

Un foie de cochon greffé chez l'homme, premier succès prometteur en Chine

En mars 2024, une équipe de l'hôpital militaire de Xi'an a réussi à greffer pendant une dizaine de jours un organe animal chez un humain cliniquement mort.

Elisa Doré

C'était une grande première, réalisée le 7 mars 2024 chez un patient en état de mort encéphalique : des chercheurs ont «branché» à ses vaisseaux sanguins, pendant 10 jours, un foie de porc génétiquement modifié. Un an plus tard, l'équipe chinoise dévoile les résultats de cette première xéno greffe complète hépatique. «Il y a quelques années, personne ne pensait que la xéno-transplantation sur un organe aussi complexe que le foie serait possible», a expliqué Lin Wang, chercheur à l'Université médicale de l'armée de l'air à Xi'an, qui a conduit l'étude, lors d'une conférence de presse. En janvier dernier, la même équipe a procédé à une seconde greffe, des travaux encore non publiés.

Ce n'est pas la première fois qu'est réalisée une xéno-transplantation porcine (la greffe d'un organe de porc sur un être humain). De premiers essais ont été menés sur des patients cliniquement morts aux États-Unis et en Chine, et, depuis un peu plus de deux ans, six personnes dans le monde ont reçu de leur vivant une greffe de cœur ou de rein porcins. Le succès de telles procédures a même conduit l'autorité sanitaire américaine (la FDA) à autoriser que des patients sans autre option thérapeutique puissent, à titre exceptionnel, en bénéficier.

L'approche chinoise, publiée dans *Nature*, est l'une des premières preuves solides de la faisabilité d'une telle pratique dans le cadre de transplantations hépatiques. «Contrairement au rein et au cœur, le foie a de nombreuses fonctions, dont la production de protéines, notamment l'albumine, mais aussi des facteurs de coagulation, ce qui implique de s'assurer que le greffon remplit bien ces fonctions», souligne Lin Wang. Cette prouesse technique suscite de nombreux espoirs : en France, un millier de personnes meurent chaque année faute d'avoir été greffées à temps, et le foie, deuxième organe le plus greffé après le rein, est l'un des plus concernés par la pénurie de donneurs. La xéno-transplantation pourrait-elle un jour devenir une alternative fiable pour pallier

ce problème ?

La première xéno-transplantation au monde a lieu en 1984, lorsqu'un cœur de babouin est greffé chez un nouveau-né. Mais, très rapidement, les choses tournent au drame et le nourrisson succombe en trois semaines à cause d'un rejet aigu du greffon. Un dénouement inévitable dans les années 1990, qui a coupé court à la recherche. Car la barrière physiologique entre l'humain et l'animal rend l'organisme plus susceptible d'identifier le greffon comme une menace et de l'attaquer. «Ce rejet est principalement déclenché par des anticorps naturels humains ciblant des sucres à la surface des cellules porcines, entraînant en quelques heures la destruction du greffon», explique Didier Samuel, hépatologue et président de l'Inserm. Un rejet plus tardif peut aussi survenir à cause d'anticorps induits par la greffe ou de l'attaque des cellules immunitaires.

Dans le cadre des allogreffes (greffes entre humains), l'utilisation de traitements immunosuppresseurs a changé la donne en permettant une très bonne tolérance des greffons durant plusieurs années. En revanche, même avec de tels traitements, le problème du rejet inter-espèces est resté insoluble... jusqu'à l'apparition des ciseaux moléculaires Crispr-Cas9. Il est alors devenu possible de modifier de manière ciblée le génome et de rendre un organe animal plus compatible avec l'humain, «le porc étant privilégié pour ces interventions en raison de sa proximité physiologique et morphologique (taille des organes) avec l'homme», précise le Pr Samuel.

Dans le cas chinois, six modifications génétiques ont été nécessaires sur le foie porcine : 3 inhibitions de gènes et 3 insertions de gènes humains. «Ces modifications visent à empêcher la production des molécules porcines impliquées dans le rejet, à réguler les protéines du "complément" qui ont un rôle majeur dans la réponse immunitaire, et à réduire l'inflammation et la coagulation», explique Didier Samuel.

Si l'étude montre qu'un foie de cochon pourrait soutenir celui d'un humain, au moins pendant une courte période, le

chemin est encore long. La famille du patient ayant demandé la restitution du corps, «l'expérience a dû être interrompue, et nous n'avons pas pu obtenir de résultats au-delà de dix jours», explique le Dr Wang. Le foie modifié n'a pas été transplanté en remplacement de celui du receveur mais «branché» au réseau vasculaire comme organe auxiliaire. «Avant un remplacement total de l'organe, l'idée était de nous assurer que le foie puisse être correctement perfusé, qu'il commence à produire de la bile et de l'albumine, sans signe de rejet, ce qui a été une grande victoire pour nous», indique Lin Wang. En janvier dernier, l'équipe a franchi une nouvelle étape en procédant au remplacement du foie d'un autre patient. «Ces nouveaux résultats préliminaires sont très encourageants et devraient bientôt faire l'objet d'une publication», annonce le chercheur.

Cependant, les spécialistes restent prudents. À supposer que l'équipe chinoise parvienne à transplanter des patients vivants, plusieurs limites sont à considérer. «À ce jour, les risques des effets de protéines porcines (produites par le greffon) sur le corps humain restent inconnus, souligne Alexandre Loupy, néphrologue, directeur de l'Institut de transplantation et de régénération d'organe de Paris Pitié. D'ailleurs, les données de l'étude montrent des dépôts de complexes immuns dans le greffon, laissant penser à la possibilité d'un rejet.» Par ailleurs, les auteurs soulignent que la production de bile par l'organe animal reste insuffisante pour l'homme. C'est pourquoi cette technique devrait uniquement être envisagée dans le cadre de «greffes relais», c'est-à-dire temporaires pour assurer une fonction vitale en attendant qu'un greffon humain compatible soit disponible.

De façon générale, la xéno-transplantation se heurte à plusieurs obstacles. Tout d'abord en matière de survie. «À l'exception de la dernière patiente américaine Towana Looney qui, à 130 jours d'une xéno greffe rénale, est retournée à son domicile avec une fonction rénale satisfaisante, la survie des patients n'était jamais allée au-delà de plusieurs mois, contre en moyenne dix à quinze ans pour un rein humain», rappelle le Pr Loupy.

Autre risque majeur : la transmission de pathogènes. En 2022, une infection par le



cytomégalovirus porcine a été détectée lors du bilan post-mortem de David Bennett, le premier patient à avoir reçu une greffe cardiaque porcine, décédé deux mois après l'intervention. « *Bien que la cause de son décès soit considérée comme multifactorielle, ce type d'infection souligne qu'un gros travail doit être accompli tant sur le plan immunologique que génétique et des protocoles rigoureux mis en place pour éviter ces risques* », estime Didier Samuel.

En France, la question de la xénotransplantation se heurte à plusieurs freins. Outre la difficulté de procéder à des ex-

périmentations sur des personnes en état de mort encéphalique, plusieurs préoccupations concernent la manipulation génétique des porcs, le bien-être animal, les coûts financiers et l'acceptabilité sociale, culturelle et religieuse d'une telle pratique. « *Depuis plus de deux ans, en collaboration avec l'Inserm, la Société francophone de transplantation, l'Agence de la biomédecine et les autorités sanitaires, nous œuvrons à structurer la recherche et à lever les obstacles réglementaires, dans l'espoir de rendre un jour cette technique accessible en France* », conclut Alexandre Loupy. ■

« Les modifications génétiques du greffon visent notamment à empêcher la production des molécules porcines impliquées dans le rejet »

Pr Didier Samuel
Président de l'Inserm



Organe complexe, le greffon de foie porcine a nécessité six modifications génétiques avant d'être implanté. Ici, l'équipe de Xi'an lors d'une greffe d'un rein de porc sur un receveur en état de mort cérébrale, en avril 2024.