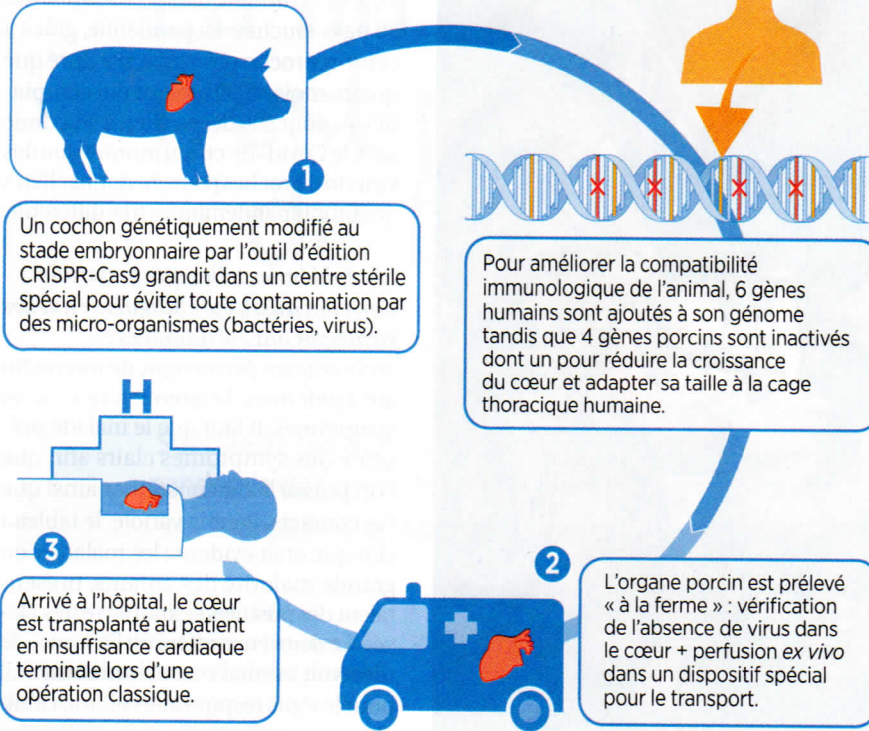


## Du cochon génétiquement modifié au bloc opératoire



INFOGRAPHIE - BRUNO BOURGEOIS - PHOTO : DERMOTTATLOW/PANOS-REA POUR SCIENCES ET AVENIR - LA RECHERCHE



# La révolution des greffes d'organes issus d'animaux

Un Américain a vécu deux mois avec un cœur de porc génétiquement modifié pour le rendre compatible avec le système immunitaire humain. Une première qui confirme les promesses de la xénogreffe. De quoi pallier à terme la pénurie de greffons humains.



## MUHAMMAD MOHIUDDIN

DIRECTEUR DU PROGRAMME DE XÉNOTRANSPANTATION CARDIAQUE  
À L'UNIVERSITÉ DU MARYLAND (ÉTATS-UNIS)

## « Les xénogreffes sont le futur de la transplantation »

**Comment se portait votre patient greffé d'un cœur de cochon « OGM » avant de succomber ?**

Je ne peux pas entrer dans les détails car notre article scientifique est en cours de validation. Mais après un mois de récupération postopératoire, il était en mesure de sortir du lit, s'asseoir sur une chaise, bouger les bras et la tête, et suivait trois séances par jour de physiothérapie pour renforcer ses muscles très affaiblis par sa période

d'insuffisance cardiaque extrême. Le cœur, lui, ne montrait pas de signes typiques de rejet, mais les traitements immunosuppresseurs utilisés l'ont rendu sujet à des infections répétées.

**Les dix modifications génétiques apportées à l'animal donneur n'ont donc pas suffi à résoudre la compatibilité immunitaire ?**

L'idéal serait de se passer de ces médicaments supprimant l'immunité.

Mais nous n'avons pas encore découvert toutes les causes du rejet. Même avec ce cochon génétiquement modifié, ces traitements restaient indispensables. Nous continuerons à apprendre, à modifier, ajouter ou supprimer des gènes jusqu'à pouvoir éliminer complètement l'immunosuppression.

**Est-ce vraiment la stratégie d'avenir ?**

En ce moment même, d'autres équipes sont en

attente d'autorisation pour des essais avec d'autres organes. Et nous espérons entamer une série de nouveaux essais l'année prochaine. Les xénogreffes sont le futur de la transplantation, j'en suis convaincu. En résolvant le problème de la pénurie de greffons, nous pourrions même remplacer l'organe des malades avant qu'il ne soit complètement défaillant. Car lorsque le cœur est en insuffisance terminale, tous les autres organes en souffrent et affaiblissent l'état général des patients qui ont plus de difficulté à récupérer. Le potentiel est gigantesque. ■

**Propos recueillis par Nicolas Gutierrez C.**

Cette fois, la xénogreffe a vraiment pris. Elle a tenu 61 jours exactement. Du 7 janvier au 8 mars, David Bennett, un Américain de 57 ans en insuffisance cardiaque terminale, a vécu avec un greffon « étranger » (*xénos*, en grec) d'origine animale : un cœur de cochon. Un record pour un cœur non humain, qui aura résisté aux rejets ayant sanctionné — presque — toutes les autres tentatives : cochons, singes, chèvres, lapins... Cette incompatibilité des greffons animaux avec le système immunitaire humain est pourtant la problématique historique de la xénotransplantation, dont l'objectif est de disposer de greffons à la demande face à la rareté des organes humains. Mais anticorps et cellules immunitaires, formés à combattre le *xénos* justement, sont réticents. Dans le cas de David Ben-

nett, le rejet n'est pas la cause du décès selon Bartley Griffith, directeur clinique du programme de xénotransplantation cardiaque à l'hôpital de l'université du Maryland à Baltimore (États-Unis) : « *Il n'a pas pu surmonter [...] l'affaiblissement général dû à sa période précédente d'insuffisance cardiaque, qui était extrême.* » L'organe lui-même « *fonctionnait comme une "rock star", très bien* », s'est-il même risqué à dire à l'annonce du décès. Muhammad Mohiuddin, le chirurgien qui l'avait opéré, nous a confirmé que « *le cœur n'avait montré aucun signe typique de rejet* » (lire l'interview ci-dessus).

La clé de cette prouesse inédite réside dans la nature du cochon utilisé pour la greffe : il avait été génétiquement modifié pour rendre le greffon porcine davantage compatible avec le système

immunitaire humain. C'est l'œuvre de la société américaine Revivacor, qui se spécialise depuis 2003 dans l'élevage de cochons pouvant être utilisés en médecine humaine. Avec peu de réussite... jusqu'à l'avènement en 2012 de CRISPR-Cas9, technique révolutionnaire qui fait de l'édition génétique de précision une quasi-routine pour les laboratoires. « *CRISPR-Cas9 a fait changer de paradigme*, explique le Pr Pascal Vouhé, expert en chirurgie cardiaque pédiatrique et chargé des xénotransplantations pour l'Académie de médecine. *Sans cet outil, on ne serait guère plus avancé aujourd'hui.* » Pas moins de dix modifications génétiques ont été apportées par Revivacor à son espèce de cochon « Uheart ». D'abord, la suppression de trois gènes programmant la production des molécules de glycane, ►



► sucres présents sur toutes les cellules de porc et contre lesquels les humains disposent d'anticorps féroces. C'est d'eux que vient le « rejet hyperaigu », quasi immédiat. Un quatrième gène impliqué, lui, dans la croissance du myocarde porcine a aussi été supprimé pour limiter la taille de l'organe et faciliter sa transplantation dans la cage thoracique humaine. Enfin, l'ajout de six gènes pour produire des molécules humaines améliorant la compatibilité immunitaire... Une quarantaine de profils génétiques différents peuvent ainsi être créés. « *L'annonce de l'université du Maryland était attendue* », rappelle Pascal Vouhé. En effet, des cœurs de cochon « OGM » sont à l'essai depuis 2016 sur des babouins à Boston ou encore au Gene Center de Munich (Allemagne). Or, certains ont survécu près de trois ans ainsi.

### Comprendre le rejet de greffe

On est loin du plus ancien rapport connu de xéno greffe, établi en France en 1905 dans la *Revue médicale* par M. Prinçeteau, qui avait inséré des tranches de rein de lapin chez un enfant souffrant d'insuffisance rénale. « *Les résultats immédiats ont été excellents, écrit-il, le volume d'urine a augmenté, les vomissements ont cessé [...] Le seizième jour, l'enfant est mort de congestion pulmonaire.* » Les tentatives furent nombreuses durant les deux premières décennies du xx<sup>e</sup> siècle,



**Les chirurgiens** lors de l'opération de transplantation d'un cœur de porc « OGM » sur David Bennett, au centre médical de l'université du Maryland (États-Unis), le 7 janvier.

avant que les bases immunologiques du rejet de greffe commencent à être établies. La communauté scientifique se désintéressa alors de la question : le défi était trop élevé, le système immunitaire trop mystérieux. L'objectif renaîtra à la faveur d'une meilleure connaissance de l'immunité et, surtout, du succès de la transplantation humaine. En 1964, à l'université Columbia de New York, une série de 12 greffes de reins de chimpanzés est faite sur des patients avec des taux de survie variables, jusqu'à neuf mois pour une femme de 23 ans qui avait même pu reprendre son travail d'institutrice. Autre opération notable, celle de « Baby Fae », aux États-Unis encore, greffée le jour de sa naissance en 1984 d'un cœur de babouin pour une hypoplasie du cœur gauche et qui survécut 33 jours. Ces deux exemples avaient

l'avantage technique de recourir à des organes de primates, plus proches de l'humain donc.

Mais pour des raisons éthiques et pratiques, c'est le cochon génétiquement modifié qui constitue désormais le futur du « don » d'organe. « *Après cette étape majeure, je suis convaincu que ces stratégies vont se développer* », parie Pascal Vouhé. En France, environ 5000 personnes vivent aujourd'hui avec un greffon de cœur, mais plus de 300 personnes restent en attente chaque année selon l'Agence de biomédecine. Las, aucune investigation n'est menée dans l'Hexagone, alors que la recherche médicale avance à grand pas. « *Certaines équipes américaines sont déjà prêtes à greffer des cœurs chez des nouveau-nés* », confie Pascal Vouhé. Une piste pour traiter l'hypoplasie du cœur gauche, une malformation critique — 200 naissances par an en France. « *Les nouveau-nés sont de plus de meilleurs receveurs : l'immunité est immature et accepte plus facilement l'organe, étranger ou non.* » En théorie, l'opération pourrait se doubler d'une greffe de moelle osseuse ou de thymus de cochon « OGM », organes-fabriques des cellules immunitaires, de façon à solidifier la comptabilité immunitaire entre les deux espèces. En attendant de réussir à cultiver des organes humains (*lire l'encadré ci-contre*), ceux des cochons permettront déjà à des patients de survivre. ■

**Hugo Jalinière**

[@hugojaliniere](https://twitter.com/hugojaliniere)

## CHIMÈRES

### Des organes humains cultivés chez l'animal

Le graal de la transplantation serait de faire pousser des organes humains... dans des organismes animaux ! C'est l'un des objectifs des cultures d'embryons-chimères, des embryons animaux auxquels sont greffées des cellules souches humaines. Un casse-tête de bio-ingénierie puisqu'il faut comprendre comment s'amorce le développement du cœur ou du rein au stade embryonnaire pour inactiver le processus puis le remplacer par des cellules humaines. C'est en ce sens qu'au printemps 2021, les équipes du Salk Institute for Biological Studies, à San Diego (États-Unis), annonçaient avoir cultivé des embryons singe-humain. La plupart des expériences menées, en Chine notamment, concernent toutefois l'embryon de porc. En effet, en remplaçant l'embryon dans l'utérus d'une truie, le porcelet à naître pourrait un jour être porteur d'un organe compatible avec le receveur en attente. Et mettre fin à la pénurie des greffons.