

La lettre

de la biomédecine

Novembre 2024

Veille stratégique en santé

#5

Des organes animaux
chez l'humain :
La xénotransplantation au
cœur des préoccupations
scientifiques et éthiques
de demain.

Revue de la littérature
commentée

 agence de la
biomédecine
Du don à la vie

La lettre de la biomédecine, veille stratégique en santé :

Est un bulletin périodique réalisé par le Pôle recherche, Europe, internationale et veille de la Direction générale médicale et scientifique de l'Agence de la biomédecine.

Direction de l'édition

Marine Jeantet

Éditorialiste

Directrice générale,
Agence de la biomédecine.

Michel Tsimaratos

Directeur général adjoint en charge
des stratégies médicales et
scientifiques,
Agence de la biomédecine.

Auteurs

Jean-Michel Rebibou

Conseiller médical, Pôle
Recherche Europe international et
veille, Agence de la biomédecine.

Hadhemi Kaddour Robin

Cheffe de projet recherche et
neurosciences, Pôle Recherche
Europe international et veille,
Agence de la biomédecine.

Contributeurs

Gilles Blancho

Éditorialiste

Chef du service néphrologie et
immunologie clinique à l'Institut de
Transplantation en Urologie-
Néphrologie à Nantes.

Samuel Arrabal

Comité éditorial

Responsable du Pôle Recherche
Europe international et veille, Agence
de la biomédecine.

Nicolas Chatauret

Comité éditorial

Chef de projet recherche, Pôle
Recherche Europe international et
veille, Agence de la biomédecine.

Tiphaine Moitié

Bibliographie

Documentaliste, Pôle Recherche
Europe international et veille, Agence
de la biomédecine.

Frédérique Barbut

Secrétaire de rédaction

Agence de la biomédecine.

Laure Desramé

Conception graphique et diffusion

Chargée de communication
institutionnelle et relations avec les
publics, Agence de la biomédecine.

David Heard

Directeur de la Communication,
Agence de la biomédecine.

Sommaire

Chapitre 1

État de l'art de la
xénotransplantation.

PAGE 6

Chapitre 2

Peu d'expériences mais des
résultats significatifs !

PAGE 10

Chapitre 3

Enjeux économiques
& propriété intellectuelle.

PAGE 13

Chapitre 4

Nécessité d'un cadre éthique
& réglementaire.

PAGE 15

En bref

PAGE 17



Éditorial

Samuel Arrabal

Responsable du pôle Recherche Europe international et veille, Agence de la biomédecine.

L'Agence de la biomédecine est heureuse de présenter le cinquième numéro de la Lettre de la biomédecine, collection qui est le fruit de la veille scientifique et éthique qu'elle mène sur les dernières innovations dans ses domaines de compétences. Ce numéro est consacré à la xénotransplantation, sujet au cœur des missions de l'Agence et dont les derniers développements ont suscité une grande fascination et soulevé de nombreuses interrogations.

Le concept de xénotransplantation, qui consiste à greffer chez l'être humain un organe d'une espèce biologique différente, n'est pas nouveau. Les toutes premières expériences du début du XX^e siècle¹ ont été suivies d'une deuxième vague d'essais dans les années 90², suite à la mise au point des premiers traitements immunosuppresseurs. Toutes ces expériences se sont soldées par des échecs en raison de rejets rapides et massifs du greffon, laissant penser que la barrière biologique interespèces était infranchissable.

La mise au point des techniques d'édition du génome dans les années 2010 est venue bouleverser cette conviction. Ces techniques ont en effet permis de modifier génétiquement des porcs, dans l'objectif de les rendre « immunologiquement compatibles » avec l'être humain. Ainsi, grâce à cette compatibilité immunologique interespèces, la xéno greffe a connu des avancées spectaculaires ces dernières années, au point que des greffes compassionnelles ont démarré et que des patients, encore peu nombreux, ont été greffés. La plupart de ces patients sont décédés quelques mois après la greffe, mais le plus important est que pendant ces quelques mois des barrières immunologiques importantes ont été dépassées : le greffon a fonctionné de façon efficace et les patients allaient bien sur le plan de la fonction de l'organe greffé, laissant entrevoir un nouvel espoir pour les années à venir.

La vitesse à laquelle ces développements ont été observés, et l'anticipation d'améliorations à venir, rendent urgentes et nécessaires les réflexions éthiques et sociétales. Les questions sont nombreuses et parfois nouvelles : elles concernent notamment la bioéthique humaine et animale, ou encore certains aspects culturels et religieux. Elles concernent également d'importantes et parfois inédites questions de soutenabilité économique et de souveraineté. Les porcs transgéniques ont été principalement développés par des laboratoires de biotechnologie privés, toujours situés à l'étranger, et dont le modèle économique, basé sur des investissements colossaux durant plus de deux décennies, propose des solutions thérapeutiques très onéreuses, qui dépassent plusieurs centaines de milliers de dollars pour chaque organe.

L'Agence de la biomédecine (ABM) suit de près les évolutions de ce domaine spécifique. En effet, si cette pratique atteignait le stade de la recherche clinique en France, l'ABM, en tant qu'autorité compétente sur la greffe d'organes, instruirait l'avis de l'ANSM pour l'autorisation d'essais chez l'être humain. Plus tard, l'ABM serait également en charge de l'attribution des xéno greffons et de l'organisation des xéno greffes si cette pratique était autorisée en routine.

Dans cette attente, les lois et les règlements, tout comme les idées reçues devront aussi évoluer de façon significative au fil des développements. C'est à cet objectif que s'attelle ce numéro de la veille stratégique en santé de l'ABM, qui vient renforcer notre base de connaissances sur domaine, afin d'éclairer au mieux la réflexion, et la décision publique. La remarquable revue de la littérature réalisée par le Pr Jean-Michel Rebibou et Hadhemi Kaddour Robin, avec le soutien du pôle documentation de l'Agence de la biomédecine, présente l'état des développements et des questionnements dans le domaine, à la fois récent et ancien, de la xénotransplantation. Elle permettra à chacun de mener ses propres réflexions.

Je vous en souhaite bonne lecture.

¹ Deschamps JY, Roux FA, Saï P, Gouin E. *History of xenotransplantation. Xenotransplantation. mars 2005;12(2):91-109.*

² Cooper DKC, Ekser B, Tector AJ. *A brief history of clinical xenotransplantation. Int J Surg. nov 2015;23:205-210.*



Éditorial

Gilles Blancho

**Chef du service de néphrologie et immunologie clinique.
Directeur de l'Institut de transplantation urologie-néphrologie à
Nantes.**

La malédiction de Norman Shumway, « *la Xénotransplantation est le futur et le sera toujours* », contredite par les progrès de la Science ?

La xénotransplantation d'organes solides a connu récemment un progrès considérable en passant d'un statut d'activité de recherche préclinique sur modèles de primates non humains, à clinique en étant directement transposée et appliquée chez l'homme.

Cette recherche, si difficile et parfois décriée, a connu un long cheminement, depuis les toutes premières transplantations faites chez l'homme dans les années 1900 à aujourd'hui avec un certain nombre de progrès spectaculaires, menant à de véritables percées scientifiques. Les premiers vrais progrès remontent aux années 1990, où la dernière xénotransplantation à partir d'un foie de primate sur un humain sera effectuée par l'équipe du Pr. Starzl ; devant la mise en évidence du risque de transmission de rétrovirus endogène de primate chez l'homme, toute application humaine sera bannie et la recherche sur l'animal donneur se portera sur le porc. La mise en évidence du rôle critique du système du complément dans les rejets hyperaigus (d'une temporalité de minutes à heures) et vasculaires aigus (temporalité d'heures à jours), en même temps que l'application des techniques de transgénèse chez le porc, seront le vrai premier progrès avec l'avènement de dizaines de souches de porcs transgéniques, dont les plus contributifs seront ceux porteurs de molécules régulatrices du complément humain, permettant le contrôle du rejet hyperaigu. Les progrès suivants viendront de l'avènement des techniques d'inactivation (knock-out = KO) de gènes des xénoantigènes principaux identifiés, permettant, au final 30 ans plus tard, la génération de porcs multi-KO et multi-transgéniques, qui couplées avec des progrès en immunosuppression et contrôle de la coagulation, permettront d'obtenir, chez le primate, des survies de plus de 3 ans en xénotransplantation cardiaque et 2 ans en xénotransplantation rénale. Les prérequis de survie de xéno greffe sur primate (> 6 mois) étaient alors largement dépassés et autorisaient de rares équipes américaines puis chinoises, à franchir le pas chez l'homme.

Ces « premières » chez l'homme (en cœur, rein mais aussi foie) se sont bien entendu déroulées dans des conditions exceptionnelles, soit chez des receveurs décédés dans une approche très américaine non transposable en Europe, soit chez des receveurs limités sur le plan de leur état général ou immunologique. Elles ont cependant apporté d'ors et déjà des enseignements riches (bien que toutes les expériences n'aient pas été totalement publiées) en terme de fonction d'organes, de risque de zoonose, et surtout de risque de rejet notamment sur des composantes d'immunité innée, de réactivité microvasculaire et donc de conséquences d'immunosuppression à la clé. Bien entendu, les problématiques d'applicabilité chez l'homme, seront assez différentes selon les organes considérés, notamment pour le cœur avec la concurrence des assistances circulatoires, le rein avec les progrès dans les protocoles de désensibilisations, le foie certainement plus sur des approches de suppléance transitoire (« bridge »).

Dès lors, la question qui se pose est : « sommes-nous déjà à envisager une utilisation de routine d'organes animaux ?

Nous sommes probablement seulement à l'aube d'une telle approche, car de nombreuses questions subsistent et nécessitent encore une recherche approfondie, tant sur le plan immunologique, sur la compatibilité des Complexes Majeurs d'Histocompatibilité humains et porcins (e.g. : il faudra faire des cross-match donneur/receveur ...), sur l'immunosuppression (le blocage du complément et de voies de costimulation semble crucial ...), sur la poursuite de modification génétique du porc par l'identification d'autres cibles critiques, sur la sécurité microbiologique et sur l'éthique médicale, notamment l'acceptation des populations et le risque de marchandisation des greffons.

Pour autant, une leçon majeure de ces avancées est que les pays qui ont soutenu une constance d'appui à ces recherches (USA, Chine, Allemagne) en tirent les bénéfices aujourd'hui car ce sont eux les pionniers, que le reste du monde suivra ...

A moins (!) que d'autres dynamiques reprennent, en particulier en Europe et en France où l'histoire et les compétences existent mais où manquent terriblement les moyens et les anticipations.

Il en va de la souveraineté médicale et scientifique de notre pays !

La xénotransplantation, tirée du grec ancien « xénos » qui veut dire « étranger », mais aussi « hôte », consiste à greffer l'organe d'un donneur dont l'espèce biologique est différente de celle du receveur. La volonté de l'être humain de briser les barrières interspèces afin d'aller chercher les organes qui lui font défaut ne date pas d'hier. Les récits d'expérimentations menées entre l'humain et l'animal ont souvent été accompagnés de doutes et de déceptions.

Après une stagnation du domaine confronté à des barrières biologiques importantes, l'évolution des connaissances, des traitements et des outils génétiques a permis d'établir de nouvelles stratégies dans le domaine. C'est la révolution des techniques d'édition du génome qui a donné un nouvel élan au domaine de la xénotransplantation. Cette dernière décennie a vu une accélération des expérimentations sur l'animal, et des progrès significatifs et considérables conduisant à la possibilité de tester sur l'humain. À ce jour, très peu de xéno greffes ont été réalisées chez l'être humain, mais elles ont montré le dépassement d'obstacles médicaux majeurs.

Théoriquement, la xénotransplantation offre une solution potentielle intéressante à la pénurie d'organes pour le traitement de nombreuses maladies graves et devient un enjeu mondial de santé publique. Entre rêve et espoir, cette thérapeutique, qui abolirait certaines frontières interspèces, rencontre encore de nombreux obstacles biologiques. Au-delà de l'aspect scientifique, comme toute avancée dans le domaine de la recherche, la xénotransplantation se heurte également à une multitude de questionnements économiques, éthiques et sociétaux.

Chapitre 1

État de l'art de la xénotransplantation.

Une approche aux multiples défis

Grâce au progrès de l'immunologie et des traitements immunosuppresseurs, la transplantation d'organe entre deux êtres humains (allogreffe) est devenue une pratique médicale courante. Contourner les barrières du rejet d'humain à humain a fait naître l'espoir de pouvoir un jour greffer des humains avec des organes d'animaux. Ainsi, les années soixante ont connu une vague d'essais chez l'humain, avec les premières xéno greffes rénales et cardiaques. Une succession ininterrompue d'échecs, dus au rejet des xéno greffons dans les heures suivant la greffe, a conduit à un retour à l'approche expérimentale sur les animaux³.

Pendant longtemps, les scientifiques pensaient que greffer des espèces proches serait la clef de la réussite de la xéno greffe. Les primates non-humains étaient alors considérés comme le meilleur choix pour de telles expérimentations. Les échecs successifs, le risque infectieux trop important, et l'évolution rapide de la transgénèse ont conduit les chercheurs à s'intéresser au porc comme donneur d'organes pour l'être humain. Depuis quelques décennies, le porc est ainsi devenu l'espèce considérée comme la plus adaptée pour préparer la xéno greffe clinique.

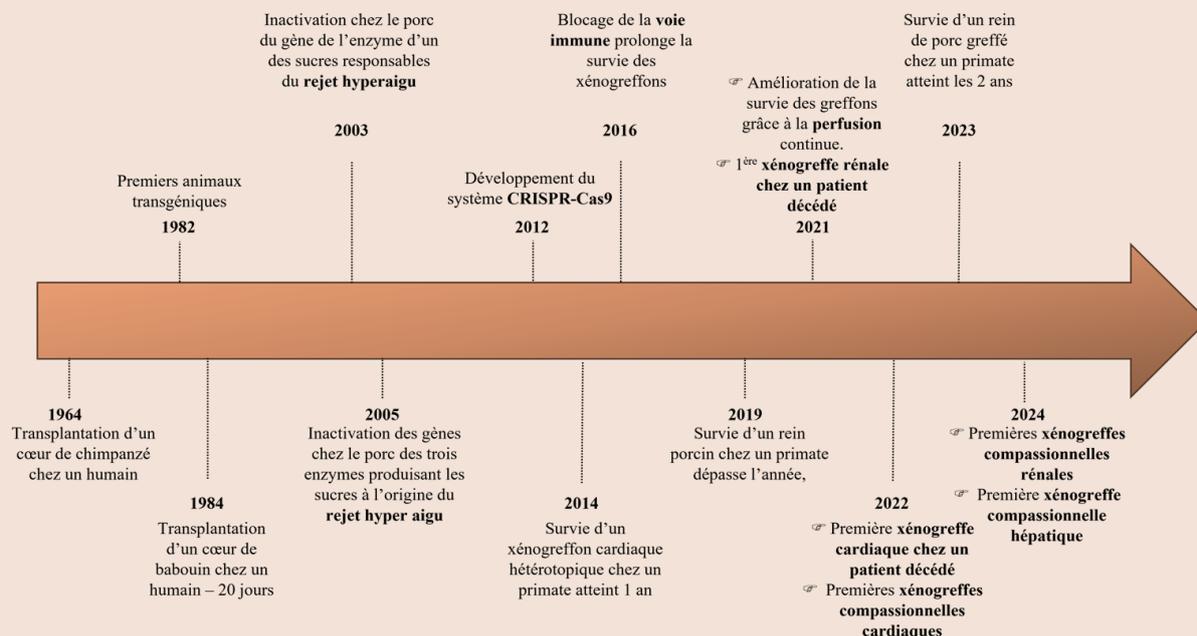
Sur le plan cardiaque et rénal, le porc est anatomiquement et physiologiquement proche de l'humain. Sur le plan ontologique, les deux espèces ont divergé il y a plus de 60 millions d'années. Elles sont donc génétiquement suffisamment éloignées pour limiter, sans le supprimer totalement, le risque de transmission virale. De plus, les femelles ont des portées importantes et des gestations brèves (moins de 4 mois), ce qui permet d'obtenir un nombre significatif d'organes en peu de temps.

Toutefois, l'utilisation du porc comme source d'organes à visée thérapeutique pose encore un certain nombre de problèmes immunologiques, physiologiques et microbiologiques qui doivent être résolus pour que des organes puissent un jour être greffés sans danger chez l'humain.

³ Hess NR, Kaczorowski DJ. *The history of cardiac xenotransplantation: early attempts, major advances, and current progress.* *Front Transplant.* 10 juill 2023;2.

FOCUS

Histoire de la xénotransplantation ¹.



Les obstacles biologiques à la xénotransplantation

La xéno greffe d'organes porcins chez l'être humain est confrontée à trois barrières biologiques majeures que les scientifiques essayent de contourner depuis des décennies.

Le principal obstacle est le rejet du greffon par l'organisme receveur. Le xéno greffon porcin est reconnu comme un élément étranger par le système immunitaire du receveur humain, qui va mettre en œuvre divers mécanismes pour le détruire. Sans un traitement immunosuppresseur adapté, le xéno greffon sera inéluctablement détruit en quelques heures. Ce phénomène est appelé rejet hyperaigu^{4,5}.

La deuxième barrière concerne la transmission de pathogènes. Même si l'humain et le porc sont génétiquement très éloignés, le risque infectieux et plus particulièrement la transmission de virus entre les deux espèces n'est pas nul. La transmission de virus par le xéno greffon engendre un risque d'infection chez le patient transplanté mais aussi éventuellement chez son entourage, le personnel de santé qui manipule le greffon, voire l'ensemble de la population si le virus concerné a, ou acquiert, une capacité de transmission interhumaine^{5,6}.

Enfin, le dernier défi des scientifiques concerne les problèmes de coagulation. Les facteurs de coagulation porcins sont légèrement différents de ceux de l'être humain. Cela peut provoquer des caillots dans les vaisseaux du xéno greffon générant des lésions sévères voire la destruction de celui-ci⁷.

Depuis les premiers essais chez l'humain dans les années soixante, les scientifiques n'ont cessé d'essayer de franchir ces barrières. Grâce aux avancées technologiques et aux nouvelles connaissances, les chercheurs ont testé de nouvelles approches pour faire de la xéno greffe une solution envisageable et pérenne.

⁴ Ali A, Kemter E, Wolf E. *Advances in Organ and Tissue Xenotransplantation. Annu Rev Anim Biosci.* 15 févr 2024;12:369-390

⁵ Cooper DKC, Ekser B, Tector AJ. *Immunobiological barriers to xenotransplantation. Int J Surg.* nov 2015;23:211-216.

⁶ Center for Biologics Evaluation and Research. *PHS Guideline on Infectious Disease Issues in Xenotransplantation [en ligne]. FDA;* 19 janv 2001 [cité 4 oct 2024]. Disponible sur: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/phs-guideline-infectious-disease-issues-xenotransplantation>

⁷ Wang L, Cooper DKC, Burdorf L, Wang Y, Iwase H. *Overcoming Coagulation Dysregulation in Pig Solid Organ Transplantation in Nonhuman Primates: Recent Progress. Transplantation.* juill 2018;102(7):1050-1058.

Faire tomber les barrières : des développements capitaux

La révolution des techniques d'édition du génome, permettant de modifier le génome et d'effectuer des corrections précises au niveau de gènes ciblés, a donné un nouvel élan au domaine de la xénotransplantation. La technologie Crispr-Cas9 a permis d'établir des stratégies de modifications génétiques chez le porc pour adapter ses organes à l'humain. Crispr-Cas9 est ainsi devenu un outil majeur pour s'affranchir des différentes barrières rencontrées dans la xénotransplantation d'organes porcins chez l'être humain.

FOCUS

La technologie Crispr-Cas9

Le système CRISPR-Cas9 a valu à ses inventeuses, Jennifer Doudna et Emmanuelle Charpentier, le prix Nobel de chimie en 2020. Ce système simple, rapide et peu coûteux, agit comme un ciseau moléculaire capable de couper l'ADN à un endroit précis du génome, conduisant à l'introduction ou à l'inactivation de gènes.

Il est constitué de deux éléments : un fragment d'acide nucléique, dit fragment guide, qui cible une séquence d'ADN particulière, et d'une enzyme Cas9, d'origine bactérienne, capable de couper l'ADN à cet endroit précis. Le fragment guide s'apparie à un site homologue sur l'ADN et l'enzyme Cas9 qui lui est liée coupe les deux brins d'ADN excisant un fragment du génome et inactivant le gène ciblé. En laboratoire, il est possible de synthétiser le fragment guide en fonction du gène que l'on veut inactiver. Le système CRISPR-Cas9 permet donc d'inactiver un gène ciblé, mais également d'introduire dans la cellule des nouveaux fragments d'ADN synthétiques s'intercalant dans le « trou » laissé par Cas9.

Cette technologie permet donc de remplacer un gène à l'origine d'une maladie par un gène « sain ». Dans le cas de la transgénèse chez le porc, elle permet de faire exprimer ou d'inactiver un gène, ou encore éliminer des séquences d'ADN viral présentes dans le génome.

Le rejet hyperaigu et le phénomène de coagulation

Afin de franchir l'obstacle premier de la xénotransplantation et de favoriser la survie des xénogreffons, les chercheurs se sont attaqués aux éléments clés identifiés dans le rejet hyperaigu. Chez le porc, toutes les cellules portent à leur surface des résidus sucrés qui sont absents chez l'humain. Notre organisme développe des anticorps naturels capables de reconnaître ces résidus immédiatement. Si l'on greffe un organe de porc à un être humain, ces anticorps entrent en action sans délai, et détruisent la structure qui les exprime en quelques heures. Pour éviter le rejet hyperaigu, des modifications génétiques ont été introduites chez le porc, permettant d'inactiver les trois enzymes qui produisent ces sucres. Les organes de ces animaux génétiquement modifiés n'expriment donc plus ces résidus sucrés à leur surface.

Ces premières stratégies furent un succès avec l'obtention de xénogreffons qui n'étaient pas immédiatement rejetés après transplantation dans les modèles animaux^{8,9}. Les organes porcins ainsi obtenus et greffés chez le singe fonctionnent normalement et continuent leur croissance.

Cependant, ce développement pose des problèmes de compatibilité anatomique et fonctionnelle de l'organe chez l'humain, l'organe porcine (cœur ou rein) adulte étant plus volumineux que l'organe humain¹⁰. Pour limiter ce phénomène d'incompatibilité anatomique, certains laboratoires ont également utilisé la technologie Crispr-Cas9 pour inactiver le récepteur de l'hormone de croissance chez les porcs. Ne recevant plus de stimuli hormonaux, les organes voient leur croissance bloquée et leur taille à l'âge adulte devient ainsi compatible avec le corps humain¹¹. D'autres laboratoires ont choisi d'utiliser des cochons nains (minipigs) dont les organes ont une taille à l'âge adulte plus proche de celle de l'humain.

Toujours avec le système Crispr-Cas9, les chercheurs ont introduit des gènes humains dans le génome de ces porcs. Ces modifications génétiques visent les phénomènes de coagulation décrits précédemment, ainsi que le

8 Lee SJ, Kim JS, Chee HK, Yun IJ, Park KS, Yang HS, et al. Seven Years of Experiences of Preclinical Experiments of Xeno-Heart Transplantation of Pig to Non-Human Primate (*Cynomolgus* Monkey). *Transplant Proc.* mai 2018;50(4):1167-1171.

9 Singh AK, Chan JL, DiChiacchio L, Hardy NL, Corcoran PC, Lewis BGT, et al. Cardiac xenografts show reduced survival in the absence of transgenic human thrombomodulin expression in donor pigs. *Xenotransplantation.* mars 2019;26(2).

10 Långin M, Buttgerit I, Reichart B, Panelli A, Radan J, Mokolke M, et al. Xenografts Show Signs of Concentric Hypertrophy and Dynamic Left Ventricular Outflow Tract Obstruction After Orthotopic Pig-to-baboon Heart Transplantation. *Transplantation.* déc 2023;107(12):e328-e338.

11 Goerlich CE, Griffith B, Hanna P, Hong SN, Ayares D, Singh AK, et al. The growth of xenotransplanted hearts can be reduced with growth hormone receptor knockout pig donors. *J Thorac Cardiovasc Surg.* févr 2023;165(2):e69-81.

blocage de l'action de certains éléments clés de la réaction immunitaire et inflammatoire engendrée par la xéno greffe^{12,13,14}.

Zoonose

Les pathogènes porcins pouvant potentiellement être transmis à l'humain sont nombreux et présentent un risque réel, bien que très faible, d'entraîner des maladies graves telles que des immunodéficiences et des tumeurs. Par exemple, c'est une infection du xéno greffon par le cytomégalovirus porcine (pCMV) qui est en partie à l'origine de l'échec de la première xéno greffe cardiaque en 2022¹⁵.

Certains pathogènes, appelés rétrovirus, soulèvent encore plus de problèmes. Leur matériel génétique a en effet la particularité de s'insérer dans le génome de l'hôte infecté et peut ainsi être transmis à la descendance sans signes d'infection. La complexité des rétrovirus est qu'ils peuvent rester à un état latent (inactif) dans le génome et reprendre leur cycle à tout moment. L'implantation d'un organe de porc chez l'humain présente donc le risque que le xéno greffon se mette à produire des rétrovirus chez le receveur qui, de plus, reçoit un traitement immunosuppresseur. Les conséquences d'une telle infection restent inconnues. C'est notamment, mais pas seulement, ce risque qui a fait abandonner les recherches sur la xéno transplantation dans certains pays^{16,17}. L'ADN viral étant intégré dans le génome, il est impossible d'éradiquer ce type de virus par des techniques conventionnelles d'élevage ou de vaccination^{18,19}.

Pour contourner ce risque d'infections, des laboratoires ont inactivé chez les minipigs grâce à la technologie CRISPR-Cas9, une des protéines essentielles des rétrovirus porcins afin de bloquer toute possibilité de reprise de multiplication virale²⁰. Pour les autres pathogènes, des stratégies d'élevage, qui seront décrites plus loin, et de vaccinations permettraient également d'obtenir des animaux ne portant pas de virus.

Modifications géniques : à chacun sa stratégie

Comme évoqué précédemment, l'obtention de lignées de porcs transgéniques pour la xéno greffe implique une stratégie génique spécifique, c'est-à-dire la définition des gènes et des séquences du génome de l'animal devant être modifiées. Selon le laboratoire universitaire ou l'entreprise de biotechnologie qui mène les expérimentations, les stratégies diffèrent et les organes transplantés peuvent porter des modifications génétiques différentes. Il existe bien évidemment des débats sur le type et le nombre de modifications géniques du xéno greffon à adopter. Selon les stratégies développées par les équipes, les xéno greffons utilisés peuvent porter des dizaines de modifications géniques ou n'en porter qu'une seule. La xéno greffe nécessite par ailleurs des traitements complémentaires, notamment immunosuppresseurs, permettant la survie du xéno greffon.

Par exemple, l'équipe de Robert Montgomery à New York, pionnière dans le domaine de la xéno transplantation, préfère utiliser des reins avec une seule modification génétique ciblant le rejet hyperaigu. L'originalité de cette équipe est également d'introduire sous la capsule du greffon un thymus porcine. Le thymus est l'organe où les cellules immunitaires sont éduquées à différencier éléments étrangers. En greffant un thymus de porc, les

12 Chan JL, Singh AK, Corcoran PC, Thomas ML, Lewis BG, Ayares DL, et al. Encouraging experience using multi-transgenic xenografts in a pig-to-baboon cardiac xenotransplantation model. *Xenotransplantation*. nov 2017;24(6).

13 Mohiuddin MM, Goerlich CE, Singh AK, Zhang T, Tatarov I, Lewis B, et al. Progressive genetic modifications of porcine cardiac xenografts extend survival to 9 months. *Xenotransplantation*. mai 2022;29(3).

14 Yuan Y, Cui Y, Zhao D, Yuan Y, Zhao Y, Li D, et al. Complement networks in gene-edited pig xenotransplantation: enhancing transplant success and addressing organ shortage. *J Transl Med*. 2 avr 2024;22(1).

15 Mohiuddin MM, Singh AK, Scobie L, Goerlich CE, Grazioli A, Saharia K, et al. Graft dysfunction in compassionate use of genetically engineered pig-to-human cardiac xenotransplantation: a case report. *Lancet*. 29 juill 2023;402(10399):397-410.

16 Bach FH, Fineberg HV. Call for moratorium on xenotransplants. *Nature*. 22 janv 1998;391(6665):326-326.

17 Butler D. Last chance to stop and think on risks of xenotransplants. *Nature*. 22 janv 1998;391(6665):321-322.

18 Fishman JA. Risks of Infectious Disease in Xenotransplantation. *N Engl J Med*. 15 déc 2022;387(24):2258-2267.

19 Groenendaal H, Costard S, Ballard R, Bienhoff S, Challen DC, Dominguez BJ, et al. Expert opinion on the identification, risk assessment, and mitigation of microorganisms and parasites relevant to xenotransplantation products from pigs. *Xenotransplantation*. sept-oct 2023;30(5).

20 Niu D, Wei HJ, Lin L, George H, Wang T, Lee IH, et al. Inactivation of porcine endogenous retrovirus in pigs using CRISPR-Cas9. *Science*. 22 sept 2017;357(6357):1303-1307.

chercheurs espèrent que les cellules immunitaires vont apprendre à ne plus reconnaître le rein de porc comme étranger, ce qui limiterait les phénomènes de rejet²¹.

Chapitre 2

Peu d'expériences mais des progrès significatifs !

Du modèle animal à l'humain, le domaine de la xénotransplantation a connu de nombreux rebondissements et avancées significatives. Ce chapitre dresse un état de l'art des expérimentations menées chez l'animal qui ont conduit à tester chez l'humain la greffe d'organes porcins.

Chez le singe

En raison du caractère émotionnel de l'expérimentation chez un animal proche de l'humain tel que le singe, de la rareté et du coût des animaux, ces expérimentations ont été menées sur un nombre réduit d'animaux. Ceci limite l'interprétation des résultats, notamment sur la stratégie génique à adopter pour un passage en clinique, ainsi que sur les traitements à administrer après la xénotransplantation.

Les premières xénotransplantations d'organes porcins chez le primate remontent à une vingtaine d'années. C'est la xénotransplantation cardiaque qui a d'abord été testée. Lorsque le cœur greffé était issu d'un porc sans modification génétique, la survie du greffon était à peine de quelques minutes. Avec l'inactivation de certains gènes impliqués dans le rejet hyperaigu et l'expression de molécules humaines régulant la réaction immunitaire sur les organes porcins, la survie des xénotransplants a augmenté jusqu'à 6 mois²². L'utilisation simultanée de modifications géniques et de techniques sophistiquées de conservation des organes, ainsi que la prescription d'une nouvelle biothérapie bloquant une voie importante de la réponse immune, ont permis de porter la survie du xéno greffon cardiaque à près de mille jours, soit presque trois ans, chez le singe^{23,24}.

Concernant la xénotransplantation rénale, la survie des greffons est passée de quelques minutes à près de 3 mois avec l'utilisation de greffons porcins modifiés pour diminuer et réguler la réaction immunitaire. Ce taux de survie a augmenté à plus de 4 mois avec la combinaison de biothérapie bloquant la réponse immunitaire et, actuellement, à plus d'un an avec des greffons portant de multiples modifications génétiques²⁵.

Les xénotransplantations hépatique et pulmonaire restent complexes et donnent peu de résultats satisfaisants. A ce jour, la survie maximale obtenue est aux alentours de 30 jours. Entre rejet immunitaire et coagulation, les xéno greffons ne peuvent empêcher la mort du receveur^{26,27}.

Chez l'humain

Les résultats des avancées dans le domaine de la xénotransplantation ont conduit à envisager la greffe d'organes porcins chez l'humain. Ces greffes ont été réalisées dans un contexte et des cas très particuliers, d'abord chez des

21 Yamada K, Ariyoshi Y, Pomposelli T, Sekijima M. Co-transplantation of Vascularized Thymic Graft with Kidney in Pig-to-Nonhuman Primates for the Induction of Tolerance Across Xenogeneic Barriers. In: Costa C. *Xenotransplantation: Methods and Protocols*. New York: Springer US; 2020. p. 151-171.

22 Tseng YL, Kuwaki K, Dor FJMF, Shimizu A, Houser S, Hisashi Y, et al. α 1,3-Galactosyltransferase Gene-Knockout Pig Heart Transplantation in Baboons with Survival Approaching 6 Months. *Transplantation*. 27 nov 2005;80(10):1493-1500.

23 Cooper DKC, Foote JB, Javed M, Nguyen HQ, Bikhet MH, Hansen-Estruch C, et al. Initial evidence that blockade of the CD40/CD154 costimulation pathway alone is sufficient as maintenance therapy in xenotransplantation. *Xenotransplantation*. nov 2021;28(6).

24 Mohiuddin MM, Singh AK, Corcoran PC, Thomas III ML, Clark T, Lewis BG, et al. Chimeric 2C10R4 anti-CD40 antibody therapy is critical for long-term survival of GTKO.hCD46.hTBM pig-to-primate cardiac xenograft. *Nat Commun*. 5 avr 2016;7(1).

25 Ma D, Hirose T, Lassiter G, Sasaki H, Rosales I, Coe TM, et al. Kidney transplantation from triple-knockout pigs expressing multiple human proteins in cynomolgus macaques. *Am J Transplant*. janv 2022;22(1):46-57.

26 Cross-Najafi AA, Lopez K, Isidan A, Park Y, Zhang W, Li P, et al. Current Barriers to Clinical Liver Xenotransplantation. *Front Immunol*. 23 févr 2022;13.

27 Chaban R, Cooper DKC, Pierson RN. Pig heart and lung xenotransplantation: Present status. *J Heart Lung Transplant*. août 2022;41(8):1014-1022.

patients décédés, en état de mort encéphalique, dont la fonction cardiaque a été artificiellement maintenue, puis chez des patients non éligibles à une greffe²⁸.

Chez un patient décédé

Afin de vérifier si les résultats observés chez l'animal sont transposables en clinique, des greffes ont été réalisées chez des patients en état de mort cérébrale et dont les autres fonctions ont été maintenues artificiellement grâce à des méthodes de réanimation poussées. Les patients ou leurs proches avaient tous donné leur consentement avant le décès, et les comités d'éthique s'étaient prononcés à chaque occasion. Entre 2021 et 2024, neuf xéno greffes de cœur, rein et foie ont été réalisées sur des patients décédés, essentiellement aux Etats-Unis.

FOCUS

Récapitulatif des xéno greffes chez le patient décédé

Patients décédés	2021		2024		
	Cœur	Rein	Rein		Foie
Xéno greffon porcin	2	2	4		1
Pays	États-Unis (New York)	États-Unis (New York)	États-Unis (Birmingham)	Chine	Chine
Stratégie génique	10 modifications géniques	<i>Thymokidney</i> avec 1 modification génique	10 modifications géniques	5 modifications géniques	6 modifications génétiques Minipig
Survie du xéno greffon	Pas de signes de rejet hyperaigu ou de transmission virale	Pas de signes de rejet hyperaigu mais signes biologiques d'une réponse immunologique intense annonciatrice d'un rejet	Premier greffon avec signes de thromboses, les deux autres sans signe de rejet	Maintien pendant 22 jours, rejet humoral sévère et infection à pCMV	Maintien pendant 10 jours, pas d'autres informations

Les xéno greffons de cœur, implantés chez des personnes en état de mort encéphalique, maintenues en réanimation pendant 48h, n'ont montré aucun signe de rejet hyperaigu ni de transmission virale. Même si aucune étude scientifique n'a été publiée pour le premier essai de xénotransplantation hépatique, d'après les communiqués de presse grand public le xéno greffon serait resté fonctionnel pendant une dizaine de jours²⁹.

Les résultats des xéno greffes rénales sont complexes à analyser. Les greffes de *thymokidney* n'ont montré aucun signe apparent de rejet hyperaigu, mais les analyses ultérieures des différents prélèvements ont révélé les signes d'une réponse immunologique intense qui laissait présager un rejet sévère³⁰. Les xéno greffons rénaux portant de

28 Gyngell C, Munsie M, Fujita M, Thiessen C, Savulescu J, Konstantinov IE. Ethical analysis of the first porcine cardiac xenotransplantation. *J Med Ethics*. juin 2024;50(6):363-367.

29 Mallapaty S. First pig liver transplanted into a person lasts for 10 days. *Nature*. mars 2024;627(8005):710-711.

30 Loupy A, Goutaudier V, Giarraputo A, Mezine F, Morgand E, Robin B, et al. Immune response after pig-to-human kidney xenotransplantation: a multimodal phenotyping study. *Lancet*. 30 sept 2023;402(10408):1158-1169.

multiples modifications génétiques ont, quant à eux, été victimes de problèmes de coagulation dans les petits vaisseaux nécessitant l'ajout d'un traitement supplémentaire pour bloquer ce phénomène^{31,32}.

Xénogreffes compassionnelles

L'absence de rejet hyperaigu au cours des greffes sur receveurs décédés a conduit les équipes américaines et la Food and Drug Administration aux États-Unis à considérer qu'il était possible d'envisager une xénogreffe à titre compassionnel dans des cas où aucune thérapeutique conventionnelle ne pouvait être proposée aux patients. Ainsi, à ce jour cinq xénotransplantations chez des patients vivants ont été réalisées à travers le monde. Quatre des cinq patients sont décédés. Aucune information n'est publiée sur le cinquième. Ces décès montrent également les limites des greffes compassionnelles, qui s'adressent des patients graves et fragiles, avec un risque de décès très élevé.

FOCUS

Des xénogreffes chez l'humain qui se comptent sur les doigts de la main.

Patients vivants	2022		2024		
	Xénogreffe porcine	Cœur		Rein	
	2		2		1
Pays	États-Unis (Baltimore)		États-Unis (New York/Boston)		Chine
Stratégie génique	10 modifications géniques		69 modifications géniques	Thymokidney avec 1 modification génique	Pas d'informations
État du patient	Décès après 2 mois : atteinte virale du xénogreffe, rejet aigu.	Décès après 6 semaines, aucune information.	Décès après 2 mois : problème cardiaque.	Ablation du xénogreffe 27 jours après la greffe et décès.	Aucun signe de rejet aigu ni d'anomalie du système de coagulation à 7 jours après la greffe

Aux États-Unis, en 2022, une équipe de la faculté de médecine du Maryland à Baltimore a transplanté des xénogreffes cardiaques porcines. Le premier patient, non éligible à une allotransplantation, est décédé, après 2 mois, d'une défaillance cardiaque associant une atteinte virale du greffon et un rejet important^{16,33}. Le deuxième patient transplanté est quant à lui décédé après 6 semaines. Les données cliniques et biologiques de cette deuxième xénotransplantation cardiaque ne sont toujours pas publiées.

En 2024, deux patients ont reçu un rein porcine, l'un dans l'équipe du *Massachusetts General Hospital* à Boston et l'autre dans l'équipe de l'hôpital Langone à New York. Le premier patient a été xénotransplanté après l'échec d'une première greffe conventionnelle. Il est décédé brutalement d'un problème cardiaque deux mois après sa transplantation avec un xénogreffe rénal fonctionnel. La seconde patiente a reçu un « cœur artificiel » en même

31 Jones-Carr ME, Fatima H, Kumar V, Anderson DJ, Houp J, Perry JC, et al. C5 inhibition with eculizumab prevents thrombotic microangiopathy in a case series of pig-to-human kidney xenotransplantation. *J Clin Invest.* mars 2024;134(5).

32 Ma S, Qi R, Han S, Li Z, Zhang X, Wang G, et al. Plasma exchange and intravenous immunoglobulin prolonged the survival of a porcine kidney xenograft in a sensitized, deceased human recipient. *Chin Med J.* 18 oct 2024. Online ahead of print

33 Griffith BP, Goerlich CE, Singh AK, Rothblatt M, Lau CL, Shah A, et al. Genetically Modified Porcine-to-Human Cardiac Xenotransplantation. *N Engl J Med.* 6 juill 2022;387(1):35-44

temps que le *thymokidney* porcine. Le cœur artificiel, bien que fonctionnel, n'a pas permis de préserver le xéno greffon conduisant l'équipe chirurgicale à le retirer après 27 jours. Elle est décédée quelques semaines plus tard^{34,35}.

Enfin, la première greffe d'un foie de porc génétiquement modifié a été réalisée par une équipe chinoise du *First Affiliated Hospital of Anhui Medical University* en mai 2024. Le patient présentait une tumeur hépatique de très grande taille, considérée comme une contre-indication à une allotransplantation. Selon un communiqué de presse sept jours après l'opération le patient a été en mesure de se déplacer et présentait une fonction hépatique redevenue normale³⁶. Aucun signe de rejet aigu ni d'anomalie du système de coagulation ne seraient apparus sur le xéno greffon. Aucune nouvelle information sur ce patient n'est disponible à ce jour.

Même s'ils témoignent de progrès impressionnants, ces résultats sont encore très éloignés de ceux obtenus en allotransplantation. Les essais actuels sont souvent réalisés sur des patients dans un état de santé grave, ne permettant pas de comprendre l'origine des échecs. En plus des modifications géniques, la xénotransplantation est obligatoirement couplée à des traitements immunosuppresseurs lourds rendant le risque infectieux plus élevé, ainsi que, dans la plupart des cas, à des biothérapies qui n'ont pas encore d'autorisation de mise sur le marché.

L'avenir de ce domaine scientifique en plein essor reste cependant très flou pour les experts du domaine et incompris du grand public. Le partage des résultats obtenus chez l'humain reste trop souvent confidentiel. Seule la première greffe cardiaque faite à titre compassionnel, a été publiée dans un journal scientifique à comité de lecture. Les autres xéno greffes n'ont fait, à ce jour, l'objet d'aucune communication scientifique. Nous avons accès, pour les documenter, uniquement à des communiqués de presse, qui font plus l'apologie de l'exploit que l'exégèse de l'expérience. La notoriété que permettent ces expositions médiatiques ne reposent que sur des données peu précises et souvent non qualitatives. Elles produisent le plus souvent une information orientée à faible valeur ajoutée, loin des critères scientifiques de production de connaissance à forte valeur ajoutée.

Chapitre 3

Enjeux économiques & propriété industrielle.

Un marché important et un coût non négligeable

Dans l'avis émis par le Comité consultatif national d'éthique (CCNE) en 1999, le marché potentiel de la xénotransplantation a été estimé à au moins 16 milliards de dollars par an, à terme³⁷. Les levées de fonds par les sociétés américaines qui produisent des porcs génétiquement modifiés sont conséquentes (263 millions de dollars levés en 2024), et les coûts de production des animaux tout aussi impressionnants. Une ferme d'élevage porcine pour la xéno greffe, récemment construite aux États-Unis a coûté 75 millions de dollars pour une production attendue d'environ 125 organes par an³⁸.

Si les porcs donneurs d'organes avec un nombre limité de modifications génétiques sont produits « naturellement » par élevage et croisement, les porcs porteurs de modifications multiples sont quant à eux systématiquement clonés, ce qui est beaucoup plus coûteux. Il est à l'heure actuelle impossible d'estimer le coût réel d'un organe qui serait produit dans de telles conditions.

A ce jour, les laboratoires privés qui produisent ces animaux n'ont annoncé aucune stratégie claire de commercialisation. Ce n'est pas un hasard. En l'absence de base législative et réglementaire, si les résultats des travaux de recherche venaient à confirmer l'indication thérapeutique de ce modèle, alors, ces sociétés seraient

34 An Update on Mr. Rick Slayman, World's First Recipient of a Genetically-Modified Pig Kidney [en ligne]. Massachusetts General Hospital. 11 mai 2024 [cité 4 oct 2024]. Disponible sur: <https://www.massgeneral.org/news/rick-slayman-family-and-mgh-statements>

35 First-Ever Combined Heart Pump & Gene-Edited Pig Kidney Transplant Gives New Hope to Patient with Terminal Illness [en ligne]. NYU Langone News. 24 avril 2024 [cité 4 oct 2024]. Disponible sur: <https://nyulangone.org/news/first-ever-combined-heart-pump-gene-edited-pig-kidney-transplant-gives-new-hope-patient-terminal-illness>

36 Chinese scientists conduct world's first liver xenotransplantation surgery for human successfully [en ligne]. Global Times. 25 mai 2024 [cité 24 oct 2024]. Disponible sur: <https://www.globaltimes.cn/page/202405/1312995.shtml>

37 CCNE. Avis sur l'Éthique et la xénotransplantation N°61 [en ligne]. juin 1999 [cité 4 oct 2024]. Disponible sur: <https://www.ccne-ethique.fr/sites/default/files/2021-02/avis061.pdf>

38 Revivicor's \$100 million pig-organ facility moves forward [Internet]. Virginia Business. 30 août 2023 [cité 4 oct 2024]. Disponible sur: <https://www.virginiabusiness.com/article/revivicors-100-million-pig-organ-facility-moves-forward/>

libres d'établir leurs propres modalités de commercialisation et de distribution. Elles pourraient ainsi, soit vendre les organes aux pays de leur choix en y installant des fermes, soit vendre directement les animaux et ce serait alors à l'acheteur d'installer les fermes localement. Cette seconde stratégie imposerait également une négociation sur la possibilité de faire se reproduire les animaux achetés. Enfin, compte tenu de ces enjeux financiers, la confidentialité des résultats, évoquée plus haut, est de nature à générer des interrogations.

Des animaux dans un cocon

Dans le but de garantir un degré élevé de sécurité sanitaire, les conditions d'élevage des animaux sont extrêmement strictes et très coûteuses. Pour limiter le risque d'infection des porcs donneurs, il convient dans un premier temps de limiter au maximum leur exposition aux virus durant leur élevage ; seuls les animaux présentant le moins de virus seront ensuite sélectionnés comme donneurs potentiels pour un usage en clinique. Pour cela, la naissance des porcelets est réalisée par césarienne (avec désinfection immédiate du porcelet) avant son isolement. Toute forme d'allaitement maternel est proscrite afin de diminuer voire d'éviter la transmission virale de la mère à ses petits.

Après la naissance, les animaux doivent être maintenus dans un isolement strict afin de prévenir les infections *de novo* ou la réintroduction de virus. Les porcs donneurs sont, donc, élevés et gardés dans des installations biosécurisées, qui fournissent de l'air filtré et de l'eau stérilisée, les isolant de l'environnement extérieur. Tous les aliments sont irradiés et certifiés exempts de toute protéine de mammifère. Tous les matériaux entrant dans ces installations sont stérilisés. Le personnel doit passer par des douches de décontamination et porter des vêtements spéciaux³⁹.

Dangereuse dépendance de la propriété industrielle à l'étranger

A l'échelle mondiale, les équipes et les laboratoires engagés dans la production de porcs transgéniques sont peu nombreux. Les organes porcins greffés aux Etats-Unis ont été produits par deux sociétés privées eGenesis et Revivicor^{39,40}. Une troisième société américaine, Makana Therapeutics, annonce également être capable de produire des porcs génétiquement modifiés. Au moins deux laboratoires en Chine et un en Corée du sud produisent des animaux modifiés génétiquement. Au Japon, une société s'est associée à eGenesis pour produire des animaux sur place. En Europe, la plupart des programmes nationaux ou européens de recherche en xénotransplantation ont été abandonnés en raison des risques liés aux rétrovirus. Seul un consortium de laboratoires en Allemagne produit des porcs génétiquement modifiés et envisage une greffe dans les deux années à venir.

En France, ces dernières années ont connu une stagnation voire un arrêt des travaux dans ce domaine faute de financement. L'équipe du Pr Gilles Blancho à Nantes, pionnière dans le champ de la xéno greffe en France (xéno greffes d'organes porcins chez le babouin), a interrompu ses recherches depuis 2015, mais conserve le savoir-faire. Un laboratoire parisien, dirigé par le Pr Alexandre Loupy collabore étroitement avec les équipes américaines dans l'analyse des échantillons sanguins et tissulaires prélevés lors des xéno greffes faites chez l'humain ces dernières années, contribuant à élucider les mécanismes en jeu dans la réponse immunitaire³¹.

Au vu des investissements financiers considérables réalisés par les sociétés américaines et du prix, certainement très élevé, des organes commercialisés, se pose la question de la création d'une filière française ou européenne de production d'animaux génétiquement modifiés pour la xénotransplantation. Les bénéfices attendus (même en cas d'échec) dans la recherche en génétique et en immunologie de greffe, ainsi qu'en ce qui concerne la pénurie d'organes, constituent des arguments de poids pour investir dans ce domaine.

L'incertitude actuelle sur la possibilité d'utiliser la xénotransplantation en pratique courante et son coût n'ont pas encouragé les États européens à faire de ce domaine un champ d'action prioritaire. Cette absence d'engagement augmente le risque grandissant de dépendance vis-à-vis de sociétés privées étrangères pour obtenir des organes.

Il est actuellement difficile de déterminer combien de patients pourraient bénéficier en France d'une xéno greffe ne serait-ce que parce que ce nombre dépendra de la qualité des résultats. Si l'usage de cette technique se concrétisait, la France pourrait se trouver en situation de totale « dépendance d'organes » vis-à-vis de sociétés privées étrangères souhaitant monnayer les organes produits avec le profit le plus élevé possible.

39 Niemann H, Kues W, Carnwath JW. Transgenic farm animals: present and future. *Rev Sci Tech.* avr 2005;24(1):285-298.

40 Xenotransplantation. *Nat Biotechnol.* 17 janv 2024;42(1):30.

Chapitre 4 : Nécessité d'un cadre éthique & réglementaire

Bien que la xénotransplantation soit encore loin d'être une pratique courante, les avancées dans ce domaine suscitent de nombreux questionnements bioéthiques. Cette recherche qui connaît actuellement une accélération significative avec le passage à l'humain, révèle des considérations sociétales importantes, peu explorées, et un flou réglementaire considérable. La protection de l'espèce humaine face à la transmission d'agents pathogènes infectieux animaux est l'une de ces considérations. Des questions éthiques plus larges et multiples émergent également, notamment l'instrumentalisation animale et l'acceptabilité sociétale de la pratique⁴¹.

Développer une éthique soigneusement construite

L'humain et l'animal au cœur de la réflexion

Le franchissement de la barrière interspécies dans le but de sauver une vie humaine pose autant de questions pour le donneur (le porc) que pour le receveur (l'humain).

Afin de réduire et prévenir le risque de transmission de maladies à l'humain, le porc est élevé dans des conditions de surveillance biologique très strictes imposant un isolement de l'animal. Ces conditions d'élevage, différentes des élevages classiques industriels, devront répondre à un cahier des charges spécifique adapté aux besoins physiologiques et comportementaux des animaux et être agréés par une réglementation propre à la xénotransplantation. Outre les conditions d'élevage, la notion de modification génétique du porc pour produire des organes adaptés au bénéfice de l'être humain, reste éthiquement sensible. Veiller au bien-être de l'animal et à la préservation de son identité tout en répondant à un besoin de santé publique grandissant sera fondamental pour faire de la xénotransplantation une pratique éthiquement acceptable.

Même si à ce jour, aucune zoonose n'a été observée chez les humains xénotransplantés, le risque de transmission de virus porcins à l'humain ne peut être considéré comme nul. Bien que ce risque demeure hypothétique, les xénogreffes pourraient être à l'origine de l'émergence de nouvelles maladies transmises à l'humain, voire de pandémies. Les considérations sociétales telles que le degré de risque que la société sera prête à accepter pour sauver des vies ou soulager des patients de soins lourds devront être au cœur des débats publics. La transparence absolue de la pratique, l'information claire et détaillée, et par conséquent le consentement éclairé, pour les patients, leur entourage et les personnels de santé seront fondamentaux pour une bonne mise en place de la pratique⁴². L'information et le consentement des patients devront alors couvrir différents aspects et interrogations que la xénotransplantation suscitera : sera-t-il éthiquement acceptable de faire courir des risques à des personnes qui n'en ont pas été informés et/ou qui n'y ont pas consenti ? Si le consentement est élargi à l'entourage du patient, jusqu'où conviendrait-il l'étendre ? Aux États-Unis, la FDA, des équipes médicales, quelques receveurs et leurs proches ont à l'évidence considéré que le risque était acceptable. Ce risque viral rend également complexe le maintien du droit au retrait des patients participant à une expérimentation biomédicale. Le maintien de ce droit élémentaire est difficilement envisageable chez les patients xénogreffés dans la mesure où il est, pour l'instant, impératif de maintenir une surveillance virale à vie^{43,44}.

Afin que les espèces humaines et animales soient protégées et si les avancées dans le domaine se concrétisent, la technique de la xénotransplantation pourrait être considérée par le législateur comme une pratique secondaire, la greffe d'organes humains restant le premier traitement de choix. Le principe de subsidiarité pourrait être au cœur des débats sociétaux faisant de cette pratique une solution intermédiaire utilisée uniquement si aucune autre solution n'est possible. Cela permettrait entre autres d'intégrer la notion que cette méthode ne vient pas en remplacement de la greffe classique et n'influerait donc pas sur le don d'organes.

41 Hawthorne WJ. Ethical and legislative advances in xenotransplantation for clinical translation: focusing on cardiac, kidney and islet cell xenotransplantation. *Front Immunol.* 7 févr 2024;15.

42 Hurst DJ, Cooper DKC. The importance of public engagement in clinical xenotransplantation. *Health Care Science.* avr 2024;3(2):124-130.

43 Cooper DKC. Patient informed consent for a clinical trial of gene-edited pig kidney transplantation: A representative consent form. *Xenotransplantation.* janv 2023;30(1).

44 Régis C. La xénotransplantation : au cœur d'un dilemme. *Revue de droit de l'Université de Sherbrooke.* 2004 2003;(34):346-372.

La balance sociétale

Au-delà des aspects scientifiques et médicaux, les considérations sociétales et notamment l'acceptabilité de la pratique, sont des éléments clés et essentiels dans le développement et la future pérennisation de la xénotransplantation. Greffer un organe animal sans porter atteinte à la dignité et l'intégrité de l'humain interroge. Dans quelle proportion cet organe animal « humanisé » influencera-t-il l'humain qui le reçoit ?

De nombreuses études ont été réalisées dans différents pays interrogeant l'opinion publique sur la pratique. Leur interprétation est complexe et les résultats divergent en fonction du contexte mais également des différences ethniques, culturelles, sociétales et religieuses^{45, 46}. L'acceptation est bien évidemment plus élevée chez les patients interrogés en attente de greffe que dans la population générale. Une information parfaitement transparente et un véritable débat public sont des éléments essentiels pour permettre l'acculturation des sociétés au sujet, notamment dans les minorités, et l'acceptation de cette nouvelle pratique.

Le porc étant considéré comme un animal impur, impropre à la consommation par la communauté musulmane et juive, les considérations religieuses sont très souvent mentionnées dans le débat public. Une étude de 2016 réalisée en Tunisie sur l'acceptabilité d'une xéno greffe de cœur porcine par des personnes de confession musulmane a montré que 38 % des refus étaient liés à des arguments religieux⁴⁷. Cependant, suite à la première xéno greffe de cœur réalisée en 2022, des instances religieuses des deux communautés ont approuvé la pratique au nom de la préservation de la vie à défaut d'autre solution^{47,48}.

L'information du grand public est un élément majeur pour faire accepter la pratique et également éviter tout risque de stigmatisation. La prise en compte de la dimension psychologique et l'accompagnement des patients, comme déjà recommandé pour les greffes classiques, seront donc primordiaux dans la bonne pratique de la technique. Même si le choix reviendra au receveur, en France, la diversité de la population sera donc source de questionnements dans le débat public et par conséquent du législateur sur la pratique^{45,48}.

Vers l'émergence inéluctable d'un cadre réglementaire

Le bénéfice attendu de la xénotransplantation dans un contexte de pénurie d'organes ne doit pas minimiser les multiples questions éthiques soulevées par cette pratique. En France, le débat public reste peu alimenté dans ce domaine, et repose plus sur des convictions que sur des connaissances. L'avis du CCNE sur la xénotransplantation a été émis en 1999, il y a déjà plus de vingt-cinq ans, à un moment où, comme mentionné dans l'avis, « il est donc clair que l'état actuel des connaissances scientifiques, et aussi des bonnes pratiques cliniques, ne permet pas d'envisager dès maintenant le passage direct à l'homme. ». Cet avis ne fermait pas la porte à la xénotransplantation, mais considérait qu'elle ne pouvait être envisagée qu'avec un rapport bénéfice/risque plus favorable et après un débat éthique, ainsi qu'après la mise en place d'un cadre législatif et réglementaire³⁸. L'accélération des expérimentations des deux dernières années chez l'humain et le nouvel élan pris dans le domaine, justifieraient que de nouveaux avis soient émis.

Avec les progrès récents et avant que la xénotransplantation soit envisagée comme une thérapeutique de routine, une anticipation rapide des réflexions sur les cadres juridique, légal et réglementaire s'impose. Les enjeux juridiques sont divers allant du consentement libre et éclairé du patient au centre de la recherche à la protection de la vie privée, en passant par l'encadrement de la recherche en France sur les patients décédés ou encore par la question de la marchandisation de l'animal donneur.

Les recherches organisées et pratiquées sur des personnes volontaires saines ou malades en vue du développement des connaissances biologiques ou médicales, encadrées par les dispositions légales concernant la recherche impliquant la personne humaine (RIPH), posent un problème éthique et juridique majeur. La xéno greffe compassionnelle est très controversée au sein de la communauté scientifique. Le degré d'incertitude de la technique impose un cahier des charges extrêmement complexe. Celui demandé par la FDA aux Etats-Unis fait plus d'une soixante de pages répertoriant les conditions d'élevage, la surveillance biologique des animaux, les installations, la justification de la xéno greffe compassionnelle ou du protocole d'étude, le suivi des receveurs,

45 Ebner K, Ostheimer J, Sautermeister J. The role of religious beliefs for the acceptance of xenotransplantation. Exploring dimensions of xenotransplantation in the field of hospital chaplaincy. *Xenotransplantation*. juill 2020;27(4):e12579.

46 Tarabei M, Amiel A, Na'amnih W. The view of the three monotheistic religions toward xenotransplantation. *Clin Transplant*. janv 2024;38(1).

47 Takari ST. Analyse bioéthique de la xéno greffe de cœur porcine. *Noesis*. 15 déc 2016;(28)

48 Islamic teaching tells us animal organ transplants to humans are permissible [en ligne]. *Al Arabiya English*. 25 janv 2022 [cité 23 oct 2024]. Disponible sur: <https://english.alarabiya.net/views/2022/01/25/Islamic-teaching-tells-us-animal-organ-transplants-to-humans-are-permissible>

l'archivage des échantillons biologiques⁴⁹. Il faudrait donc réfléchir et anticiper le cadre légal et réglementaire de ces RIPH.

Et si cela devenait réel ...

Projetons-nous dans trente ans, vers 2050, la xénogreffe est devenue une pratique courante et les équipes ont le choix de proposer cette modalité thérapeutique à leurs patients. Cette révolution a été rendue possible par l'adoption des cinquième (2027), sixième (2034), septième (2041) et huitième (2049) lois relatives à la bioéthique. Rome ne s'étant pas faite en un jour, la loi et la réglementation ont évolué lentement, pas à pas, pour aboutir, à un encadrement clair et spécifique, qui encadre les pratiques et protège les patients et la population à l'échelle européenne. Chaque pays a proposé l'intégration du modèle économique à son système de santé, au fur et à mesure de la montée en compétences des équipes, qui s'est faite grâce à la recherche fondamentale d'abord, appliquée à la clinique dans un deuxième temps.

Le bouleversement a concerné tous les acteurs de la filière. Les opérateurs de l'État, ABM et ANSM en tête ont documenté, régulé, autorisé et contrôlé chaque étape. Les centres habilités ont suivi les règles de bonnes pratiques spécifiques comme pour la greffe conventionnelle, et cette modalité, qui constitue une forme nouvelle d'accès à la greffe, a été ajoutée aux protocoles de répartition des greffons de l'ABM, qui gère les listes d'attente et veille au respect des principes éthiques.

Ce changement a débuté en 2024, par la prise de conscience progressive que le système de santé devait se prémunir du risque de dépendance stratégique dans les maladies non-transmissibles. A cette époque, le programme « Hippocrate » a donné l'impulsion du changement, alors que le secteur privé nord-américain donnait le rythme et que se posait la question du profit et de l'équité. Un challenge de taille a été relevé afin d'éviter, la marchandisation des animaux et le risque de vente d'organes au « marché noir », et de soumettre, quelques générations plus tard les entreprises fournissant les animaux transgéniques à des autorisations encadrées par les autorités compétentes, et dans l'intérêt général.

Cet élément de fiction illustre l'intérêt de comprendre, l'urgence de savoir, et le besoin de décider. La problématique d'articulation de la xénogreffe avec la greffe conventionnelle reste centrale dans l'élaboration d'une nouvelle réglementation. La mise en place d'une telle pratique viendra en soutien de l'activité de greffe et du don d'organes. Des règles précises encadreront la xénotransplantation comme solution complémentaire à la greffe conventionnelle, lorsque celle-ci n'est pas possible. Pour les milliers de patients en attente d'une greffe, ainsi que pour l'ensemble de notre système de santé, il est essentiel que l'information délivrée au grand public, qui permet de maintenir et de développer le don d'organes, s'empare des notions liées à la xénotransplantation et les ajoute progressivement à sa base de connaissances. C'est l'ambition de ce numéro de veille stratégique en santé.

En bref

Riche et porteuse d'espoir pour tous ceux qui sont, ou seront en attente d'une greffe d'organe, la xénotransplantation est une technique novatrice aux multiples défis. Ces deux dernières années ont vu des avancées médicales importantes et spectaculaires pour le grand public. Des barrières biologiques réputées infranchissables pendant des décennies ont cédé, donnant un nouvel élan à la recherche. Greffer des organes porcins à l'humain est en train de devenir une réalité envisageable dans un proche avenir.

Un coup d'éclat, qui rappelle l'importance des enjeux économiques, sociétaux, éthiques et juridiques que soulève cette innovation. Cette possibilité souligne l'importance d'une réflexion nationale sur la position de la France dans le domaine de la xénogreffe. La propriété industrielle étant aujourd'hui uniquement détenue par des sociétés étrangères, la France sera en position de « dépendance d'organes » lorsque le temps de la recherche sera terminé et laissera la place aux soins courants. Les équipes devront alors se fournir à l'étranger, ce qui aura un impact significatif sur le coût et la dépense. Les arbitrages stratégiques reposeront alors sur l'évaluation de l'intérêt d'investir dans la création d'une filière française ou européenne d'animaux génétiquement modifiés, en comparaison avec l'usage d'organes « importés ».

Cette accélération implique également d'initier les réflexions nationales et les débats sociétaux sans délai. La xénogreffe bouscule certains principes éthiques fondamentaux mais également, par sa particularité, certains points

49 Center for Biologics Evaluation and Research. Source Animal, Product, Preclinical, and Clinical Issues Concerning the Use of Xenotransplantation Products in Humans; Guidance for Industry. [en ligne] FDA; déc 2016 [cité 4 oct 2024] Disponible sur : <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/source-animal-product-preclinical-and-clinical-issues-concerning-use-xenotransplantation-products>

très spécifiques. De l'instrumentalisation de l'animal à la protection de l'espèce humaine, en passant par l'acceptabilité de la pratique, il semble nécessaire d'impliquer très largement toute notre société dans la réflexion. Quand la xénotransplantation sera une pratique médicale commune en France, il sera probablement trop tard. C'est dès maintenant qu'il faut initier la réflexion, en renforçant la base de connaissances dans le domaine et éclairer la décision publique au service des patients, des acteurs de la santé et de la population en général.