPS (Exempt d'Organismes Pathogènes Spécifiques), ce qui évite la propagation de certaines pathologies dans l'élevage. [11]

Il existe beaucoup de races, qui peuvent chacune être utilisées pour différents domaines selon leurs caractéristiques. [7]

Les domaines d'utilisation du porc étant en plein essor, il existe de nombreuses lignées cellulaires bien définies. [8] De plus, le clonage et les technologies transgéniques sont bien avancés, et il y a une amélioration des outils génomiques et protéomiques. [8]

Grâce à toutes ses caractéristiques communes avec l'homme, le porc peut être un modèle pour étudier diverses pathologies : [6], [8], [9]

Figure 1 – Pathologies étudiées avec le modèle porcin

Pathologies	
Modèles pour le système cardiovasculaire	Infarctus du myocarde ; Transplantations cardiaques Pression et volume de surcharge lors d'une hypertrophie Cardiomyopathies ; Remplacements valvulaires Implantations de stent ; Réparations d'anévrisme Implantations de greffes ; Tests de stimulation cardiaque Thérapies liées à l'athérosclérose
Modèles pour le système digestif	Chirurgie endoscopique ; Transplantation de foie Transplantation de cellules des îlots de langherans Pancréatite ; Cholécystectomie ; Stents biliaires Fistulations intestinales ; Dialyse péritonéale Structure et métabolisme de l'intestin ; Obésité Diabète de type 2 ; Diabète de type MODY Bases biologiques et immunologiques des allergies alimentaires
Modèles pour le système urinaire	Transplantation rénale ; Hypertension rénale Chirurgie intrarénale ; Reflux intrarénal, vésico-urétral Vessies artificielles ; Stents urétéraux
Modèles en dermatologie	Cicatrisation des plaies ; Techniques de chirurgie plastique Techniques reconstructives ; Greffes de peaux artificielles Recherche de mélanomes ; Thérapie au laser Nécrose aseptique ; Dépigmentation Hyperthermie laser pour diminuer les cancers du sein Dermatite de contact
Modèles en neurologie	Neurotraumatologie ; Accident vasculaire cérébral Parkinson, alzheimer ; Etudes du liquide céphalorachidien Reconstruction craniène ; Traumatisme de la moelle épinière Sites de liaisons aux drogues ; Démence liée au sida
Modèles pour la reproduction	Sperme ; Développement de l'embryon Interactions materno-fœtales
Modèles pour les fonctions respiratoires	Détresse respiratoire néonatale ; Asthme Poumon thoracique artificiel
Maladies infectieuses	Thérapeutiques : vaccins, biothérapies ; Réponses de l'hôte
Modèles en biomécanique	Réponse à une blessure ; Techniques d'imageries Analyse de densité osseuse pour l'ostéoporose
Modèles pour la création de tissus	Développement des dents, émail dentaire Réparation de cartilage, chondrocytes Lentilles de cellules épithéliales pour la réparation d'une cataracte

De plus, les mutations génétiques que l'on peut faire sur le porc nous ont permis de pouvoir étudier certaines pathologies humaines. En effet, il est possible de faire des transgénèses chez le porc.

La transgénèse est une transformation du patrimoine génétique d'une espèce pour créer des espèces transgéniques qui ont acquis une nouvelle caractéristique grâce à l'expression du transgène.

Ainsi, on a pu induire chez le porc des gènes humains qui ont permis de développer chez eux des pathologies humaines. [9] Il est alors facile pour les chercheurs d'étudier des maladies humaines chez le porc.

Grâce à l'expression de transgènes, ils ont pu étudier par exemple : [9]

- La maladie d'Alzheimer grâce à l'expression de l'APP^{SW} humaine mutante dans le cerveau du porc.

- La maladie de Huntington grâce aux porcs transgéniques HTT.
- La rétinite pigmentaire grâce à l'expression rétinienne chez le porc transgénique de RHO^{P347L} ou RHO^{P347S}.
- Les maladies cardiovasculaires par la surexpression endothéliale de l'eNOS.
- La mucoviscidose grâce à l'inactivation génétique du CFTR porcin.
- Le diabète de type 2 par l'expression dans les cellules β de la GIPR^{dn}.
- Le diabète de type MODY grâce à l'expression de la HNFA^{P291fsinsC} dans les cellules β du porc transgénique.

Résumé – Le porc comme bio-modèle animal

Grâce à ses similitudes anatomiques et physiologiques avec l'homme, grâce à son comportement, à sa facilité de reproduction et à la connaissance qu'on a des élevages de porcs, il est l'animal le plus adapté à une utilisation en recherche thérapeutique.

3. Les mini-porcs : un modèle animal particulièrement intéressant en recherche clinique

L'inconvénient majeur de l'utilisation des porcs en thérapeutique est leur taille et leur croissance rapide (90 à 118 kg à 6 mois et 363 à 454 kg à maturité). [12]

Il a donc fallu trouver un modèle animal plus adapté pour la recherche clinique tout en gardant les caractéristiques des porcs. L'utilisation des mini-porcs s'est donc développée, puisque le mini-porc est un animal qui pèse entre 70 et 120 kg à l'âge adulte. [12]

Actuellement, on dispose de nombreuses races de mini-porcs comme le porc Göttingen, le porc Yucatan, le mini Yucatan, le porc Sinclair, le porc Hanford ou encore le porc Pitman-moore.

Les mini-porcs sont des modèles non rongeurs très utiles. Le comportement pharmacocinétique des médicaments chez eux est très proche de celui de l'homme. Leur métabolisme est semblable à celui de l'humain. De plus les porcs étant très utilisés en agro-alimentaire, nous connaissons très bien leurs besoins, aussi bien alimentaires qu'environnementaux. [13]

Les mini-porcs sont notamment appréciés pour la ressemblance de leur peau avec celle de l'homme. Tout d'abord la peau est étroitement attachée à des structures sous-jacentes, ils ont aussi une disposition clairsemée de la couche de cheveux, la texture et l'épaisseur de la peau varient selon les parties du corps. Mais surtout ils ont une épaisseur de l'épiderme très proche: 50 à 120 μm pour l'homme,

70 à 140 μm pour le mini-porc alors que chez le rat elle ne fait que 10 à 20 μm d'épaisseur. [13]

La peau des mini-porcs est considérée comme un bon indicateur de la tolérance cutanée chez l'homme, notamment pour la tolérance de la peau lésée ou des muqueuses, pour évaluer la cicatrisation des plaies, pour étudier la dermatite de contact allergique, pour la phototoxicité et la vésication chimique, ainsi que pour la photosensibilisation orale. Ce qui est très utile car chez le lapin par exemple, la tolérance est mal corrélée [14] et elle est surestimée. [13]

Il y a de nombreuses autres ressemblances avec l'homme, notamment au niveau du tractus gastro intestinal : les deux sont omnivores, ils ont les mêmes types de cellules gastriques, de villosités et de sécrétions gastriques. [13]

Le métabolisme hépatique des mini-porcs est semblable à celui de l'homme pour la plupart des cytochromes. [15]

Le système cardiovasculaire est lui aussi comparable : le cœur et les gros vaisseaux sont semblables, l'apport sanguin artériel est quasiment identique, et le mini-porc est lui aussi sensible à l'hypercholestérolémie et à l'athérosclérose. [13]

L'appareil uro-génital est également comparable au niveau de sa taille et du nombre de lobes. [13]

Les mini-porcs sont aussi utilisés pour les études qui doivent être effectuées chez les jeunes animaux grâce à leur cycle de développement qui est court, les femelles sont poly œstriennes, et elles donnent naissance à de grandes portées. [13] De plus, les mini-porcs ont déjà montré une sensibilité à certains agents tératogènes chez l'homme (Thalidomide, l'hydroxyurée, la pyriméthamine, éthanol et d'autres). [13]

Les races de mini-porcs sont obtenues par reproduction sélective, ils ne sont donc pas considérés comme des animaux transgéniques ou génétiquement modifiés. [6] Ils sont élevés dans des conditions contrôlées et sont élevés spécifiquement pour être des animaux de laboratoire. Ils coûtent environ le même prix qu'un chien et nécessitent les mêmes conditions de laboratoire que ce dernier, ce qui fait du mini-porc un modèle peu onéreux. [6]

Selon les races, il existe une grande variation de taille et de poids et de beaucoup d'autres caractéristiques comme par exemple la peau qui peut être pigmentée ou non. [6]

3.1. Le porc Göttingen

Son nom est le nom d'une ville d'Allemagne [3], puisqu'il a été développé dans les années 1960 à l'université de Göttingen en Allemagne de l'ouest. [16]

Cette race résulte d'un croisement entre les cochons nains Minnesota et des petits cochons vietnamiens. Dans ces croisements ont aussi été intégrés les german land race et les hormel. [16]

Son poids corporel à la naissance est de 0,45 kg, au moment du sevrage il pèse 2 à 3 kg, à un an il fait 25 kg pour atteindre les 35 kg à maturité. Les femelles âgées ayant eu plusieurs portées peuvent atteindre les 60 kg. [13]

Figure 2 - Photo d'un porc Göttingen



Sa peau est non pigmentée, ce qui est très utile pour la recherche dermique [13]. Le mini porc Göttingen n'est pas albinos, la couleur claire de la peau est due à une «position dominante blanche». La rétine est pigmentée et la mélanine est présente dans des proportions similaires pour les humains. [13]

En raison de sa petite taille (35 à 55 cm de hauteur), de son faible poids (35 à 55 kg à maturité) [5] et de son attitude relativement calme, il est rapidement devenu le pilier pour les essais non cliniques chez les mini-porcs. [17]

Les mini-porcs Göttingen atteignent la maturité sexuelle à un âge plus jeune par rapport aux autres espèces non rongeurs utilisées dans les études. En effet, le mini-porc Göttingen atteint la maturité sexuelle dès 3 à 4 mois pour les mâles et 4 à 5 mois pour les femelles. [13]

Au début, le mini-porc Göttingen était principalement utilisé pour la recherche cutanée, mais il est maintenant utilisé dans tous les domaines de recherches biomédicales, aussi bien en toxicologie, en pharmacologie pour l'évaluation de nouveaux médicaments, pour des tests de dispositifs médicaux, que pour des produits agroalimentaires. [15]

Le mini-porc Göttingen est reconnu par les autorités réglementaires. Le rapport RETHINK (rapport rédigé par 40 experts qui présente les avantages pour les tests de sécurité pharmaceutiques et chimiques des mini-porcs Göttingen) a confirmé qu'il était un modèle non rongeur très approprié pour les tests de sécurité non cliniques. [15] Il est d'ailleurs en passe de remplacer les espèces non rongeurs standards dans de nombreux programmes de développement pharmaceutique. [17]

3.2. Le porc Yucatan

Il a été obtenu dans les années 1970 à l'université de Colorado. C'est une espèce naturellement naine originaire de la péninsule du Yucatan au Mexique. [12] Mais pour diminuer encore sa taille, des croisements ont été effectués pendant plusieurs générations. [18]

Il est de couleur grise ardoisée. Son poids à la naissance est de 0,74 kg, le poids au sevrage est de 6,47 kg et le poids à maturité est de 83 kg pour les mâles et de 70 kg pour les femelles. [19] Sa taille est de 57 à 76 cm en moyenne [19], ce qui en fait un animal facile à manipuler et donc facile à utiliser dans les laboratoires. [12] Les mini-porcs Yucatan restent même à l'âge adulte plus petits que les autres races de mini-porcs [20].

Figure 3 - Photo d'un porc Yucatan



Son pelage clairsemé permet de réduire les odeurs naturelles du porc, et facilite les interventions chirurgicales. De plus, on peut appliquer localement des produits sans avoir les complications du rasage des poils. [12]

Le mini-porc Yucatan est connu pour sa douceur, son intelligence, sa résistance face aux maladies, c'est pourquoi il est très utilisé comme modèle animal. [20] Il est notamment utilisé pour étudier tout ce qui concerne la peau comme les brûlures cutanées, les phénomènes de cicatrisation, mais aussi pour le diabète. [21]

Il existe aussi le micro Yucatan, un porc de la même origine que le porc Yucatan mais qui est encore plus petit. [20]

3.3. Le porc Sinclair

Il est aussi appelé porc Hormel ou Minnesota. Il a été développé en 1949 à l'institut Hormel à l'université du Minnesota.

Il a tout d'abord été obtenu par croisement du porc Guinée d'Alabama avec des souches sauvages de l'île Catalana. Puis ont été rajoutés dans les croisements des porcs Piney Woods de Louisiane et des porcs Ras-n-lansa de Guam. Enfin, pour obtenir sa couleur claire, il a fallu faire des remaniements de gènes avec le porc Yorkshire. [22] [23]

Son poids est en moyenne de 40 kg à l'âge d'un an, pour obtenir les 70 kg à maturité. [24]

Il est utilisé dans de nombreux domaines de recherche, notamment pour des études cardiovasculaires, urogénitales, immunologiques, dermatologiques, musculo-squelettiques, oncologiques, et en nutrition. [25] Les truies Sinclair ont été utilisées pour étudier l'ostéoporose chez les femmes ménopausées. [26]

Figure 4 - Photo de porcs Sinclair



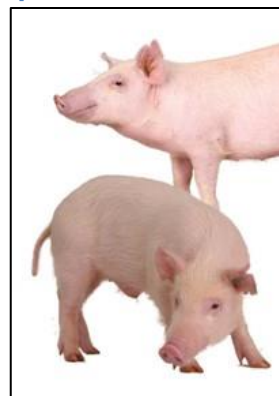
3.4. Le porc Hanford

Il a été développé au départ par le laboratoire Hanford en 1958 à Washington à partir d'un croisement entre des porcs Falouse et Pittman-Moore. Puis des mini-porcs Yucatan ont été introduits dans les croisements.

Il a une peau blanche et pèse 100 kg à maturité. Il a moins de graisse sous cutanée que les autres races de mini-porcs.

Cette race est uniquement destinée à l'expérimentation animale. [16]

Figure 5 - Photo de porcs Hanford



3.5. Le porc Pitman-Moore

Le porc Pitman-Moore a été développé par une université du Minnesota, il a été obtenu par croisement de porcs provenant de Floride.

Il a les poils blancs, la peau est blanche à 80% avec 20% de taches noires. A l'âge adulte il pèse environ 70 kg. Il est uniquement utilisé pour l'expérimentation animale. [16] Il a permis d'étudier la parodontite expérimentale. [27]

Figure 6 - Photo de porcs Pitman-Moore



Résumé - Les mini-porcs

Le porc a une taille très importante et une croissance très rapide, ce qui ne facilite pas son usage en laboratoire.

Les mini-porcs sont plus petits et donc plus facilement maniables.

De plus, leur coût avoisine celui du chien, et les conditions de vie en laboratoire sont plus faciles, ce qui encourage à utiliser les mini-porcs pour les recherches.

Il existe de nombreuses races de mini-porcs, ce qui permet d'obtenir des spécificités en fonction de la race choisie.

4. Conclusion

Le porc est un animal qui permet d'ouvrir de nombreuses perspectives dans la médecine de ces prochaines années. En effet il nous permet déjà de tester de nombreux produits avant de faire les essais chez l'homme et il pourrait nous permettre de mieux comprendre certaines pathologies humaines. Mais surtout il pourrait nous permettre de pallier au manque d'organes pour les patients en attente de transplantation. Ainsi il ne faudrait plus attendre qu'une personne meurt pour pouvoir sauver un patient, mais il suffirait de lui trouver un organe standardisé qu'on pourrait obtenir en quantité quasiment illimitée dans des laboratoires spécifiques. De plus, les préparations des opérations seraient plus faciles en pouvant avoir une date établie à l'avance, le patient serait plus serein, et l'équipe médicale mieux préparée.

D'un point de vue éthique, le choix du porc est très important. Il ne semble pas poser de problèmes à la population puisque nous le consommons tous les jours dans l'alimentation donc les élevages et abattages de porcs sont rentrés dans les mœurs. Contrairement aux primates qui eux sont plus humanisés donc il est plus difficile pour la population de les imaginer dans des laboratoires enfermés avec des perfusions pour nous permettre de faire des progrès médicaux. De même, étant moins domestiqué que le chien, il est plus facile d'utiliser le porc. Il faut toutefois tenir compte des obligations culturelles et notamment religieuses qui peuvent se présenter.

Il faut garder à l'esprit que le porc et l'homme, même s'ils sont très proches physiologiquement et anatomiquement, restent immunologiquement différents. En effet, le principal risque lors d'une transplantation d'un organe de porc chez l'homme est le rejet du greffon. Nous développerons ceci dans la troisième partie de cette thèse.

Le mini-porc est donc un des meilleurs bio-modèles pour la recherche médicale qui peut nous permettre de faire des progrès remarquables en comprenant mieux certaines pathologies en les voyant se développer chez les mini-porcs.

Partie II - Le porc et les médicaments

1. La découverte de l'insuline grâce au porc [101]–[105]

Le diabète est l'une des maladies les plus anciennement connue. On en parlait déjà dans des ouvrages datant de 4000 ans avant Jésus-Christ.

Cependant, les mécanismes de cette pathologie et l'insuline n'ont pas été découverts tout de suite.

En ce qui concerne l'insuline et son utilisation chez l'homme, tout commence en 1869 avec un étudiant en médecine allemand Paul Langerhans, qui découvre que le pancréas contient des cellules regroupées en îlots, qu'il appellera les îlots de Langerhans.

En 1887, Etienne Lancereaux, médecin français, montre qu'il existe deux types de diabète dont un qui est lié à l'atrophie du pancréas.

En 1889, des médecins allemands, Oskar Minkowski et Josef Von Mering confirment cette hypothèse en montrant que l'ablation du pancréas chez le chien provoque un diabète sucré.

Nicolas Paulesco, physiologiste roumain effectue lui aussi de nombreux travaux sur le pancréas et essaye d'isoler le principe antidiabétique du pancréas.

En parallèle, de l'autre côté de l'atlantique, en octobre 1920, le chirurgien canadien Frederick Grant Banting suppose que les îlots de Langerhans produisent une hormone capable de réguler la glycémie.

Il va alors se rapprocher de Macléod, professeur de physiologie à l'université de Toronto. Celui-ci va l'autoriser à faire des expériences sur les animaux dans un petit laboratoire avec l'aide de Charles Best, jeune étudiant en médecine.

A cette équipe va ensuite se joindre James Bertram Collip, biochimiste méticuleux qui va petit à petit parvenir à préparer des extraits pancréatiques de plus en plus actifs.

En décembre 1921, Charles Gardin établit qu'un extrait pancréatique de porc administré par voie veineuse à des patients diabétiques diminue leur glycémie (tests sur 4 patients diabétiques en leur injectant un extrait pancréatique de porc).

Dans le même temps, le 2 décembre 1921, Leonard Thomson, jeune garçon canadien de 14 ans, est hospitalisé à l'hôpital de Toronto et se trouve entre la vie et la mort à cause de son diabète.

Le 11 janvier 1922, il obtient la première injection d'insuline, une injection insuffisamment purifiée qui conduira cette tentative à un échec. 12 jours après, on lui

réinjecte de l'insuline qui cette fois est plus purifiée. Sa glycémie va alors considérablement diminuer, puis il aura des administrations quotidiennes d'insuline.

Leonard Thomson est donc le premier patient sauvé grâce à l'insuline porcine.

Le 10 avril 1922, Nicolas Paulesco dépose un brevet d'invention (brevet 6254) intitulé : « la pancréine et le procédé de sa fabrication ».

L'université de Toronto ne veut pas rendre publique la fabrication de l'insuline. Elle demande donc au laboratoire Connaught de travailler avec elle. Cependant, ils n'arrivent pas à produire une insuline assez purifiée et finissent donc par faire appel en mai 1922 au laboratoire Eli-Lilly.

Fin 1923, ils sortent la première insuline : Iletin[®].

La collecte des pancréas de porc fut organisée de façon méthodique dans les grands abattoirs américains, afin de limiter leur détérioration. Il est important de noter qu'il faut travailler le plus possible dans un milieu froid pour éviter la dégradation de l'insuline.

L'extraction se fait au début à l'alcool avec une série de précipitations successives à des concentrations différentes, suivies d'une étape d'acidification.

Malgré cela, les premières insulines ne sont pas assez pures.

Ils essayent alors de standardiser les animaux utilisés. En effet, ils n'utilisent plus que des porcs qui pèsent 2 kilogrammes et qui sont à jeun depuis 24 heures.

En octobre 1922, le laboratoire Lilly met au point une méthode de précipitation isoélectrique du principe actif, mais ce n'est toujours pas suffisamment pur.

En Europe, en 1922 un couple de danois, Marie et August Krogh, entendent parler des travaux effectués en Amérique. Marie Krogh est diabétique et travaille sur les maladies métaboliques. Elle réussit à convaincre son mari de s'intéresser au diabète. August Krogh ayant reçu un prix Nobel de physiologie en 1920, est donc naturellement invité à l'université de Yale pour pouvoir assister aux travaux et y apporter son aide. Le couple retourne ensuite au Danemark afin de produire de l'insuline pour sauver les diabétiques dans leur pays.

En France, la production d'insuline commence en 1922 mais elle reste très artisanale. En effet, elle est soit produite par quelques laboratoires pharmaceutiques (Byla, Choay, Roussel ou Rogier), soit produite localement par les hôpitaux.

En 1923, le prix Nobel de médecine est décerné à F.G Banting et à MacLéod. Ces derniers vont alors le partager avec C. Best et J.B Collip.

La même année, le comité de standardisation des Nations Unies préconise une préparation stable en poudre de l'insuline, qui a une équivalence de 8 unités par gramme de poudre.

En 1926, John J. Abel, professeur de pharmacologie, met au point la cristallisation de l'insuline, ce qui permet une meilleure purification de l'insuline.

Le problème d'impureté de l'insuline ne sera totalement résolu qu'en 1974 avec la mise au point d'une insuline « mono-composée » obtenue par un procédé chromatographique.

En 1955, un biochimiste anglais Frederick Sanger décrit la structure chimique de l'insuline.

Les chercheurs se rendent alors compte que l'insuline humaine est différente des insulines animales utilisées.

En 1978, les laboratoires Eli Lilly réussissent le clonage du gène humain de l'insuline, étape importante pour la production d'insuline par génie génétique.

En 1980, l'insuline de porc est humanisée en modifiant le seul acide aminé qui la différencie de l'insuline humaine.

En effet, c'est le trentième acide aminé de la chaîne bêta qui est différent : c'est une Alanine chez le porc alors que c'est une Thréonine chez l'homme.

En 1982, la première insuline humaine (obtenue par génie génétique) est mise sur le marché.

Pendant des années, le porc a donc permis de produire les quantités nécessaires en insuline pour pouvoir soigner les personnes atteintes de diabète, et ce dans le monde entier.

Malgré la sortie de l'insuline humaine, encore aujourd'hui, certains pays font appel au porc pour produire de l'insuline. C'est le cas des Pays-Bas, de l'Italie, de l'Angleterre, du Danemark, de la Suisse et de la Belgique.

De même, le Canada continue de produire de l'insuline porcine grâce aux laboratoires Wockhardt UK limited, qui produit deux types d'insuline porcine : Hypurin Regular et Hypurin NPH.

En effet, quelques études ont montré que certains patients sont victimes d'épisodes d'hypoglycémie fréquents et sévères avec l'insuline biosynthétique, alors que quand ils utilisent de l'insuline porcine ils maîtrisent mieux leur glycémie et se sentent mieux.

Santé Canada a aussi relevé que d'autres patients ont déclaré que leur taux d'anticorps était plus important en réponse à l'insuline biosynthétique par rapport à l'insuline porcine.

Néanmoins, il ne devrait pas y avoir de différences de réaction entre l'insuline biosynthétique humaine et l'insuline porcine. Des recherches plus approfondies devraient être faites pour déceler si ces différences observées sont ou non réelles.

Pour le Canada, la solution idéale est donc de laisser disponibles plusieurs types d'insuline (dont l'insuline porcine) pour que les patients choisissent celle qui leur convient le mieux.

Le porc devrait donc continuer à être producteur d'insuline pour les patients humains diabétiques pendant encore plusieurs années.

2. Les médicaments obtenus à partir du porc

2.1. Les héparines [106], [107]

L'héparine est un anticoagulant utilisé depuis plus de 60 ans. Elle est utilisée en prévention ou en traitement des thromboses (formation de caillot dans une veine ou une artère).

Elle a été découverte en 1916 par Jay Mac Lean, qui trouve dans un foie bovin une substance à forte activité anticoagulante. Son nom Héparine provient de l'organe à l'origine de sa découverte : le foie.

L'héparine fait partie de la famille des GAG : GlycosAminoGlycanes. C'est une molécule d'origine naturelle présente dans les tissus des mammifères.

Elle est synthétisée et stockée dans les mastocytes des organes richement vascularisés comme les poumons ou les intestins.

Les héparines peuvent être obtenues à partir de poumons de bœuf, ou à partir d'intestins de porc, de bœuf ou de mouton.

Cependant, tous les médicaments à base d'héparine sur le marché européen sont d'origine porcine.

Au sein des pays membres de l'Union Européenne et aux Etats-Unis, les héparines sodiques, calciques ou les Héparines de Bas Poids Moléculaire (HBPM) sont exclusivement fabriquées à partir de muqueuse intestinale de porc.

En 2009, en France, 34 millions de doses d'héparine ont été injectées.

Pour répondre aux besoins mondiaux, il faut 500 millions de porcs chaque année. Ces porcs proviennent dans 55 à 60% des cas de Chine.

Le cheptel porcin élevé en Europe avoisine les 150 millions de têtes, ce qui ne suffit pas et implique l'importation d'héparine.

En France, il existe deux sites de fabrication d'héparine :

- L'ASPEN, Ex Glaxo Welcome Production ; qui fabrique la Fraxiparine® et Fraxodi®, à partir de mucus porcin d'origine européenne ou nord-américaine.

- Sanofi Chimie ; qui fabrique le Lovenox® ; à partir de mucus porcin français ou à partir d'héparine brute de plusieurs origines (Europe, Etats-Unis, ou Chine)

Pour pouvoir produire l'héparine, il faut plusieurs acteurs.

Tout d'abord il faut plusieurs abattoirs qui vont collecter les intestins de porc et procéder à une stabilisation optionnelle du mucus.

Ensuite il faut plusieurs sites de fabrication :

- Des sites de fabrication du brut de l'héparine brute : où va être collecté le mucus à partir des intestins fournis par les abattoirs. Ensuite a lieu une digestion du mucus et une purification du mucus par traitement sur résine pour obtenir le brut de l'héparine brute.
- Des sites de fabrication de l'héparine brute : où va être traité le brut de l'héparine brute par traitement sur résine et purification pour obtenir de l'héparine brute.
- Des sites de fabrication de l'héparine purifiée : où va être effectuée une purification et une inactivation virale par un traitement en milieu oxydant (KMnO_4 , H_2O_2).

A partir d'un intestin de porc, on peut produire 500 mg d'héparine brute (soit 50 000 unités), ou 200 mg d'héparine pure (soit 40 000 unités) ou encore 100 mg d'HBPM (soit 15 000 à 20 000 unités), ce qui correspond à une injection d'héparine.

Le porc est donc un acteur essentiel pour la production d'héparine dans le monde entier. Les productions européennes de porcs ne sont pas assez importantes pour pouvoir produire un nombre suffisant de porcs et ainsi obtenir assez d'héparine pour tous les patients européens qui en ont besoin, il est donc nécessaire de pouvoir s'approvisionner dans d'autres pays.

Néanmoins, les contrôles doivent rester très importants afin de s'assurer de la bonne qualité de l'insuline importée et garantir la santé des patients traités chez qui par cette insuline importée.

2.2. Le Curosurf® [108], [109], [110]

Le Curosurf® est un surfactant pulmonaire. Sa dénomination commune internationale est proactant alfa ; il est commercialisé par le laboratoire Chiesi SA.

Le principe actif de ce médicament est une fraction phospholipidique extraite de poumon de porc.

Elle contient 99% de lipides polaires (dont 70% de phosphatidylcholine) et 1% de protéines hydrophobes de bas poids moléculaire (SP-B et SP-C)

Le Curosurf[®] possède une AMM pour le traitement des nouveaux nés prématurés à haut risque de présenter, ou présentant, un syndrome de détresse respiratoire (SDR) par déficit en surfactant pulmonaire (maladie des membranes hyalines).

Les maladies des membranes hyalines sont dues à une insuffisance quantitative ou qualitative de la fonction tensioactive du surfactant pulmonaire, provoquée par l'imaturité pulmonaire du nouveau-né et/ou par la destruction périnatale du surfactant.

Le surfactant pulmonaire est un mélange de substances, principalement des phospholipides et des protéines qui tapissent la surface interne des alvéoles pulmonaires. Ce surfactant est capable d'abaisser la tension de surface pulmonaire. Cette diminution de tension est nécessaire à la stabilisation des alvéoles pour éviter leur collapsus en fin d'expiration et ainsi permettre des échanges gazeux adéquats tout au long du cycle ventilatoire.

La dose initiale de Curosurf[®] est de 200 mg/kg à administrer le plus tôt possible dès que le SDR est découvert. Une dose supplémentaire de 100 mg/kg est possible 6 à 12 heures après la première injection s'il y a toujours des signes de SDR.

L'administration de Curosurf[®] se fait soit en dose unique dans la trachée basse, soit en deux demies doses : une dans la bronche principale droite et une dans la bronche principale gauche.

Après l'instillation de Curosurf[®], il faut une ventilation manuelle du nouveau-né pendant une minute, en utilisant les mêmes gaz que ceux utilisés avant l'administration du Curosurf[®].

Le SDR touche entre 7 500 et 8 000 naissances par an.

Le Curosurf[®] est le seul surfactant pulmonaire disponible sur le marché en France.

Le porc joue donc un rôle important dans le traitement du syndrome de détresse respiratoire, potentiellement mortelle pour le nourrisson.

2.3. Les extraits de poudre de pancréas d'origine porcine [111]

Les extraits de poudre de pancréas d'origine porcine sont des extraits riches en enzymes qui aident à la digestion de certains aliments.

Les pancréas sont obtenus à partir de porcs déclarés par les services vétérinaires « propres à la consommation humaine », puis ils sont traités par différentes étapes d'extraction et de purification.

Ces extraits sont utilisés dans le traitement de l'insuffisance pancréatique exocrine de l'adulte et de l'enfant lors de mucoviscidose, de pancréatite chronique documentée en présence d'une stéatorrhée supérieure à 6g/24 heures, de résections pancréatiques céphaliques ou totales.

Ils sont aussi utilisés comme traitement d'appoint des troubles dyspeptiques ou des oedèmes post traumatiques ou post opératoires.

Ces extraits sont commercialisés par plusieurs laboratoires, il s'agit du Créon[®] et de l'Eurobiol[®].

2.4. Homéopathie [112]

On retrouve également des sources animales et notamment une origine porcine au sein de la pharmacopée homéopathique.

En effet, la souche *Pyrogenium*, commercialisée par le laboratoire Boiron est préparée à partir d'un autolysat de tissu musculaire de porc.

Pyrogenium est utilisé dans les états infectieux aigus avec une tendance à la suppuration comme les sinusites, otites, bronchites, abcès, furoncles, plaies ou blessures infectées ; en cas d'infections dentaires ; et dans les intoxications alimentaires provoquées par l'ingestion de produits avariés.

La concentration en porc dans le produit final est évidemment très petite puisqu'un 5 CH équivaut à un dix-milliardième de la concentration initiale en produit.

2.5. Gélatine de porc [113], [114]

a) Utilisée pour l'enrobage des principes actifs

La gélatine est un matériau polyvalent très utilisé dans l'industrie pharmaceutique. Les fabricants apprécient ses qualités d'adhésion, de gélification et ses propriétés filmogènes.

Elle est utilisée notamment pour la fabrication de capsules molles, de capsules dures, de comprimés et de comprimés effervescents.

La capsule dure contient 80 à 85% de gélatine et 10 à 15% d'eau ; un comprimé peut être revêtu de gélatine par trempage ; et dans un comprimé effervescent, la gélatine peut être utilisée comme dessiccateur ou liant lors de sa fabrication.

La gélatine est un produit naturel très bien toléré. Le risque de développer une allergie à la gélatine est pratiquement nul. De plus, elle protège le principe actif de la

lumière, de l'humidité, de l'oxygène, et des moisissures. Et elle facilite la déglutition chez le patient.

Les producteurs de gélatine européens utilisent exclusivement des matières premières de porcs, de bovins ou de poissons parfaitement sains et soumis à des contrôles vétérinaires.

La gélatine ne contenant pas de trace de porc ne représente que moins de 5% de la production mondiale de gélatine.

La gélatine est obtenue par l'ébullition prolongée de tissus conjonctifs ou d'os d'animaux.

Sa fabrication se fait en trois étapes :

- un prétraitement pour préparer la matière brute et éliminer les impuretés,
- une extraction avec de l'eau chaude ou des solutions d'acides diluées pour hydrolyser le collagène en gélatine,
- et des traitements de raffinements : filtration, clarification, évaporation, stérilisation, séchage, broyage et tamisage.

La gélatine est donc retrouvée dans la plupart des médicaments, mais son origine n'est pas précisée, il faut contacter le laboratoire pour savoir si elle est issue du porc. Dans une majorité des cas, c'est le porc qui est utilisé.

b) Utilisée comme dispositif médical stérile

Le Curaspon[®] est une éponge de gélatine absorbable stérile. Cette gélatine est d'origine porcine.

Au contact du sang, le Curaspon[®] va augmenter de volume pour former un bouchon gélatineux qui va combler la plaie et va s'opposer mécaniquement à l'écoulement du sang. Il active aussi les thrombocytes pour pouvoir favoriser la formation de fibrine et ainsi obtenir une coagulation du sang. Il est capable d'absorber jusqu'à 35 fois son poids en sang.

Le Curaspon[®] est utilisé lors d'interventions chirurgicales pour obtenir une hémostase pour lutter contre les saignements capillaires, veineux et artériels légers.

Il est disponible sous forme de poudre ou d'éponge qui peut être découpée à la dimension désirée. Il peut être utilisé sec ou humidifié.

2.6. Conclusion

Le porc est un animal très proche de l'homme en bien des points, comme nous l'avons montré en première partie.

C'est donc tout naturellement que nous le retrouvons dans beaucoup de médicaments, notamment des médicaments essentiels à la vie d'un grand nombre de patients. Dans le cas de l'insuline, les progrès scientifiques ont permis de se passer du porc pour sa fabrication, alors que pour l'héparine, pour le moment, le porc reste le principal fournisseur.

Il est donc indispensable de pouvoir toujours se fournir en organes de porcs, c'est pourquoi les importations sont très importantes. Néanmoins, il faut rester vigilant quant à une bonne purification des médicaments obtenus à partir du porc.

En effet, certains extraits de poudre de pancréas ont été retirés du marché en 2002 à cause justement d'une mauvaise purification du produit. On avait alors retrouvé dans ces extraits le Parvovirus porcine, un virus présent chez le porc. Sa transmission à l'homme n'est pas possible donc l'ingestion de ce virus ne peut pas causer de maladie chez l'homme.

Cependant, sa présence pourrait éventuellement indiquer la présence d'autres virus encore inconnus d'origine porcine qui seraient susceptibles d'entraîner des pathologies chez l'homme, ce qui explique le retrait de ces produits du marché.

Il faut donc être très vigilant quant à la provenance et à l'état des porcs utilisés pour la fabrication de certains médicaments, afin de garantir la sécurité de leur utilisation chez les patients.

Néanmoins, le porc reste un allié imparable pour la santé humaine, et a jusqu'à présent sauvé beaucoup de vies.

3. Essais précliniques des médicaments sur le porc

Les animaux sont utilisés pour les essais précliniques des médicaments, c'est-à-dire les essais qui ont lieu avant les phases cliniques testées sur les humains. [115]

Ces essais permettent de protéger les futurs consommateurs des médicaments puisqu'ils mesurent les effets bénéfiques et dangereux d'un composé sur l'ensemble de l'organisme. [115]

Les tests sur les animaux permettent l'obtention de données sur l'efficacité et la tolérance, et permettent d'identifier les éventuels problèmes d'innocuité d'un médicament.

De plus, grâce à ces essais précliniques, on peut déterminer les doses maximales qui seront ensuite administrées aux Hommes volontaires. [115]

Même si d'un point de vue éthique il peut être difficile de voir des animaux sacrifiés pour ces tests, les essais précliniques sont indispensables pour protéger les hommes qui utiliseront le futur médicament.

Les essais précliniques permettent d'assurer une certaine sécurité pour les phases d'essais cliniques qui suivent, ce qui ne permet cependant pas d'éviter la survenue d'effets indésirables chez l'homme alors qu'ils ne sont pas apparus chez l'animal.

3.1. Les étapes du développement du médicament [116]

Lorsqu'une molécule est découverte et qu'elle est thérapeutiquement intéressante, elle devient candidate pour devenir un futur médicament.

Il faut plusieurs étapes avant l'obtention de l'AMM (Autorisation de Mise sur le Marché), afin d'envisager être commercialisé en France.

Il y a 4 grosses étapes à franchir avant de pouvoir présenter le dossier de demande d'AMM :

- Les phases précliniques : ce sont des tests *in vitro* et *in vivo* sur les animaux
- Les essais de phase I : ces essais s'effectuent sur des hommes volontaires sains. Ils permettent de s'assurer que la toxicité chez l'homme est comparable à celle chez l'animal. Ils permettent aussi d'analyser le devenir du médicament dans l'organisme (études pharmacocinétiques).
- Les essais de phase II : ils s'effectuent sur une centaine de patients. Ils permettent la détermination de la dose optimale nécessaire pour observer une bonne efficacité.
- Les essais de phase III : ils s'effectuent sur des milliers de patients. Ils permettent de comparer la nouvelle molécule à d'autres médicaments déjà sur le marché qui ont déjà fait preuve de leur efficacité ou à un placebo, afin de voir si le service médical rendu est suffisant. Ils permettent aussi d'évaluer le rapport efficacité/tolérance.

Si cette nouvelle molécule est validée au cours de ces essais, le laboratoire peut effectuer une demande d'AMM.

Dès l'obtention de l'AMM, le médicament peut être commercialisé et délivré en France.

Cependant, même après la mise sur le marché d'un médicament, il reste sous surveillance grâce à l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé).

En effet, elle agit pour garantir la sécurité des patients, et procède à une réévaluation constante et régulière du rapport Bénéfice/Risque des produits de santé.

Elle contrôle au sein des laboratoires la qualité des produits finis et des matières premières, elle inspecte sur le terrain et vérifie que les Bonnes Pratiques de Laboratoire sont respectées.

L'ANSM peut modifier les conditions de prescription ou de délivrance du médicament voire suspendre ou retirer un médicament du marché si l'évaluation du rapport Bénéfice/Risque n'est pas favorable.

Des CRPV (Centres Régionaux de PharmacoVigilance) sont présents sur tout le territoire français afin d'assurer une surveillance du médicament après sa commercialisation. Leur action est complétée par les laboratoires qui commercialisent le produit ainsi que l'ensemble des professionnels de santé qui remontent quotidiennement les cas de pharmacovigilance.

La pharmacovigilance permet la surveillance et la prévention du risque d'effets indésirables des médicaments lorsqu'ils sont vendus et consommés, que ce soit un risque avéré ou potentiel.

En effet, les pharmaciens et les patients peuvent déclarer les effets indésirables observés lors de l'utilisation du médicament aux CRPV ou directement au laboratoire commercialisant le médicament concerné.

Toutes les déclarations de pharmacovigilance sont à faire remonter jusqu'au CRPV de la région.

3.2. Les essais précliniques [117]

Les essais précliniques servent à évaluer *in vivo* dans des systèmes vivants non humains l'activité d'un candidat médicament issus des phases de la recherche cognitive.

Ces essais font appel à l'expérimentation animale, et permettent d'avoir une première approche des effets indésirables potentiels du futur médicament chez l'homme.

Lors de ces essais, plusieurs domaines sont explorés : la pharmacologie, la pharmacocinétique et la toxicologie.

c) La pharmacologie

Les études de pharmacologie permettent de valider le mécanisme d'action du médicament et de mesurer son activité dans des modèles expérimentaux de la maladie, *in vitro* et *in vivo* chez l'animal.

d) La pharmacocinétique

Les études de pharmacocinétique permettent de décrire le comportement et le devenir du futur médicament dans un organisme vivant.

Elles permettent de modéliser l'ADME du médicament, c'est-à-dire son Administration, sa Distribution, son Métabolisme et son Elimination.

e) La toxicologie [118], [119]

Les études de toxicologie établissent quels sont les organes cibles et les doses toxiques pour un organisme vivant.

Elles permettent de définir la dose létale 50 (DL50), l'index thérapeutique (DL50/DE50) et les organes touchés lors de la toxicité de la molécule.

- **Toxicité aiguë**

Elle permet de déterminer les doses toxiques chez les animaux et les organes touchés par cette toxicité. En effet, elle permet de trouver la DL50, la dose maximale tolérée et la dose maximale sans effet toxique.

La DL50 est la dose capable de tuer 50% des animaux d'expérimentation.

Elle se fait grâce à l'injection de 3 doses uniques croissantes. Chaque dose est injectée à 10 animaux, puis on observe les effets pendant 14 jours.

Ces tests ont lieu sur au moins deux espèces animales différentes avec deux voies d'administration différentes (dont l'une sera celle qui sera utilisée chez l'homme).

- **Toxicité subaiguë**

Elle permet d'obtenir des renseignements sur la capacité de la molécule à s'accumuler dans les tissus.

Elle se fait grâce à l'injection de 3 doses et d'un témoin.

Les 3 doses sont : une supérieure à la dose efficace, une faible sans effet toxique et une forte sans létalité.

Puis on observe entre 28 et 90 jours.

Ces essais se font sur des rongeurs et des primates.

- **Toxicité chronique**

Elle permet d'observer les effets d'une exposition répétée à la molécule, c'est-à-dire étudier la capacité du médicament à s'accumuler dans les tissus, et confirmer les organes touchés par la toxicité du produit.

On injecte des faibles doses sur une durée de 6 mois. Il faut injecter 3 doses : une dose forte, une moyenne et une faible, à la même voie d'administration que chez l'homme.

Ces tests se font sur au moins 2 espèces de mammifères dont un non rongeur.

- **Pouvoir tératogène**

On observe la fertilité sur une ou plusieurs générations afin de voir s'il existe une toxicité périnatale et néonatale. Et on regarde s'il y a une répercussion sur le développement.

Ces essais se font sur au moins 3 espèces animales.

Il existe 3 types d'études :

- Etudes sur la fertilité et le développement embryonnaire précoce jusqu'à l'implantation. Elles se font sur une espèce rongeur, à laquelle on administre le produit (à 3 doses) avant l'accouplement. Puis on compare avec un groupe témoin d'animaux qui n'ont pas reçu le produit.
- Etudes sur le développement embryonofoetal. Elles se font sur deux espèces dont une non rongeur, chez une femelle en gestation. On administre trois doses depuis l'accouplement jusqu'à la fin de l'organogenèse.
- Etudes sur le développement pré et post-natal. Elles se font sur une espèce rongeur. On administre 3 doses de la fin de l'organogenèse jusqu'au sevrage. La génération de petits obtenus est suivie sur du plus long terme et on peut même suivre leur descendance.

- **Pouvoir cancérigène et mutagène**

Le but de ces essais est de détecter un éventuel effet cancérigène du médicament (pour la génération actuelle mais aussi pour les générations futures) et d'observer d'éventuelles modifications du matériel génétique.

Etudes cancérogènes : elles se déroulent sur une durée de plus de 2 ans, en injectant la dose maximale tolérée à 50 animaux par sexe. Elles se font en parallèle des premières études cliniques chez l'homme.

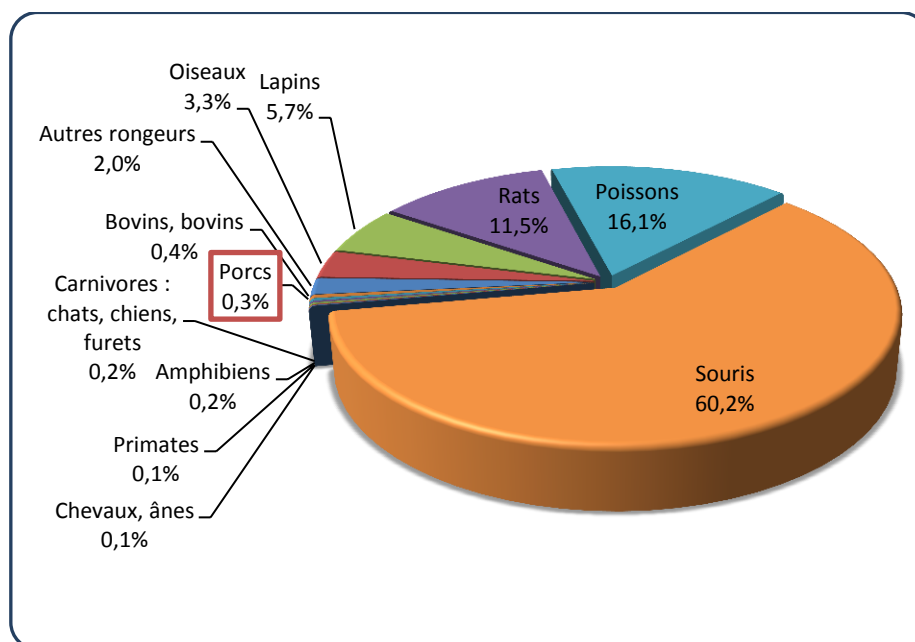
Etudes de mutagenèse et de génotoxicité : on étudie les modifications génétiques grâce à 3 tests :

- un test de mutations génétiques : le test d'Ames réalisé sur des souches de *Salmonella typimurium*,
- un test d'aberrations chromosomiques *in vitro* sur des cellules de mammifères,
- et un test d'aberrations chromosomiques *in vivo* sur des cellules hématopoïétiques chez une espèce rongeur.

3.3. Les animaux utilisés pour la recherche et le choix du porc par rapport à ces animaux [6], [120]–[125]

En 2010, pour la recherche, 2,2 millions d'animaux ont été utilisés. Parmi ces animaux, 20,9 % ont servi pour la protection et les contrôles de qualité des médicaments ; le reste étant utilisé pour la recherche en médecine et en vétérinaire.

Figure 7 - Répartition des modèles animaux utilisés en recherche clinique [126]



Une appréciation croissante des similitudes physiologiques et métaboliques entre l'homme et le porc contribue à l'utilisation de modèles animaux mini-porcs. [6]

De plus, les inquiétudes grandissantes concernant l'utilisation en recherche d'autres espèces animales non rongeurs telles que les primates et les chiens ont contribué à un intérêt croissant pour les espèces alternatives comme les mini-porcs. [6]

Le mini-porc et l'homme ont de nombreux points communs comme nous l'avons vu précédemment.

Le porc est un modèle reconnu pour plusieurs maladies cardiovasculaires humaines, l'infarctus du myocarde et la réparation du myocarde chez le porc est quasiment identique à l'homme. Le porc est plus sensible à l'infarctus du myocarde que le chien. [121]

Le mini-porc peut être utilisé pour la prédiction des effets des médicaments sur les paramètres cardiovasculaires tels que le prolongement de l'intervalle QT chez l'homme dans les études de pharmacologie. [124]

Au niveau respiratoire, l'homme et le porc ont une cavité nasale similaire ce qui en fait un bon candidat pour les études nasales. Les mini-porcs ont également une résistance vasculaire pulmonaire plus élevée que le chien.

Le porc et l'homme sont de véritables omnivores, cela se reflète dans l'anatomie, la physiologie et les fonctions du système gastro-intestinal. Le porc et l'homme ont la même physiologie digestive. Pour les tests de sécurité, le système gastro-intestinal du mini-porc présente des avantages anatomiques et fonctionnels (en termes d'absorption, de métabolisme et de tendance réduite aux vomissements) par rapport au chien.

De même, la période de gestation courte et la naissance de grandes portées, font du mini-porc un choix avantageux par rapport aux chiens et aux primates. [121]

Le mini-porc est une espèce très utile pour les études de toxicologie juvénile dans lesquelles une espèce non rongeur est nécessaire. Ils sont faciles à manipuler, ont une reproduction importante, ce qui permet d'avoir un nombre suffisant de jeunes animaux pour pouvoir effectuer des études dans un délai très court et avec une conception d'étude raisonnable. Leur taille permet la réalisation de procédures de base comme le prélèvement sanguin dès le plus jeune âge. [6]

Les caractéristiques de la biologie de la reproduction telles que la maturité sexuelle rapide, le cycle spermatogénique court, la durée de gestation et la taille des portées font du mini-porc une autre espèce prometteuse non rongeur pour les études de toxicité sur la reproduction.

De plus, le porc s'est montré sensible aux actions tératogènes de la thalidomide, de l'hydroxyurée, de l'aminoptérine et de l'éthanol, ce qui conforte dans l'idée qu'il réagit bien aux toxicités des médicaments.

Le mini-porc est un bon modèle pour étudier l'impact des médicaments et des produits chimiques modifiant la fonction des organes génitaux chez les animaux prénataux et adultes. Il est un modèle plus approprié que le chien pour tester les médicaments utilisés pour la thérapie gynécologique et la fertilité.

La connaissance de base du système immunitaire du porc est plus étendue que celle du chien ou des primates grâce à l'agriculture. [121]

La peau des animaux de laboratoire (souris, rats, cobayes, lapins, chiens et primates) est distinctement différente de celle de l'homme alors que la peau du porc présente de nombreuses similitudes. [124]

Le mini-porc est aussi l'espèce de choix dans les études cutanées pour l'évaluation de la tolérance locale et de la toxicité systémique possible après une application dermique. La surface dermique abondante des porcs permet de réaliser des essais sur plusieurs sites et à long terme. [121]

Le porc et le mini-porc sont considérés comme équivalents, mais compte tenu de la taille du mini-porc, il est le modèle porc standard utilisé dans les tests de sécurité réglementaire. [6]

Le mini-porc est au moins aussi bon que d'autres espèces comme modèle pour les études de sécurité.

Toutes les voies posologiques sont possibles chez les mini-porcs, de la plus standard (orale, sous cutanée, intraveineuse, intramusculaire) à la moins standard (perfusion, intravaginale, nasale, intravésiculaire).

La manipulation des mini-porcs est simple, même si elle exige une bonne technique.

Lors de l'utilisation d'espèces animales pour les tests, il est important de savoir si les animaux d'essai possèdent les mêmes capacités de métaboliser les médicaments que les hommes. [125] De nombreux articles ont décrit des similitudes entre le porc et l'homme dans leur façon de métaboliser des xénobiotiques à la fois *in vitro* et *in vivo*. [121]

Certains cytochromes P450 ont été caractérisés chez le porc, en ce qui concerne la spécificité du substrat, l'inhibition et la régulation.

Les enzymes porcines CYP1A, CYP2A et CYP3A métabolisent toutes les mêmes substrats d'essais que les enzymes humaines alors que les enzymes CYP2B, CYP2D et CYP2E chez le porc semblent être différentes des enzymes humaines concernant le métabolisme de substrats bien connus.

D'après ce qui est connu pour le CYP450 chez le porc, nous pouvons en conclure que le porc semble être une bonne espèce d'essai si les CYP1A, CYP2A et CYP3A sont impliqués dans le métabolisme du composé testé. [125]

En Europe, en toxicologie, les mini-porcs sont devenus très populaires pour les études pharmaceutiques à la place des chiens et des primates.

On a montré que les mini-porcs étaient sensibles à une grande variété de médicaments et de produits chimiques.

Désormais, il existe une importante offre de mini-porcs de qualité, et de nombreuses espèces différentes, comme nous l'avons détaillé dans la première partie.

Par conséquent, il existe des raisons scientifiques, économiques, et sociologiques qui font des mini-porcs d'excellents modèles toxicologiques et pharmacologiques.

Le principal inconvénient est que les essais toxicologiques chez les mini-porcs peuvent nécessiter plus de quantités de molécules à tester que les espèces traditionnelles.

Parallèlement à l'utilisation accrue des porcs en recherche, les progrès techniques dans la chirurgie, l'anesthésie, l'élevage et la manipulation des animaux, ainsi que l'amélioration des soins ont facilité l'utilisation des porcs dans les établissements de recherche.

Les mini-porcs permettent la collecte de volumes plus importants d'échantillons multiples de fluides corporels et de biopsies par rapport aux rongeurs. Ce qui permet de réaliser des études qui se rapprochent de celles effectuées chez les hommes.

Les mini-porcs sont élevés dans des conditions strictement contrôlées, dans un environnement défini, avec un accès restreint aux aliments et un suivi microbiologique.

Le développement des mini-porcs a donné lieu à des couches de taille plus gérables avec des caractéristiques génétiquement et microbiologiquement évidentes.

Le mini-porc Göttingen est la race expérimentale la plus utilisée ces dernières années car c'est l'un des mini-porcs les plus petits. [124] Il est exempt de toute maladie bactérienne ou virale porcine infectieuse et exempt de toute maladie parasitaire porcine.

Les mini-porcs sont conçus pour des normes SPF et sont relativement peu coûteux. [123]

Dans les laboratoires de recherche préclinique, les animaux servent à l'évaluation des effets pharmacodynamiques, ou à l'identification des effets indésirables imprévus des médicaments candidats. Les résultats obtenus à partir de ces animaux doivent être les plus fiables possibles. En effet, les médicaments seront testés ensuite chez l'homme, il faut donc que les animaux imitent le plus étroitement possible la condition humaine. [124]

Depuis lors, les mini-porcs sont de plus en plus utilisés pour les recherches biomédicales car ils sont suffisamment petits pour être manipulés facilement dans les installations standards d'animaux de laboratoire mais ils sont assez grands pour échantillonner les liquides corporels et les biopsies sur de longues périodes, et ils sont génétiquement contrôlés. [124]

Pour conclure, le porc ressemble sensiblement à l'homme au niveau de son anatomie, de sa physiologie, et de son mode de vie. En raison de ces similitudes, les effets toxicologiques des produits chimiques et des médicaments chez le porc peuvent ressembler aux effets chez l'homme plus étroitement que certains autres animaux de laboratoire couramment utilisés.

Enfin, étant un animal pouvant être consommé, les essais sur le porc peuvent être plus acceptables pour le public que les animaux tels que le chien ou le singe. [122]

3.4. Conditions de vie des porcs de laboratoire

Le personnel qui travaille avec les animaux de laboratoire doit être qualifié en suivant une formation spécifique et adaptée à son implication dans les procédures expérimentales. [127]

Les professionnels doivent se soumettre à la formation continue afin de maintenir et d'étendre leurs compétences.

Les formations réglementaires sont divisées en fonction du groupe d'espèce sur lequel le professionnel travaille, et s'il change d'animal il doit se former avec la formation spécifique au nouveau groupe d'espèce sur lequel il va travailler. [127]

Elevage de porcs en phase de recherche : [120]

Ils sont élevés en groupe dans des installations spécifiques.

Ces installations sont des genres de fermes conventionnelles où les porcs peuvent se voir, se sentir et s'entendre.

Pour ces élevages, on n'a pas besoin d'un environnement dépourvu d'agents pathogènes, mais les normes sont élevées en matière de soins, de santé et de surveillance des porcs.

Les installations doivent être bien ventilées, et ils doivent avoir une litière conventionnelle, c'est-à-dire avec de la paille et des copeaux de bois.

Elevage de porcs lors des essais précliniques ou thérapeutiques : [120]

L'environnement est ici à haut niveau de sécurité pour les agents pathogènes. Le personnel doit se doucher et se changer avant d'entrer dans une installation.

Les porcs sont en groupe mais l'eau est filtrée et traitée, et la nourriture est stérilisée.

Dans ces élevages la litière n'est plus conventionnelle, elle se compose uniquement d'un tapis de caoutchouc.

Règles générales : [125]

Les surfaces internes des enclos doivent être construites avec des matériaux lisses et non poreux pour que ce soit facile à nettoyer et il ne faut pas qu'il y ait d'arrêtes pour éviter de blesser les animaux. De même, les planchers ne doivent pas avoir de prises qui pourraient blesser les pieds, et ils doivent avoir des drains efficaces.

Les exigences particulières varient avec l'âge, la densité de population etc.

Température :

Il faut que les installations donnent la possibilité de conserver ou de dégager la chaleur corporelle.

Chez les porcs de plus de 30 kg, la température de confort se situe entre 15 et 25°C, mais cette température varie selon les conditions. Par exemple, pour une truie qui vient de mettre bas il faut une température entre 15 et 26°C, et pour les cochonnets il faut entre 26 et 32°C.

Ventilation et humidité :

L'humidité doit être comprise entre 40 et 80%.

En hiver le débit de ventilation doit être suffisant pour contrôler l'humidité et en été il doit être 15 à 20 fois supérieur.

Les cloisons sont séparées par des barres en métal pour faciliter les déplacements d'air.

Eclairage :

L'éclairage influence le taux de croissance, l'efficacité des aliments et agit sur l'âge d'atteinte de la maturité sexuelle.

Il faut donc un éclairage suffisant mais pas trop important.

Figure 8 - Densité de population et surface [128]

Poids (kg)	Dimension min compartiment (m ²)	Surface au sol min/animal (m ³ /animal)	Espace min de l'aire de repos par animal (m ³ /animal)
Jusqu'à 5 kg	2	0.20	0.10
5 à 10 kg	2	0.25	0.11
10-20	2	0.35	0.18
20-30	2	0.50	0.24
30-50	2	0.70	0.33
50-70	3	0.80	0.41
70-100	3	1	0.53
100-150	4	1.35	0.70
>150	5	2.50	0.95

Partie III - Bioprothèses cardiaques

Le remplacement valvulaire cardiaque se fait lorsque le patient a un dysfonctionnement valvulaire. Il en résulte une mauvaise circulation du sang dans l'organisme, ce qui peut être fatal pour le patient. Ce dysfonctionnement peut provenir d'une infection, de cardiopathies ou de valvulopathies.

Dans un premier temps, si le dysfonctionnement est mineur, on le traite grâce à la prise de médicaments. Cependant lorsque la valve cardiaque est très endommagée on n'a pas d'autre choix que de la remplacer. Les prothèses cardiaques ont pour but de remplir les fonctions qui ne sont plus assurées par les valves naturelles cardiaques. [28]

En 2009, 14 444 valves cardiaques (mécaniques et biologiques) ont été posées en France. [47] La chirurgie valvulaire cardiaque concerne le plus souvent les valves aortiques, mitrales et plus rarement tricuspides. [29]

Le premier remplacement valvulaire a été fait en 1960 par le docteur Starr qui remplaçait une valve mitrale. [30] Les prothèses étaient alors faites de titane et de silicone. Elles ont permis de sauver de nombreuses vies entre 1960 et 1965. Cependant, le sang coagule au contact d'un matériau étranger, des caillots se forment et on a alors un risque d'embolies pour le patient. [31] Depuis, les techniques ont beaucoup évoluées. En effet, Alain Carpentier a sorti à la fin des années 1960 les premières valves biologiques, issues du porc, ce qui permet de ne plus avoir la formation de ces caillots.

Il existe différents types de prothèses valvulaires : [29]

Les prothèses mécaniques : [29], [30]

Ce sont les plus anciennes, nous avons donc plus de recul sur leur utilisation et leur durée de vie.

Une prothèse mécanique est constituée d'un anneau d'insertion métallique qui permet de fixer la prothèse et d'un élément mobile qui va ouvrir ou fermer la prothèse selon les variations de pression autour de la prothèse.

Il en existe plusieurs sortes : les prothèses à bille, à monodisque basculant ou à double disque basculant.

Aujourd'hui, les plus utilisées sont les prothèses en carbone pyrolytique : les prothèses de Saint Jude, Sorin, Tekna, Medtronic-Hall... Leur longue durée de vie permet en principe de ne pas les changer, elles évitent donc au patient une nouvelle intervention chirurgicale. Par contre elles doivent être associées à un traitement anticoagulant quotidien qui sera pris à vie et qui devra être parfaitement équilibré.

Les prothèses biologiques : [29], [30], [32]

Il en existe plusieurs types : celles avec armatures et celles sans armature.

Les prothèses avec armature ont une armature métallique sur laquelle vont s'insérer 3 valves biologiques. Nous pouvons distinguer les homogreffes dont les tissus proviennent d'un donneur humain, des hétérogreffes qui sont le plus souvent d'origine porcine.

Les prothèses sans armature sont appelées valves « stentless ». Elles auront une durée de vie supérieure aux prothèses avec armatures. Cependant, elles sont fabriquées à l'aide des tissus du malade ce qui les rend très difficiles à mettre en place. Elles sont surtout mises en place chez les enfants ou les sujets très jeunes.

L'avantage des prothèses biologiques est de ne pas nécessiter de traitement anticoagulant car elles engendrent moins de risques thrombo-emboliques que les prothèses mécaniques. Cependant, leur durée de vie est beaucoup plus faible : elle n'excède pas 10 ans, elles demanderont alors un remplacement des tissus et donc une nouvelle intervention chirurgicale pour le patient.

Le choix du type de prothèse se fait tout d'abord en fonction de l'âge. En effet, les prothèses biologiques ayant une dégénérescence structurelle au bout de 10 à 15 ans, il est rare de les voir chez des patients de moins de 65 ans.

Il faut aussi ensuite noter que pour les prothèses mécaniques il faut suivre un traitement anticoagulant à vie, et être bien équilibré pour éviter les complications thrombo-emboliques. C'est donc un critère majeur pour le choix du type de prothèse à mettre chez un patient. Par exemple, chez la femme en âge de procréer, on privilégiera une prothèse biologique à cause des effets tératogènes des traitements anticoagulants.

A l'inverse, pour un patient qui est déjà sous anticoagulants pour une autre pathologie, on optera pour une prothèse mécanique. Le choix sera aussi déterminé en fonction des activités physiques du patient aussi bien sportivement que professionnellement.

Le patient doit être bien informé des différentes prothèses et le choix doit faire l'objet d'une discussion entre le patient et les acteurs de santé.

Résumé - Bioprothèses cardiaques

Il existe plusieurs types de valves cardiaques. Tout d'abord les valves mécaniques qui ont une longue durée de vie mais qui nécessitent de prendre un traitement anticoagulant à vie. Ensuite il y a les valves biologiques (issues du porc par exemple) qui elles ne nécessitent pas de prise d'anticoagulant à vie, mais qui ont une durée de vie moindre que les valves mécaniques.

On utilisera donc souvent les valves mécaniques chez les patients jeunes, et les valves biologiques chez les patients de plus de 65 ans. Cependant, aucune règle n'est stricte puisqu'il faut choisir le type de valve au cas par cas pour chaque patient.

1. Anatomie comparée du cœur de l'homme et du porc [33]

Il existe 4 valves cardiaques pour empêcher le reflux de sang. Il y en a 2 au niveau du cœur gauche : la valve mitrale et la valve aortique; et 2 au niveau du cœur droit : la valve tricuspide et la valve pulmonaire.

Pour cette anatomie comparée nous étudierons les valves du cœur droit.

1.1. La valve tricuspide

Chez l'homme :

Elle sépare l'oreillette droite du ventricule droit afin d'empêcher le reflux de sang entre les deux. En effet, lors de la diastole elle s'ouvre pour laisser passer le sang dans le ventricule, mais lors de la systole elle se ferme pour s'opposer au reflux sanguin dans l'atrium.

Elle est constituée de 3 feuillets de surface appelés cuspides qui vont s'insérer sur un anneau fibreux. Ces 3 cuspides sont appelées cuspide antérieure, cuspide septale et cuspide postérieure. Elles sont en continuité toutes les 3 au niveau de leur base grâce aux commissures antéroseptale, antéropostérieure et postéroseptale. La valve tricuspide n'est ni innervée ni vascularisée.

Elle va se fermer lors de la systole grâce à des muscles papillaires et des cordages tendineux.

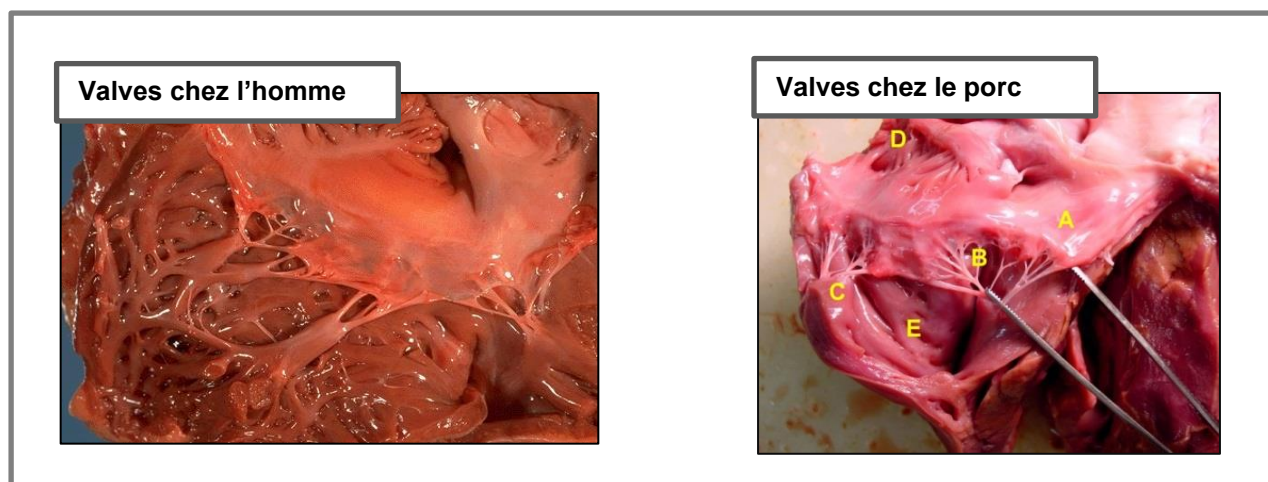
Chez le porc :

Le cœur a la même taille et les mêmes structures. La valve tricuspide a le même rôle.

Elle est constituée de 3 lames fibreuses qui vont s'accoler lors de la systole sous la poussée du sang pour éviter le reflux sanguin.

Leurs parties inférieures sont attachées à des excroissances de la paroi du ventricule (muscles papillaires) par des cordons fibreux et des cordages tendineux.

Figure 9 - Comparaison des valves tricuspides chez l'homme versus chez le porc [8]



1.2. La valve pulmonaire

Chez l'homme :

Elle est située entre l'infundibulum pulmonaire (partie du ventricule droit située sous la valve pulmonaire) et l'ostium du tronc pulmonaire.

Elle s'ouvre lors de la systole pour permettre l'expulsion du sang du ventricule droit vers l'artère pulmonaire et se ferme lors de la diastole pour éviter la régurgitation du sang non oxygéné dans le ventricule droit.

Elle est constituée de 3 valvules semi lunaires, appelées valvules semi lunaires gauche, droite et antérieure.

La partie centrale de ces valvules sont les nodules de la valvule semi lunaire et la partie latérale sont les lunules de la valvule semi lunaire.

Chaque valvule forme un sinus qui va se remplir de sang après la contraction du ventricule droit, ce qui va empêcher l'ouverture des valvules et ainsi empêcher le retour du sang dans le ventricule droit.

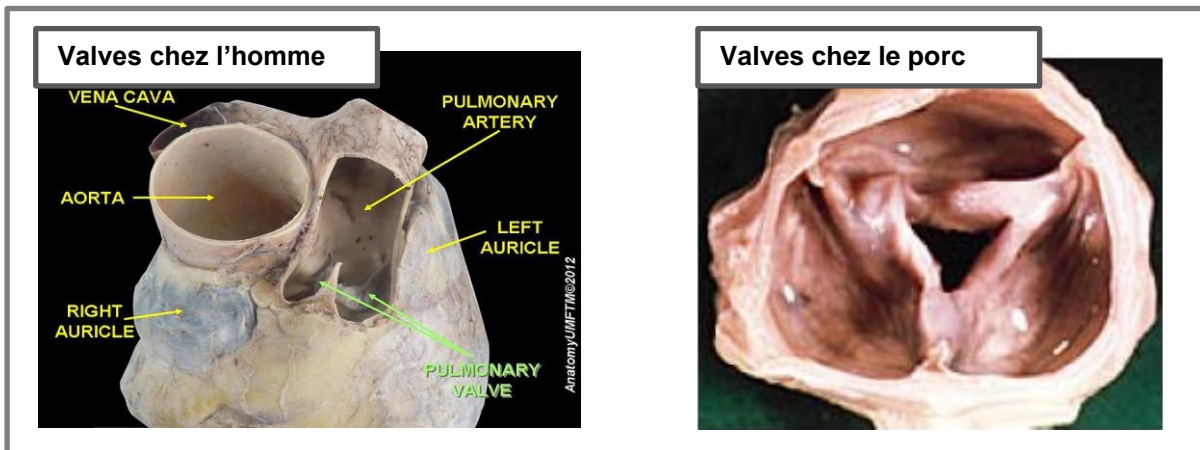
La valve pulmonaire est entourée d'un anneau de tissu conjonctif et fibreux qui va permettre le maintien de l'intégrité de la valve et va servir de point d'attache aux valvules semi lunaires.

La valve pulmonaire n'est ni innervée ni vascularisée.

Chez le porc :

La valve pulmonaire a le même rôle que chez l'homme et a le même aspect. Elle est d'ailleurs elle aussi formée de 3 valvules semi lunaires.

Figure 10 - Comparaison de la valve pulmonaire de l'homme versus du porc [8]



Résumé - Anatomie comparée

La valve tricuspide s'ouvre en systole pour laisser passer le sang dans le ventricule et se ferme en diastole pour éviter le reflux de sang. La valve pulmonaire elle s'ouvre en diastole et se ferme en systole.

Chez le porc, les valves ont le même rôle, le même aspect et la même taille.

Les valves cardiaques sont donc similaires chez l'homme et chez le porc, c'est pourquoi les valves biologiques sont le plus souvent obtenues à partir du porc.

2. Les prothèses porcines

Les prothèses sont posées à cœur ouvert sous anesthésie générale. Pendant l'intervention le cœur est arrêté, il faut alors pratiquer une chirurgie sous circulation extracorporelle (CEC). Ensuite, il faut retirer la valve humaine et la remplacer par la bioprothèse qu'il faudra fixer sur le même anneau. Enfin, il faut remettre le cœur en route. [33]

Mais avant l'implantation chez l'homme, la bioprothèse porcine doit subir quelques traitements spécifiques.

Tout d'abord, les valvules porcines doivent être fixées sur un anneau synthétique en Dacron.

Puis elles doivent subir un traitement biochimique à base de glutaraldéhyde pour transformer les protéines porcines en matrice et ainsi la rendre dépourvue de cellules vivantes pour pouvoir éviter une réaction immunologique et donc un éventuel rejet. [33]

Il existe plusieurs sortes de prothèses obtenues à partir de porc, les prothèses sans armature : la valve Freestyle et la valve O'Brien ; et les prothèses avec armatures : la valve Hancock (I et II) et la valve Epic (et Epic supra). [34] La première valve issue de cartilage de porc a été développée à la fin des années 1960 par le chirurgien Alain Carpentier en association avec la société américaine Edwards, il lui a alors donné le nom de Carpentier-Edwards. [35] Comme ces derniers n'ont pas déposé de brevets, d'autres valves de ce type prirent vie très rapidement.

Alain Carpentier a d'ailleurs obtenu le prestigieux prix de médecine : le prix Lasker en 2007 pour ses valves cardiaques.

Les Bioprothèses avec armatures classiques : [34], [36]

Elles sont fixées sur un anneau métallique et suspendues à 3 picots verticaux. Leurs orifices effectifs sont plus petits que tous les autres types, elles sont relativement rigides donc elles ont une inertie à l'ouverture.

- Bioprothèses bovines : *Carpentier Edwards Perimount*

Elles sont fabriquées à partir d'un péricarde bovin et sont montées sur une armature. Elles sont fonctionnelles à 75% au bout de 15 ans alors que les bioprothèses porcines le sont pour moins de 50%.

- Bioprothèses porcines : *Carpentier Edwards, Hancock*

Elles comportent 3 feuillets fixés au glutaraldéhyde et sont montées sur un stent.

Les bioprothèses avec armatures de nouvelle génération : [34], [36]

A cause des détériorations fonctionnelles fréquentes des bioprothèses classiques, il a fallu les modifier pour aboutir à celles de 2^{ème} génération.

- Bioprothèses bovines : *Carpentier Edwards Perimount Magna*.

Le diamètre interne a été augmenté de 2mm sans changer le diamètre externe de la valve.

- Bioprothèses porcines :

- Valves *Hancock II et Mosaic* : le stent est en polymère. Avec ces valves on a diminué le risque de calcification et ainsi augmenté la durée de vie.
- Valves *Epic et Epic supra* : le stent est aussi en polymère mais les 3 feuillets sont protégés par une barrière péricardique.

Les bioprothèses sans armature : les Stentless [34], [36]

Elles ont un orifice plus grand et un gradient plus faible. Elles n'ont pas d'anneau donc elles ne peuvent être utilisées qu'en position aortique.

Elles sont plus dures à implanter car leurs points de fixation doivent être exactement à la même distance sur la prothèse et sur l'anneau aortique du patient. Néanmoins, le taux d'endocardites et de thromboses pour ces prothèses est très bas.

- Bioprothèse bovine : *Freedom Solo*
- Bioprothèse équine : *3F*
- Bioprothèses porcines : *Freestyle et O'Brien*

2.1. La valve Hancock II

La première implantation de valve Hancock s'est faite en 1982. Cela fait maintenant plus de 25 ans qu'elles sont utilisées. La valve Hancock a été modifiée en valve Hancock II et Hancock II ultra. [37]

La bioprothèse porcine Hancock II est utilisée en position aortique ou mitrale, alors que Hancock II ultra est spécialement conçue pour être implantée dans une petite racine de l'aorte.

Valves Hancock HC 105 et Hancock HC 150 : [38]

Elles sont fabriquées par le laboratoire Medtronic (Etats-Unis).

Elles ont un SR (service rendu) suffisant en raison de l'intérêt thérapeutique des conduits pulmonaires valvés Hancock dans la prise en charge des cardiopathies congénitales complexes concernées, et de l'intérêt de santé publique au vu de la gravité de ces cardiopathies.

La population cible est de 250 patients par an en France, pour la construction ou reconstruction de la voie d'éjection du ventricule droit dans les malformations congénitales cardiaques, pour le remplacement de la valve pulmonaire (opération de Ross), et pour le remplacement d'homogreffe défectueuse ou d'échec de prothèse en position pulmonaire.

Description :

- Les conduits pulmonaires valvés Hancock HC 105 et Hancock HC 150 sont tous les deux composés d'une valve aortique porcine suturée au centre d'un conduit tissé. Un anneau de renfort est utilisé au niveau de la valve.
Ces conduits sont stérilisés dans une solution de glutaraldéhyde stabilisé à 0.2%.
- Le conduit pulmonaire Hancock HC 105 est muni d'une valve biologique porcine native dans un tube de Dacron de faible porosité (moins de 50mL/cm²/min à 120 mmHg). Il est disponible sous plusieurs diamètres, allant de 12 à 26 mm.
- Le conduit pulmonaire Hancock HC 150 est muni d'une valve biologique porcine composite (2 feuillets natifs et un feuillet provenant d'une autre valve) dans un tube de Dacron de porosité plus importante (250mL/cm²/min à 120mmHg). Il est disponible sous plusieurs diamètres, allant de 12 à 25 mm.

2.2. La valve Biomitral NR-900 [39]

Elle est fabriquée par le laboratoire Shelhigh.

Elle est indiquée dans le remplacement valvulaire mitral dans le cadre de l'endocardite infectieuse délabrante pour laquelle l'emploi isolé d'une bioprothèse n'est pas suffisant pour restaurer la fonction valvulaire.

Elle a un SA (service attendu) suffisant pour son intérêt thérapeutique dans le traitement des pathologies valvulaires mitrales avec une endocardite infectieuse associée, et pour son intérêt de santé publique compte tenu du caractère de gravité des pathologies valvulaires mitrales avec une endocardite infectieuse.

Sa population cible est de 20 patients par an.

Elle est fournie stérile dans un conteneur en plastique rempli d'alcool benzylique à 2%.

C'est une valve biologique avec armature, fabriquée à partir de 3 valvules porcines. Les cuspidés non coronaires sont disséquées, assemblées et suturées

avec un filament en polypropylène. La structure de la valve est constituée de péricarde porcin. Et le stent intégré dans cette structure est en polymère DELRIN.

2.3. La valve Toronto SPV II [40]

Elle est fabriquée par le laboratoire Saint Jude médical. Elle a un SR suffisant et une absence d'amélioration du SR.

Elle est indiquée dans le remplacement des valves cardiaques aortiques natives ou prothétiques défailtantes.

Sa population cible est de 7500 patients par an en France.

C'est une valve aortique bioprothétique d'origine porcine revêtue de polyester. Le tissu des feuillets et de la paroi de la bioprothèse est traité par un procédé d'anticalcifications. Après la fixation, le tissu est attaché à un stent souple auquel est fixé un anneau de suture contenant un filament radio-opaque. Le bord ventriculaire comporte 3 indicateurs de suture placés aux commissures pour faciliter l'orientation de la prothèse lors de son implantation.

2.4. La valve Toronto Root Bioprosthesis [41]

Elle est fabriquée par le laboratoire Saint Jude medical. Elle a un SR suffisant et une absence d'ASR.

Elle est indiquée dans le remplacement de la valve cardiaque aortique et de l'aorte ascendante.

Sa population cible est de 7500 patients par an en France.

C'est une valve avec une racine aortique de porc revêtue de polyester. Le bord ventriculaire comporte 3 indicateurs de suture placés aux commissures pour faciliter l'orientation de la prothèse lors de l'implantation.

Résumé - Les prothèses porcines

Il existe plusieurs types de valves cardiaques issues du porc, elles devront être choisies en fonction du patient et de sa pathologie.

3. Etudes à long terme

Les valves porcines sont transplantées depuis la fin des années 1960 chez l'homme, mais qu'en est-il de leurs résultats sur le long terme? Sont-elles fiables? Restent-elles en place jusqu'à la fin de vie du patient? Est-ce qu'elles favorisent les infections chez les transplantés?

Il faut faire des études sur la fiabilité des valves pour pouvoir être sûr que le rapport bénéfice/risque est à l'avantage du patient avant de pratiquer des transplantations de valves cardiaques porcines à un grand nombre de patients.

3.1. Etude de la détérioration de la valve de Carpentier Edwards Supra annulaire Porcine en position aortique avec un recul de 20 ans : [42]

Entre 1983 et 1987, il y a eu 353 patients opérés et greffés avec cette valve. Sur ces 353 patients, il y avait 159 femmes et 194 hommes. Ce qui nous intéresse surtout est l'âge de ces patients afin de voir si à long terme l'âge lors de la transplantation joue un rôle sur la détérioration de la valve.

Il y avait donc 33 patients de moins de 60 ans, 105 patients âgés de 61 à 70 ans et 215 patients âgés de plus de 70 ans.

Lors de l'opération, 33 personnes sont décédées (seulement une mort liée à la valve à cause d'un ATE (accident thromboembolique)). L'étude porte donc sur les 320 patients restants.

On a considéré qu'il y avait altération de la valve lorsque l'on pouvait observer une insuffisance ou une régurgitation. Il y a eu 132 complications liées à la valve lors du suivi des patients.

La mortalité tardive a été liée à la valve pour 37 patients sur 251.

Selon cette étude, nous pouvons conclure que le risque de détérioration est faible chez les patients qui avaient plus de 60 ans lors de l'implantation de la valve. Pour ceux qui avaient moins de 60 ans, la détérioration n'est pas plus précoce mais elle est plus fréquente.

Avoir moins de 60 ans lors de l'intervention est donc le principal facteur de risque de dégénérescence de la bioprothèse CE SAV en position aortique mais le délai moyen d'altération est indépendant de l'âge lors de l'intervention.

Résumé - Détérioration de la valve

Le risque de détérioration de la valve est plus faible chez les plus de 60 ans alors que chez les moins de 60 ans, le risque de détérioration est plus fréquent.

Cependant, l'apparition de la détérioration ne se fait pas forcément plus vite chez les moins de 60 ans.

3.2. Etude à long terme de la durabilité de la valve porcine Hancock II [43]

Cette étude porte sur 212 patients qui ont été transplantés de mai 1983 à décembre 1993. Sur les 212 patients, il y a 104 femmes et 108 hommes de 29 à 81 ans dont 121 patients âgés de moins de 65 ans. Leur âge moyen est de 63 ans.

Plusieurs types de transplantations ont eu lieu : 66 en position aortique, 114 en position mitrale, 26 en position mitrale-aortique et 6 valves tricuspides.

Dans cette étude, les résultats seront exprimés selon la méthode de Kaplan Meier qui permet d'estimer la fonction de survie d'après des données de durée de vie. [13]

L'avantage de cette méthode est qu'elle prend en compte certains types de données qui ne sont pas repris par d'autres méthodes comme par exemple lorsqu'un patient disparaît de l'étude.

122 patients soit 57% sont morts à la fin de cette étude.

20 patients sont morts en péri-opératoire : 15 sont morts d'un problème cardiaque et 5 morts sont liées à la valve implantée.

Les complications post-opératoires sont la détérioration structurelle de la valve (SVD), les thromboembolies, les hémorragies liées à la prise d'anticoagulants, les endocardites, les fuites paravalvulaires et les réinterventions chirurgicales.

Les 102 autres morts sont des morts tardives avec un ensemble de 15 ans de survie. Parmi ces 102 morts, 45% sont des morts tardives cardiaques, 15% sont liées à la valve Hancock II, et 40% de ces morts ne sont ni cardiaques ni liées à la valve.

Les morts liées à la valve Hancock II :

Il y a eu 5 morts péri-opératoires et 17 morts retardées liées à cette valve dont :

- 6 patients avec une valve en position aortique. Parmi eux nous pouvons observer une mort par thrombose valvulaire, une mort subite, une SVD, une hémorragie périphérique et un évènement cérébral.
- 14 patients avec une valve en position mitrale dont une mort par thrombose valvulaire, une mort subite, 2 SVD, 2 endocardites, une hémorragie périphérique, 2 évènements cérébraux, 4 thromboembolies et une à cause de l'anneau prothétique.
- 2 patients avec une valve en position mitrale aortique qui sont morts de thromboembolies.

Parmi ces 22 morts, 10 étaient des patients âgés de moins de 65 ans et 12 des patients plus âgés.

La liberté actuarielle de la mort liée à la valve à 15 ans est de 87% chez les moins de 65 ans et de 73% chez les plus de 65 ans.

Et la liberté actuarielle de complications liées à la valve à 15 ans est de 40%.

Les accidents thromboemboliques :

Il y a eu 32 évènements liés aux prothèses chez 29 patients, dont 2 morts péri-opératoires et 4 tardives.

La liberté actuarielle du 1^{er} accident thromboembolique à 15 ans est de 78%.

Les hémorragies périphériques :

On a pu les observer chez 23 patients et la plupart étaient liées à la prise d'anticoagulants, 5 patients en sont morts.

La liberté actuarielle de la 1^{ère} apparition hémorragique liée aux anticoagulants à 15 ans est de 83%.

L'endocardite et les fuites paravalvulaires :

5 patients ont fait une endocardite dont 3 en sont morts, et 4 patients ont eu des fuites paravalvulaires.

La liberté actuarielle d'une endocardite sur prothèse valvulaire à 15 ans est de 96% et la liberté actuarielle de fuites paravalvulaires à 15 ans est de 97%.

Les SVD :

Ils sont apparus chez 22 patients (dont l'âge moyen est de 56 ans), chez 2 valves aortiques, 16 mitrales et 4 mitrale-aortiques.

17 de ces patients ont dû subir une réintervention à cause d'une sténose ou d'un dysfonctionnement de la valve.

La liberté actuarielle d'une SVD à 15 ans est de 85% chez les moins de 65 ans et de 95% chez les plus âgés.

Les patients dont l'intervention a été faite avant 65 ans sont donc plus touchés par les SVD que les plus de 65 ans. C'est pourquoi il faut toujours prendre en compte le facteur âge dans le choix du type de valve.

La liberté actuarielle d'une réintervention d'une valve Hancock II à 15 ans est de 81% chez les moins de 65 ans et de 90% chez les plus de 65 ans.

Conclusion :

Il faut faire attention car les résultats sont un peu faussés par les différences d'âge lors de l'opération. En effet, il aurait peut-être été plus judicieux de faire une étude sur les patients âgés de moins de 65 ans et d'en faire une deuxième pour ceux de plus de 65 ans.

De plus le fort taux de décès péri-opératoires est sûrement lié au fait qu'une partie des patients avaient déjà subi des opérations valvulaires précédemment.

La durabilité clinique des bioprothèses porcines de première génération était limitée par les phénomènes de calcifications. La prothèse Hancock II a donc été améliorée dans ce sens en éliminant le plateau de muscle droit, en préservant le collagène naturel avec le glutaraldéhyde, en effectuant une fixation à basse pression, en utilisant un nouveau stent (Delrin) et en ajoutant un traitement anticalcification avec du dodécylsulfate de sodium.

Ce qui a permis d'obtenir de bien meilleurs résultats avec cette valve de seconde génération.

Nous pouvons conclure grâce à cette étude que la valve Hancock II a une excellente durabilité de 15 ans par rapport à la valve Hancock I, notamment grâce aux traitements anti-calcification qui réduisent la minéralisation de la valve.

Résumé – Durabilité de la valve à long terme

Dans cette étude, il y a eu beaucoup de morts liées à la valve. Cependant, cette étude a été faite sur des patients qui avaient pour la plupart déjà subi des opérations cardiaques, et l'âge des patients dans cette étude est trop variable, nous ne pouvons donc pas en conclure que la valve cardiaque est vraiment responsable des morts, c'est peut être juste à cause d'une ré-opération.

3.3. Bioprothèse porcine Hancock II : excellente durabilité à moyen terme [44]

L'objectif de cette étude est d'évaluer la performance clinique et la durabilité d'une nouvelle génération de valves porcines : les valves Hancock II. Les bioprothèses subissent une détérioration progressive structurale, principalement en raison de calcification des commissures, ce qui affecte la durabilité de la valve et peut nécessiter une réintervention.

L'étude a été réalisée de mai 1983 à décembre 1992, chez une transplantation valvulaire aortique pour 59 patients, mitrale pour 101 patients, et mitrale-aortique pour 25 patients. Sur les 185 patients, nous avons 98 hommes et 87 femmes, dont l'âge moyen est de 62 ans (les âges vont de 29 à 81 ans).

Mortalité précoce et tardive : Il y a eu 16 morts post opératoires : 3 en position aortique, 9 en position mitrale et 4 en position mitrale-aortique.

Deux de ces morts sont liées à la valve Hancock II : un des patients a fait une thrombose prothétique après le remplacement de la valve aortique, et l'autre a eu une rupture ventriculaire après le remplacement de la valve mitrale.

Il y a eu 31 morts tardives : 15 aortiques, 10 mitrales et 6 mitrales-aortiques. Parmi ces 31 morts, 13 sont liées à la valve Hancock II.

Elles sont dues à une endocardite pour une valve aortique et une valve mitrale ; à une embolie cérébrale pour une valve aortique, deux mitrales, et une mitrale-aortique ; à une hémorragie cérébrale pour une valve aortique ; et à un faible débit cardiaque nécessitant une réintervention pour 4 aortiques, une mitrale et une mitrale-aortique.

Les décès liés à la valve Hancock II sont donc au nombre de 7 en position aortique, 4 en position mitrale et 2 en position mitrale-aortique.

La liberté actuarielle de la mortalité liée à la valve Hancock II est donc de 91% en position aortique, 94% en position mitrale, et 89% en position mitrale-aortique.

Complications post-opératoires :

- Thromboembolies : il y a eu 4 thromboembolies aortiques, dont un patient qui est mort 5 jours avant la fin de sa prise d'anticoagulants,

deux patients ont eu des épisodes emboliques mineurs après 8 à 72 mois.

Il y a eu 7 thromboembolies mitrales, dont un patient qui est mort après une embolie cérébrale après 4 ans ; 5 patients ont eu des épisodes mineurs après un à 120 mois ; et un patient a eu une embolie cérébrale avec un déficit permanent après 26 mois.

Il y a eu 7 thromboembolies mitrales-aortiques, dont un patient qui est mort d'une embolie cérébrale après 4 ans, et 3 patients ont fait des épisodes mineurs après 1 mois, 2 mois et 34 mois.

La liberté actuarielle de thromboembolie est donc de 80% pour la position aortique, 90% pour la position mitrale et 79% pour la position mitrale-aortique.

- Hémorragies liées à la prise d'anticoagulants : elles ont eu lieu chez 10 patients dont un est mort par hémorragie cérébrale après 5 mois, les 9 autres ont eu des complications hémorragiques dont des complications majeures chez 3 patients et mineures chez 6 patients.

La liberté actuarielle d'hémorragie est de 97% pour la position aortique, 95% pour la position mitrale, et 76% pour la position mitrale-aortique.

- Fuites paravalvulaires : 3 patients ont eu des fuites paravalvulaires dont deux ont subi une réopération qui s'est déroulée avec succès.

La liberté actuarielle de fuites paravalvulaires est de 98% en position aortique, 100% en position mitrale et 89% en position mitrale-aortique.

- Endocardite : un patient a fait une endocardite de la valve deux mois après son opération en position mitrale, et un autre 41 mois après son opération en position aortique. Les deux infections ont été guéries par traitement antibiotique mais les deux patients sont morts de rechute dans les 3 mois.

La liberté actuarielle d'endocardite est de 97% en position aortique, 95% en position mitrale et 100% en position mitrale-aortique.

- Détérioration structurelle de la valve : une réopération a été nécessaire chez 4 patients : 2 en position mitrale-aortique en raison de la fuite paravalvulaire de la prothèse Hancock II ; et un en position mitrale après 40 mois à cause d'une endocardite.

Les valves qui ont été explantées ont été étudiées : l'intégrité fonctionnelle avait été préservée, et seulement un minimum de calcification s'est formé.

La liberté actuarielle de réintervention est de 100% en position aortique, 97% en position mitrale, et 89% en position mitrale-aortique.

Conclusion :

La performance clinique de la valve Hancock II peut être considérée comme satisfaisante avec une excellente durabilité à moyen terme de suivi.

L'observation d'un peu de calcification dans les explants pourrait être considérée comme une constatation occasionnelle mais les chercheurs suggèrent

encore une certaine prudence dans l'utilisation de la valve Hancock II chez les sujets jeunes jusqu'à ce qu'il y ait une nouvelle expérience clinique.

Résumé - Durabilité de la valve à moyen terme

Cette étude montre une très bonne durabilité de la valve à moyen terme.

3.4. Le sort des bénéficiaires d'une valve porcine Hancock II 25 ans après l'implant [45]

Cette étude a été réalisée pendant 25 ans sur des patients qui ont été opérés entre mai 1983 et novembre 1993. Elle concerne 517 patients dont 309 ont eu une valve en position aortique et 215 en position mitrale.

L'âge moyen des patients est de 64,4 ans. Les âges sont très variés puisque les patients ont entre 20 et 90 ans : 106 patients ont moins de 60 ans et 411 en ont plus de 60.

L'étude classe les résultats en fonction de la position de la valve : soit en position aortique (AVR) soit en position mitrale (MVR).

Résultats :

La survie à 15 ans est de 40% pour les AVR et 39% pour les MVR ; et la survie à 20 ans est de 23% pour les AVR et de 16% pour les MVR. La liberté tardive de ré-opération pour les AVR est de 86% à 15 ans et 79% à 20 ans. Pour les MVR elle est de 73% à 15 ans et de 53% à 20 ans.

Dans cette étude, il y a eu 373 morts, dont 352 sans nouvelle opération, et 21 morts après une ré-opération.

Pour les AVR, la survie globale est de 66% à 10 ans, 40% à 15 ans et 23% à 20 ans. Pour les MVR, elle est de 62% à 10 ans, 39% à 15 ans et 16% à 20 ans.

Dans les deux positions de valve, l'étude a pu observer que la survie était en faveur des moins de 60 ans.

Pour les ré-opérations, les résultats sont là aussi différents selon la position. Pour les AVR, la liberté de ré-opération est de 95% à 10 ans, de 86% à 15 ans et de 79% à 20 ans.

Pour les MVR, elle est de 95% à 10 ans, 73% à 15 ans et 53% à 20 ans.

Cette fois ci, ce sont les patients de plus de 60 ans qui ont eu des résultats favorables.

Conclusion :

Cette étude est le plus long suivi d'une valve de seconde génération. La survie globale étant de 80% des patients de plus de 60 ans, nous pouvons en conclure que la valve Hancock II présente de très bons résultats.

Cependant, il faut noter qu'il est difficile de faire des études comparatives, car elles ne prennent pas toutes les mêmes références pour leurs résultats.

En effet, ce qui compte n'est pas vraiment la durée de l'étude mais plutôt l'âge des patients lors de l'implantation de la valve, il faut plutôt prendre en compte le nombre de patients à risque à 20 ans.

De plus, l'utilisation principale des bioprothèses se fait chez les plus de 60 ans, or ces patients sont plus proches de la mort naturelle que des patients de moins de 60 ans, ce qui fausse les résultats de survie.

Résumé - Devenir des patients 25 ans après

Cette étude porte sur 517 patients suivis pendant 25 ans. C'est la plus longue étude jamais faite sur les valves cardiaques.

La survie globale des patients de plus de 60 ans dans cette étude est de plus de 80%. Ce chiffre est très important et peut nous permettre de conclure que la valve a une excellente durabilité à long terme.

3.5. Conclusion de ces études

La valve porcine est une valve qui a une bonne durée de vie une fois qu'elle est transplantée. Elle nécessite peu de ré-opérations des patients à cause d'un dysfonctionnement. Cependant, la détérioration de la valve dépend beaucoup de l'âge du patient lors de l'implantation. C'est ce qu'il manque dans ces études, elles ne sont pas toutes réalisées en fonction de l'âge lors de la pose de la valve mais elles regroupent tous les patients sans tenir compte des catégories d'âge.

Il est donc difficile d'avoir de bonnes études comparatives, mais ce sont les études réalisées sur le plus grand nombre d'années. Les valves porcines étant assez récentes, il est compliqué d'avoir assez de recul.

Ce que nous pouvons en conclure est que ces valves ont une bonne durabilité, présentent peu de calcifications, mais que des problèmes divers ont été observés quand même chez les patients puisqu'il y a eu à chaque fois plusieurs morts et plusieurs ré-interventions.

Quels sont les problèmes que nous pouvons déjà déceler avec les valves d'origine porcine ? Et quelles solutions les chercheurs sont-ils en mesure de donner ?

4. Les limites des bioprothèses porcines

Nous allons maintenant étudier les problèmes actuels des valves porcines. En effet, il est important de comprendre ce qu'il y a à améliorer chez les bioprothèses porcines pour pouvoir les faire évoluer et ainsi permettre au patient d'avoir une meilleure durée de vie des valves et donc une meilleure qualité de vie.

4.1. Antigénicité et rejets [46]

L'antigénicité et les rejets sont les premiers problèmes rencontrés lors de l'implantation d'une valve porcine chez un patient. Le rejet de greffe est le problème le plus redouté par les chirurgiens. En effet, il peut rendre à néant la durée de vie de la valve dans le corps du patient et peut donc lui coûter la vie.

Les anticorps xénogéniques, c'est-à-dire les anticorps impliqués dans le rejet sont le plus souvent des anticorps naturels qui sont présents dans la circulation depuis la naissance ou les premières années de la vie d'un homme. Pour les valves cardiaques porcines, ces anticorps xénogéniques sont dirigés contre la structure glucosidique Gal α 1-3Gal1-4GlcNac-R.

Cette structure est un épitope (l'épitope α -Galactosyl : α Gal) qui est exprimé sur les membranes cellulaires des porcs mais pas sur celles de l'homme. Les anticorps xénogéniques vont fixer le complément du transplanté, ce qui va activer la cascade du complément et induire la formation d'un complexe d'attaque membranaire.

De plus, on va avoir une activation des cellules endothéliales à la surface de la valve porcine. Il y aura tout d'abord une activation de type I qui est immédiate avec un relargage de molécules préformées, puis une activation de type II.

Cette activation de type II va stimuler la transcription de certains gènes codant pour des protéines : des agents vasoactifs, des facteurs de coagulation, des cytokines, des chimiokines, des facteurs de croissance etc.

La plupart des gènes codant pour ces protéines ont des sites de fixation pour le facteur transactivateur NF-KappaB. L'activation de ce facteur va permettre l'expression des molécules impliquées dans le processus inflammatoire, mais aussi induire l'expression de gènes protecteurs anti-apoptotiques.

Après l'activation des cellules endothéliales de la valve porcine, et donc de l'expression de multiples molécules, il va y avoir des conséquences pro-inflammatoires qui vont conduire à l'infiltration des leucocytes du transplanté dans le greffon.

Il existe deux types de rejets : le rejet suraigu et le rejet vasculaire aigu.

Le rejet suraigu survient dans les heures suivant la transplantation. On observe une fixation d'anticorps anti α Gal sur les cellules endothéliales de la valve cardiaque, ce qui va activer le complément du patient, on va alors avoir une activation des cellules endothéliales de la valve et donc une destruction de ces

cellules et une agrégation plaquettaire : il y aura alors une thrombose vasculaire et une nécrose de la valve cardiaque.

Le rejet vasculaire aigu est un rejet retardé. Il est caractérisé par un infiltrat cellulaire composé de 80% de monocytes et 20% de cellules NK, qui est associé à l'activation de type II des cellules endothéliales de la valve : on aura alors une activation des phénomènes de coagulation et donc une coagulation intravasculaire disséminée.

Résumé - Antigénicité et rejets

Le porc exprime à la surface de ses cellules une structure de type α Gal qui n'est pas exprimée chez l'homme. Cette structure peut donc être reconnue par les anticorps du transplanté, ce qui peut provoquer une activation des réponses immunologiques et à terme un rejet de la valve cardiaque porcine.

4.2. Calcifications [47]

Les calcifications primaires représentent 68% des dysfonctionnements intrinsèques et donc d'échecs des valves porcines.

La calcification est un dépôt de calcium sur la prothèse qui peut engendrer à terme une mauvaise efficacité de la valve et donc qui nécessite parfois une ré-opération du patient pour le changement de la valve calcifiée.

La dégénérescence calcique est un phénomène progressif, elle est fonction du temps. En effet plus la prothèse reste dans le corps plus elle se calcifie. Par contre, ce phénomène n'est pas fonction de l'âge du patient ni de son sexe. Néanmoins, il est fonction de l'âge lors de l'implantation de la valve. En effet, les calcifications sont beaucoup plus présentes si l'implantation a eu lieu chez un enfant. [48] On observe aussi des différences en fonction de la localisation des valves. En effet, le dysfonctionnement de la prothèse calcifiée est observé plus tôt si la valve est en position aortique qu'en position mitrale.

De plus, la calcification varie en fonction de l'état des patients. Chez les femmes enceintes, et chez les insuffisants rénaux par exemple, la calcification s'observe beaucoup plus rapidement.

Il faut aussi noter que l'utilisation d'anticoagulants n'influence pas la calcification.

Résumé - Calcifications

La calcification de la valve cardiaque se fait au cours du temps. Cependant, elle apparaît plus facilement si l'implantation a eu lieu chez un enfant, chez une femme enceinte, chez un insuffisant rénal et elle apparaît plus vite si c'est en position aortique.

Les dépôts calciques qui se forment sur la valve peuvent altérer son fonctionnement et à terme peuvent nécessiter une réopération du patient pour l'implantation d'une nouvelle valve.

4.3. Le mismatch prothèse-patient [49]

Le mismatch prothèse-patient est une notion qui a été lancée en 1978 par Shahbudin Rahimtoda. [50] Il représente l'inadéquation entre la taille de l'orifice aortique effectif et la surface corporelle du patient.

En effet, si l'orifice est trop petit par rapport à la taille du patient, il va se créer un gradient transvalvulaire important qui va induire des perturbations hémodynamiques. Et ces perturbations vont provoquer avec le temps des dégradations au niveau de la bioprothèse et donc diminuer sa durée de vie.

Lors d'une étude faite sur 564 patients [51], on a pu observer que le mismatch prothèse-patient était plus fréquent avec les valves stentées qu'avec les non stentées.

D'après cette étude, à la sortie de l'hôpital après l'intervention, le gradient de pression était plus élevé chez les patients qui avaient un mismatch. De plus, la survenue de complications apparaît beaucoup plus vite chez les patients avec un mismatch. En effet, les premières sténoses surviennent au bout de 2 à 3 ans pour eux, alors que chez les patients sans mismatch elles apparaissent au bout d'environ 9 ans.

Résumé - Mismatch prothèse-patient

Le mismatch prothèse-patient est l'inadéquation entre la taille de l'orifice aortique de la valve et la surface corporelle du patient. En effet, si l'orifice est trop petit, à terme on aura une dégradation de la valve cardiaque.

Les chirurgiens doivent donc bien le prendre en compte lors du choix de la valve cardiaque.

4.4. PERV

Les PERV (Porcine Endogenous RetroVirus) sont des éléments constitutifs du génome porcin. Ils sont présents chez tous les porcs depuis des milliers d'années. [52]

Il existe le genre gammarétrovirus, parmi lequel il y a les PERV-A et PERV-B qui peuvent infecter les cellules humaines, et les PERV-C qui eux ne peuvent pas infecter l'homme. [53] Il y a aussi le genre bêtarétrovirus retrouvé chez les mini porcs avec les rétrovirus PMSN 1 et PMSN 4.

Nous savons que le genre gammarétrovirus est un genre associé à des leucémies chez plusieurs espèces animales. Même s'il n'existe pas de pathologie porcine formellement associée aux PERV, l'expression de ces PERV a été observée pour des lymphomes, mélanomes et leucémies chez les porcs.

Les PERV ont une taille de 80 à 100 nm de diamètre, une capsid sphérique, une densité en gradient de sucrose de 1.15 à 1.17 g/cm³, un génome complet de 8.3 Kb.

Leur génome est encadré par deux séquences non codantes : les LTR (Long Terminal Repeat) qui permettent l'intégration de l'ADN viral dans la cellule hôte, et la transcription de ses gènes.

Au niveau des LTR, on observe plusieurs séquences :

- Une séquence unique en 3' : la séquence U3. Elle a une taille variable, et elle contient des éléments pour la régulation de la transcription virale et un site de fixation pour des facteurs de transcription.
- Des séquences redondantes : R. Elles ont une taille stable et contiennent des éléments inhibiteurs.
- Une séquence unique en 5' : U5. Elle a une taille stable mais nous ne savons pas à ce jour exactement ce qu'elle contient.

L'homme possède des récepteurs pour les PERV. Seuls ceux pour les PERV-A sont connus, ce sont des protéines transmembranaires largement distribuées dans les tissus qui interviennent dans le transport des acides aminés : huPAR1 et huPAR2.

Même si une cellule n'a pas de récepteur spécifique aux PERV, ils peuvent quand même l'infecter en se liant à un domaine sur un récepteur hétérologue GALV.

Une étude a été réalisée en mettant en culture des cellules humaines avec un mélange de PERV-A et de PERV-B. Cela a permis de découvrir que les PERV ne mutent pas beaucoup dans le génome viral mais qu'il existe des recombinaisons entre les PERV-A et les PERV-B. De plus, les PERV se répliquent faiblement sur la cellule humaine, mais on peut observer au fur et à mesure du temps une adaptation progressive des PERV, c'est le phénomène d'humanisation.

Le risque infectieux des PERV n'est pas observé *in vivo*, mais l'ensemble des moyens pour éviter les rejets diminue la barrière entre les PERV et l'homme. Par exemple, les porcs transgéniques sans l' α 1-3galactosyltransférase n'auront plus de résidus α Gal à la surface des PERV : les PERV seront donc résistants à la destruction par le complément humain.

Nous pouvons donc conclure que les PERV sont des agents potentiellement émergents. Il faut donc être vigilant quant à leur transmission à l'homme.

Résumé - PERV

Les PERV sont des agents qui ne sont présents que chez le porc, aucune transmission chez l'homme n'est à ce jour connue. De plus, ils ne sont associés à aucune pathologie chez le porc, donc ils sont normalement non pathogènes que ce soit chez le porc ou chez l'homme.

Cependant, pour éviter les rejets des valves, on humanise de plus en plus le porc et les PERV pourraient alors devenir résistants à la destruction par le complément du transplanté.

Même si à ce jour aucune transmission n'a été observée *in vivo*, il faut rester vigilant et ne pas oublier leur présence chez le porc.

4.5. Solutions

Face aux problèmes décrits précédemment, les chercheurs ont mis en place ou sont en train de le faire, plusieurs solutions pour essayer d'améliorer les valves porcines.

En changeant un peu la structure des valves ou en mettant en place des traitements chez le porc avant la prise de la valve ou chez l'homme après l'implantation, la durée de vie de la valve peut augmenter de façon considérable.

a. Valve in valve : [54]–[56]

Cette technique est utilisée pour traiter les dégénérescences des bioprothèses. Elle consiste à introduire un TAVI (Transcatheter Aortic Valve Implantation) à l'intérieur de la bioprothèse, ce qui évite de devoir remplacer la valve. En effet, le TAVI est l'implantation d'une valve aortique par voie percutanée.

Une étude sur 450 patients rapporte les résultats de l'implantation d'un TAVI dans une bioprothèse dégénérée. Celle-ci indique que les résultats sont comparables aux résultats obtenus lorsqu'on fait du TAVI dans ses indications d'origine, c'est-à-dire que les patients pour lesquels on a traité la bioprothèse dégénérée ont la même espérance de vie que les autres.

Cependant, le valve in valve reste un geste très délicat à accomplir, et il ne peut pas être fait sur des valves qui ont un très petit diamètre interne.

Aujourd'hui il n'existe que 2 marques de TAVI mais les industriels sont en train d'en développer plus pour pouvoir pratiquer le valve in valve pour le plus de bioprothèses possibles.

Résumé - Valve in valve

L'implantation d'un TAVI dans une valve cardiaque dégénérée pourrait éviter de devoir remplacer cette valve dégénérée, ce qui permet de ne pas réopérer le patient. Cela permet donc d'éviter les complications liées à une nouvelle opération du patient tout en prolongeant la durée de vie de sa valve cardiaque.

b. Solutions pour diminuer la calcification

Pour diminuer le risque de calcification d'un tissu biologique, il faut le mettre en contact avec une solution hypophosphatée (ex : tampon HEPES) ou avec une quantité de cations divalents qui vont s'opposer à la fixation du calcium par compétition sur le site de fixation. [57]

- **Ethanol**

Un prétraitement par l'éthanol des bioprothèses pourrait diminuer la calcification. [58] En effet, des chercheurs ont étudié les effets de prétraitement par l'éthanol à différentes concentrations sur des valves porcines qui ont ensuite été implantées chez le rat et chez le mouton.

Ils ont ainsi comparé les implantations de valves traitées uniquement par du glutaraldéhyde, de valves traitées uniquement par de l'éthanol et de valves traitées d'abord par le glutaraldéhyde puis par l'éthanol.

Cette étude est intéressante car elle compare aussi plusieurs concentrations d'éthanol (20%, 40%, 60%, 80% et 100%).

Toutes les solutions de traitement sont réalisées dans un tampon HEPES à pH 7.4.

Ils ont utilisé plusieurs méthodes pour faire leurs conclusions :

- La méthode DSC qui permet d'évaluer la température de dénaturation des protéines tissulaires. Ils ont pu observer que l'éthanol n'a pas changé considérablement les températures, ce qui signifie qu'il n'y a pas eu de modifications de la stabilité des tissus (pas de perforations des membranes, etc)
- Une étude des spectres infrarouges : pour le traitement à l'éthanol à 40%, on n'observe aucun changement de bandes alors que pour le traitement à l'éthanol 80% on peut voir un changement au niveau des bandes, l'éthanol a donc dénaturé la triple hélice du collagène.
- Une analyse des acides aminés : il n'y a ni extraction massive des protéines totales, ni modification de la composition des acides aminés.

- Une analyse des lipides : à une concentration de 40% on n'observe pas d'élimination du cholestérol et des phospholipides. Pour les concentrations supérieures ou égales à 60%, l'éthanol est très efficace pour éliminer le cholestérol et les phospholipides. En effet, à 80% on peut observer une extraction de 99% du cholestérol et de 94% des phospholipides.
- Une analyse minutieuse de la morphologie des tissus par différentes colorations : la coloration avec de l'hématoxyline et de l'éosine pour étudier la morphologie générale et la coloration de von Kossa pour étudier les phosphates de calcium. On n'observe ni d'inflammation ni d'autres réactions tissulaires indésirables.

L'évaluation de la calcification chez les rats implantés nous montre qu'à 21 jours, il y a une inhibition presque complète de la calcification si la concentration d'éthanol utilisée est supérieure ou égale à 50%. En revanche, il n'y a pas de différence de résultats en fonction du temps de contact des tissus avec l'éthanol.

On peut en conclure qu'un prétraitement avec de l'éthanol à 80% pendant 24 à 72 heures fournit une inhibition optimale de la calcification des tissus.

De plus, cette étude a permis de remarquer que l'inhibition de la calcification est plus efficace si les tissus ont été préalablement traités avec du glutaraldéhyde. Le mécanisme d'action de l'éthanol doit donc avoir un lien avec son interaction avec le glutaraldéhyde.

De même, chez les moutons implantés, on peut observer une inhibition complète de la calcification à 150 jours.

Résumé - Ethanol

Cette étude nous permet de conclure que l'éthanol permet une extraction efficace du cholestérol et des phospholipides, qu'il provoque un changement de structure du collagène, ce qui amène à des altérations structurelles qui permettent une résistance à la calcification. Et un point important est le fait que l'éthanol n'altère pas la stabilité des bioprothèses porcines.

De plus, l'utilisation d'éthanol est plus efficace si la valve est prétraitée avec du glutaraldéhyde.

- **Ostéopontine** [59], [60]

L'ostéopontine (OPN) est une phosphoprotéine structurale qui fait le lien entre les cellules osseuses et la matrice extracellulaire. Elle est trouvée naturellement dans les os, les dents, les reins, et les tissus épithéliaux. L'expression de l'OPN est augmentée dans les conditions de blessures, de maladies des tissus, et elle est étroitement associée aux dépôts calcifiés retrouvés dans de nombreuses pathologies

comme les lésions athéroscléreuses, la sténose aortique, les calculs rénaux, les tumeurs, etc.

L'OPN est riche en aspartates, ce qui lui permet de se lier à des quantités significatives d'ions Ca^{2+} : une molécule d'OPN peut ainsi se lier à 50 molécules de calcium.

Dans l'étude, ils ont travaillé sur des souris mutantes par déplétion du gène de l'OPN. Ces souris déficitaires en OPN ont donc été comparées à des souris non mutantes qui ont des quantités d'OPN normales.

Ils ont transplantés chez ces deux groupes de souris des valves aortiques porcines préalablement traitées par du glutaraldéhyde. Puis ils ont comparé les taux de calcifications de la valve après plusieurs jours d'implantation.

Les taux d'OPN chez les souris mutantes étaient inversement proportionnels au niveau de calcification de la valve. Ces souris déficientes en OPN ont montré non seulement plus de calcifications de la valve aortique quel que soit le temps d'implantation, et les valves ont été calcifiées beaucoup plus tôt que chez les souris sauvages dont le taux d'OPN est normal.

Cette étude montre que 14 jours après l'implantation, chez les souris sauvages l'OPN peut se lier aux cristaux d'hydroxyapatites et ainsi bloquer leur croissance et ainsi provoquer une inhibition physique de la croissance cristalline.

L'OPN agit donc non seulement par inhibition physique de la croissance des cristaux de minéraux mais médie aussi une réponse cellulaire anticalcifiée à la minéralisation, ce qui mène à la dissolution active des cristaux de minéralisation.

De plus, l'OPN contribue à la régulation du pH dans l'environnement de l'implant. En effet dans cette étude nous avons pu observer que les souris mutantes ne peuvent pas acidifier l'environnement de l'implant. Or les cristaux sont instables à pH inférieur à 7, un pH acide peut donc empêcher la calcification.

Résumé - Ostéopontine

L'ostéopontine (OPN) est une protéine qui peut se lier à 50 molécules de calcium. Dans cette étude, les souris déficientes en OPN ont une plus grande tendance à la calcification au niveau de la valve aortique porcine implantée. Cela prouve que l'OPN est un puissant inhibiteur de la calcification, et qu'en plus de cela elle peut dissoudre les sites de calcifications déjà formés.

L'OPN peut donc être une nouvelle approche thérapeutique pour éviter les calcifications des valves aortiques porcines au cours du temps, et peut aussi peut-être provoquer une inversion de cette calcification.

c. La décellularisation [61]

La décellularisation est une technique qui doit permettre à la fois de pouvoir éliminer toutes les cellules et les débris cellulaires porcins, et de préserver les composants structurels pour que la valve conserve ses propriétés mécaniques.

Si nous pouvons retirer tous les composants cellulaires porcins, l'immunogénicité propre des protéines extracellulaires sera minime.

Il existe deux types de décellularisation :

- La décellularisation enzymatique : il faut placer immédiatement les valves prélevées dans une solution d'EDTA à 0.02% et de Trypsine à 0.05%. Il faut ensuite les placer à 37°C sous agitation constante pendant 24 ou 48 heures. On peut aussi ajouter des enzymes nucléasiques RNase et DNase. Enfin, il faut procéder à une phase de lavage dans du PBS pour pouvoir éliminer les débris cellulaires. La valve porcine Synergraft est la première valve porcine décellularisée d'origine xénogénique testée chez l'homme. Elle a été décellularisée par décellularisation enzymatique. [24]
- La décellularisation par des détergents : elle se fait grâce à du SDS à 0.1% (Sodium-dodécyl-sulfate) ou du sodium-déoxycholate. On peut y ajouter des inhibiteurs de protéases sériques et tissulaires comme de l'aprotinine et de l'EDTA. [25] [26] On peut aussi utiliser un autre détergent : le Triton. [27]

Dans leur étude, ils ont prélevé les valves chez 6 porcs pour les implanter chez 6 agneaux et ainsi prouver l'efficacité de la décellularisation.

Ils ont prélevé les substituts valvulaires sur des porcelets femelles de 10 à 15 kg de la race Large White.

Le prélèvement cardiaque se fait sous aseptie stricte, les valves sont disséquées en prenant aussi une collerette myocardique et les premiers centimètres de la racine aortique et de l'artère pulmonaire. Les valves sont alors calibrées à la bougie de Hegar, elles sont pesées, conditionnées puis décellularisées.

La décellularisation se fait en 5 étapes :

- Le transport entre la salle de prélèvement et le laboratoire : il se fait à température ambiante dans une solution de rinçage contenant du PBS, de l'EDTA 0.1% et de l'aprotinine 10 KIU/mL ;
- Ensuite il faut mettre en incubation pendant 14 heures à 4°C dans une solution hypotonique de pH 8 qui contient un tampon Tris 10mM, de l'EDTA 0.1% et de l'aprotinine 10 KIU/mL ;
- La décellularisation est réalisée pendant 24 heures à une température ambiante sous agitation constante. Elle se fait dans une solution

hypotonique à pH 8 avec le tampon Tris 10mM, de l'EDTA 0.1%, de l'aprotinine 10 KIU/mL et du SDS 0.1%.

- Puis il faut réaliser un lavage intensif d'une heure, trois fois de suite. Ce lavage se fait à température ambiante et sous agitation constante dans une solution de PBS stérile, d'EDTA 0.1% et d'aprotinine 10 KIU/ML.
- Après le lavage, la valve peut être stockée dans une solution de PBS stérile avec de l'EDTA 0.1%, de l'aprotinine 10 KIU/mL et des antibiotiques (ici : Pénicilline 100 UI/mL, Streptomycine 100 µg/mL et de la Fungizone 2.5 UI/mL)

Pour cette étude, ils ont réalisé des colorations sur les valves après la décellularisation afin d'étudier la structure finale.

La coloration HES qu'ils ont réalisée montre bien que l'architecture de la paroi artérielle est la même après décellularisation, et la coloration Orcéine montre que les fibres de collagènes ont la même organisation. Nous pouvons en conclure que la décellularisation n'a donc pas endommagé les caractéristiques mécaniques et structurelles de la valve porcine.

Ensuite ils ont implanté les valves porcines décellularisées dans des agneaux. L'étude porte sur 6 agneaux. Ils ont fait des tests entre 3 et 16 semaines après l'implantation de la valve puis les agneaux ont été euthanasiés au bout des 16 semaines. Ils ont ainsi pu observer qu'il n'y avait pas eu de rupture, pas de thrombose ou de dilatation anévrysmale au cours de ces 16 semaines. Les valves porcines décellularisées sont donc bien stables dans le temps après l'implantation.

Cette étude a mis en avant les propriétés biologiques des valves porcines décellularisées :

- Au niveau de l'immunogénicité : après avoir effectué plusieurs tests sur les valves porcines décellularisées et non décellularisées, ils ont pu observer qu'il y avait une prolifération de cellules mononucléées humaines plus importante sur les valves porcines non décellularisées par rapport aux valves décellularisées.
Les valves décellularisées seraient donc moins sujettes aux rejets de greffe.
- Au niveau de la thrombogénicité : ils ont pu observer une diminution précoce et importante du taux de plaquettes chez les valves décellularisées, ce qui prouve qu'il y a une forte adhésion plaquettaire pour les valves décellularisées.

Résumé - Décellularisation

La décellularisation permet d'éliminer toutes les cellules et les débris cellulaires porcins d'une valve cardiaque porcine tout en préservant les composants structurels de la valve. Elle permet donc de diminuer le risque de rejet après l'implantation de la valve cardiaque chez l'homme.

d. Perspectives pour diminuer l'antigénicité [46]

Pour les valves cardiaques obtenues à partir du porc, il n'existe presque plus de rejet suraigu. En effet, il existe plusieurs stratégies de prévention :

- L'inhibition du complément grâce à l'expression de molécules régulatrices du complément humain par les cellules endothéliales de la valve (comme DAF, CD59).
- L'élimination des antigènes xénogéniques Gal α 1-3Gal grâce à l'invalidation du gène codant pour l' α 1-3galactosyltransférase.
- Le contrôle de la coagulation par l'expression de l'inhibiteur du facteur tissulaire (TFPI) par les cellules endothéliales de la valve.
- La protection des cellules endothéliales de la valve grâce à l'expression de gènes protecteurs (A20, HO-1, bcl2, bclXL).

Pour éviter le rejet vasculaire aigu, plusieurs perspectives sont explorées :

- L'incubation des cellules endothéliales porcines avec les IgG humaines, ce qui pourrait protéger ces cellules contre l'activation du complément et permettre d'obtenir une accommodation. La valve se défendrait au lieu de réagir avec la libération de molécules pro-inflammatoires qui conduisent au rejet.
Pour avoir le phénomène d'accommodation, les cellules endothéliales de la valve vont surexprimer des gènes protecteurs (A20, HO-1, bcl2..) qui vont inhiber la réponse pro-inflammatoire et avoir un effet anti-apoptotique.
- Il existe maintenant des lignées de porcs transgéniques pour des molécules humaines (comme DAF, CD59) qui vont inhiber l'activation du complément.
- On peut produire des porcs multi-transgéniques issus de plusieurs lignées transgéniques pour ainsi obtenir plusieurs modifications génétiques et donc pouvoir diminuer le risque de rejet.
- Il existe le clonage de porcelets par transferts nucléaires, c'est-à-dire qu'on transfère le noyau de la cellule somatique dans un embryon pour pouvoir exprimer de nouveaux gènes et pour pouvoir inhiber certains gènes (Knock out)

Par exemple, on peut obtenir des porcelets clonés dépourvus d'un allèle de l' α 1-3galactosyltransférase, ce qui permettrait de ne plus avoir d'anticorps préformés.

De plus, le clonage dans des laboratoires limite la contamination par des rétrovirus endogènes PERV.

Utilisation du glutaraldéhyde :

La fixation par le glutaraldéhyde en 1968 par Alain Carpentier a permis de diminuer les problèmes de rejets. Il a sélectionné le glutaraldéhyde car celui-ci stérilise les tissus, réduit leur immunogénicité et lie les molécules de collagène entre elles. Le glutaraldéhyde diminue donc le risque de rejet et augmente la durabilité des valves porcines. [46]

Résumé - Perspectives pour diminuer l'antigénicité

L'utilisation du glutaraldéhyde a depuis longtemps fait ses preuves dans la diminution du risque de rejet. Son utilisation avant l'implantation de la valve permet donc d'augmenter la durée de vie des valves porcines.

Pour la prévention du rejet suraigu, il existe plusieurs solutions comme l'inhibition du complément, l'élimination des antigènes Gal α 1-3 Gal, ou encore l'expression de gènes protecteurs des cellules endothéliales de la valve cardiaque.

Pour la prévention du rejet aigu, on peut incuber les cellules porcines avec des immunoglobulines humaines pour avoir un phénomène d'accommodation et ainsi protéger la valve contre l'activation du complément. On pourrait aussi utiliser des porcs transgéniques ou obtenus par clonage, qui seraient « humanisés » pour réduire encore le risque de rejet de la valve.

e. Alternatives pour les PERV [52], [62]–[65]

On pourrait produire par clonage des **mini porcs qui seraient dépourvus de PERV-A et de PERV-B**, qui n'auraient que les PERV-C (non infectieux pour l'homme). [53] Cependant, il ne faut pas écarter le fait que des recombinaisons peuvent avoir lieu pour reformer les PERV-A et B. Ces mini porcs clonés seraient donc peut-être au fil du temps infectieux pour l'homme. C'est une piste sur laquelle les recherches continuent mais qui ne semble pas écarter complètement le risque de transmission d'un PERV à l'homme.

Les transplantations sont des interventions médicales prévues à l'avance, il serait donc possible de **vacciner** les receveurs pour éviter une infection par les PERV.

Il existe des séquences qui sont identiques pour tous les PERV au niveau de la protéine structurale p15E : les épitopes E1 (GPQQLEK) et E2 (FEG). On a isolé chez des patients atteints du VIH de type 1 des anticorps partiellement homologues avec E2 (Mab4E10, LWN). Ces anticorps neutralisent les sites des PERV, on

pourrait donc en faire des antigènes utiles pour créer un vaccin contre les PERV et ainsi inhiber la transmission des PERV chez l'homme. [62]

Il existe des **traitements antirétroviraux** qui pourraient être efficaces dans l'inhibition de la transmission des PERV dans le génome humain.

Des chercheurs ont trouvé que certains inhibiteurs utilisés dans le traitement du VIH de type 1 pouvaient inhiber la réplication des PERV chez l'homme.

En effet, deux dérivés des fluoroquinolones : K 37 et EM 2487 suppriment la synthèse d'ARNm viral, ce qui inhibe la réplication de PERV dans les cellules humaines. Ils inhiberaient un stade précoce de la transcription de l'ARN viral. Ils sont sélectifs de la réplication des PERV mais ils peuvent être toxiques aux concentrations efficaces pour inhiber les PERV.

Il faut donc une optimisation de leurs structures chimiques pour pouvoir inhiber la réplication des PERV chez l'homme sans avoir de graves effets secondaires lors de leur utilisation. [63]

La **protéine APOBEC3G humaine** pourrait avoir une action inhibitrice sur les PERV.

Les APOBEC (Apolipoprotein B Editing Catalytique polypeptide) ont une activité cytidine déaminase. L'APOBEC3 est un facteur antiviral inné qui peut inhiber la réplication de certains rétrovirus endogènes et exogènes. Elle agit lors de la première infection en s'encapsidant dans le génome rétroviral. Elle va ainsi agir sur l'ADN rétroviral simple brin lors de la transcription inverse : elle va induire des mutations de cet ADN par le phénomène de déamination, c'est-à-dire qu'elle va convertir les cytidines en uridines sur le brin négatif, ce qui va provoquer une conversion des guanines et adénosines sur le brin positif. Ces hypermutations vont finir par détruire l'ADN rétroviral. [65]

Il faudrait donc pouvoir exprimer la protéine APOBEC3G humaine dans les cellules porcines pour inhiber la transmission des PERV porcins chez l'homme, ou alors augmenter de taux de protéine APOBEC3G endogènes pour avoir une meilleure défense vis-à-vis des PERV. [64]

Une autre piste de facteur de restriction pour les PERV sont **les téthérines**. Ce sont des protéines qui vont cibler l'enveloppe des PERV et ainsi bloquer la libération des particules virales. Leur partie C terminale est composée d'un domaine qui va s'ancrer sur l'enveloppe virale. Une étude de Mattiuzzo en 2009 a montré les effets des téthérines porcines sur les PERV chez l'homme. [65]

Résumé - Alternatives pour les PERV

Plusieurs pistes peuvent être utilisées pour essayer d'éviter la transmission de PERV à l'homme :

- Le clonage de mini-porcs dépourvus de PERV-A et B
- La vaccination de l'homme contre les PERV
- Les traitements antirétroviraux pour inhiber la transmission des PERV
- L'expression de protéines APOBEC3G humaines dans les cellules porcines ou alors augmenter leur expression chez l'homme pour obtenir une protection suffisante contre les PERV.

Les protéines téthérines qui peuvent bloquer la libération de particules virales.

5. Conclusion

Les bioprothèses cardiaques ont permis de sauver beaucoup de vie depuis la fin des années 1960.

Les plus grandes innovations ont été faites par le cardiologue français Alain Carpentier, révolutionnaire du milieu des valves cardiaques. Il a ainsi permis l'implantation de valves porcines chez plus d'un million de patients. [66]

Les prothèses cardiaques doivent être choisies avec soin en fonction du patient, de son âge, de son état pathologique et psychologique. En effet, le choix du type de valve n'est pas sans conséquence sur la qualité de vie du patient. Une valve mécanique oblige le patient à prendre des anticoagulants pour le reste de sa vie, et une bioprothèse nécessite parfois une réopération du patient à cause de sa durée de vie limitée. La valve Hancock II a connu bien des progrès qui lui ont permis d'augmenter sa durabilité après l'implantation.

Cependant, il reste des limites à ces bioprothèses. Le risque de rejet est à prendre en compte lors de la mise en place d'une bioprothèse, même si ces dernières années de nombreux progrès ont été faits, comme la décellularisation qui permet d'éliminer les débris porcins de la valve avant l'implantation et donc permet de diminuer le risque de rejet. De plus, on est maintenant capable d'inhiber l'activation du complément et dans les prochaines années on peut espérer être capable de produire des porcs transgéniques qui se rapprocheraient encore plus de l'homme.

Néanmoins, les chercheurs font face à un autre problème : les PERV, rétrovirus pouvant potentiellement infecter l'homme. Même si aucune transmission *in vivo* n'a été observée, nous n'avons pas assez de recul pour savoir si dans quelques années nous n'allons pas découvrir de PERV chez l'homme, ce qui pourrait être une source de nouvelles pathologies. C'est pourquoi, encore une fois, il faut compter sur l'humanisation prochaine des porcs pour pouvoir espérer éradiquer complètement

les PERV des lignées porcines qui seraient utilisées pour les transplantations chez l'homme.

Un autre problème de taille est la calcification des valves cardiaques qui diminue la durée de vie de celles-ci. Même si les traitements des valves avant l'implantation sont de plus en plus sophistiqués et efficaces, il serait particulièrement intéressant de pouvoir trouver le traitement permettant d'éliminer complètement les calcifications des bioprothèses porcines.

Il faut aussi voir le côté religieux de la pose d'une valve cardiaque d'origine porcine. En effet, certains croyants peuvent être réticents à porter à vie dans leur corps une partie qui provient d'un porc. Faut-il privilégier chez eux la pose d'une prothèse d'origine bovine ?

Alain Carpentier a encore inventé ces dernières années de nouvelles choses dans le domaine des prothèses cardiaques. En effet, il a mis au point un cœur artificiel en 2010: le CARMAT. Cette prothèse serait capable d'éviter les caillots (principal problème des valves mécaniques) grâce à un revêtement en péricarde de veau. Cette prothèse est la seule au monde à utiliser des matériaux biologiques hémocompatibles. [66]

Est-ce que cette nouvelle technologie, qui est actuellement testée, finira par remplacer les bioprothèses porcines ?

Partie IV - Autres utilisations médicales du porc et avenir

1. Urologie: traitement des cystocèles par plaque de xélogreffe porcine Pelvicol [67]

Une cystocèle est une hernie de la vessie. On parle de cystocèle lorsque l'on observe un déplacement de la vessie jusque dans le vagin. Une cystocèle peut apparaître après des grossesses multiples ou compliquées, ou à cause d'une altération des tissus de soutien ou des muscles du périnée avec l'âge.

La prise en charge chirurgicale des troubles de la statique pelvienne est fréquente. En effet, environ 11% des femmes de plus de 80 ans ont eu une intervention chirurgicale pour un prolapsus urogénital (descente d'organes). [68]

Depuis l'arrivée des matériaux prothétiques comme la prothèse porcine Pelvicol, une question importante se pose pour le chirurgien : faut-il choisir un matériel synthétique ou un matériel naturel ? [69]

Caractéristiques de la prothèse issue du porc :

Cette prothèse Pelvicol est un dérivé du derme porcin. [69] C'est une hétérogreffe qui se présente sous la forme d'une feuille plate rectangulaire, plusieurs dimensions sont disponibles, et les prothèses peuvent être découpées sans perdre leurs propriétés. [70] On va transformer le derme porcin en matrice de collagène acellulaire grâce à une extraction organique et enzymatique. On obtient alors une prothèse qui a conservé l'architecture tridimensionnelle de la matrice extracellulaire, avec beaucoup de collagène et peu d'élastine. L'élastine permet l'étirement de la matrice sans avoir de cassures. Le collagène issu du porc possède la même structure que le collagène humain, et c'est une matrice acellulaire ce qui évite les réactions immunogènes. On la stabilise ensuite par des agents (comme l'hexaméthylène di-isocyanate) pour faciliter la résistance aux collagénases, ce qui permet d'augmenter la résistance et la durabilité de la prothèse. [71]

Cette prothèse Pelvicol une fois en place va permettre la revascularisation, elle va former une matrice qui va permettre la croissance de nouvelles cellules originaires de l'hôte chez lequel la prothèse est implantée.

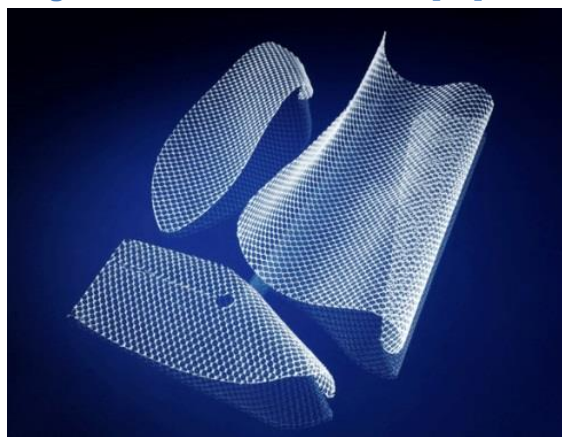
La première étude a été réalisée entre février 2002 et octobre 2005 sur cinquante patientes présentant une cystocèle de grade 3 (29 patientes) ou 4 (21 patientes). L'âge moyen de ces patientes est de 69,4 ans.

Leurs cystocèles ont été traitées par une plaque de xéno greffe porcine Pelvicol™.

Sur les cinquante patientes, il n'y a eu aucune complication per ou post opératoire, pas de rejet de matériel, aucune érosion vaginale, aucun problème de cicatrisation et aucune réintervention n'a été nécessaire.

Le taux de réussite chirurgicale est de 94%.

Figure 11 - Prothèse Pelvicol [72]



Résultats anatomiques : un mois après leur intervention chirurgicale, 74 % des femmes ont une cystocèle de grade 0, 22 % de grade 1 et 4 % de grade 2. On observe donc 96 % de résultats anatomiques (soit grade 0 ou grade 1) à un mois.

Résultats sur la symptomatologie :

- Avant l'opération, 100 % des patientes avaient une pesanteur pelvienne et seulement 3 % l'ont toujours en post opération.
- Avant l'opération 16 patientes étaient dysuriques et aucune ne l'est en post opération.
- Après l'opération une patiente présente des mycoses vaginales documentées à répétition.
- On n'observe pas de différence dans leur vie sexuelle entre l'avant et l'après opération chez les 10 femmes concernées de l'étude.

Conclusion : l'utilisation d'une plaque de xéno greffe porcine semble être une technique sûre et efficace à court et moyen terme dans le traitement de première intention des cystocèles de grade 3 et 4.

De plus, les plaques Pelvicol sont mieux tolérées car elles présentent moins de réactions inflammatoires que les plaques synthétiques.

Ces prothèses sont mieux tolérées mais le taux de récurrence est plus important (on l'estime à 25 % en un an) que pour une prothèse synthétique non résorbable. Cependant, la mise en place d'une prothèse synthétique non résorbable n'est pas sans risque puisque le taux de morbidité n'est pas négligeable avec de nombreux cas d'infections, d'érosions vaginales ou encore de rejets de prothèses.

Les prothèses Pelvicol sont donc les mieux tolérées avec le moins de risque de complications pour les patientes mais il faudrait des études à plus long terme pour savoir si le taux de récurrence n'est pas trop élevé.

Une autre étude [69] a été faite sur un plus grand nombre de patientes entre juin 2001 et février 2004. Elle a été réalisée sur 132 femmes ayant des troubles majeurs de la statique pelvienne : 132 cystocèles et 84 rectocèles. Leur âge moyen est 67,6 ans.

Les prothèses Pelvicol ont été mises en place par voie vaginale avec 132 implants antérieurs et 84 postérieurs.

Les femmes ont eu une réévaluation à un mois, six mois, douze mois et vingt-quatre mois après l'intervention.

Sur les 132 femmes, 81 (soit 61 %) présentaient une incontinence urinaire d'effort avérée, 31 (soit 23,5 %) une incontinence urinaire d'effort masquée et 41 (soit 31 %) une dysurie.

Il n'y a pas eu d'incident per-opératoire mais on a pu observer quelques complications : 9 femmes ont présenté des rétentions d'urines (dont deux ont dû être réopérées), et une femme a présenté un hématome qui a dû être drainé.

Lorsqu'on regarde les taux de récurrences au bout de deux ans (24 mois étant la période à laquelle une grande majorité des prolapsus génito-urinaires opérés subissent des récurrences [68]), on a pu observer qu'il y a eu 18 récurrences de cystocèles et 9 récurrences de rectocèles. Ce qui signifie que 83 % des femmes n'ont pas eu de récurrence au bout des deux ans d'études.

Sur le plan fonctionnel, le taux de satisfaction global est de 94%.

Résumé - Traitement des cystocèles

Le porc peut être utilisé en urologie pour la fabrication de prothèses qui sont utilisées pour traiter les cystocèles (déplacement de la vessie jusque dans le vagin).

Les prothèses porcines permettent d'avoir une moindre réponse inflammatoire qu'avec des prothèses en polypropylène. De plus, elles permettent de réduire le risque d'érosion des muqueuses, d'infection et de morbidité, par rapport à ces prothèses synthétiques.

Cependant, le taux de récurrences avec la prothèse porcine semble plus élevé, mais reste une technique simple, sûre et reproductible.

2. Le bio-pancréas artificiel MAILPAN

Le diabète est selon l'OMS une véritable pandémie. Le nombre de personnes diabétiques dans le monde s'élève à 415 millions soit une personne sur onze. En France, il y aurait en 2013 plus de 3 millions de diabétiques. [73] Cela représente 4,7 % de la population française qui est traité médicalement pour un diabète. Le pic de prévalence entre 75 et 79 ans atteint 20 % des hommes et 14 % des femmes.

Cependant, une personne diabétique sur cinq n'est pas diagnostiquée en 2006. Or, on sait aujourd'hui que plus tôt le diabète est pris en charge, mieux il est soigné.

De nombreuses complications peuvent découler du diabète. On estime à 8 000 le nombre de diabétiques amputés, à 12 000 le nombre de diabétiques hospitalisés suite à un infarctus du myocarde et à 4 000 le nombre de nouveaux cas d'insuffisance rénale terminale.

On dénombre plus de 34 600 morts liées au diabète, ce qui représente 6,3 % des décès en France en 2009. [73]

C'est une maladie mondiale qui génère beaucoup de dépenses. Le diabète représente 7,9 milliards d'euros de dépense pour l'assurance maladie en 2014. En effet, 5 965 € est le remboursement annuel moyen des soins d'une personne en ALD (Affection Longue Durée) pour le diabète. [74] Et le diabète représente 12 % des ressources financières mondiales. [73]

L'OMS prévoit 622 millions de diabétiques dans le monde d'ici 2040. [75]

Que ce soit le diabète de type I ou le diabète de type II, c'est une maladie contraignante pour les patients, d'autant plus qu'elle sera présente jusqu'à la fin de leur vie, le diabète ne se guérissant pas. Améliorer la qualité de vie des patients est donc une priorité. [76]

Maladie auto-immune, le diabète de type 1 touche 300 000 personnes en France et 25 millions de personnes dans le monde. [77] C'est un diabète insulino-dépendant, c'est-à-dire qu'il se caractérise par une destruction des cellules produisant l'insuline (les cellules β des îlots de Langerhans) par le système immunitaire du malade. Cette maladie ne se guérit pas mais le patient peut mener une vie normale grâce à l'insulinothérapie. Pour que le patient puisse se traiter il doit s'autoinjecter de l'insuline plusieurs fois par jour, et contrôler régulièrement sa glycémie. C'est un traitement très compliqué à vivre pour le patient avec des piqûres pluri-quotidiennes qui sont handicapantes.

Il existe des pompes à insuline qui sont reliées au patient par un cathéter sous cutané, ce qui permet au patient de régler lui-même les doses d'insuline, il n'est alors plus obligé de se piquer plusieurs fois par jour mais il doit toujours surveiller sa glycémie et régler les doses d'insuline sur la pompe en fonction des moments de la journée et de ses besoins en insuline. De plus le patient doit aller changer le cathéter toutes les semaines. Cette solution est donc un progrès mais elle reste contraignante pour le patient.

Un autre traitement est la greffe d'îlots de Langerhans. Elle consiste à mettre en place chez le patient diabétique des îlots de Langerhans d'un patient sain afin que ces îlots sains produisent de l'insuline chez le patient diabétique. Il faut environ deux à trois pancréas sains pour pouvoir avoir le nombre nécessaire d'îlots, et le patient

doit recevoir toute sa vie des traitements anti-rejets. De plus, au fil du temps le patient devra quand même finir par faire des auto-injections d'insuline. Et il ne faut pas oublier que le nombre de donneurs est limité donc le nombre de patients pouvant bénéficier de ces greffes l'est aussi.

C'est pourquoi les chercheurs essaient de trouver d'autres solutions pour pouvoir améliorer la qualité de vie des patients diabétiques.

Le MAILPAN (Macroencapsulation d'Ilots PANcréatiques) est un pancréas bio-artificiel implantable. Ce dispositif est en réalité une poche contenant des cellules sécrétrices d'insuline. Il est implanté dans l'abdomen du patient diabétique et permet de remplacer les îlots de Langerhans du patient. Le patient aura alors une production d'insuline normale et continue, qui lui permettra d'avoir une glycémie normale sans nécessiter d'auto-injections d'insuline pour compléter l'action du MAILPAN.

Le MAILPAN est également entouré d'une membrane particulière immuno-protectrice qui permet d'éviter les réactions immunologiques et le risque de rejet. Le patient ne devra donc pas prendre de traitements anti-rejet toute sa vie.

Contrairement aux greffes de pancréas provenant d'autres patients, le MAILPAN est en quantité illimitée puisque les cellules contenues à l'intérieur peuvent être apportées de façon illimitée. En effet, elles peuvent provenir de cellules souches obtenues chez le porc, qu'on peut élever en quantités suffisantes pour soigner tous les diabétiques.

2.1. Principe de fonctionnement du MAILPAN [78]

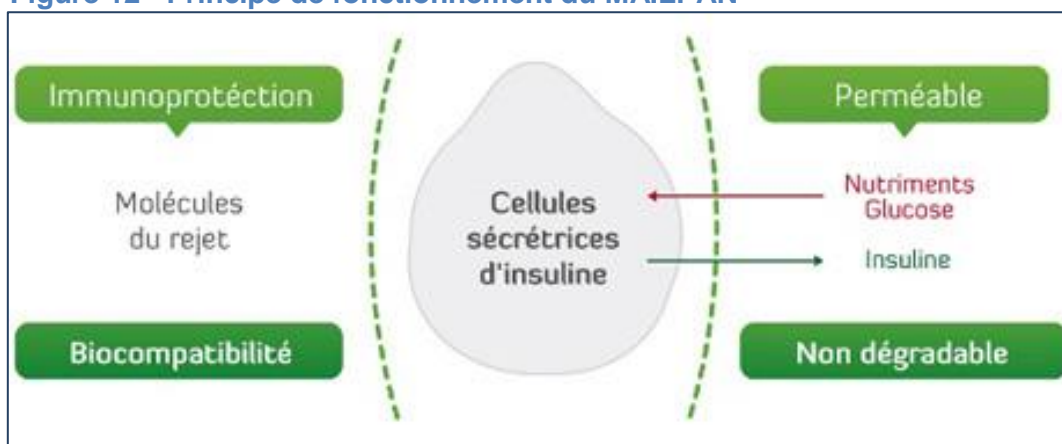
Le pancréas bio-artificiel doit répondre à trois principales fonctions.

Tout d'abord il doit permettre d'avoir chez le patient un taux de glycémie normal tout au long de sa vie. Pour cela, il doit permettre le bon fonctionnement des cellules sécrétrices d'insuline.

Il doit aussi protéger ces cellules sécrétrices d'insuline du système immunitaire du patient receveur.

Mais il doit également protéger le patient receveur des cellules insérées dans ce MAILPAN.

Figure 12 - Principe de fonctionnement du MAILPAN



Afin de protéger les cellules à l'intérieur du MAILPAN et les cellules du patient receveur, les cellules sécrétrices d'insuline sont encapsulées entre des membranes semi-perméables.

Ces membranes semi-perméables sont imperméables au système immunitaire du receveur responsable des rejets, et sont perméables aux éléments nécessaires au bon fonctionnement du pancréas bio-artificiel, tels que l'oxygène, les nutriments, le glucose et l'insuline.

2.2. Le projet MECABARP [77]

Ce projet a pour mission de comprendre le comportement de MAILPAN sur des bancs d'essais mécaniques ainsi qu'en post-implantation chez des mini-porcs.

Il permettra de déterminer la résistance mécanique, l'adaptation sur son site d'implantation et la durée de vie du pancréas bio-artificiel.

Ce projet permettra d'éliminer les risques de rupture une fois le dispositif implanté, de pouvoir améliorer le dispositif pour diminuer les effets indésirables et ainsi pouvoir proposer au patient un pancréas bio-artificiel plus fiable à long terme.

Le projet MECABARP est programmé en 3 phases sur 36 mois.

La 1^{ère} phase consiste à valider l'intégrité de MAILPAN et de ses membranes sur des bancs d'essais conventionnels jusqu'à rupture, ou in situ dans des conditions normales ou des conditions de vieillissement. Cette phase dure un an et permettra de déterminer les points de faiblesses du dispositif et ainsi de pouvoir l'améliorer.

La 2^{ème} phase commence en même temps que la première et dure 2 ans. Elle va permettre de valider l'intégrité de MAILPAN et de ses membranes *in vivo* chez les mini-porcs jusqu'à 6 mois après l'implantation. Cette phase permettra alors de tester la perméabilité membranaire et d'estimer la durée de vie de MAILPAN après implantation.

La 3^{ème} et dernière phase démarre au bout d'un an et dure 2 ans. Elle va permettre de reproduire au mieux les différentes sollicitations que peut subir le pancréas bio-artificiel une fois l'implantation effectuée, et de qualifier MAILPAN pour les lots cliniques.

Résultats :

Après avoir contacté le professeur Eric RENARD qui devait diriger les essais cliniques à Montpellier pour le pancréas bio-artificiel MAILPAN, j'ai appris que les essais cliniques avaient été abandonnés.

En effet, lorsque le MAILPAN a été testé sur des macaques à Bruxelles, ils ont rencontré des problèmes de survie des îlots de Langerhans au sein des membranes.

Des travaux complémentaires sont donc en cours pour améliorer la survie des cellules implantées dans les membranes du système bio-artificiel : accroissement de l'oxygénation et/ou amélioration du milieu d'implantation pour réduire l'apoptose cellulaire, et ainsi pouvoir reprendre le projet MECABARP.

2.3. Autres études sur le pancréas bio-artificiel

Analyse de la surface de la membrane d'encapsulation chez des mini-porcs : [79]

Dans cette étude, on va analyser la réaction des cellules du receveur après implantation de membranes de polycarbonate dans des mini-porcs.

L'implantation se fait sur 3 mini-porcs adultes mâles de la race Göttingen à l'hôpital universitaire de Würzburg, et sur 6 autres mini-porcs à l'INRA de Paris.

Peu de temps après l'implantation de la membrane, les mini-porcs retournent dans leur élevage et vivent normalement, puis une explantation est réalisée à différents moments. Elle est faite après 11 ou 42 jours pour les mini-porcs de Paris et après 47 ou 92 jours pour ceux de Würzburg.

L'implantation est très bien tolérée chez les 9 mini-porcs. En effet, aucune inflammation n'est observée, et il y a une bonne cicatrisation des plaies.

Après l'explantation, on observe sur les membranes de tous les mini-porcs une couche fibrotique de 1 à 2 mm d'épaisseur. Si on retire cette couche avec un scalpel, on peut voir que les membranes sont intactes car on n'observe aucune surcroissance cellulaire et aucune destruction cellulaire.

Le nombre de molécules biologiques à la surface des membranes est le même pour tous les mini-porcs. Cela signifie que les molécules biologiques observées sont indépendantes des mini-porcs, de la zone d'implantation (l'implantation ayant été réalisée à différents endroits selon les mini-porcs) et de la durée d'implantation.

On retrouve les mêmes composants chimiques à savoir des acides gras, des phosphates, ou encore des hydrocarbures.

Conclusion : les membranes implantées n'ont pas été altérées à cause de cette couche de cellules autour d'elles mais on peut se demander si avec une plus longue durée d'implantation on ne trouverait pas quelques destructions cellulaires, et si les fonctions du pancréas bio-artificiel ne seraient pas affectées au bout de quelques années d'implantation chez le receveur. Il faudrait donc pouvoir faire des études à plus long terme.

Transplantation d'îlots humains chez un diabétique sans traitement immunosuppresseur : [80]

La transplantation a été faite chez un homme de 63 ans atteint de diabète de type I. Les îlots humains proviennent d'un proche de 56 ans non diabétique. Après leur prélèvement, ces îlots ont été isolés puis mis en culture pendant une nuit avant d'être macro-encapsulés puis implantés chez le patient diabétique.

Les objectifs de cette étude sont de déterminer si la greffe d'îlots peut survivre sur un période de suivi prolongé (10 mois) sans aucun traitement immunosuppresseur et si elle reste réactive au glucose. Elle permet aussi d'évaluer la biocompatibilité de la macro-capsule.

Le patient n'a eu aucune complication après l'implantation, il n'a eu des antalgiques que pendant les deux jours suivants l'intervention, n'a pas subi d'inconfort suite à l'implantation d'un corps étranger, n'a pas eu d'irritation cutanée et n'a pas développé d'infection suite à la mise en place du pancréas bio-artificiel.

Les anticorps spécifiques du donneur sont restés négatifs jusqu'à 9 mois après l'implantation, et les lymphocytes T mémoires sont restés insensibles aussi au bout des 9 mois. Nous pouvons donc en déduire qu'il n'y a eu aucune réaction de rejet de greffon pendant les 9 mois d'implantation.

Pour tester la réactivité des îlots implantés, ils ont injecté autour du pancréas bio-artificiel une solution très concentrée en glucose (15mmol/L). Très rapidement après cette injection, ils ont pu observer une sécrétion d'insuline, ce qui prouve l'efficacité des îlots lors d'une stimulation par le glucose.

Au bout de 10 mois, ils ont procédé à une explantation du pancréas bio-artificiel. Aucun signe d'inflammation ou d'infection n'a été observé, les membranes étaient bien vascularisées et la structure des îlots est restée intacte.

En conclusion, nous pouvons dire qu'au bout des 10 mois d'implantation il n'y a eu aucun signe de rejet du greffon, et aucune sensibilité immunitaire chez le receveur. De plus, les îlots ont permis une amélioration de la qualité de vie du patient puisqu'au bout des 10 mois ils fonctionnaient toujours très bien.

Néanmoins, cette étude n'a été réalisée que sur un patient et sur une durée assez courte, les résultats ne peuvent donc pas être étendus à tous les patients diabétiques. Il faudrait pouvoir faire ce genre d'étude sur un plus grand panel de patients et sur une plus longue durée pour que les résultats soient interprétables.

Efficacité des membranes pour les xénotransplantations d'îlots pancréatiques chez le porc : [81]

Dans cette étude, 5 mini-porcs Sinclair mâles âgés de 5 mois et diabétiques ont reçu une transplantation d'îlots de Langerhans de rats macro-encapsulés dans des membranes. Ces mini-porcs ont été suivis pendant 90 jours après l'implantation de ce pancréas bio-artificiel.

Cela va permettre d'étudier la rétention des immunoglobulines et la perméabilité pour certaines molécules nécessaires à la survie de la membrane tout en permettant simultanément un approvisionnement suffisant en oxygène et un fonctionnement optimal des îlots.

Lors de l'évaluation de la fonction du greffon, on a pu observer que l'implantation a entraîné un renversement stable du diabète pendant toute la période d'observation.

Après l'explantation des îlots, on a pu voir une récurrence immédiate d'hyperglycémie.

Une fois l'explantation réalisée au bout des 90 jours de suivi, on a pu voir que le dispositif récupéré était intact, qu'aucune inflammation n'avait eu lieu, et qu'une couche fibrotique d'un millimètre d'épaisseur avait recouvert les membranes. La structure des îlots a été conservée, et leur survie assurée.

De plus, lors de l'évaluation de la fonction de barrière immunitaire des membranes, nous n'avons observé aucune contamination des îlots par de l'ADN porcin, de même qu'aucune immunoglobuline anti-rat ne circulait autour du greffon.

La capacité de ce système pour restaurer et maintenir la normoglycémie chez ces mini-porcs diabétiques en l'absence d'ADN de porc à l'intérieur du greffon et l'absence d'anticorps anti-rat chez le receveur fournit une preuve supplémentaire que ce système de membranes a le potentiel d'évoluer en une application clinique réussie dans les cadres des xéno greffes chez les patients diabétiques.

En conclusion, nous avons démontré la restauration persistante de la normoglycémie chez les mini-porcs diabétiques lors de l'implantation d'îlots xénogéniques macro-encapsulés sans traitement immunosuppresseur.

Les membranes qui fournissent cette barrière immunitaire et une oxygénation suffisante donnent une nouvelle opportunité pour la clinique de xénotransplantation porcine en atténuant la nécessité d'immunosuppression et pourrait conduire à des

progrès substantiels dans le domaine de la transplantation d'îlots chez les patients diabétiques.

2.4. Conclusion

Malgré ce que disent les médias et journaux, le pancréas bio-artificiel ne risque pas de sortir très prochainement, et ne sera donc pas utilisable dès 2017 pour les patients atteints de diabète de type I. En effet, les études cliniques ont été stoppées à cause d'une mauvaise survie des îlots au sein des membranes du pancréas bio-artificiel. Le projet MECABARP est donc en attente de résultats complémentaires pouvant permettre l'amélioration de la survie des îlots.

En effet, toutes les études publiées sont des études courtes qui ne permettent pas de montrer la durée de vie des îlots à long terme.

Il faudra donc encore quelques améliorations du système MAILPAN pour pouvoir relancer les essais cliniques et ainsi pouvoir espérer introduire ce pancréas bio-artificiel chez l'homme. Les patients diabétiques de type I doivent donc rester patients et attendre encore quelques années.

Résumé - Bio-pancréas artificiel

Le pancréas bio-artificiel pourrait permettre dans quelques années d'implanter chez l'homme diabétique de type I, un pancréas artificiel contenant des îlots de Langerhans obtenus chez le porc. Ce pancréas implanté permettrait au patient diabétique d'avoir une glycémie normale et contrôlée grâce à ces îlots qui pourraient produire normalement de l'insuline.

Des études ont été réalisées et sont très encourageantes, cependant elles ne sont pas réalisées sur un assez grand nombre de sujets pour qu'on puisse en tirer des conclusions correctes.

Le pancréas bio-artificiel est encore en étude, il mettra sans doute plus de temps que prévu pour être commercialisé mais il reste un bon espoir d'amélioration de la qualité de vie des patients diabétiques.

3. Maladie de Crohn

La maladie de Crohn fait partie des maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI). Elle touche plus de deux millions de personnes en Europe. [82]

Son origine est mal connue mais les facteurs étiologiques supposés sont génétiques, infectieux, immunologiques et psychologiques.

C'est une maladie qui évolue par poussées (périodes de crise) espacées de phases de rémission (périodes asymptomatiques).

La maladie de Crohn se caractérise par une inflammation qui donne des ulcérations chroniques récurrentes de différents segments du tube digestif, pouvant aller de la bouche à l'anus.

L'inflammation des muqueuses induit des signes cliniques comme de la diarrhée, de la fièvre et des douleurs abdominales. Il existe aussi des manifestations extra-intestinales comme des ulcères cutanés ou encore des arthrites.

Le traitement actuel allie des mesures hygiéno-diététiques à des traitements médicamenteux.

Malheureusement les traitements ne permettent pas de guérir de la maladie de Crohn, ils permettent uniquement d'essayer d'augmenter la durée des phases de rémission et de diminuer la durée des poussées.

Le traitement médicamenteux a pour but de réduire l'inflammation locale et de traiter les diarrhées et les douleurs abdominales. Les médicaments utilisés sont des anti-inflammatoires et des immunosuppresseurs. [83]

Nous allons voir que le porc peut peut-être apporter une autre approche du traitement de la maladie.

En effet, un helminthe (vers intestinal) parasite spécifique du porc : *Trichuris suis* est actuellement testé pour permettre de soigner la maladie de Crohn.

Figure 13 - *Trichuris suis* : helminthe parasite du porc [84]



Ces essais reposent sur l'ingestion d'œufs parasites du porc : *Trichuris suis* [16]. Le patient doit avaler une certaine quantité d'ovules pendant plusieurs semaines pour pouvoir observer des résultats sur sa maladie de Crohn.

3.1. Cycle de vie de *Trichuris suis*

Dans l'hôte porcin, la colonisation ordinaire par *Trichuris suis* produit très peu de lésions intestinales, mais une colonisation très importante peut provoquer une inflammation, des pertes de sang et des douleurs abdominales. [85]

Trichuris suis peut rester dans son hôte le porc pendant plusieurs mois voire années, mais ne pas proliférer pour augmenter la charge parasitaire.

Trichuris suis n'est pas un parasite humain mais les ovules sont capables de coloniser un hôte humain pendant plusieurs semaines puis ils sont éliminés du corps sans aucun traitement spécifique. [85]

Les ovules de *Trichuris suis* ingérés par l'homme vont éclore dans le duodénum et libérer des larves. Ces larves se développent en 6 à 8 semaines en vers adultes. Ces vers adultes vont alors migrer vers l'iléon terminal et le colon mais ne vont pas envahir l'hôte humain. Les vers adultes vont libérer des ovules qui seront éliminés dans les selles. Ces ovules ne sont pas embryonnés, ils ne sont donc pas capables de coloniser un autre hôte, ce qui est important pour éviter de contaminer d'autres personnes. [85], [86]

Les vers adultes mesurent 5 à 6 cm de long et sont en forme de fouet. [87]. Ils peuvent rester vivants pendant 1 ou 2 ans dans l'hôte humain. [86]

Les helminthes humains ont été considérés comme une option thérapeutique mais beaucoup ne pouvaient pas être utilisés car il n'y a pas assez de sources disponibles. De plus, les ovules d'une telle source risqueraient une transmission accidentelle d'autres agents microbiens pathogènes. [86]

3.2. Mécanismes d'action de cette thérapeutique : [85], [86], [88]

Il existe deux modèles de sécrétion de cytokines (Th1 et Th2) contre régulatrices qui peuvent être identifiées dans de nombreuses réponses immunitaires.

La réponse Th1 se produit habituellement lors d'infections bactériennes ou virales et est caractérisée par une augmentation des interleukines (IL) 12, et une production de l'interféron gamma.

La réponse Th2 elle, est caractérisée par une augmentation d'IL4, IL5, et IL13. La réponse Th2 entrave l'activité de la réponse Th1.

Les maladies inflammatoires chroniques intestinales, notamment la maladie de Crohn, sont une réponse inflammatoire Th1 trop active et donc destructive, induite par des bactéries intestinales.

La colonisation par les helminthes augmenterait plusieurs voies immuno-régulatrices.

En effet, l'infection par *Trichuris suis* provoque une stimulation importante du système immunitaire avec une réponse Th2 importante qui contrebalance la réponse Th1 qui est l'inflammation à l'origine de la maladie de Crohn.

De plus, l'infection par les helminthes provoquerait une production de lymphocytes T qui sécrètent le facteur de croissance TGF- β et l'interleukine 10. Cette sécrétion permet de contrôler Th1 et Th2, ce qui permet d'améliorer considérablement les maladies inflammatoires.

D'autres facteurs doivent aussi contribuer à l'amélioration des symptômes de la maladie de Crohn.

En effet, on observe une activation des mastocytes, ce qui permet l'augmentation de la sécrétion de mucus et d'eau dans la lumière intestinale. De même, l'ingestion de *Trichuris suis* doit sûrement modifier le type de bactéries intestinales et modifier la réponse neuro-endocrinienne, ce qui pourrait diminuer l'inflammation provoquée par la maladie de Crohn.

3.3. Etude clinique de la thérapie par les ovules de *Trichuris suis* : [86]

Cette étude a pour objectif de déterminer l'innocuité et l'efficacité possible des ovules d'helminthe *Trichuris suis* dans le traitement de patients atteints de la maladie de Crohn.

Cette étude a été faite sur 29 patients, âgés de 18 à 72 ans, pour lesquels l'indice d'activité de la maladie de Crohn (CDAI) est supérieur ou égal à 220.

L'étude a duré 24 semaines, pendant lesquelles on a fait ingérer aux patients 2500 ovules vivants de *Trichuris suis* toutes les trois semaines.

Sur les 29 patients, 5 se sont retirés de l'étude (4 ont changé d'avis et 1 est tombée enceinte).

Pour les autres, aucun nouveau symptôme n'est apparu après l'ingestion des ovules, tels que des nausées, vomissements, douleurs abdominales ou aggravations des diarrhées. Aucun changement significatif n'est apparu au niveau de la numération formule sanguine, de l'urée sanguine, de la créatinine sanguine, ou des marqueurs hépatiques.

Au bout de la 12^{ème} semaine, 22 des patients ont répondu au traitement et 19 étaient en rémission (c'est-à-dire avaient un CDAI inférieur à 150).

Au bout de la 24^{ème} semaine, 23 des patients ont répondu au traitement et 21 étaient en rémission.

Pour conclure, le traitement par les ovules de *Trichuris suis* pendant 24 semaines a donné un taux de réponses de près de 80% chez les 24 patients, et un taux de rémission de près de 73%. Ces taux sont très satisfaisants, surtout que la plupart des patients étaient réfractaires aux traitements déjà existants contre la maladie de Crohn.

Nous pouvons donc en conclure que *Trichuris suis* peut produire une amélioration substantielle et soutenue de la maladie de Crohn active.

De plus, ce traitement n'a pas causé d'effet secondaire ou de complication même chez les patients qui étaient sous traitement immunosuppresseur, ce qui nous permet de dire que le traitement par ovules de *Trichuris suis* a un profil de sécurité élevé.

Le traitement par *Trichuris suis* est bien toléré et semble efficace sur la maladie de Crohn dans cet essai. Les helminthes inhibent probablement l'inflammation intestinale par des mécanismes différents de ceux des médicaments actuels.

Les helminthes peuvent donc offrir une solution de rechange facile à administrer ou peuvent permettre de compléter les traitements actuellement disponibles.

En outre, ces résultats soutiennent l'hypothèse que l'exposition aux helminthes offre une protection contre les maladies immunologiques à caractère inflammatoire comme la maladie de Crohn.

3.4. Autre étude clinique : [85]

Cette étude a été réalisée sur 7 patients atteints de MICI : 4 atteints de la maladie de Crohn et 3 atteints de recto-colite hémorragique.

Ces patients ont reçu une dose unique de 2500 ovules de *Trichuris suis*, puis ont été suivis toutes les deux semaines pendant 12 semaines.

Les patients qui recevaient déjà un traitement pour leur MICI ont continué ce traitement durant toute la durée de l'étude.

La récolte des œufs pour l'étude :

Les vers adultes ont été récupérés à partir de muqueuses intestinales de porcs exempts d'organismes pathogènes (porcs élevés dans des laboratoires spécifiques).

Ces vers ont été lavés dans des tampons stériles, incubés dans des antibiotiques puis cultivés dans un milieu stérile de culture tissulaire en présence d'antibiotiques.

Les œufs pondus par les vers de culture ont alors été isolés, lavés et placés dans des solutions de dichromate de potassium à 0.2% à 22°C pendant 6 semaines. Ensuite, ils ont été lavés deux fois dans de l'eau stérile et remis en suspension à la quantité voulue (dans cette étude : 2500) dans une solution saline.

Avant de les faire ingérer par les patients, l'innocuité des œufs a été vérifiée. En effet, grâce à des études microbiologiques, on a vérifié l'absence d'agents

pathogènes bactériens et viraux comme *Shigella*, *Salmonella*, *Yersinia*, *Campylobacter*, *Escherichia coli* entérotoxique, Cytomégalovirus, Adénovirus...

Les œufs cultivés sont restés viables et capables de coloniser des porcs même un an après leur stockage.

Résultats :

Après l'ingestion unique d'une dose de 2500 ovules de *Trichuris suis*, aucun des patients n'a eu d'effet indésirable, ni de modification biologique.

Les sept patients ont tous eu une amélioration clinique notable. Sur les sept patients, 6 sont passés en rémission, et le 7^{ème} a eu une réponse clinique même s'il n'est pas passé en rémission il a senti une amélioration des symptômes dus à sa maladie.

Cependant, les bénéfices obtenus avec une dose unique étaient temporaires.

C'est pourquoi ils ont décidé de continuer l'étude avec 4 patients (2 maladies de Crohn et 2 recto-colites hémorragiques). Ainsi, ils ont fait ingérer à ces patients des doses de 2500 ovules de *Trichuris suis* toutes les 3 semaines en traitement d'entretien pendant 28 semaines.

De même que pour la dose unique, il n'y a eu aucun effet secondaire observé lors des 28 semaines de traitement.

De plus, l'amélioration clinique a duré plus de 28 semaines.

Conclusion :

Cette nouvelle étude montre une fois de plus que les ovules de *Trichuris suis* permettent une amélioration non négligeable de la qualité de vie des patients atteints de maladie de Crohn.

De plus, dans cette étude ont été introduits des patients atteints de recto-colite hémorragique, et ces patients ont eux aussi vu leurs symptômes diminuer avec la prise d'helminthes. Cela laisse entrevoir une autre indication pour le traitement par les œufs de *Trichuris suis*.

3.5. Conclusion

Les deux études décrites précédemment laissent présager un futur plus agréable pour les patients atteints de maladie de Crohn et pourquoi pas aussi pour les patients atteints de recto-colite hémorragique.

En effet, si le traitement par ingestion d'œufs de *Trichuris suis* voit le jour, la qualité de vie de ces patients sera largement améliorée, et le traitement ne sera pas

contraignant puisqu'il suffirait d'ingérer une solution contenant ces fameux ovules une fois par mois.

Cependant, il ne faut pas oublier que ces deux études ont été réalisées sur un nombre limité de patients. Pour pouvoir être sûr de l'efficacité et de l'innocuité de ce nouveau traitement il faudrait envisager des études cliniques portant sur un plus grand nombre de patients.

De plus, ces deux études n'ont pas été réalisées versus un placebo, ce qui aurait pu être intéressant pour confirmer l'efficacité de l'ingestion d'ovules. Une étude contrôlée par placebo en double aveugle serait donc nécessaire pour établir que la colonisation des patients par les œufs de *Trichuris suis* est une thérapie sûre et efficace.

Résumé - Maladie de Crohn

L'utilisation d'helminthe *Trichuris suis*, parasite spécifique du porc, pourrait traiter la maladie de Crohn.

En effet, son utilisation provoque une stimulation importante du système immunitaire avec une réponse Th2 qui contrebalance la réponse Th1 (réponse à l'origine de la maladie de Crohn).

Le traitement ne serait pas contraignant puisqu'il suffirait d'ingérer une dose d'ovules de *Trichuris suis* une fois par mois.

Des études sont en cours, et ce traitement pourrait peut-être être aussi utilisé pour les recto-colites hémorragiques. Cependant, il faut encore beaucoup d'études et sur un plus grand nombre de sujets pour pouvoir espérer traiter les MICI.

4. L'utilisation de vessie de porc pour la reconstruction de muscles [89]

Des essais cliniques sur la souris puis sur l'homme ont été conduits aux Etats-Unis par le docteur Stephen Badylak, de l'université de Pittsburgh.

5 hommes âgés de 27 à 34 ans, qui ont été blessés à la jambe depuis plus de 6 mois ont fait partie de cette étude.

Ces patients souffraient de pertes volumétriques musculaires (VML) suite à leur accident. Ces 5 patients avaient été soumis à de multiples interventions chirurgicales et à la thérapie physique intensive sans pour autant constater de résultats. Ils étaient considérés comme ayant épuisé toutes les options de soins possibles pour leur jambe blessée.

La membrane de vessie de porc est utilisée depuis de nombreuses années comme base de traitement des hernies, ulcères cutanés, etc.

Cette méthode de greffe de vessie de porc amène l'organisme à produire localement des cellules souches qui ont la capacité de devenir n'importe quelles autres cellules tissulaires pour pouvoir ainsi reconstruire les tissus lésés.

La vessie de porc implantée est dépourvue de ses cellules, il ne reste qu'un échafaudage de protéines : la matrice extra-cellulaire (ECM).

L'ECM peut fournir un créneau de micro environnement qui modifie la réponse de guérison par défaut vers un résultat constructif et fonctionnel.

La médiation de réponse après la greffe d'ECM se traduit par des mécanismes qui incluent le recrutement de cellules souches via la formation de peptides chimiotactiques et via la modulation du phénotype des macrophages.

Dans cette étude, on a utilisé un modèle de rongeurs (murins) pour évaluer l'effet d'une greffe de vessie de porc pour améliorer la cicatrisation, et en parallèle, on a effectué cette greffe chez 5 hommes souffrant de VML.

Chez les souris, les chercheurs ont effectué une exérèse de taille critique au niveau du quadriceps de la patte arrière. Ils ont ensuite implanté la vessie de porc biologique 7 jours après la lésion chez certains rongeurs.

Six mois après ils ont comparé les greffés et les non greffés. Ceux qui n'ont pas bénéficié d'ECM de porc ne présentent pas de signe de formation de muscle squelettique alors que ceux greffés ont dans leur zone d'implantation une formation d'îlots de desmine et de myosine.

Six mois après leur blessure, les 5 patients de cette étude avaient montré un minimum de 25% de déficit structurel par rapport au membre collatéral non atteint. A l'imagerie par résonance magnétique, le volume perdu variait entre 58 et 90% de la musculature collatérale.

On leur a greffé la vessie de porc et 48 heures après l'opération on les a soumis à une thérapie physique pendant 12 à 26 semaines.

Quand on compare leurs membres après l'implantation, on voit la formation d'un tissu dense en accord avec le muscle squelettique au niveau du site d'implantation environ 6 mois après la chirurgie.

Chez tous les hommes on peut observer une formation de néocapillaires et d'artérioles, signe que le muscle commence à bien se revasculariser.

48 semaines après la greffe, la production de force du muscle touché a augmenté jusqu'à 220% pour certains patients. En effet, 3 des 5 patients ont montré plus de 20% d'amélioration de la force (entre 20 et 220%) du membre affecté.

Ils y voient une amélioration dans la vie de tous les jours pour des gestes du quotidien comme monter les escaliers, se lever d'une chaise ou encore lever la jambe en position assise.

Conclusion :

Cette étude démontre qu'un échafaudage acellulaire composé d'ECM porcin peut favoriser la formation de nouveaux tissus musculaires *in vivo* chez la souris et chez l'homme.

L'implantation d'ECM est associée à la néovascularisation du tissu lésé, et à la récupération des fonctions.

Cependant, cette étude n'a été effectuée que sur un très petit nombre de patients. Il faudrait plus de patients pour pouvoir vraiment évaluer les effets à long termes et sur plusieurs profils de patients.

De plus, peut être qu'un petit effet placebo était associé à la greffe, les patients pouvaient avoir plus confiance dans leur jambe traitée en sachant qu'il était possible de voir une amélioration après la greffe.

Cette étude nécessiterait donc d'être plus approfondie et d'être effectuée sur un plus grand nombre de patients pour pouvoir refléter la réalité, mais elle reste très optimiste quant aux bénéfices obtenus chez des patients blessés après une greffe de vessie de porc à la place du muscle.

Cette thérapie pourrait améliorer la qualité de vie d'un grand nombre de patients, et elle pourrait être appliquée à beaucoup de blessés puisque les vessies de porcs sont une source quasiment inépuisable.

Résumé - Reconstruction musculaire

La greffe de vessie de porc pourrait être utilisée afin de reconstruire des tissus lésés lors d'une blessure.

En effet, la greffe d'une matrice extracellulaire porcine amène localement une production de cellules souches qui peuvent se transformer en cellules musculaires ou en cellules vasculaires afin de reconstituer le tissu lésé.

Cette greffe a déjà permis à des patients de retrouver une fonction de leur membre atteint mais il faudrait des études sur un plus grand nombre de patients afin de pouvoir l'utiliser vraiment pour des blessés.

5. Les xénotransplantations [90]–[93]

En France en 2015, il y avait 21 464 patients en attente d'une greffe, et seulement 5 746 d'entre eux ont pu bénéficier d'un greffon. [94]

La pénurie d'organes pour les patients en attente de greffe est un gros problème de santé publique.

Pour pallier à ce manque d'organes, il faut trouver des alternatives aux donneurs d'organes humains.

L'une des alternatives pourrait être la xénotransplantation, c'est-à-dire l'utilisation d'organes d'animaux pour réaliser des transplantations chez l'homme.

Ainsi, on pourrait par exemple utiliser un foie de porc pour le greffer chez un patient en attente d'un foie humain.

Les avantages des xénotransplantations sont nombreux. D'une part, le nombre d'organes serait quasiment illimité, ce qui permettrait de greffer tous les candidats en attente d'une greffe d'organe.

D'autre part, les organes animaux seraient disponibles quand on le voudrait, ce qui permettrait de planifier une date précise pour la transplantation et de mieux préparer l'opération par l'équipe médicale. Le patient serait lui aussi mieux préparé psychologiquement avant son intervention, et il n'y aurait plus de stress d'attendre un donneur compatible.

En utilisant le porc pour les transplantations, on perd le lien entre le décès d'une personne et la survie d'une autre car l'organe transplanté devient alors un produit pharmaceutique que l'on peut obtenir de façon standardisée et illimitée. Ce qui peut être plus facile à accepter pour le patient transplanté. Le patient bénéficiera de meilleures conditions de transplantation puisque l'opération pourrait être prévue longtemps à l'avance et ainsi être bien préparée.

Les patients pourraient ainsi être pris en charge et être greffés à des stades moins avancés de leur maladie.

Comme nous l'avons vu dans la première partie, l'animal le plus approprié pour des xéno greffes chez l'homme est le porc. Tout d'abord pour sa ressemblance avec l'homme, pour la taille semblable de ses organes, mais aussi pour sa reproduction rapide et élevée, et pour les connaissances plus élevées qu'on a pour l'élevage de porcs pratiqué en France depuis des millénaires.

De plus, le porc n'a à ce jour aucune maladie maligne transmissible à l'homme.

Cependant, certaines barrières subsistent pour les xénotransplantations.

En effet, l'homme, pendant son évolution a perdu l'expression du sucre Galactose α 1-3 Galactose à la surface de ses cellules. Il a donc développé des anticorps naturels anti Gal α 1-3 Gal.

Or tous les mammifères (sauf les primates) expriment ce sucre à la surface de leurs cellules. Lors de xénotransplantations, on risque donc d'avoir un rejet hyper aigu de greffe avec une thrombose et une nécrose du greffon.

Il faudrait alors trouver des solutions à ce rejet comme l'utilisation de médicaments immunosuppresseurs, ou le développement d'animaux transgéniques.

Ces animaux transgéniques porteraient à leur surface cellulaire des molécules humaines qui bloqueraient le système du complément humain grâce au gène humain DAF.

Une autre alternative serait de réaliser des clonages de porcs qui n'exprimeraient pas le sucre Gal α 1-3 Gal à la surface de leurs cellules.

Les chercheurs sont actuellement en train de développer des porcs qui répondraient aux critères pour éviter les rejets des greffons lors d'une transplantation chez l'homme.

Il faut aussi prendre en compte le fait que chez le porc, il existe des PERV (Porcine Endogenous RetroVirus). Même s'il n'y a jamais eu de cas de transmission de ces virus chez l'homme, il faut être vigilant car des recombinaisons de virus pourraient avoir lieu et une transmission d'un virus mutant pourrait alors être observée chez l'homme.

Résumé - Xénotransplantations

Actuellement, beaucoup de patients restent sur liste d'attente pour un don d'organe. Pour pallier à la pénurie d'organes et le manque de donneurs humains, le porc pourrait être une bonne solution.

Grâce à ses ressemblances avec l'homme, on pourrait utiliser certains de ses organes pour greffer les patients en attente d'un donneur humain.

Ces xénotransplantations auraient beaucoup d'avantages, comme celui d'être en quantité quasiment illimitée, de permettre d'avoir une meilleure préparation des opérations et de pouvoir prendre en charge le patient le plus tôt possible.

Cependant, certains points restent à approfondir, comme l'expression du sucre Gal α 1-3 Gal à la surface des cellules porcines, ou encore le potentiel risque de transmission à l'homme des PERV.

Les chercheurs essaient de trouver des solutions à ces problèmes afin d'espérer pouvoir un jour greffer des organes de porcs chez l'homme.

6. Les porcs chimères porteurs d'organes humains [95], [96]

Une autre solution pour pallier le manque de donneurs d'organes humains est les cellules souches pluripotentes.

La pluripotence est la capacité qu'a une cellule à produire n'importe quel type cellulaire de l'organisme. Cette pluripotence est une propriété des cellules de l'embryon humain, et elle est perdue au cours du développement au profit d'une spécialisation des cellules.

En 1980, des chercheurs ont trouvé qu'il était possible de faire proliférer des cellules embryonnaires dans des boîtes de pétri et que celles-ci gardaient leur propriété de pluripotence, ils les ont alors appelées les CSE (Cellules Souches Embryonnaires).

Le problème de ces CSE est la nécessité de détruire des embryons humains pour pouvoir les obtenir.

En 2006, l'équipe de Shinya Yamanaka de l'université de Kyoto a découvert les iPS (Cellules Souches Pluripotentes Induites). Ils arrivent à reprogrammer des cellules adultes spécialisées en cellules pluripotentes qui ont les mêmes propriétés que les CSE.

Cela a permis à Shinya Yamanaka d'obtenir un prix Nobel de médecine en 2012 pour cette découverte.

L'idée serait alors de produire des organes grâce aux propriétés de pluripotence de ces cellules pour pouvoir ensuite les greffer chez l'homme. Ceci pourrait être rendu possible grâce aux animaux chimériques.

Une chimère est un organisme vivant dont les cellules qui le composent sont issues de deux individus différents.

Pour les obtenir, il faut injecter une CSE dans un blastocyste. En effet, puisqu'elles sont pluripotentes, les CSE réintroduites dans le blastocyste de l'animal vont être capables de recoloniser la masse cellulaire interne et contribuer au développement de l'embryon.

Par exemple, si on introduit les CSE d'une souris noire dans un blastocyste de souris blanche, on obtiendra une souris bicolore, et ses organes auront eux aussi une origine double. Ces animaux sont alors appelés chimères.

Une étude réalisée par l'équipe du professeur Kobayashi en 2010 a permis d'expérimenter le développement des cellules pluripotentes de rats chez la souris.

Ainsi on pourrait produire des animaux porteurs d'organes humains.

L'animal porteur serait génétiquement altéré pour bloquer le développement de son organe d'origine, pour que seules les cellules humaines introduites puissent contribuer à la croissance de l'organe cible.

Il faudrait tout d'abord obtenir un animal génétiquement modifié pour l'organe concerné (par exemple un porc sans foie). Puis injecter dans le blastocyste de cet animal des iPS humaines.

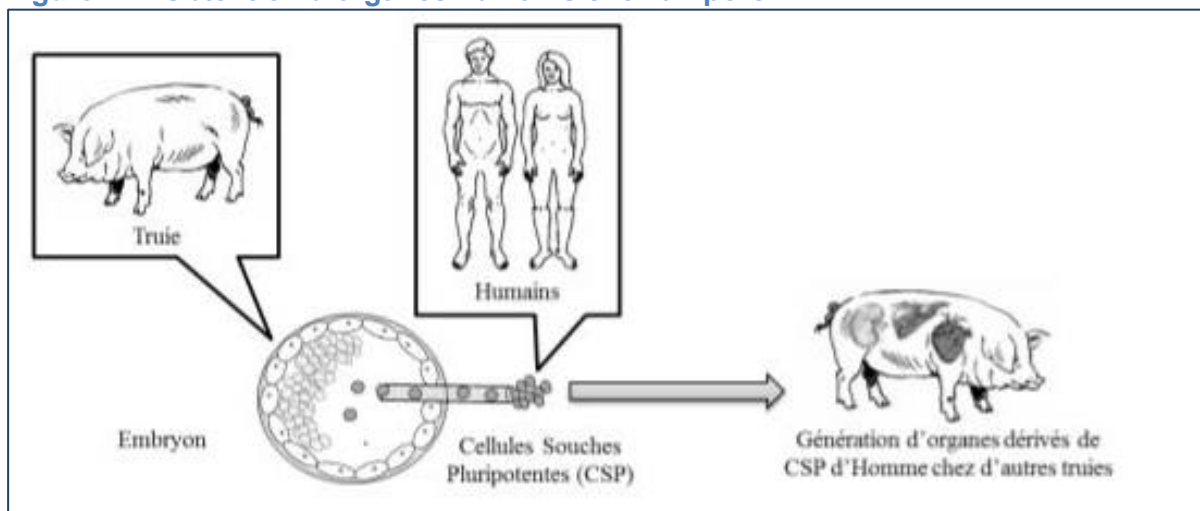
Le blastocyste avec les iPS humaines serait alors implanté dans une femelle porcine porteuse. La femelle porteuse donnerait naissance à l'animal qui aurait alors en lui des cellules humaines. Les cellules humaines permettraient alors le développement de l'organe (ici le foie) lors de la croissance de l'animal.

Il suffirait de laisser l'animal grandir jusqu'à l'obtention de la taille requise de l'organe puis de sacrifier le porc le jour où l'on aurait besoin de l'organe.

Les cellules humaines ne seraient pas rejetées chez le porc porteur d'organes car elles seraient présentes dès le début du développement embryonnaire. Elles seraient donc reconnues comme faisant partie de l'animal par son système immunitaire.

On aurait ainsi des organes humains qu'on pourrait obtenir de façon quasiment illimitée.

Figure 14 - Obtention d'organes humains chez un porc



La figure 14 montre la complémentation xénogénique du blastocyste entre un porc et un humain. On a pris un embryon de porc femelle dont les gènes nécessaires pour former l'organe désiré est déficient et des iPS humains. Le développement du blastocyste complété chez une femelle porteuse donnera lieu à un porc chimérique possédant des organes humains.

Les porcs porteurs d'organes humains pourraient devenir dans quelques années des usines de production d'organes humains, ce qui permettrait de combler

le manque d'organes humains nécessaires pour les personnes nécessitant une greffe.

Encore une fois, cela permettrait de mieux préparer les opérations des patients, et permettrait de les prendre en charge le plus tôt possible.

Résumé - Porcs chimériques

La propriété de pluripotence des cellules souches embryonnaires pourrait être utilisée afin de créer des organes humains qui seraient portés par un porc afin d'obtenir des organes humains potentiellement transplantables chez des hommes en attente de greffe.

7. Autres utilisations du porc en thérapeutique

a. En dentaire

Le porc peut aussi être utilisé en dentaire pour la formation de membranes. Lors d'une perte de matériau, il faut empêcher les fibroblastes de pénétrer dans le défaut osseux et laisser le temps aux cellules osseuses de se régénérer, c'est pourquoi on met en place une membrane.

Cette membrane va donc permettre de maintenir l'espace en augmentant le volume, va permettre l'intégration tissulaire et la biocompatibilité, et va enfin optimiser la régénération osseuse.

Il existe deux types de membranes, les membranes résorbables et les non résorbables.

Le porc peut permettre de fabriquer les deux types de membranes. En effet, on retrouve du collagène de derme de porc dans la membrane biodrane (membrane non résorbable) et soit du péricarde et/ou derme de porc dans la membrane Ossix plus (membrane résorbable). [97]

b. Dans le traitement des Accidents Vasculaires Cérébraux (AVC)

La cérébrolyse est un mélange obtenu à partir de tissu cérébral de porc, elle est très utilisée en Russie, en Chine et dans les pays post soviétiques.

Elle aurait des vertus dans le traitement de l'accident vasculaire cérébral. Cependant, les études disponibles ont été conduites par le laboratoire la produisant donc les résultats ne sont pas interprétables. [98]

c. Dans le traitement de la maladie de Parkinson

La maladie de Parkinson est en partie causée par une diminution du nombre de neurones dopaminergiques dans le striatum. Une des solutions est la greffe de neuroblastes mésencéphaliques issus d'embryons humains âgés de 8 à 9 semaines. Cette transplantation de cellules dopaminergiques permet de compenser la diminution de production de dopamine qui est à l'origine de la maladie de Parkinson ; et conduit donc à des améliorations cliniques remarquables.

Néanmoins, le recours à des embryons humains pose problème tant au niveau éthique qu'au niveau d'approvisionnement. Une solution serait de pouvoir greffer des neuroblastes issus du porc.

L'équipe du docteur Ellias à l'université de Boston a réalisé une transplantation de neuroblastes de porc chez 12 patients atteints de la maladie de Parkinson à un stade avancé. Les 12 patients ont reçu des traitements immunosuppresseurs pour éviter un rejet de greffe et ont été suivis pendant une année.

La greffe de cellules embryonnaires porcines a été un succès chez les 12 patients. En effet, aucun effet indésirable n'a été constaté et tous ont vu une amélioration clinique.

Tous les patients ont effectué des tests d'évaluation de la maladie (Unified Parkinson's Disease Rating Scores), qui mesure les capacités motrices et la faculté à accomplir des tâches quotidiennes.

Les 12 patients ont vu leurs résultats à ces tests augmenter de plus de 19 % en moyenne, et 3 des 12 patients ont même augmenté leurs résultats de plus de 30 %.

Cette amélioration clinique était observée dès le 3^{ème} ou 4^{ème} mois après la greffe et a continué pendant toute l'année de suivi des patients.

Néanmoins, des études à plus grande échelle sont nécessaires pour pouvoir confirmer que la greffe de cellules embryonnaires porcines améliore considérablement la maladie de Parkinson. [99], [100]

Résumé - Autres utilisations du porc en thérapeutique

Le porc pourrait aussi dans quelques années être utilisé pour traiter les AVC ou encore la maladie de Parkinson. Mais l'utilisation du porc ne s'arrête pas là puisqu'il peut être utilisé aussi dans de nombreux autres domaines comme par exemple en dentaire pour la formation de membranes.

8. Conclusion

Le porc est utilisé dans beaucoup de domaines médicaux, il peut aussi bien être utilisé en urologie qu'en chirurgie dentaire.

Ses utilisations sont diverses et variées mais elles permettent dans tous les cas de sauver des vies et/ou d'améliorer la qualité de vie des patients.

Les perspectives de l'utilisation du porc en thérapeutique pour l'avenir sont, elles aussi, nombreuses et très prometteuses.

En effet, cet animal pourrait être utilisé pour soigner des grandes pathologies comme le diabète, la maladie de Crohn ou encore la maladie de Parkinson.

Mais la plus grande révolution serait de réussir à utiliser le porc soit en tant que donneur d'organes pour les xénotransplantations, soit en tant que porteur d'organes humains.

Si l'une ou l'autre de ces utilisations voit le jour, tous les patients en attente d'un don d'organes pourraient alors être sauvés et avoir une vie plus ou moins normale grâce à ce nouvel organe obtenu à partir du porc.

Les recherches sur les porcs se poursuivent, en espérant prochainement voir l'une de ces utilisations potentielles en thérapeutique exploitable pour les patients.

Partie V - Ethique

L'utilisation d'animaux en recherche biologique et médicale fait l'objet de nombreux débats, bien que les animaux soient utilisés depuis des milliers d'années.

En effet, les similitudes anatomiques et physiologiques entre les hommes et certains animaux incitent les chercheurs à les utiliser comme modèles pour certaines maladies ou pour tester de nouvelles molécules.

Cependant, tous les résultats obtenus chez les animaux ne sont pas forcément transposables chez l'homme. En effet, certaines espèces animales ne vont pas forcément réagir de la même façon que l'homme dans certaines situations.

Par exemple, l'aspirine est toxique pour les souris et les rats ; et l'arsenic n'a pas d'effets nocifs chez les singes et les poulets.

Ceci est un argument souvent utilisé par les détracteurs de l'utilisation des animaux dans les laboratoires.

En outre, il est difficile de savoir si éthiquement parlant nous avons le droit d'utiliser des animaux au bénéfice de l'homme quand on sait qu'il est possible que ces animaux souffrent. [129]

Nous allons donc voir dans cette partie tous les problèmes éthiques liés à l'utilisation du porc en recherche.

1. Encadrement juridique de l'expérimentation animale

1.1. Le droit des animaux

Le statut juridique de l'animal a bien évolué au cours de ces dernières années.

En effet, en 1804 le Code Civil classe l'animal dans la catégorie des biens meubles.

Au XX^{ème} siècle, le Code Pénal et le Code Rural vont s'adapter mais pas le Code Civil, ce qui rend la protection juridique des animaux imparfaite.

En 2013, l'association 30 millions d'amis met en place une pétition pour que le ministre de la justice réforme le Code Civil en faveur des animaux.

Le 16 février 2015, un nouvel article 515-14 du Code Civil apparait et reconnaît enfin l'animal comme étant un être vivant doué de sensibilité. L'animal est alors clairement distingué des biens meubles. [130]

L'expérimentation animale est susceptible d'entraîner des souffrances physiques ou morales aux animaux utilisés. En effet, des sentiments de peur, de

stress ou encore de douleurs physiques peuvent apparaître tout au long du parcours de l'animal lors d'une expérimentation. [131]

La douleur est beaucoup plus qu'une simple sensation désagréable, c'est une sensation physique mais aussi émotionnelle qui peut induire des changements de comportement et d'humeur. [132]

Il est difficile de savoir avec exactitude le niveau de douleur de l'animal, certains signes peuvent montrer que l'animal souffre comme par exemple une tachycardie, un manque d'appétit, un poil terne ou dans certains cas extrêmes une mutilation volontaire de l'animal. Néanmoins, selon les espèces ou l'âge des animaux utilisés, les signes peuvent différer.

C'est pourquoi lors d'actes expérimentaux sur les animaux, il faut toujours pratiquer une anesthésie locale ou générale, ou au moins utiliser des analgésiques pour éviter autant que possible la douleur, la souffrance et l'angoisse des animaux. Seuls deux cas peuvent déroger à cette règle : si la souffrance est inférieure à la souffrance que pourrait causer l'anesthésie, ou si l'utilisation d'anesthésiques ou d'analgésiques est incompatible avec l'expérimentation. [131] De plus, si l'animal souffre trop lors de l'expérience, il faut mettre fin à ses souffrances par une euthanasie non douloureuse.

La capacité d'un animal à éprouver des souffrances doit être définie selon la propre sensibilité de l'animal et non pas selon son statut au sein de la société humaine. Par exemple on ne doit pas utiliser le porc en pensant qu'il souffre moins car c'est un animal d'alimentation. En effet, le chien qui est un animal de compagnie ou les primates qui sont des espèces physiquement proches de l'homme ne souffrent pas forcément plus.

La sélection des espèces doit vraiment se faire au cas par cas lorsque les avantages sont évalués en pesant des preuves scientifiques contre l'expérience de vie des animaux lors des expérimentations. [133]

L'animal a le droit au bien-être. Ce bien-être animal peut être défini grâce à 3 principes :

- Il a le droit à une santé générale et fonctionnelle. Il doit être nourri et hébergé de manière appropriée et ainsi vivre sans blessure et sans maladie.
- Il doit vivre sans douleur, sans peur, sans être dans un état d'inconfort et de détresse, et il doit pouvoir ressentir des états de plaisir et de confort normaux.
- Il doit aussi pouvoir exprimer différents comportements naturels fondamentaux comme avoir une relation normale avec d'autres congénères et vivre dans un environnement qui respecte ses besoins.

Les protections au bien-être animal sont les suivantes : la protection contre la faim et la soif ; la protection contre les contraintes c'est-à-dire avoir un environnement adéquat à son espèce, avec un abri confortable ; la protection contre la douleur, les blessures et les maladies ; la protection contre l'empêchement d'exprimer un comportement naturel ; et la protection contre la peur et la détresse. [132]

1.2. L'expérimentation animale

L'expérimentation animale est « l'emploi d'animaux de laboratoire vivants, dans le cadre d'expériences en recherche pure ou appliquée, ainsi qu'à des fins d'enseignement ou de diagnostic ».

L'expérimentation animale est donc une exception aux principes généraux de la protection animale qui interdisent les mauvais traitements envers les animaux, qu'ils soient domestiques ou sauvages, apprivoisés ou tenus en captivité.

Même si ces expériences sont autorisées, elles doivent néanmoins être encadrées afin de déterminer « les mesures propres à assurer la protection de ces animaux contre les mauvais traitements ou les utilisations abusives et à leur éviter des souffrances », notamment depuis la loi du 16 février 2015 qui accorde aux animaux le statut d'êtres vivants doués de sensibilité (article 515-14 du Code civil).

Une section entière du Code Rural et de la pêche maritime concerne l'utilisation d'animaux vivants à des fins scientifiques et leur protection. En effet, l'article R. 214-105 de ce Code prévoit que sont « licites les procédures expérimentales ayant pour objet la prévention, la prophylaxie, le diagnostic ou le traitement de maladies, de mauvais états de santé ou d'autres anomalies ou de leurs effets chez l'homme, les animaux ou les plantes ». [70]

Une procédure expérimentale sur les animaux doit aussi respecter les principes des 3R. [54], [58]

En effet, la directive européenne 2010/63/UE a établi le cadre réglementaire de toute la recherche animale en prenant en compte 3 principes fondamentaux : Remplacement, Réduction et Raffinement.

Remplacement : ce principe repose sur le fait que les animaux ne doivent pas être utilisés s'il existe des approches expérimentales non basées sur des animaux qui soient aussi efficaces et fiables.

Une alternative peut être l'utilisation d'organismes non sensibles ou à des études *in vitro*. L'utilisation de micro-organismes, de parasites métazoaires ou de plantes est considérée comme un « remplacement absolu ». Cependant, des études de ce type ne sont pas toujours suffisantes. L'utilisation de techniques *in vitro* avec des cultures cellulaires provenant de tissus animaux est quant à elle considérée comme un « remplacement relatif » puisque les cellules proviennent quand même

d'animaux. Néanmoins, le remplacement relatif peut être appliqué de manière appropriée au développement de nouvelles techniques *in vitro* qui pourrait entraîner le remplacement d'animaux à long terme.

Le principe de Remplacement ne comprend pas la notion de remplacer une espèce animale par une autre qui pourrait être considérée comme moins sensible. Par exemple, nous ne pouvons pas remplacer l'utilisation de primates par l'utilisation de mini-porcs pour le principe de Remplacement car il faut des rapports scientifiques qui prouvent que l'espèce est moins sensible et donc moins susceptible de souffrir.

Réduction : il faut que le nombre d'animaux utilisé soit toujours le plus petit possible. Il faut donc s'assurer que les expériences soient bien conçues et bien conduites afin d'obtenir des résultats fiables et ainsi de réduire le besoin de répétition des expérimentations.

Il faut alors choisir les espèces les plus appropriées pour éviter la nécessité de répéter les études et donc ainsi éviter l'utilisation d'autres animaux. L'utilisation d'une espèce mieux connue et caractérisée peut aussi diminuer le nombre d'animaux utilisés.

De même, pour les expériences sur la fécondation et les risques tératogènes, l'utilisation d'une espèce qui produit des grandes portées peut diminuer le nombre de mères utilisées.

Raffinement : tout doit être mis en œuvre pour diminuer au maximum les dommages subis par les animaux lors des expérimentations. Il faut ainsi mettre en œuvre des modifications du protocole expérimental pour réduire l'incidence ou la gravité de la détresse vécue par les animaux, et ainsi améliorer leur bien-être.

Ce principe s'applique à l'expérience de vie de l'animal. En effet, il comprend l'amélioration de l'élevage, de la manipulation et des soins généraux. Il faut aussi établir des critères moins sévères dans les tests de toxicité et le développement de techniques non invasives ou au moins moins invasives pour les animaux.

Il existe des principes qui encadrent la condition de vie des animaux de laboratoire.

L'encadrement se fait à deux niveaux : [131]

- Des principes très généraux mais qui sont impératifs :

Selon la Convention Européenne : « tout animal utilisé ou destiné à être utilisé dans une procédure bénéficie d'un logement, d'un environnement, au moins d'une certaine liberté de mouvement, de nourriture, d'eau et de soins appropriés à sa santé et à son bien-être. Toute restriction apportée à sa capacité de satisfaire ses besoins physiologiques et éthologiques est limitée autant que possible ».

Cependant, ces principes sont très généraux donc même s'ils sont impératifs ils peuvent être mis en place de différentes façons selon les entreprises et les convictions de chacun.

- Des lignes directrices précises indicatives :

Comme par exemple mettre en place un nettoyage régulier des habitats, faire attention à ce qu'il n'y ait rien de blessant dans les lieux de vie, mettre en place un système de ventilation pour avoir un air pur et diminuer les odeurs, mettre une musique douce en fond pour apaiser les animaux, permettre une hygiène alimentaire en conservant correctement les aliments destinés aux animaux.

Ces règles sont très encourageantes pour le bien-être animal, néanmoins elles sont juste indicatives donc elles restent au bon vouloir du directeur d'établissement.

La fourniture des animaux de laboratoire est elle aussi réglementée. Il y a de nombreuses années, les animaux utilisés pour les expérimentations étaient des animaux errants récupérés dans la rue ou dans des pays étrangers. Maintenant, les laboratoires n'ont le droit de s'approvisionner en animaux qu'auprès d'établissements d'élevage spécialisés enregistrés qui sont soumis à une autorisation pour exercer.

Ainsi, les approvisionnements sont contrôlés et on évite le trafic d'animaux de laboratoire. [131]

2. L'opinion publique

2.1. Sur l'expérimentation animale en général [134]

Les expérimentations animales font l'objet de débats de société depuis de nombreuses années.

En 2008, 12 millions d'animaux ont été utilisés dans les laboratoires dont 2,33 millions en France.

Aux Etats-Unis, le chiffre fait encore plus pâlir puisqu'ils ont utilisé entre 22 et 25 millions d'animaux cette même année.

Ce sont des chiffres qui alarment mais on ne parle jamais du fait que les laboratoires font des efforts pour développer des méthodes alternatives et que donc ce chiffre pourrait être encore plus important si ces efforts n'étaient pas effectués.

Ces chiffres sont à l'origine de la méfiance, voire de l'hostilité d'une partie de l'opinion publique.

De plus en plus de personnes s'opposent à l'expérimentation animale.

Les membres antivivisection (c'est-à-dire anti expérimentation animale) sont sincères dans leur opinions, opinions le plus souvent fondées sur une philosophie personnelle.

Ces opposants sont le plus souvent engagés dans d'autres domaines de défense des animaux comme les fourrures, la consommation de viande, les élevages productivistes etc.

Cette philosophie personnelle provient du fait qu'au fil des années les hommes ont un sentiment de plus grande proximité avec l'animal voire parfois d'une égalité entre les animaux et les hommes. Ils prônent le droit et le bien-être de l'animal.

Les associations antivivisections ont une très bonne argumentation qui peut rassembler le plus grand nombre, et mettent en place des méthodes d'action.

Ces membres antivivisection sont persuadés du bien fondé de leurs arguments. Ils sont persuadés de tout savoir sur les expérimentations animales, pensent que ces expérimentations ont toujours un caractère agressif, pensent qu'elles sont la plupart du temps inutiles et pensent que les expérimentateurs font ça pour l'argent ou pour la gloire.

Ils veulent supprimer ou au moins diminuer les contraintes imposées aux animaux de laboratoire. Ils ne veulent pas que l'on utilise les animaux, et ils vouent un culte absolu aux méthodes *in vitro* qui pour eux sont quasiment magiques.

Ils dénoncent ainsi les conditions de vie des animaux de laboratoire en montrant des animaux dans des cages, ou encore des images choquantes d'animaux blessés, en souffrance physique et psychologique.

Il existe aussi une opposition radicale à l'utilisation d'animaux de laboratoire, qui est quasiment sectaire. Ces membres radicaux sont fermés à toute discussion et peuvent parfois chercher à imposer leurs idées par la violence. Ils ont déjà ainsi provoqué des incendies, des dégradations de biens et des menaces envers certains membres du personnel de certains établissements. Heureusement, ces membres radicaux sont une minorité, mais cela montre le caractère important du sort des animaux pour l'opinion publique.

Face à ces nombreux associations antivivisection, des groupes d'éthiques de sont créés, comme le GIRCOR (Groupe Interprofessionnel de Réflexion et de COmmunication sur la Recherche) qui permet de promouvoir la communication, et qui exprime le point de vue des chercheurs.

La CNEA (Commission Nationale de l'Expérimentation Animale) veille elle à l'application des articles du Code Rural pour la protection des animaux de laboratoire.

Le CNREEA (Comité National de Réflexion sur l'Éthique en Expérimentation Animale) adresse à la CNEA toutes les recommandations en matière d'éthique concernant l'expérimentation animale.

Ces groupes permettent d'ouvrir la discussion puisqu'ils peuvent intégrer des membres d'associations antivivisection dans leurs réunions afin d'avoir un point de vue complet.

L'opinion publique réagit à l'utilisation d'animaux pour les progrès médicaux à partir d'un support philosophique de vie propre à chacun, le plus souvent par compassion pour les animaux et par souci de préserver la vie.

2.2. Sur l'utilisation du porc pour des xénotransplantations [95]

Les porcs sont aujourd'hui et depuis longtemps élevés en vue de leur consommation alimentaire.

Des mini-porcs pourraient dès demain être élevés en vue de culture d'organes, sans pour autant choquer éthiquement parlant puisque la population est habituée à voir des élevages de porcs.

Néanmoins, plusieurs questions pourraient se poser pour l'opinion publique.

En effet, l'implantation d'organes humains qui auraient été développés chez le porc amène à se demander où est la frontière entre l'homme et l'animal.

Il pourrait ainsi y avoir un risque de représentation de l'homme sur l'animal, l'opinion publique peut se demander si demain il ne va pas naître un porc avec un visage de forme humaine suite à l'injection de cellules souches humaines chez l'espèce porcine.

De même doit-on considérer que la chimère appartient à l'espèce porcine ou à l'espèce humaine ?

Comme la contribution humaine est très faible dans le patrimoine génétique porcin, la chimère reste un porc et il n'y a pas de risque pour que des formes humaines finissent par apparaître.

De même, la population peut avoir peur que se produisent des gamètes humains chez le porc utilisé, porc qui pourrait féconder une truie et on pourrait alors obtenir une espèce « croisée » entre le porc et l'homme. Pour éviter cela, il suffit de stériliser les porcs mâles porteurs d'organes humains.

Une autre question peut se poser : est-il possible que le porc puisse avoir donc de la conscience humaine lors des cultures d'organes ? Cela amènerait à une nouvelle évaluation du statut moral de l'animal utilisé. Néanmoins les scientifiques sont capables d'éviter la formation de cellules humaines dans le cerveau porcin.

Malgré les arguments scientifiques, il est probable que l'opinion publique se pose beaucoup de questions, et que les xénotransplantations puissent faire peur.

En effet, il n'est pas forcément facile d'accepter qu'on puisse mettre chez l'homme des organes qui ont été chez l'animal, même si ce sont des organes humains.

Néanmoins les valves cardiaques porcines sont assez bien acceptées puisqu'elles sont utilisées depuis de nombreuses années, peut être donc que d'autres organes porcins ou humains portés par des porcs pourraient être acceptés.

Une étude sur l'acceptabilité psychosociale de la xénotransplantation a été faite sur 100 patients greffés ou en attente de greffe. [91]

Cette étude a montré qu'il existait 3 profils différents.

Le premier profil est le profil de ceux qui acceptent l'idée d'une xénotransplantation sans condition. Ce profil représente 45% des patients interrogés. Parmi ces patients, certains pensent que l'acceptation de la xéno greffe est justifiée par le caractère urgent de la situation, que c'est une question de vie ou de mort ; et d'autres banalisent l'organe comme s'il s'agissait juste d'une pièce de leur corps qu'il faut changer. Ils font confiance à la science et à la médecine en se disant que si on leur propose cette alternative, c'est qu'elle ne peut qu'être bénéfique pour eux.

Le deuxième profil est le profil de ceux qui refusent radicalement la xénotransplantation, ils représentent 30% des patients interrogés.

Pour eux, l'organe animal est forcément différent de l'organe humain car ils voient une différence radicale entre l'espèce animale et humaine. Pour eux l'organe ne pourrait pas être accepté que ce soit aussi bien physiquement que psychologiquement. Ils ont une position plus éthique que religieuse pour la plupart.

Le troisième profil correspond au profil de ceux qui accepteraient la xénotransplantation mais sous certaines conditions. Ils représentent 25% des patients.

Ces patients posent beaucoup de questions et veulent plus d'informations. Il est difficile pour eux de réellement se prononcer sans en savoir plus. Ils veulent bien accepter la xénotransplantation mais seulement s'ils sont bien renseignés et s'ils sont préparés psychologiquement avant et après la transplantation.

3. les opinions scientifiques [134]

Ce qui est contradictoire, c'est que le citoyen veut une sécurité de plus en plus affirmée pour les produits de la vie courante, pour les médicaments, ce qui impose d'avoir des tests de plus en plus poussés, mais parallèlement à cela, il veut diminuer ou supprimer les contraintes imposées aux animaux.

De même, les citoyens prônent les avancées scientifiques pour avoir toujours de meilleurs traitements de plus en plus efficaces, mais ne veulent pas qu'on utilise les animaux comme sources de connaissances pour étudier les maladies, ou faire des essais pour de nouvelles molécules.

Mais qu'en pensent les scientifiques et quels sont leurs arguments en faveur de l'utilisation des animaux de laboratoire ?

En ce qui concerne les méthodes alternatives à l'utilisation des animaux, les scientifiques font de plus en plus de recherches afin de les améliorer ou d'en découvrir de nouvelles. Néanmoins, la complexité des organismes ne peut pas être modélisée par l'addition de systèmes électroniques ou informatiques.

Pour obtenir des résultats *in vivo* fiables, il faut forcément utiliser des modèles animaux.

Cependant, les progrès méthodologiques peuvent diminuer le nombre d'animaux utilisés, par exemple en utilisant des cultures cellulaires. Mais il ne faut pas oublier que ces cultures cellulaires proviennent d'animaux donc ce n'est pas non plus une méthode miracle, même s'il est vrai qu'elle permet de diminuer le nombre d'animaux utilisés.

Les progrès en imagerie médicale permettent quant à eux de diminuer la douleur infligée aux animaux. En effet, l'imagerie médicale peut permettre d'éviter un acte d'incision, et permet de voir sans euthanasier.

L'utilisation de biomarqueurs plus sensibles, de méthodes d'exploration indolores comme la télémétrie, l'utilisation d'anesthésiques locaux et généraux, permettent d'améliorer le ressenti des expérimentations pour les animaux.

Pour ce qui est du bénéfice financier souvent dénoncé par les détracteurs des laboratoires utilisant des animaux, il faut noter qu'en réalité le coût de revient d'un animal est élevé.

En effet, il faut tout d'abord acheter l'animal de laboratoire (dans des organismes agréés comme nous l'avons vu), il faut l'entretenir (ce qui sous-entend le loger, le nourrir, lui apporter des soins quotidiens et donc payer du personnel pour l'entretien de l'animal), mais il faut aussi lui apporter une fin de vie digne de ce nom (donc soit continuer de l'entretenir après l'expérimentation, soit l'euthanasier, ce qui a aussi un coût).

Travailler sur les animaux provoque donc des dépenses financières conséquentes, mais provoque aussi des interrogations morales et un risque physique (comme des morsures ou des contaminations).

Si malgré cela les scientifiques continuent d'utiliser des animaux, c'est donc que la seule démarche réellement efficace est l'expérimentation animale.

Pour résumer, les scientifiques veulent donc réaffirmer un préalable incontournable : les animaux sont indispensables aux progrès scientifiques. Ils expriment un respect à l'égard des animaux lors des expérimentations, en éliminant la douleur, en respectant la règle des 3R, en améliorant la bien-être et donc le bien-être des animaux utilisés.

Ils ont fait appel aux différents comités d'éthique, qui incluent des défenseurs des animaux, afin de rédiger une charte nationale portant sur l'éthique de l'expérimentation animale.

L'expérimentateur ne doit pas oublier de prendre en compte la sensibilité de l'animal mais aussi celle de l'opinion publique, car les hommes sont des témoins indirects de ses activités scientifiques.

Il doit ainsi apaiser les débats sur l'expérimentation animale en instaurant un dialogue et un respect mutuel de chaque partie. Il doit communiquer et expliquer ses buts et ses méthodes, afin de rassurer l'opinion publique.

Les médias devraient eux aussi prendre des positions objectives en équilibrant les informations fournies par les deux parties, mais surtout ils devraient vérifier la véracité des faits et des informations avancés par les uns et les autres avant toute publication.

La violence ne devrait jamais être utilisée par les extrémistes, car toutes personnes, ce qui inclut bien évidemment les expérimentateurs, qui travaillent dans un cadre légal méritent le respect de la part de toute la population, et ne devraient donc pas être confrontés à de la violence, à des menaces ou à des dégradations de leurs lieux de travail.

Même s'ils n'obtiennent pas la reconnaissance de leur travail par leurs concitoyens, ils devraient pouvoir travailler sans stress extérieur à leur travail.

4. Les opinions religieuses

84% de la population mondiale est religieuse. Les religions jouent donc un rôle sur les pensées éthiques.

Les chrétiens sont majoritaires, ils représentent 32% de la population, les musulmans 23%, les hindous 15%, les bouddhistes 7% et enfin les juifs 0.2%. [136]

Nous allons voir dans cette partie les différentes religions et ce qu'elles disent à propos du porc.

4.1. La religion musulmane [137], [138]

L'islam interdit formellement toute forme de cruauté envers les animaux. La mention des animaux est fréquente dans le coran qui voue une réelle sympathie envers les animaux.

Dans le coran, la seule raison de tuer un animal est la nécessité de se nourrir, mais même pour cela, le croyant se doit de respecter le rituel bienveillant pour l'animal lors de sa mort. En effet, pour le prophète, l'animal a le droit à une mort avec dignité et respect. Par exemple dans le coran, le prophète bannit l'affûtage des instruments devant l'animal et un animal ne doit jamais être égorgé devant ses congénères.

De même, le prophète décrit dans le coran le châtement d'une femme qui a maltraité une chatte en la laissant mourir de faim, cette femme a alors été envoyée en enfer.

Cependant, même si les textes religieux sont en faveur de la sympathie envers les animaux, il y a un animal qui ne doit pas être consommé : le porc.

En effet, cette interdiction apparaît dans plusieurs versets coraniques :

« Certes, il vous interdit la chair d'une bête morte, le sang, la viande de porc, et ce sur quoi on a invoqué un autre qu'Allah. Il n'y a pas de péché sur celui qui est contraint sans toutefois abuser si transgresser car Allah est Pardonneur et Miséricordieux ». Sourate 2 verset 173.

« Vous sont interdits la bête trouvée morte, le sang, la chair de porc ». Sourate 5 verset 3.

« Dans ce qui m'a été révélé, je ne trouve d'interdit, à aucun mangeur d'en manger, que bête (trouvée) morte, ou le sang qu'on a fait couler, ou la chair de porc car c'est une souillure ». Sourate 6 verset 145.

« Il vous a, en effet, interdit la chair de la bête morte, le sang, la chair de porc ». Sourate 16 verset 115.

Ces versets coraniques suffisent à eux seuls à convaincre les musulmans du bien-fondé de l'interdiction du porc.

Pour de nombreux croyants, si le porc est interdit c'est pour une bonne raison : c'est une souillure.

En effet, pour eux le porc est un vecteur de maladies, c'est pourquoi il faut l'éviter.

Puisque le porc mange tout ce qu'il trouve, ils pensent qu'il est lui-même une souillure.

Ils ont peur qu'en mangeant du porc ils puissent attraper une maladie comme par exemple des helminthoses comme le ver solitaire.

La plupart des croyants musulmans sont donc contre l'utilisation de porc, et ceci est bien ancré depuis la nuit des temps.

Néanmoins, comme il l'est dit dans le verset 173 ci-dessus, « *il n'y a pas de péché sur celui qui est contraint* », donc on pourrait considérer que si un musulman est en attente d'une greffe il puisse accepter un organe venant du porc.

L'islam est en faveur de la science, favorable au bien individuel ou collectif par l'usage raisonné des richesses de la nature, c'est-à-dire des animaux et végétaux.

Les xénotransplantations n'ont pas été envisagées dans la bioéthique islamique. Néanmoins, les croyants pensent que leur Dieu savait déjà tout et que donc s'il a interdit le porc c'est qu'il l'a fait en sachant qu'on pourrait peut-être un jour l'utiliser en médecine. Ces croyants pensent donc toujours qu'il ne faut pas utiliser le porc même si c'est pour sauver leur vie.

Cependant cette pensée est propre à chacun, l'islam ne s'oppose pas fondamentalement aux xéno greffes porcines, donc certains pourront l'accepter.

4.2. La religion juive [139]

La Torah elle aussi interdit la consommation de porc à plusieurs endroits :

« *Vous tiendrez pour impur le porc parce que tout en ayant le sabot fourchu, fendu en deux ongles, il ne rumine pas* ». « *Vous ne mangerez pas de leur chair ni ne toucherez à leur cadavre, vous les tiendrez pour impurs* ». Lévitique, 11 :7-8

« *et le porc, qui a bien le sabot fourchu et fendu mais qui ne rumine pas ; vous le tiendrez pour impur. Vous ne mangerez pas de sa chair et ne toucherez pas à son cadavre* ». Deutéronome, 14 :8

Pour les juifs aussi, il est donc interdit de manger du porc, pour à peu près les mêmes raisons que dans la religion musulmane : pour eux le porc est un animal impur vecteur de maladies.

Le même problème se posera donc pour une greffe d'organe de porc ou d'organe humain ayant été développé dans un porc.

Mais comme vu plus haut, chaque juif aura son point de vue et pourra ou non accepter une telle greffe d'organe.

5. Conclusion

Comme nous venons de le voir, les tests sur les porcs doivent répondre convenablement aux droits des animaux. En effet, ces tests doivent éviter le plus possible d'affliger des souffrances aux porcs, grâce notamment à l'utilisation d'anesthésiques, et à l'euthanasie si l'animal souffre trop.

Le bien-être du porc doit être privilégié : il doit avoir un espace de vie agréable, une nourriture adéquate, être soigné des maladies et on doit lui éviter le sentiment de peur.

Les tests d'expérimentation doivent toujours respecter le principe des 3 R (Remplacement, Réduction et Raffinement) afin de diminuer au maximum le nombre d'animaux utilisés.

Malgré les mouvements antivivisection, les scientifiques et les chercheurs laissent le dialogue ouvert et essaient d'être transparents dans leur utilisation d'animaux afin d'apaiser les tensions. De nombreux groupes éthiques ont ainsi vu le jour pour prendre en compte le point de vue aussi bien des chercheurs que des membres antivivisection.

De même, si on se tourne du côté des religions, l'utilisation du porc en thérapeutique peut être mal vue car de nombreuses religions considèrent le porc comme un animal impur et vecteur de multiples maladies, ce qui peut inquiéter les religieux.

Néanmoins, le porc reste un animal à privilégier pour la médecine grâce à ses nombreuses similitudes avec l'homme comme nous l'avons vu tout au long de cette thèse.

De plus, éthiquement parlant, même s'il y aura toujours des défenseurs contre l'utilisation des animaux de laboratoire, le porc peut plus facilement être accepté car ce n'est pas un animal de compagnie et qu'il est déjà élevé à des fins alimentaires.

Conclusion

Le porc possède des caractéristiques particulièrement intéressantes qui lui ont permis de devenir un modèle grand animal de référence en recherche clinique (maturité sexuelle, temps de gestation de la femelle...). Egalement, les similarités de structures et de fonctions avec l'homme, (taille, physiologie digestive, fonctions rénales) ont permis d'utiliser certaines parties du porc en médecine (valves cardiaques, derme porcin) et dans le développement de nouvelles molécules (insuline, héparine).

La progression des maladies chez le porc est semblable à l'homme que ce soit au niveau métabolique, ou au niveau infectieux. Il est donc possible de voir l'évolution de certaines maladies humaines chez le porc. Enfin, le porc est utilisé depuis des siècles : son environnement, son alimentation, sa reproduction et sa santé sont bien connus. Il est donc facile et peu onéreux de l'élever à des fins médicales.

Les utilisations du porc sont multiples et variées, et permettent de nombreuses avancées thérapeutiques, que ce soit dans le domaine de la recherche en médecine ou en pharmacologie.

Le porc devrait dans les années à venir être de plus en plus utilisé et pourrait permettre de développer l'utilisation d'un bio-pancréas artificiel pour les patients diabétiques, d'aider pour le traitement de la maladie de Parkinson, de la maladie de Crohn ou encore de la maladie d'Alzheimer.

La demande croissante en dons d'organes et de tissus humains chez les patients atteints de graves pathologies ont encouragé le développement de nouvelles alternatives aux donateurs humains. Les recherches sur chimérisme se sont accélérées ces dernières années avec la découverte des IPS, cellules souches à pluripotences induites. Cette découverte permettrait le développement de porcs chimériques, c'est-à-dire, des porcs porteurs d'un ou plusieurs organes humains en vue d'éventuelles transplantations de ces organes chez l'homme. L'autre alternative en réponse à ce besoin en dons d'organes serait les xénotransplantations qui consisteraient à greffer un organe porcin chez l'homme. Cependant, cette option thérapeutique est à ce jour inenvisageable compte tenu du risque élevé de rejet du greffon.

Cependant, comme pour toute expérimentation animale, il ne faut pas oublier que le porc reste un être vivant et qu'il n'est pas seulement un outil de découvertes. Il ne faut jamais négliger l'aspect éthique et moral de l'utilisation des animaux et tenir compte de leurs sensibilités. Il est d'ailleurs de plus en plus recommandé voire imposé aux industriels de trouver de nouvelles alternatives aux modèles animaux existants. A ce titre, l'Union Européenne a interdit depuis 2013 la mise sur le marché

de produits cosmétiques ayant été testés sur des animaux en Europe ou hors de l'Europe.

Tous ces projets en cours de recherche incluant le porc pourraient se révéler être des avancées thérapeutiques majeures très prometteuses mais tout aussi controversées. Les xénotransplantations ou le développement d'animaux humanisés pourraient sauver des millions de vies mais est-il acceptable de créer des usines à organes humains ; et surtout est-il envisageable d'un point de vue éthique de développer des animaux humanisés ?

Références des illustrations

Figure 1 – Pathologies étudiées avec le modèle porcin.....	18
Figure 2 - Photo d'un porc Göttingen.....	21
Figure 3 - Photo d'un porc Yucatan.....	22
Figure 4 - Photo de porcs Sinclair.....	23
Figure 5 - Photo de porcs Hanford.....	23
Figure 6 - Photo de porcs Pitman-Moore.....	23
Figure 7 - Répartition des modèles animaux utilisés en recherche clinique.....	38
Figure 8 - Densité de population et surface.....	44
Figure 9 - Comparaison des valves tricuspides chez l'homme versus chez le porc	47
Figure 10 - Comparaison de la valve pulmonaire de l'homme versus du porc.....	48
Figure 11 - Prothèse Pelvicol.....	76
Figure 12 - Principe de fonctionnement du MAILPAN.....	80
Figure 13 - <i>Trichuris suis</i> : helminthe parasite du porc.....	85
Figure 14 - Obtention d'organes humains chez un porc.....	96

Références bibliographiques

- [1] « Porc », *Wikipédia*. 14-janv-2017.
- [2] D. Veilleux-Lemieux et A.-M. Catudal, « Traitement des grandes espèces de laboratoire », Université de Laval - Direction des services vétérinaires, 2015.
- [3] É. Larousse, « Encyclopédie Larousse en ligne - porc latin porcus ». [En ligne]. Disponible sur: <http://www.larousse.fr/encyclopedie/divers/porc/81507>. [Consulté le: 15-janv-2017].
- [4] « Planetoscope - Statistiques : Production mondiale de viande de porc ». [En ligne]. Disponible sur: <http://www.planetoscope.com/elevage-viande/1046-production-mondiale-de-viande-de-porc.html>. [Consulté le: 15-janv-2017].
- [5] A. Huart, « Présentation générale du porc ». EcoCongo, 2003.
- [6] M. M. Swindle, A. Makin, A. J. Herron, F. J. Clubb, et K. S. Frazier, « Swine as Models in Biomedical Research and Toxicology Testing », *Vet. Pathol. Online*, vol. 49, n° 2, p. 344-356, mars 2012.
- [7] E. M. Walters *et al.*, « Completion of the swine genome will simplify the production of swine as a large animal biomedical model », *BMC Med. Genomics*, vol. 5, n° 1, p. 55, 2012.
- [8] J. K. Lunney, « Advances in swine biomedical model genomics », *Int J Biol Sci*, vol. 3, n° 3, p. 179-184, 2007.
- [9] B. Aigner *et al.*, « Transgenic pigs as models for translational biomedical research », *J. Mol. Med.*, vol. 88, n° 7, p. 653-664, juill. 2010.
- [10] M. F. Rothschild et A. Ruvinsky, *The genetics of the pig*. CABI, 2011.
- [11] B. Vanhove, « Utilisation du porc comme donneur d'organes et de tissus pour l'homme ». Etudes scientifiques et médicales Elsevier SAS, 2002.
- [12] H. Elkhaili *et al.*, « Intérêt de l'utilisation du porc miniature dans les études pharmacocinétiques », *J. Pharm. Clin.*, vol. 16, n° 4, p. 219-223, déc. 1997.
- [13] R. Forster, « Minipigs in safety assessment of drugs ». CitoxLab.
- [14] J. C. Khoo et D. Steinberg, « Stimulation of rat liver phosphorylase kinase by micromolar concentrations of Ca²⁺ », *FEBS Lett.*, vol. 57, n° 1, p. 68-72, 1975.
- [15] P. Bollen et L. Ellegaard, « The Göttingen Minipig in Pharmacology and Toxicology », *Pharmacol. Toxicol.*, vol. 80, p. 3-4, mai 1997.
- [16] « Autres races de cochon nain dans le reste du monde ».
- [17] « Minipig Toxicology Studies | Charles River ». [En ligne]. Disponible sur: <http://www.criver.com/products-services/safety-assessment/toxicology/ind/preclinical-species/minipig>. [Consulté le: 15-janv-2017].
- [18] L. M. Panepinto et R. W. Phillips, « Genetic selection for small body size in Yucatan miniature pigs. », *Lab. Anim. Sci.*, vol. 31, n° 4, p. 403-404, 1981.
- [19] L. M. Panepinto, R. W. Phillips, L. R. Wheeler, et D. H. Will, « The Yucatan miniature pig as a laboratory animal. », *Lab. Anim. Sci.*, vol. 28, n° 3, p. 308-313, 1978.

- [20] H. Kim *et al.*, « Exploring the Genetic Signature of Body Size in Yucatan Miniature Pig », *PLOS ONE*, vol. 10, n° 4, p. e0121732, avr. 2015.
- [21] R. W. Phillips, L. M. Panepinto, R. Spangler, et N. Westmoreland, « Yucatan miniature swine as a model for the study of human diabetes mellitus », *Diabetes*, vol. 31, n° Supplement 1, p. 30-36, 1982.
- [22] « Miniature Pig, Teacup Pig, Micro Pig – Sus Scrofa - Ground Mammals ». .
- [23] « Yucatan | Sinclair BioResources ». [En ligne]. Disponible sur: <http://www.sinclairbioresources.com/miniature-swine/yucatan/>. [Consulté le: 15-janv-2017].
- [24] M. Talcott, « The Laboratory Pig ». Laboratory animal boards study group, 2010.
- [25] « Sinclair | Sinclair BioResources ». [En ligne]. Disponible sur: <http://www.sinclairbioresources.com/miniature-swine/sinclair/>. [Consulté le: 15-janv-2017].
- [26] J. P. Barlet, V. Coxam, M. J. Davicco, et N. Gaumet, « Modèles animaux d'ostéoporose post-ménopausique », *Reprod. Nutr. Dev.*, vol. 34, n° 3, p. 221-236, 1994.
- [27] P. Wautier, *Mini-porc « Pitman Moore »: animal expérimental en parodontologie*. 1995.
- [28] « Prothèses valvulaires cardiaques », *Vulgaris Médical*. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.vulgaris-medical.com/encyclopedie-medicale/protheses-valvulaires-cardiaques>. [Consulté le: 19-janv-2017].
- [29] « Chirurgie valvulaire : Les différents types de prothèses valvulaires ». [En ligne]. Disponible sur: <http://www.e-cardiologie.com/chirurgie/chir-valvulaire.shtml>. [Consulté le: 19-janv-2017].
- [30] « Cours: Surveillance d'un malade porteur d'une prothèse valvulaire (ECN) (Révision 02/2008) ». [En ligne]. Disponible sur: <http://www.besancon-cardio.org/cours/20-surveillance.php>. [Consulté le: 19-janv-2017].
- [31] « Implantation de valves cardiaques: la nouvelle ère de la chirurgie mini-invasive. », *parismatch.com*. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.parismatch.com/Actu/Sante/Implantation-de-valves-cardiaques-la-nouvelle-ere-de-la-chirurgie-mini-invasive-135862>. [Consulté le: 19-janv-2017].
- [32] « Bioprothèse ou Prothèse Mécanique | Unité de cardiologie et de chirurgie cardiaque Jacques Cartier ». [En ligne]. Disponible sur: <http://www.chirurgiecardiaquejacquescartier.com/bioprothese-ou-prothese-mecanique/>. [Consulté le: 19-janv-2017].
- [33] A. Schirmann et S. Ristic, « Le système valvulaire du cœur: Anatomie comparée homme et cochon ». .
- [34] V. F. Solo, « Bioprothèses: lesquelles sont issues du porc et lesquelles du bœuf? Pour éviter les gaffes... ». .
- [35] « Bioprothèse valvulaire », *Wikipédia*. 24-déc-2013.
- [36] « PAC - Précis d'anesthésie cardiaque ». [En ligne]. Disponible sur: <http://www.precisdanesthesiecardiaque.ch/chapitre11/prothvalvtypedepro.html>. [Consulté le: 19-janv-2017].
- [37] Medtronic, « Medtronic Aortic and Mitral Bioprostheses for Valve Replacement ». [En ligne]. Disponible sur: [/us-en/healthcare-professionals/products/cardiovascular/heart-valves-surgical/hancock-ii-hancock-ii-ultra-bioprostheses.html](http://www.medtronic.com/us-en/healthcare-professionals/products/cardiovascular/heart-valves-surgical/hancock-ii-hancock-ii-ultra-bioprostheses.html). [Consulté le: 19-janv-2017].
- [38] HAS, « Avis de la CNEDiMITS du 20 octobre 2015 - Hancock HC105 et HC150 ». .
- [39] HAS, « Avis de la Commission du 12 décembre 2007 - Biomitral NR-900 ». .

- [40] HAS, « Avis de la Commission du 15 décembre 2004 - Toronto SPV II ». .
- [41] HAS, « Avis de la Commission du 8 octobre 2003 - Toronto Root Bioprosthesis ». .
- [42] B. de Latour, J.-P. Verhoye, H. Corbineau, B. Lelong, T. Langanay, et A. Leguerrier, « La détérioration de la valve de Carpentier-Edwards Supraannulaire Porcine en position aortique: Analyse en méthode actuarielle et effective (directe) avec un recul de 20 ans. »
- [43] G. Rizzoli, T. Bottio, G. Thiene, G. Toscano, et D. Casarotto, « Long-term durability of the Hancock II porcine bioprosthesis », *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, vol. 126, n° 1, p. 66-74, juill. 2003.
- [44] U. Bortolotti, A. Milano, E. Mazzaro, G. Thiene, E. Talenti, et D. Casarotto, « Hancock II porcine bioprosthesis: excellent durability at intermediate-term follow-up », *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 24, n° 3, p. 676-682, 1994.
- [45] C. Valfrè *et al.*, « The fate of Hancock II porcine valve recipients 25 years after implant☆ », *Eur. J. Cardiothorac. Surg.*, vol. 38, n° 2, p. 141-146, août 2010.
- [46] S. Coupel, G. Boulday, et B. Charreau, « La xénotransplantation: une définition simple pour un pari biologique humain et animal », *Médecine Thérapeutique*, vol. 8, n° 5, p. 293-300, 2002.
- [47] A. Milano *et al.*, « Calcific degeneration as the main cause of porcine bioprosthetic valve failure », *Am. J. Cardiol.*, vol. 53, n° 8, p. 1066-1070, 1984.
- [48] P. R. Cipriano, M. E. Billingham, P. E. Oyer, L. M. Kutsche, et E. B. Stinson, « Calcification of porcine prosthetic heart valves: a radiographic and light microscopy study. », *Circulation*, vol. 66, n° 5, p. 1100-1104, nov. 1982.
- [49] « Valves, bioprothèses, calcification, dégradation, hémodynamique », *Medscape*. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.medscape.com/viewarticle/3077023>. [Consulté le: 19-janv-2017].
- [50] S. H. Rahimtoola, « The problem of valve prosthesis-patient mismatch. », *Circulation*, vol. 58, n° 1, p. 20-24, 1978.
- [51] W. Flameng, M.-C. Herregods, M. Vercauteren, P. Herijgers, K. Bogaerts, et B. Meuris, « Prosthesis-patient mismatch predicts structural valve degeneration in bioprosthetic heart valves », *Circulation*, vol. 121, n° 19, p. 2123-2129, 2010.
- [52] Y. Moalic, H. Félix, A. Jestin, et Y. Blanchard, « Risque rétroviral endogène porcin (PERV) en xénotransplantation », *Virologie*, vol. 15, n° 1, p. 63-72, mars 2011.
- [53] B. A. Oldmixon *et al.*, « Porcine Endogenous Retrovirus Transmission Characteristics of an Inbred Herd of Miniature Swine », *J. Virol.*, vol. 76, n° 6, p. 3045-3048, mars 2002.
- [54] « Registre Valve-in-valve », *Medscape*. [En ligne]. Disponible sur: <http://francais.medscape.com/voirarticle/2001640>. [Consulté le: 30-janv-2017].
- [55] « Présentation du registre global valve-in-valve à EuroPCR », *Medscape*. [En ligne]. Disponible sur: <http://francais.medscape.com/voirarticle/3400053>. [Consulté le: 30-janv-2017].
- [56] « Valve-in valve: la solution pour les bioprothèses dégénérées? », *Medscape*. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.medscape.com/viewarticle/3602090>. [Consulté le: 30-janv-2017].
- [57] A. F. Carpentier, S. Carpentier, et A. S. Nashef, « Tissu biologique greffable et procede pour sa preparation », WO1983003335 A1, 13-oct-1983.
- [58] N. Vyavahare *et al.*, « Prevention of Bioprosthetic Heart Valve Calcification by Ethanol Preincubation », *Circulation*, vol. 95, n° 2, p. 479-488, janv. 1997.

- [59] S. A. Steitz *et al.*, « Osteopontin inhibits mineral deposition and promotes regression of ectopic calcification », *Am. J. Pathol.*, vol. 161, n° 6, p. 2035–2046, 2002.
- [60] D. Chabas, « L'ostéopontine, une molécule aux multiples facettes », *médecine/sciences*, vol. 21, n° 10, p. 832–838, 2005.
- [61] F. Juthier, « Ingénierie tissulaire de valves cardiaques : apport des techniques de thérapie cellulaire », Université du Droit et de la Santé - Lille II, 2009.
- [62] U. Fiebig, O. Stephan, R. Kurth, et J. Denner, « Neutralizing antibodies against conserved domains of p15E of porcine endogenous retroviruses: basis for a vaccine for xenotransplantation? », *Virology*, vol. 307, n° 2, p. 406- 413, mars 2003.
- [63] M. Shi, X. Wang, M. Okamoto, S. Takao, et M. Baba, « Inhibition of porcine endogenous retrovirus (PERV) replication by HIV-1 gene expression inhibitors », *Antiviral Res.*, vol. 83, n° 2, p. 201- 204, août 2009.
- [64] S. R. Jónsson, R. S. LaRue, M. D. Stenglein, S. C. Fahrenkrug, V. Andrésdóttir, et R. S. Harris, « The Restriction of Zoonotic PERV Transmission by Human APOBEC3G », *PLoS ONE*, vol. 2, n° 9, p. e893, sept. 2007.
- [65] A. Demange, « Protéines à motif tripartite (TRIM) chez le porc (*Sus scrofa*) et répllication du rétrovirus endogène porcin », Université de Rennes 1, 2014.
- [66] « La prothèse cardiaque ». [En ligne]. Disponible sur: <http://greffe-prothese.e-monsite.com/pages/la-prothese/developpement.html>. [Consulté le: 19-janv-2017].
- [67] Y. Rouach, P. Sebe, J. D. Barouk, P. Thibault, et F. Haab, « Résultats à moyen terme du traitement des cystocèles de grade 3 et 4 par plaque de xéno greffe porcine (Pelvicol™) », *Prog. En Urol.*, vol. 17, n° 4, p. 850- 854, 2007.
- [68] A. L. Olsen, V. J. Smith, J. O. Bergstrom, J. C. Colling, et A. L. Clark, « Epidemiology of surgically managed pelvic organ prolapse and urinary incontinence », *Obstet. Gynecol.*, vol. 89, n° 4, p. 501- 506, 1997.
- [69] N. Doumerc *et al.*, « Efficacité et tolérance du Pelvicol™ dans le traitement des prolapsus par voie vaginale », *Prog Urol*, vol. 16, p. 58- 61, 2006.
- [70] HAS, « Avis de la Commission du 5 septembre 2007 - Pelvicol, référence PEL 220 ». .
- [71] « PERINEOLOGY.COM: PELVICOL (Bard) », *Perineology*. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.perineology.com/files/pelvicol.htm>. [Consulté le: 30-janv-2017].
- [72] « Pelvicol Tissue By C.R. Bard | MeshLawsuits », *Mesh Lawsuits*, 29-mai-2015. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.meshlawsuits.info/pelvicol-tissue-by-c-r-bard/>. [Consulté le: 30-janv-2017].
- [73] « Santé publique France - InVS / Accueil », *Institut de Veille Sanitaire*. [En ligne]. Disponible sur: <http://invs.santepubliquefrance.fr/>. [Consulté le: 05-févr-2017].
- [74] « Le diabète en France | Diabete.fr ». [En ligne]. Disponible sur: <http://diabete.fr/dossiers/le-diabete-en-france>. [Consulté le: 30-janv-2017].
- [75] « Le diabète dans le monde ». [En ligne]. Disponible sur: <https://www.federationdesdiabetiques.org/information/definition-diabete/chiffres-monde>. [Consulté le: 30-janv-2017].
- [76] « International Diabetes Federation », *International Diabetes Federation*. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.idf.org/front>. [Consulté le: 05-févr-2017].

- [77] MECABARP, « Communiqué de presse - Un projet collaboratif au service de l'innovation thérapeutique. » février 20214.
- [78] « Pancréas Bioartificiel », *Centre Européen d'Etude du Diabète*. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.ceed-diabete.org/fr/recherche/biotechnologies/pancrea-bioartificiel-2/>. [Consulté le: 30-janv-2017].
- [79] M. Henry *et al.*, « Surface analysis of an encapsulation membrane after its implantation in minipigs », *Biomed. Mater.*, vol. 2, n° 1, p. S78, 2007.
- [80] B. Ludwig *et al.*, « Transplantation of human islets without immunosuppression », *Proc. Natl. Acad. Sci.*, vol. 110, n° 47, p. 19054- 19058, 2013.
- [81] T. Neufeld *et al.*, « The efficacy of an immunoisolating membrane system for islet xenotransplantation in minipigs », *PLoS One*, vol. 8, n° 8, p. e70150, 2013.
- [82] C. N. Bernstein *et al.*, « The epidemiology of inflammatory bowel disease in Canada: a population-based study », *Am. J. Gastroenterol.*, vol. 101, n° 7, p. 1559- 1568, 2006.
- [83] M. Talbert, G. Willoquet, et R. Gervais, *GPC 2013: guide pharmaco clinique*. le Moniteur des pharmacies, 2013.
- [84] « Thérapie helminthique », *Wikipédia*. 25-août-2016.
- [85] R. W. Summers, D. E. Elliott, K. Qadir, J. F. Urban, R. Thompson, et J. V. Weinstock, « *Trichuris suis* seems to be safe and possibly effective in the treatment of inflammatory bowel disease », *Am. J. Gastroenterol.*, vol. 98, n° 9, p. 2034- 2041, 2003.
- [86] R. W. Summers, D. E. Elliott, J. F. Urban, R. Thompson, et J. V. Weinstock, « *Trichuris suis* therapy in Crohn's disease », *Gut*, vol. 54, n° 1, p. 87- 90, 2005.
- [87] « *Trichuris sp* in Pigs - Digestive System », *Veterinary Manual*. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.merckvetmanual.com/digestive-system/gastrointestinal-parasites-of-pigs/trichuris-sp-in-pigs>. [Consulté le: 30-janv-2017].
- [88] F. Melançon, « Des parasites guérisseurs pour la maladie de Crohn? »
- [89] B. M. Sicari *et al.*, « An Acellular Biologic Scaffold Promotes Skeletal Muscle Formation in Mice and Humans with Volumetric Muscle Loss », *Sci. Transl. Med.*, vol. 6, n° 234, p. 234ra58-234ra58, avr. 2014.
- [90] « Transplantation d'organes », *Revue Médicale Suisse*. [En ligne]. Disponible sur: <http://titan.medhyg.ch/mh/formation/art/23126.html>. [Consulté le: 30-janv-2017].
- [91] G. Blancho, « La xénotransplantation, quels progrès, quels espoirs ». Université Paris 6 - Séminaires d'Uro-Néphrologie, 2008.
- [92] C. Chastel, « Xénotransplantation et risque viral », *Virologie*, vol. 2, n° 5, p. 385- 92, 1998.
- [93] R. Lanza, D. Cooper, et W. Chick, « Les xénotransplantations », *Pour la Science*, n° 239, sept-1997.
- [94] « Combien de personnes attendent un organe? », *Don d'organes.fr*, 19-mai-2016. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.dondorganes.fr/questions/27/combien-de-personnes-attendent-un-organe>. [Consulté le: 30-janv-2017].
- [95] C. Giquel, J. De Vos, R. Bourret, F. Vialla, E. Martinez, et A. Thonnat-Marin, « La création d'animaux chimères porteurs d'organes humains », *Médecine Droit*, vol. 2016, n° 137, p. 37- 47, 2016.

- [96] H. Matsunari *et al.*, « Blastocyst complementation generates exogenic pancreas in vivo in apnancreatic cloned pigs », *Proc. Natl. Acad. Sci.*, vol. 110, n° 12, p. 4557- 4562, 2013.
- [97] F. Jordana et J. Colat-Parros, « Les membranes ». Société Francophone de Biomatiérieux Dentaires, 2010-2009.
- [98] L. E. Ziganshina et T. Abakumova, « Cerebrolysin for acute ischaemic stroke », *Cochrane Libr.*, 2015.
- [99] « Groupe Parkinson 29 » La greffe intracérébrale : comprendre et combattre le rejet. » .
- [100] « Maladie de Parkinson : une greffe de cellules embryonnaires porcines améliore l'état des patients », *Caducee*. [En ligne]. Disponible sur: <http://kdc.pm/6h>. [Consulté le: 30-janv-2017].
- [101] « Les 90 ans de la découverte de l'insuline », *Fédération des diabétiques*. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.federationdesdiabetiques.org/information/recherche-innovations-diabete/decouverte-insuline>. [Consulté le: 30-janv-2017].
- [102] C. Sinding, « L'invention de l'insuline, entre physiologie, clinique et industrie pharmaceutique », *médecine/sciences*, n° 17, p. 1176- 81, 2001.
- [103] J.-L. Schlienger et J.-F. Blicklé, « Les 20 ans qui suivirent la découverte de l'insuline », *Médecine Mal. Métaboliques*, vol. 8, n° 6, p. 662- 668, 2014.
- [104] A. V. Klein, E. Taylor, C. Legaré, et E. Griffiths, « Le rôle de l'insuline d'origine animale dans le traitement du diabete de type 1 et sa disponibilitè », *Mal. Chron. Blessures Au Can.*, vol. 34, n° 2- 3, juill. 2014.
- [105] H. Lestradet, « Note historique, le 75e anniversaire de la découverte de l'insuline », *Diabetes Metab.*, vol. 23, p. 112- 117, 1997.
- [106] ANSM, « Etat des lieux sur les héparines ». 15-juill-2014.
- [107] « Héparines : production, commercialisation, sécurité des héparines chinoises et risque d'encéphalopathie spongiforme bovine (exposé scientifique I) », *20 minutes*, 20-févr-2011. [En ligne]. Disponible sur: <http://pharmacritique.20minutes-blogs.fr/archive/2011/02/20/heparines-production-commercialisation-securite-des-heparine.html>. [Consulté le: 30-janv-2017].
- [108] HAS, « Avis de la Commission de la Transparence du 28 février 2007 - Curosurf ». 28-févr-2007.
- [109] HAS, « Avis de la Commission de la Transparence du 17 septembre 2014 - Curosurf ». 17-sept-2014.
- [110] « VIDAL - CUROSURF », *Vidal*. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/Medicament/curosurf-4644.htm>. [Consulté le: 05-févr-2017].
- [111] afssaps, « Informations sur la sécurité virale des médicaments contenant des extraits de poudres de pancréas d'origine animale ». juill-2002.
- [112] « Pyrogénium dose, granules, ampoules Boiron », *Médicament.com*. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.medicament.com/728-pyrog%C3%A9nium-dose-granules-ampoules-4ch-5-ch-7ch-9ch12ch15ch30ch-8dh10dh-30-dh.html>. [Consulté le: 30-janv-2017].
- [113] « Gelatine.org: Home », *Gelatine.org*. [En ligne]. Disponible sur: <http://gelatine.org/en.html>. [Consulté le: 30-janv-2017].
- [114] « Gélatine », *Wikipédia*. 22-janv-2017.

- [115] « Pourquoi utiliser des animaux | ari.info », *AnimalResearch.info*. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.animalresearch.info/fr/concevoir-la-recherche/pourquoi-utiliser-des-animaux/>. [Consulté le: 05-févr-2017].
- [116] « L'AMM et le parcours du médicament - ANSM: Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé », *ANSM*. [En ligne]. Disponible sur: [http://ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-de-Mise-sur-le-Marche-AMM/L-AMM-et-le-parcours-du-medicament/\(offset\)/0#med](http://ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-de-Mise-sur-le-Marche-AMM/L-AMM-et-le-parcours-du-medicament/(offset)/0#med). [Consulté le: 05-févr-2017].
- [117] « Le développement préclinique ou la première évaluation | LEEM - Les entreprises du médicament », *Leem*. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.leem.org/article/developpement-preclinique-premiere-evaluation-0>. [Consulté le: 05-févr-2017].
- [118] R. Soulaymani Bencheikh, « La vie d'un médicament - Essais cliniques et les limites à détecter les effets indésirables ». .
- [119] « Développement et suivi des médicaments - Essais pré-cliniques des futurs médicaments », *Pharmacomédicale.org*. [En ligne]. Disponible sur: <http://pharmacomedicale.org/pharmacologie/developpement-et-suivi-des-medicaments/25-essais-pre-cliniques-des-futurs-medicaments>. [Consulté le: 30-janv-2017].
- [120] M. Buy, « Xénotransplantation et bien-être animal : quelles alternatives ? », *Lex Electronica*, vol. 10, n° 2, 2005.
- [121] G. Bode *et al.*, « The utility of the minipig as an animal model in regulatory toxicology », *J. Pharmacol. Toxicol. Methods*, vol. 62, n° 3, p. 196- 220, nov. 2010.
- [122] R. Forster, G. Bode, L. Ellegaard, et J.-W. van der Laan, « The RETHINK project on minipigs in the toxicity testing of new medicines and chemicals: Conclusions and recommendations », *J. Pharmacol. Toxicol. Methods*, vol. 62, n° 3, p. 236- 242, nov. 2010.
- [123] O. Svendsen, « The minipig in toxicology », *Exp. Toxicol. Pathol.*, vol. 57, n° 5, p. 335- 339, 2006.
- [124] T. Nunoya *et al.*, « Use of miniature pig for biomedical research, with reference to toxicologic studies », *J. Toxicol. Pathol.*, vol. 20, n° 3, p. 125- 132, 2007.
- [125] M. T. Skaanild, « Porcine cytochrome P450 and metabolism », *Curr. Pharm. Des.*, vol. 12, n° 11, p. 1421- 1427, 2006.
- [126] « Faut-il obligatoirement tester les futurs médicaments sur l'animal ? | LEEM - Les entreprises du médicament », *Leem*. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.leem.org/article/faut-il-obligatoirement-tester-les-futurs-medicaments-sur-l-animal>. [Consulté le: 05-févr-2017].
- [127] « Recherche pré-clinique - La qualification du personnel - Les formations », *Inserm*. [En ligne]. Disponible sur: <http://extranet.inserm.fr/recherche-pre-clinique/la-qualification-du-personnel/les-formationen-specifiques>. [Consulté le: 05-févr-2017].
- [128] « Arrêté du 09/12/14 modifiant diverses dispositions techniques relatives à la protection des animaux utilisés à des fins scientifiques | AIDA ». [En ligne]. Disponible sur: http://www.ineris.fr/aida/consultation_document/33867. [Consulté le: 29-janv-2017].
- [129] F. Barré-Sinoussi et X. Montagutelli, « Animal models are essential to biological research: issues and perspectives », *Future Sci. OA*, vol. 1, n° 4, nov. 2015.
- [130] F. 30 M. d'Amis, « Fondation 30 Millions d'Amis ». [En ligne]. Disponible sur: <http://www.30millionsdamis.fr/>. [Consulté le: 29-janv-2017].
- [131] E. Vergès, « L'expérimentation animale et les droits européens », *Animaux Droits Eur. Dir J-P Marguenaud O Dubos*, p. 137, 2009.

- [132] « 3Rs :: Bien-être animal ». [En ligne]. Disponible sur: <http://3rs.ccac.ca/fr/a-propos/bien-etre-animal.html>. [Consulté le: 19-janv-2017].
- [133] J. Webster, P. Bollen, H. Grimm, et M. Jennings, « Ethical implications of using the minipig in regulatory toxicology studies », *J. Pharmacol. Toxicol. Methods*, vol. 62, n° 3, p. 160- 166, nov. 2010.
- [134] Commission « Relations Homme - Animaux », « Recherche scientifique et expérimentation animale. Etat de la question ». Académie Vétérinaire de France, avr-2013.
- [135] C. Séveno, M. Fellous, J. Ashton-Chess, J.-P. Soullou, et B. Vanhove, « Les xénogreffes finiront-elles par être acceptées? », *MS Médecine Sci.*, vol. 21, n° 3, p. 302–308, 2005.
- [136] « 84 % de la population mondiale est religieuse - Actualité - Le Monde des Religions ». [En ligne]. Disponible sur: http://www.lemondedesreligions.fr/actualite/84-de-la-population-mondiale-est-religieuse-18-01-2013-2925_118.php. [Consulté le: 29-janv-2017].
- [137] « Xénogreffe bioéthique islamique », 14-juill-2015. [En ligne]. Disponible sur: <https://top-halal.fr/mosquee-de-paris/xenogreffe-bioethique-islamique>. [Consulté le: 29-janv-2017].
- [138] « Pourquoi le porc est-il interdit en islam? », *Cours Islam*. [En ligne]. Disponible sur: http://cours.islam.free.fr/page_quest_rel_rep/page_quest_rel_div2.html. [Consulté le: 29-janv-2017].
- [139] « Les animaux purs et impurs (Lévitique 11.1-47) », *Universdelabible.net*. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.universdelabible.net/lire-la-segond-21-en-ligne/levitique/11.1-47/>. [Consulté le: 05-févr-2017].



DEMANDE D'AUTORISATION DE SOUTENANCE

Nom et Prénom de l'étudiant : VINCENT-LUENGO Anne Sophie

Date, heure et lieu de soutenance :

Le 09 / 06 / 2017 à 18 h 15. Amphithéâtre ou salle : Curie

Avis du conseiller (directeur) de thèse

Nom : DINE


Prénom : Thierry

Favorable

Défavorable

Motif de l'avis défavorable :

Date : 28/4/17

Signature: 

Avis du Président de Jury

Nom : DINE


Prénom : Thierry

Favorable

Défavorable

Motif de l'avis défavorable :

Date : 28/4/17

Signature: 

Décision de Monsieur le Doyen

Favorable

Défavorable



NB : La faculté n'entend donner aucune approbation ou improbation aux opinions émises dans les thèses, qui doivent être regardées comme propres à leurs auteurs.

Nom : VINCENT-LUENGO
Prénom : ANNE-SOPHIE

Titre de la thèse :
Les intérêts potentiels du porc : de la pharmacologie à la thérapeutique.

Mots-clés :
Porc, mini-porc, essais cliniques, bioprothèse cardiaque, xénotransplantation, xénogreffes, biopancréas, chimérisme, médicaments, éthique, réglementation

Résumé :

Les progrès thérapeutiques et l'évolution des expérimentations animales ont contribué ces dernières décennies à rechercher de nouveaux modèles, autres que les modèles murins classiques. Le porc, modèle grand animal, est de plus en plus étudié et utilisé en recherche médicale grâce à la taille de ses organes, les similarités de structures et de fonctions avec l'homme.

Il est aujourd'hui considéré comme donneur de valves cardiaques chez des patients avec un dysfonctionnement valvulaire et son derme permet le traitement des cystocèles. Il a permis la découverte et l'obtention de médicaments devenus incontournables de la pharmacopée actuelle : la première insuline pour les patients diabétiques ainsi que l'héparine, anticoagulant utilisé depuis plus de 60 ans, qui provient de poumons porcins.

Mais les nombreux projets en cours pourraient bien se révéler encore plus prometteurs avec des greffes de vessies porcines en cours d'étude dans le cadre de reconstructions musculaires, les xénotransplantations d'organes porcins chez l'homme et le développement de porcs chimériques pour répondre à la pénurie d'organes.

Ces différentes utilisations du porc en thérapeutique nous imposent toutefois de tenir compte de l'aspect éthique, moral et culturel de telles avancées.

Membres du jury :

Président : Monsieur DINE Thierry, Professeur de Pharmacie Clinique, Faculté de Pharmacie de Lille ; Praticien Hospitalier au Centre Hospitalier d'Haubourdin.

Assesseur : Monsieur GERVOIS Philippe, Maître de Conférences en Biochimie, HDR, Faculté de Pharmacie de Lille.

Membres extérieurs : Madame LEVECQ Elfried et Monsieur LINXE Olivier, Pharmaciens titulaires de la Pharmacie de Sars à Sars Poteries.