

## Xénotransplantation : pour la 1<sup>re</sup> fois, la réponse immunitaire après la greffe de reins de porcs génétiquement modifiés chez l'Homme est décryptée

Dans une étude publiée le 18 août 2023 dans la revue *The Lancet*, l'unité mixte de recherche IRMETIST (INSERM/Université de Poitiers) appartenant à l'Institut Fédératif de Recherche Bio-santé de l'Université de Poitiers, à la Fédération Hospitalo-Universitaire SUPPORT (SURvival oPTimization in ORgan Transplantation) et au Réseau Régional de Recherche HR2S (Humain recomposé et reconstruit en santé) a collaboré avec l'Institut de transplantation multi-organes et de médecine régénératrice PITOR de Paris, le PARCC (Paris Cardiovascular Research Center, ARCC, INSERM U970, Université Paris Cité), le CHU de Poitiers, les services de transplantation des Hôpitaux Necker, Saint Louis et de l'HEGP et les services de Pathologie des Hôpitaux Bichat et de l'HEGP (APHP), l'École Nationale Vétérinaire de Maisons-Alfort (IMRB, After ROSC Network) en France, le Centre Médical Universitaire Langone Health de New York (NYU Langone Transplant Institute et NYU Langone Health Department of Pharmacy) la NYU Grossman School of Medicine (Department of Medicine, Department of Pathology, Department of Cardiothoracic Surgery, and Department of Surgery, New York), l'Université de Pennsylvanie (Division of Transplantation, Department of Surgery, Philadelphia) aux États-Unis, l'Université de Padoue (Cardiovascular Pathology and Pathological Anatomy, Department of Cardiac, Thoracic, Vascular Sciences and Public Health) en Italie et l'entreprise Revivicor, Blacksburg, Virginia aux États-Unis et à élucider pour la première fois les mécanismes en jeu dans la réponse immunitaire survenant après la greffe de reins de porcs génétiquement modifiés chez l'Homme et identifié des solutions thérapeutiques pour prévenir le rejet de l'organe greffé.

La pénurie mondiale d'organes est un problème majeur de santé publique. La xénotransplantation, qui consiste à transplanter un organe d'un donneur dont l'espèce biologique est différente de celle du receveur, est une solution prometteuse pour y remédier.

Le porc est considéré comme l'espèce donneuse de choix, du fait de nombreuses similarités physiologiques et morphologiques entre les organes porcins et humains. Néanmoins, leur utilisation a historiquement été limitée par les barrières immunologiques inter-espèces, notamment par la présence naturelle dans la circulation sanguine humaine d'anticorps dirigés contre des xénoantigènes<sup>1</sup> présents à la surface des cellules porcines, responsables d'un phénomène de rejet hyperaigu qui aboutit inexorablement à la perte du greffon en quelques minutes.

### *Une révolution médicale*

Les nouvelles biotechnologies permettant la modification du génome porcine ont complètement révolutionné la xénotransplantation. En effet, chez les porcs, certains gènes sont à l'origine de la fabrication d'enzymes responsables de la formation de xénoantigènes, qui, une fois présents dans l'organisme humain, induisent une très forte réaction immunitaire du receveur, à l'origine des rejets des greffons de reins porcins. Grâce à ces nouvelles biotechnologies, il est désormais possible de supprimer ces gènes porcins spécifiques, ce qui permet de réduire considérablement le risque de rejet hyperaigu. Cela a permis d'obtenir des taux de survie de greffons inédits et cliniquement acceptables dans les modèles pré-cliniques, mais aucune tentative n'avait encore été réalisée chez l'Homme... jusqu'à récemment.

Fin 2021, les premières xénotransplantations de reins de porcs génétiquement modifiés (afin qu'ils n'expriment pas le xénoantigène *alpha-1,3-gal*) ont été réalisées, aux États-Unis, avec succès chez des receveurs humains. Il s'agissait de patients en état de mort encéphalique, dont la famille et les comités éthiques avaient donné leur accord pour maintenir artificiellement leur circulation sanguine afin de réaliser ces xénotransplantations.

Cet événement représente une véritable révolution en transplantation et dans le milieu médical en général. Ce qui pouvait auparavant s'apparenter à de la science-fiction est désormais devenu une réalité grâce aux biotechnologies qui ont permis de prévenir le rejet hyperaigu. Néanmoins, la réponse immunitaire des patients recevant ce type de greffe n'avait pas encore été caractérisée. Cela est pourtant primordial pour augmenter les chances de succès de la xénogreffe.

Une étude a été conçue sous la houlette du Pr Alexandre Loupy, PU-PH, néphrologue à l'hôpital Necker-Enfants malades AP-HP, spécialiste reconnu du rejet, directeur de l'unité 970 *Approches Multidimensionnelles en Transplantation d'Organe* et directeur de l'Institut de Transplantation multi-organes et de médecine régénératrice PITOR à Université Paris Cité, réunissant un groupe pluridisciplinaire d'experts pour décrypter ces phénomènes complexes de rejet de xénogreffe chez l'humain. Notre équipe a collaboré en apportant son expertise considérable et internationalement reconnue en physiologie et comportement rénal porcin au cours du processus de transplantation d'organes. Nous avons particulièrement exploré l'ischémie reperfusion et ses interactions avec l'immunité innée, un mécanisme de défense ancestrale présent dès la naissance chez tous les êtres vivants qu'ils soient animaux ou végétaux. Elle fait intervenir des cellules et des molécules qui vont agir très rapidement au cours d'une réaction appelée la réaction inflammatoire. Ces recherches placent la France, plus précisément notre communauté hospitalo-universitaire poitevine et notre région, à l'avant-garde de la xénotransplantation », indique le Pr Thierry Hauet (unité 1313, Chef de Service de Biochimie, Co coordonnateur du site de Poitiers pour la FHU SUPPORT et Co coordonnateur du Réseau HR2S, CHU et Université de Poitiers).

### ***La médecine de précision au service de la xénotransplantation***

Afin de mieux caractériser la réponse immunitaire des patients contre ces organes porcins, Il a été décidé d'utiliser une approche innovante, dite multimodale, basée sur des technologies de pointe adaptées pour le diagnostic de précision.

« Nous avons réalisé une étude exhaustive des xénotransplants en utilisant des biotechnologies d'immunologie et de microscopie moléculaire capables de caractériser et localiser précisément les cellules immunitaires dans les greffons », indique le Dr Valentin Goutaudier, néphrologue et co-premier auteur de l'article. « Le caractère novateur de notre approche réside dans son caractère multimodal, c'est-à-dire combinant une analyse conjointe de données complexes – histologiques, immunologiques et transcriptomiques - avec des logiciels de bio-ingénierie, pathologie digitale et bio-informatique. »

### ***Une réponse immunitaire hybride***

Les résultats ont été sans appel : les patients présentaient des signes précoces d'une forme particulière de rejet, dite « médiée par les anticorps », quasi invisibles avec les technologies de microscopie standard. Les chercheurs ont également observé des cellules inflammatoires dans les xénotransplants.

« Nous avons mis en évidence une forme très particulière de rejet, partageant à la fois des caractéristiques moléculaires d'une réponse immune intra-espèce et inter-espèces, » précise le Dr Alessia Giarraputo, chercheuse et co-première auteure de l'étude. « La localisation des cellules

inflammatoires était également inhabituelle, car elles étaient principalement concentrées dans les glomérules porcins, c'est-à-dire les filtres sanguins rénaux, alors qu'elles sont classiquement réparties dans toute la circulation des greffons dans le cas de la transplantation humaine. »

Les cellules inflammatoires observées dans les xénotransplants sont attirées par des anticorps humains dirigés contre la xénogreffe (les xénoanticorps), qui sont présents dans la circulation sanguine des receveurs.

Contrairement à ce qui est habituellement observé dans ce type de rejet en transplantation humaine, ces cellules inflammatoires étaient des cellules de l'immunité innée, c'est-à-dire de l'immunité « ancestrale » partagée par de nombreuses espèces biologiques. Néanmoins, l'étude a permis de montrer que quand ces cellules immunitaires se manifestent chez l'humain contre un xéno greffon, elles ont la même « signature moléculaire » que lorsqu'elles se manifestent contre un greffon humain. Elles exprimaient donc des gènes typiques d'un rejet habituel, qui reproduisaient la signature moléculaire d'un rejet médié par les anticorps contre un organe humain.

### *Un grand pas vers une implémentation en clinique*

Lors d'une transplantation humaine, s'il n'est pas traité à temps, ce type de rejet médié par des anticorps, évolue inéluctablement vers la perte du greffon à moyen ou long terme. Les chercheurs estiment qu'ils peuvent donc anticiper la même évolution lors d'une xénotransplantation.

Loin d'être un frein pour le développement ultérieur de cette discipline, ces nouvelles données ont permis à l'équipe dirigée par le Pr Alexandre Loupy, d'identifier des cibles moléculaires pour optimiser les modèles de porcs génétiquement modifiés et les traitements immunosuppresseurs à administrer aux patients pour limiter le risque de rejet. Des modèles de porcs surexprimant des gènes qui permettent de limiter l'infiltration des greffons par les cellules de l'immunité innée sont déjà disponibles et seront à étudier plus en détail. De plus, le rejet médié par les anticorps étant bien connu en transplantation humaine, les traitements déjà existant pourront quant à eux être testés en xénotransplantation afin d'augmenter les chances de succès des prochains essais cliniques.

Cette étude ouvre de grandes perspectives pour aboutir un jour à transplanter des reins de porcs génétiquement modifiés chez des receveurs humains vivants, avec une survie des greffons acceptable à long terme. Les découvertes de ce travail ont été identifiées comme majeures par le *National Institutes of Health (NIH)*, qui conçoit actuellement les futurs essais cliniques, et hissent ainsi la France et en particulier notre communauté hospitalo-universitaire et notre région à la pointe de la xénotransplantation.

[1] Antigène extérieur à l'organisme, provenant d'une espèce différente. xéno-antigène

[2] Etude de la structure des tissus vivants, de l'ensemble des mécanismes de défense de l'organisme contre les antigènes, et de l'ensemble des molécules d'ARN (transcrits) résultant de la transcription du génome

- Pr Thierry Huet: [thierry.huet@univ-poitiers.fr](mailto:thierry.huet@univ-poitiers.fr)  
[thierry.huet@chu-poitiers.fr](mailto:thierry.huet@chu-poitiers.fr)  
[thierry.huet@inserm.fr](mailto:thierry.huet@inserm.fr)