

JOE CARROTTA FOR NYU LANGONE HEALTH/REUTERS

Les chirurgiens new-yorkais ont greffé le rein de cochon sur un patient en état de mort cérébrale.

Première greffe réussie du cochon vers l'humain

Le rein de l'animal n'a pas été rejeté par le corps du patient et a fonctionné sans anomalie. Cet essai expérimental offre de nouveaux espoirs face à la pénurie de greffons humains.

L'espoir de greffer des organes animaux en toute sécurité pour pallier la pénurie de donneurs n'a jamais été aussi grand : pour la première fois une greffe d'un rein de cochon a été effectuée sur un être humain sans que celui-ci ne rejette l'organe. L'exploit a été réalisé le 19 octobre dernier par l'équipe de chirurgiens de Robert Mont-

gomery, du centre de santé Langone de l'université de New York (États-Unis). Une première mondiale réalisée dans le cadre d'un essai expérimental sur une personne en état de mort cérébrale, dont le maintien en vie devait être arrêté. Avant cela, avec l'accord de la famille, les chirurgiens ont greffé le rein de cochon aux vaisseaux sanguins

du patient, mais ont gardé l'organe à l'extérieur du corps pour en observer le fonctionnement durant trois jours. Résultat : non seulement le rein n'a pas été rejeté par le corps du patient, mais il a fonctionné sans anomalie, en produisant une quantité normale d'urine et en réduisant les niveaux sanguins de créatinine, un produit de la déshydra-

OUTIL

Un modèle pour prédire les risques de rejet

Après toute greffe, le système immunitaire du patient reconnaît le nouvel organe comme étranger à l'organisme et l'attaque, ce qui peut entraîner la perte du greffon. Et malgré des avancées pour éviter ces rejets grâce à des traitements qui baissent la réponse immunitaire du receveur, environ 10 % des greffons implantés en France ne survivent pas la première année. Afin de prédire ces rejets et ainsi les éviter, l'équipe d'Alexandre Loupy au

Centre de recherche translationnelle sur la transplantation d'organes de Paris (Inserm, université de Paris) a mis au point un modèle qui estime ce risque pour les greffes de rein, grâce aux données de santé de plus de 13 000 patients. « Si on prédit que le greffon n'a que 48 % de chances

de survie à cinq ans après l'évaluation du risque, les cliniciens pourront, selon le patient et la situation, ajuster le traitement, s'orienter vers un suivi plus rapproché ou faire une biopsie de façon précoce afin de rallonger la survie du greffon, et par extension celle du patient, explique

Marc Raynaud, premier auteur de l'article présentant ce nouvel outil pour les cliniciens, publié le 27 octobre dernier dans *The Lancet Digital Health*. Ce modèle pourrait permettre d'augmenter le succès des greffes, mais ce n'est pas pour autant que la pénurie de greffons sera résolue. »



MARC RAYNAUD

« Les cliniciens pourront, selon le patient et la situation, ajuster le traitement »

Marc Raynaud, chercheur au centre de recherche translationnelle sur la transplantation d'organes de Paris (Inserm, université de Paris)

tation du muscle qui normalement est éliminé par l'urine.

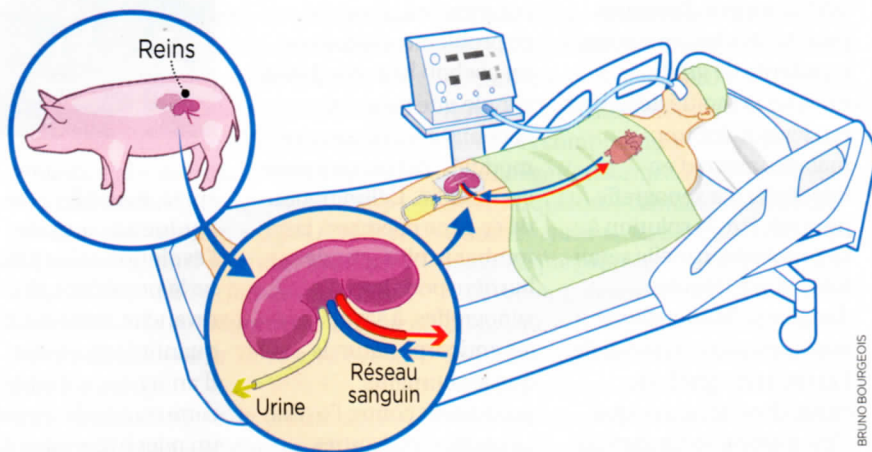
Avec 3000 interventions réalisées chaque année, la transplantation rénale est la greffe la plus fréquente en France. Cependant, le nombre total de personnes attendant un greffon est bien supérieur. Ceux-ci sont principalement prélevés chez des sujets en état de mort cérébrale. Et la situation est la même pour les autres organes. Aussi, seulement un quart des personnes en attente ont reçu une greffe en 2014, tous organes confondus : 5357 greffes ont été réalisées en France selon l'Inserm, alors qu'il y avait plus de 20 000 personnes en liste d'attente.

Un exploit inédit avec un organe entier

Devant ce manque de greffons disponibles, la recherche explore plusieurs voies. L'une consiste à produire des organes en laboratoire à partir de cellules

du patient, ce qui permettrait de supprimer le risque de rejet. Pour cela, des cellules souches sont injectées dans une armature, où elles se divisent et se distinguent en différents types cellulaires. Cette ossature peut être imprimée en 3D

ou issue d'un organe d'origine animale auquel on a retiré la totalité des cellules, ne laissant que les protéines formant la structure. Mais pour le moment, cette approche n'a été testée avec succès que pour des tissus très simples, comme du



Le rein d'un cochon génétiquement modifié pour être compatible avec les humains a été greffé aux vaisseaux sanguins de la jambe du patient et a produit de l'urine.

► cartilage ou des os, les chercheurs ne parvenant pas à reproduire la totalité d'un organe plus grand. Plutôt que d'imiter la nature, d'autres chercheurs tentent d'utiliser des organes issus d'autres animaux « proches » de l'humain (xénogreffes). En particulier le cochon, qui a une taille et une physiologie semblables à la nôtre et qui est élevé industriellement pour l'alimentation. Mais jusqu'à présent, toutes les tentatives avaient été vaines en raison du rejet immunitaire entraîné par l'organe porcine. Comme en 1993, lorsqu'une patiente de 26 ans atteinte d'hépatite C a reçu un foie de cochon, mais est décédée à peine 34 heures après à cause de lésions cérébrales consécutives au rejet

immunitaire. Seuls quelques succès ont été enregistrés avec des petits tissus, comme des valves cardiaques prélevées chez des cochons dès 1965, mais jamais avec un organe entier. Comment éviter ce rejet ? Les chercheurs ont découvert qu'il est causé en grande partie par une molécule, le galactose-alpha-1,3-galactose (ou α -Gal). Ce sucre est présent dans les organes du porc, alors qu'il est absent chez l'humain, d'où le déclenchement d'une forte réponse immunitaire. Aussi, les chirurgiens new-yorkais ont utilisé un cochon génétiquement modifié pour ne plus produire cette molécule. L'entreprise américaine Revivicor (propriété de United Therapeutics) déclare

avoir déjà obtenu une centaine de ces porcins nommés GalSafe. Des donneurs devenus compatibles avec les humains. « C'est une avancée très importante, d'autant plus qu'on ne peut pas encore faire de reins artificiels », affirme Sophie Brouard, directrice de recherche CNRS au Centre de recherche en transplantation et immunologie au CHU de Nantes (Loire-Atlantique), qui n'a pas participé à cette étude. Reste maintenant à entreprendre des essais cliniques pour prouver la sécurité et l'efficacité des xénogreffes au-delà de trois jours. Ils devraient commencer au plus tard dans deux ans selon les chirurgiens de l'université de New York. ■

Nicolas Gutierrez C.  @n6g6c

VERBATIM

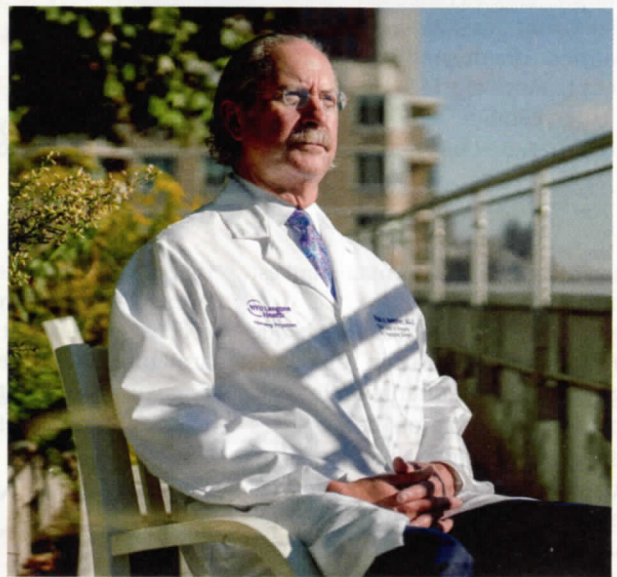
ROBERT MONTGOMERY

DIRECTEUR DE L'INSTITUT DE TRANSPLANTATION DU CENTRE DE SANTÉ LANGONE DE L'UNIVERSITÉ DE NEW YORK (ÉTATS-UNIS)

« Une source illimitée d'organes »

“ J'avais principalement deux raisons de tenter cette expérience. D'abord, nous n'avons pas suffisamment d'organes pour toutes les personnes en attente de greffe. Environ la moitié décèdent ou deviennent trop malades avant d'en bénéficier. La xénogreffe pourrait être la solution à ce problème, car elle serait une source illimitée d'organes. Ma deuxième raison est plus personnelle. J'ai reçu une greffe de cœur, donc je sais ce que c'est d'attendre un greffon sans savoir s'il arrivera à temps. C'est une

expérience très difficile pour le patient et sa famille. Ce fut pour moi une motivation supplémentaire de pouvoir contribuer à résoudre ce problème. GalSafe est un cochon beaucoup plus simple que les autres cochons génétiquement modifiés, car un seul gène est modifié. L'élimination de ce gène cherche à faire tomber la plus grande barrière pour les xénogreffes, à savoir les anticorps naturels que les humains produisent contre l' α -Gal. Le cochon et d'autres mammifères ont encore l'enzyme qui produit ce



AMIR HANUA/THE NEW YORK TIMES-REDDUX-REA

sucre, mais elle a été perdue au cours de l'évolution et les primates ne la possèdent plus. En revanche, nous avons une quantité très élevée d'anticorps qui ciblent cette molécule, entraînant un rejet hyper-aigu à la suite de l'implantation d'un organe de cochon.

Nous avons montré qu'éliminer cette enzyme chez le cochon suffit pour annuler la production de ces anticorps et ainsi éviter cette réponse immunitaire chez l'humain, au moins pendant trois jours. Mais nous ne savons pas encore ce qui adviendra au-delà.” ■

Propos recueillis par N. G. C.