

## **Xéno greffes : une nouvelle ère pour les transplantations d'organes**

Aude Lecrubier

16 octobre 2024

La recherche française est à la pointe dans le domaine de la xéno greffe. Paris a d'ailleurs accueilli en septembre dernier plus de 350 experts mondiaux à l'occasion de la conférence internationale de Banff 2024 coorganisée par **Alexandre Loupy**, professeur de néphrologie à l'Hôpital Necker (AP-HP), directeur de l'Institut Transplantation et Régénération d'Organes PITOR de l'Université Paris Cité et **Carmen Lefaucheur**, professeure de néphrologie et cheffe de service à l'Hôpital Saint-Louis (AP-HP). Cet événement a été marqué par l'entrée de la xénotransplantation dans la classification internationale.

A cette occasion, *Medscape édition française* s'est entretenue sur les avancées et les enjeux de la xéno greffe avec **Valentin Goutaudier**, néphrologue et chercheur à l'Institut PITOR.

La xéno greffe est une des solutions qui semble actuellement la plus prometteuse pour pallier la pénurie mondiale d'organes

### **Medscape édition française : Y-a-t-il vraiment un besoin en xéno greffes aujourd'hui ?**



**Valentin Goutaudier** : La xéno greffe est une des solutions qui semble actuellement la plus prometteuse pour pallier la pénurie mondiale d'organes. Pour vous donner un ordre d'idée, chaque année en France, il y a 11000 personnes qui sont inscrites sur la liste d'attente active pour recevoir une greffe de rein et on ne peut en greffer qu'environ 3600 à 3800.

En outre, il y a une augmentation assez inquiétante des maladies rénales chroniques qui est due à l'épidémie de diabète, d'hypertension, mais aussi probablement à des facteurs environnementaux, notamment à des toxiques et à l'effet du changement climatique dans certains pays. La pénurie d'organes, si on ne trouve pas de solution ne va faire que s'accroître. C'est pour cela que la xénotransplantation a un intérêt.

### **Comment les xéno greffes ont-elles pu voir le jour ?**

**Valentin Goutaudier** : Cela fait à peu près 20 ans, voire probablement beaucoup plus qu'il y a des recherches avancées sur la xénotransplantation. Les organes de porc sont utilisés en raison des similarités physiologiques et morphologiques avec les organes humains. Aussi, l'animal est assez facile d'élevage et on sait assez facilement modifier son génome.

Ce qui a permis l'essor de la xénotransplantation, c'est la possibilité de réaliser des modifications génétiques sur les greffons. La technologie CRISPR-Cas 9, sorte de ciseaux moléculaires, notamment permet « d'humaniser » les xénotransplants, en les rendant moins immunogènes pour limiter le risque de rejet.

Des expériences plutôt concluantes ont été faites dans des modèles de primates. Puis, avant de réaliser des tentatives chez des patients vivants, des expériences ont été faites chez des patients en état de mort encéphalique car il y a énormément de précautions à prendre en termes d'efficacité et de sécurité avant de réaliser des essais chez des patients vivants

Le modèle des patients en état de mort encéphalique a été inventé aux Etats-Unis. Il s'agit de patients qui sont décédés suite, par exemple, à un traumatisme crânien ou à un accident vasculaire cérébral. Ces patients ont des fonctions primaires, comme la circulation et la respiration qui continuent à fonctionner pendant un temps mais de façon très instable. Désormais, il existe des techniques de réanimation qui permettent de stabiliser la circulation et la respiration de ces patients.

Ces patients sont les principales sources de donneurs d'organes mais il arrive que certains d'entre eux ne soient pas éligibles au don d'organes. Il a alors été envisagé qu'ils soient des candidats pour tester l'efficacité et la sécurité de la xénotransplantation.

Lors de la première expérience de xénotransplantation avec un rein de porc génétiquement modifié en 2021, suite à l'accord du comité d'éthique et de la famille, un patient en état de mort encéphalique a été transplanté d'un rein de porc génétiquement modifié pendant 54 heures par nos collègues du NYU Langone Transplant Institute dirigé par le **Robert Montgomery** à New York.

Lors de cette expérience, notre équipe menée par Alexandre Loupy a collaboré avec l'équipe américaine pour analyser en détail les échantillons. Grâce à des technologies de phénotypage multimodal nous avons décrypté les réactions immunitaires en jeu après ce type de xénotransplantations.

Nos données, [publiées dans le Lancet en 2023](#), ont permis d'avoir des pistes pour améliorer leur modèle et de faire une nouvelle tentative sur un temps plus long, 2 mois.

L'objectif actuellement, c'est de faire des xénogreffes chez des patients vivants en France à l'horizon 2027/28 Pr Loupy

### **Quelles ont été les tentatives réalisées sur l'homme à ce stade ?**

**Valentin Goutaudier** : Le nombre de tentatives à ce jour se compte sur les doigts des mains mais nous sommes bien entrés dans une nouvelle ère. Elles ont été réalisées principalement aux États-Unis et un peu en Chine.

Concernant le rein, la première a été faite en 2021 comme indiqué précédemment sur un patient en état de mort encéphalique, avec succès pendant 54 heures.

Puis l'équipe de New York a fait [une nouvelle expérience de xénogreffe de rein de porc](#) chez un patient en état de mort encéphalique pendant 2 mois.

L'université d'Alabama a également [transplanté trois reins génétiquement modifiés](#) à des patients en état de mort encéphalique pour des procédures allant de 3 à 10 jours. Enfin, une greffe de rein de porc a été faite [chez deux patients en état de mort encéphalique pendant 12 jours en Chine](#).

En 2024, pour la première fois, [un rein de porc a été transplanté à un patient vivant de 62 ans hémodialysé à Boston, au Massachusetts General Hospital](#). Malheureusement, le patient est décédé un peu moins de 2 mois après la xénotransplantation en raison, d'après le communiqué de presse de l'hôpital, d'un problème cardiaque qui n'était pas lié à la greffe.

Nos collègues de New York ont eux-aussi fait une greffe de rein génétiquement modifié à une patiente vivante qui avait eu préalablement la pose d'une assistance mécanique cardiaque. Il

s'agissait d'une patiente à la fois en insuffisance cardiaque et en insuffisance rénale terminale, et qui n'était pas éligible à une greffe standard rein-cœur. [La patiente est décédée au bout de 47 jours](#) à cause d'une défaillance de son assistance cardiaque mécanique.

Concernant le cœur, deux cœurs génétiquement modifiés ont été greffés chez des patients humains vivants par l'équipe de l'université du Maryland à Baltimore, aux États-Unis en 2022 et 2023. Les patients sont décédés en moins de deux mois mais il faut considérer que ces patients étaient extrêmement fragiles et non-éligibles à une greffe standard.

[Deux cœurs ont aussi été greffés](#) par nos collègues à New York chez des patients en état de mort encéphalique pendant 66 heures.

Concernant le foie, des expériences ont été faites en Chine et aux États-Unis. Mais ici, l'objectif est un peu différent dans le sens où le foie produit des protéines. Une des craintes en xénotransplantation est que les foies de porc produisent des protéines porcines. Donc pour l'instant, ce type de procédure, n'est proposée pour ce que l'on appelle des ponts vers la transplantation. Ce sont des patients qui ont une insuffisance hépatique très grave et à qui on greffe temporairement un foie de porc dans l'attente d'un foie humain. Une expérience a été faite aux États-Unis à Philadelphie, [par l'université de Pennsylvanie](#) et une a [été fait en Chine](#).

### **Quels sont les freins à la réalisation des xéno greffes aujourd'hui ?**

**Valentin Goutaudier** : Il y a trois barrières à l'application technique de la xénotransplantation. La barrière immunologique, c'est à dire le risque de rejet. Mais aussi la barrière infectieuse, avec un risque de transmission de zoonoses, d'agents infectieux animaux et notamment des rétrovirus porcins. C'est ce qui avait été soupçonné chez le premier patient du Maryland qui avait reçu un cœur génétiquement modifié. Une répllication virale du cytomégalovirus porcine avait été détectée dans le sang du patient, mais il n'a jamais été authentiquement prouvé que ce virus avait atteint les organes du patient. Lorsque le patient a été autopsié, le virus n'a pas été retrouvé dans les organes. En revanche, il n'est pas impossible que la répllication du virus ait favorisé un phénomène de rejet.

La troisième barrière est éthique et sociétale.

Il faut mesurer en France quelle est l'acceptation de la population, puis mettre en place les structures, et avoir les bons modèles pour faire ces expériences avec le moins de risques possibles chez des patients vivants

### **Sommes-nous prêts à sauter le pas en France ?**

**Valentin Goutaudier** : En France, il y a une demande assez forte des associations de patients. Mais, il y a probablement une barrière culturelle à prendre en compte. Il est important, je pense, avant de réaliser ce type de d'expérience en France, de faire des enquêtes nationales pour sonder la population et savoir quelle est l'acceptation de la population française. Les xéno greffes sont pratiquées aux États-Unis mais ce pays a davantage une culture du risque.

Une [étude est parue](#) où l'on interrogeait les patients qui étaient sur liste d'attente pour une greffe. Il en est ressorti qu'environ 40% étaient d'accord pour recevoir un organe d'origine animale. C'est à la fois beaucoup et peu. Il y a 40% des patients qui acceptent de franchir le pas parce que ce sont des maladies compliquées et que la greffe permet nettement de changer la qualité de vie et la quantité de vie. Mais, il y a 60% des patients qui ne se sentent pas prêts pour ce type de procédure. On peut en conclure qu'il y a un travail à faire pour expliquer et un travail de recherche à réaliser pour améliorer les résultats.

Dans l'ordre, il faut mesurer en France quelle est l'acceptation de la population, puis mettre en place les structures, et avoir les bons modèles pour faire ces expériences avec le moins de risques possibles chez des patients vivants.

Il faut avoir les plateformes d'analyse pour étudier parfaitement les prélèvements des patients, pour comprendre exactement ce qui se passe et adapter leurs traitements. S'il y a un rejet, il faut comprendre les mécanismes. Aussi, il faut savoir rechercher dans le sang, dans les prélèvements des patients, si des agents infectieux porcins sont en circulation.

Il faut aussi savoir préparer ces organes parce qu'actuellement ils sont produits aux États-Unis par des entreprises américaines principalement. Il y a donc tout un travail à faire pour être capable d'acheminer ces organes des États-Unis vers la France avec un vol transatlantique qui se passe dans les meilleures conditions et que l'organe soit bien préservé.

Comme le Pr Loupy l'avait dit : « L'objectif actuellement, c'est de faire des xénogreffes chez des patients vivants en France à l'horizon 2027/28. »

### **La conférence internationale de Banff s'est tenue cette année à Paris et a été l'occasion d'établir la première classification internationale des rejets de xénogreffes. Qu'est-ce que cela signifie ?**

**Valentin Goutaudier** : Tous les 2 ans, les experts mondiaux se réunissent. Cette année, le Pr Alexandre Loupy et Carmen Lefaucheur ont coorganisé le congrès de la société internationale de Banff à Paris.

L'objectif de la société internationale des experts du rejet de greffe est d'établir la classification du rejet de greffe, de trouver des méthodes pour standardiser le diagnostic du rejet de greffe. C'est primordial. Le but est de pouvoir poser le bon diagnostic pour les patients car c'est le préalable pour proposer en bon traitement. Il y a actuellement des classifications pour tous les organes mais pas en xénogreffe car les expériences chez les patients vivants sont toutes récentes.

Cette année, pour la première fois, les experts de Banff se sont réunis pour dire ce qui a marché, ce qui n'a pas marché et ce qu'il faut faire pour bien diagnostiquer le rejet de xénogreffe. Ce qui a été mis en avant, c'est qu'il y a un besoin extrêmement important d'utiliser les technologies de phénotypage multimodal et moléculaire pour parfaitement caractériser ce qui se passe lors de ces xénogreffes. On ne peut pas se contenter d'une simple analyse au microscope, la réaction immunitaire est trop complexe.

### **Quel est le rôle de votre laboratoire dans cette aventure ?**

**Valentin Goutaudier** : Nous sommes experts dans ce domaine car nous recevons les prélèvements de xénogreffe de la plupart des équipes. Nous les analysons en temps réel pour essayer de déterminer s'il y a un rejet ou non. Nous avons publié le premier cas de rejet de xénogreffe d'écrit chez l'homme en 2023 dans le [Lancet](#).

Nous avons « établi » les premiers critères pour détecter un rejet de xénogreffe. Nous essayons de comprendre quel est le mécanisme de ce rejet, dans l'idée en fait de proposer le bon traitement au patient pour traiter ce rejet.

Le problème en transplantation n'est pas tant les médicaments antirejet disponibles mais d'avoir les méthodes pour savoir à quel patient il faut attribuer tel traitement et à quel moment.

## **Quels sont les différents mécanismes de rejet des xéno greffes ? Sont-ce les mêmes que pour les greffes classiques ?**

**Valentin Goutaudier** : Pour faire assez simple, deux principaux rejets existent : les rejets médiés par les xénoanticorps et les rejets cellulaires. Ce sont les rejets médiés par les xénoanticorps qui semblent être actuellement les plus prépondérants en xénotransplantation. Ils sont liés au fait que les humains ont dans le sang naturellement des anticorps dirigés contre des xénoantigènes, des molécules qui sont présentes à la surface des organes porcins. Lorsque ces anticorps reconnaissent un organe porcine, ils se fixent dessus et le détruisent. Ce qui permet d'éviter ce type de rejet médié par les xénoanticorps, ce sont les modifications du génome qui permettent de façon très simple d'enlever certains xénoantigènes de la surface des cellules du porc. Néanmoins, malgré ces modifications génétiques, il reste encore des signes de rejet médiés par les xénoanticorps. Il faut essayer de rechercher les bonnes cibles et surtout essayer de comprendre comment on peut traiter ces réactions médiées par les anticorps quand elles apparaissent. On intervient avec notre technologie moléculaire pour déterminer quels sont les mécanismes principaux d'agression de ces anticorps sur les organes porcins, puisqu'un anticorps peut agresser un organe de différentes façons. Ce dont on s'est rendu compte, c'est [qu'il n'agissait pas tout à fait de la même manière que lorsqu'un anticorps « classique » se fixe sur un tissu humain.](#)

L'autre type de rejet, est le rejet cellulaire médié par les globules blancs des receveurs qui vont infiltrer le greffon. Il ne semble pas que ce ne soit pas le mécanisme prépondérant. Pour l'instant, il n'y a pas de cas décrit chez l'homme.

## **En termes de traitement des rejets, y-a-t-il eu des progrès dernièrement ?**

**Valentin Goutaudier** : Pendant longtemps, il y a eu assez peu de progrès, mais avec l'essor des technologies de nouvelle génération qui permettent de comprendre précisément ce qui se passe, l'idée est d'essayer d'identifier, grâce à la médecine de précision, qui sont les patients qui ont le plus de chances de répondre.

De leur côté, les industriels se remettent à tester des médicaments, des procédures, en xénotransplantation chez les primates. Il y a toute une pharmacopée en développement : des inhibiteurs de la co-stimulation, des inhibiteurs du complément, des corticoïdes, des anticalcineurines, des thérapies ciblées et les échanges plasmatiques.

Mais, le problème en transplantation n'est pas tant les médicaments antirejet disponibles mais d'avoir les méthodes pour savoir à quel patient il faut attribuer tel traitement et à quel moment. C'est vraiment de la médecine de précision pour personnaliser les traitements.