

LES XENOGREFFES

Par Sébastien Puli

Le 7 janvier dernier à l'École de médecine du Maryland aux États-Unis, un homme de 57 ans a reçu avec succès une greffe d'un cœur de porc génétiquement modifié. Bien qu'il soit décédé le 8 mars, cette opération constitue un énorme progrès et pourrait ouvrir la voie à un nouveau mode de transplantation, la xéno greffe.

À tout moment, on compte de 4000 à 5000 personnes en attente d'un organe au Canada. Et chaque année au pays, entre 200 et 250 individus meurent faute d'une greffe d'organe. Le manque de donneurs est criant, et ce, dans tous les pays. Pour pallier cette pénurie, de nombreux chercheurs travaillent sur des alternatives et des systèmes de transplantations innovants. Cependant, ce genre d'expérimentation pose de nombreuses questions, tant médicale, sanitaire qu'éthique.

La xéno greffe, un défi de longue date

L'idée d'utiliser des organes d'animaux sur le corps humain est une idée ancienne. On retrouve des traces de tentative de greffe de corne de chien ou de chat sur des personnes aveugles dès le 17^e et le 18^e siècle, et plusieurs expérimentations de greffe de rein de singe ont eu lieu à la fin du 19^e et au début du 20^e siècle. On pense notamment à Baby Fae, le bébé qui, le 26 octobre 1984, a reçu un cœur de babouin en greffe et a survécu 21 jours avant que son corps ne rejette l'organe.

Le rejet d'organe reste le plus gros défi d'une transplantation inter-espèce. En effet, la plupart des tentatives se soldent par un rejet dit hyperaigu lorsque les chirurgiens n'ont pas le temps de recoudre le patient que l'organe est déjà thrombosé. Notre système immunitaire, et également génétique, n'est pas adapté à la réception d'un organe provenant d'une autre espèce. Bien qu'il soit techniquement possible de lier un organe animal à un corps humain, il est nécessaire que cet organe provienne d'un animal génétiquement modifié, ce qui était le cas lors de l'opération du 7 janvier 2022.

Un cœur de porc génétiquement modifié

Si aujourd'hui l'accent est mis sur les porcs lors d'expérimentation de xéno greffe, c'est parce que leurs organes sont morphologiquement proches des nôtres, et l'humanité possède une longue expérience d'élevage de porc. Mais pour répondre au défi du rejet hyperaigu, il a fallu modifier certains gènes, 10 au total, afin de rendre leurs organes compatibles avec notre système immunitaire.

Une des modifications génétiques empêche les organes greffés de réagir aux hormones de croissance humaines et celles-ci de se développer de manière incontrôlée.

Une autre modification clé élimine une molécule sucrée, l'alpha-Gal, qui se colle à la surface des cellules de porc et qui indique que le tissu est étranger. Une aile de notre système immunitaire, appelée *système du complément*, patrouille constamment dans le corps à la recherche d'alpha-Gal. C'est pourquoi les organes peuvent être rejetés et tués quelques instants après leur transplantation.

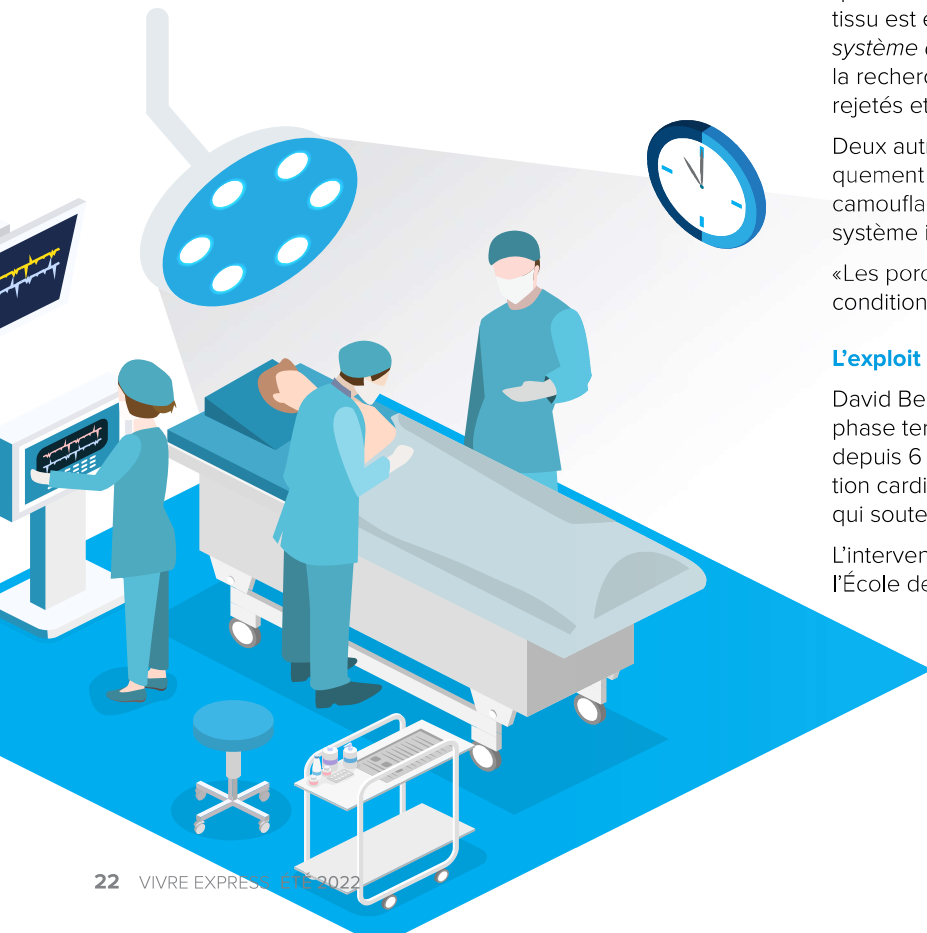
Deux autres signes de tissus étrangers ont été retirés génétiquement et six signes humains ont été ajoutés, ayant un effet de camouflage sur les cellules de porc pour les aider à se cacher du système immunitaire.

«Les porcs à 10 gènes» ainsi obtenus sont ensuite élevés dans des conditions stériles en vue d'une transplantation.

L'exploit du 7 janvier 2022

David Bennet, âgé de 57 ans et atteint d'une maladie cardiaque en phase terminale, était dans un état critique avant l'opération. Alité depuis 6 semaines, il n'était pas jugé apte à subir une transplantation cardiaque humaine et était maintenu en vie par une machine qui soutenait son cœur et ses poumons.

L'intervention fut alors menée par une équipe de médecins de l'École de médecine du Maryland (UMSOM). Un «porc de 10 gènes»



a été conduit à l'hôpital, et son cœur placé dans la poitrine de David Bennett. L'opération s'est avérée délicate, le cœur de M. Bennett étant gonflé par la maladie, et il était difficile de connecter les vaisseaux sanguins au cœur de porc plus petit.

Il y eut un moment de nervosité pour voir si le cœur allait être rapidement rejeté, mais il battait et restait rose. Le Dr Muhammad Mohiuddin, directeur du service de xénotransplantation cardiaque de l'hôpital, a déclaré qu'il ne s'attendait pas à assister à une telle expérience «de mon vivant». Bien que la santé de M. Bennet soit encore fragile, il n'y avait aucun signe de rejet.

Cependant, M. Bennett est mort deux mois après la transplantation. La cause et les implications pour la xénotransplantation sont incertaines. Il était très fragile avant l'opération et il est possible que même le nouveau cœur n'ait pas suffi. Aucun signe de rejet d'organe n'a été signalé. Selon certains spécialistes, il se pourrait que ce soit une question d'anatomie et que les cœurs de porc ne soient pas à la hauteur dans un corps humain. Nos cœurs doivent travailler beaucoup plus fort pour lutter contre la gravité que ceux des porcs, car nous marchons sur deux jambes au lieu de quatre. L'hôpital prévoit de poursuivre des essais cliniques.

Des questions d'éthique

Si l'on imagine bien l'immense espoir que soulève une telle avancée, elle pose aussi des questions d'ordre éthique. L'idée d'élever des porcs génétiquement modifiés dans le but de les abattre pour en extraire leurs organes peut créer un certain malaise.

D'abord parce que ces manipulations donnent lieu à des organismes génétiquement modifiés, code génétique ni 100% porcin ni réellement humain, qui n'existent évidemment pas dans la nature.

C'est aussi une question de droit animal: est-il acceptable d'instrumentaliser des animaux et de les élever dans le seul but de leur retirer leurs organes? Alors que les questions des élevages alimentaires et du bien-être animal sont de plus en plus présentes, et que les dernières recherches animales démontrent la grande complexité des animaux, les avantages que procureraient les xénotreffes nous autorisent-ils à exploiter ces derniers?

Sans oublier l'effet psychologique: beaucoup de personnes restent réticentes à l'idée de se voir greffer un cœur d'animal. Il n'est déjà pas forcément facile de recevoir un organe de quelqu'un d'autre.

Ces enjeux, à la fois éthique, psychologique et sociétal, devront sans doute être discutés et débattus avant d'envisager cette solution à grande échelle.

Autres pistes

D'autres pistes de recherche sont étudiées pour pallier la pénurie d'organes, dont certaines mériteraient un article à part entière. C'est le cas par exemple des organes artificiels, notamment pour le cœur, que l'on implante de plus en plus couramment. D'autres organes comme les poumons mobilisent également la recherche.

Moins avancée, mais tout aussi intéressante, la possibilité de créer des organoïdes à base de cellules souches et de tissus de culture d'origine humaine est aussi une piste prometteuse. Leo Bühler, professeur de chirurgie à l'Hôpital cantonal et à l'Université de Fribourg en Suisse et spécialiste en xénotransplantation, souligne: «Une phase clinique a commencé avec des personnes diabétiques recevant des cellules souches modifiées pour produire de l'insuline.» Des chercheurs américains quant à eux ont réussi à recréer en laboratoire des cellules pancréatiques (capables de produire de l'insuline), dont le dysfonctionnement est à l'origine du diabète. Ces organoïdes ont été modifiés pour échapper au système immunitaire, permettant leur transplantation sans risque de rejet.

Le manque d'organes est une réalité dans tous les pays depuis de nombreuses décennies. Au Québec en 2021, le taux de personnes en attente d'une greffe a augmenté de plus de 10%, une hausse non observée ces 10 dernières années, alors que la pandémie a entraîné une baisse des dons d'organe.

Bien que la xénotreffe, les organes artificiels ou les organoïdes soient des pistes étudiées pour pallier la pénurie, on est encore loin d'avoir accès à ces techniques envisageables, sans oublier les nombreux questionnements et débats qu'elles entraîneraient.

On ne le répètera donc jamais assez, mais aujourd'hui, la meilleure solution reste de **signer sa carte de donneur d'organe et en parler à ses proches**, car certaines familles refusent le don d'organe malgré le consentement écrit. En 2021, au Québec, 144 donneurs décédés ont permis de transplanter 505 organes.

N'hésitez pas à visiter le site de Transplant Québec ou à les contacter pour en apprendre plus.

Sources:

- University of Maryland School of Medicine Faculty Scientists and Clinicians Perform Historic First Successful Transplant of Porcine Heart into Adult Human with End-Stage Heart Disease - UM School - (États-Unis) - 10 janvier 2022
- Émission la méthode scientifique: xénotreffe: greffon comme cochon - France Culture (France) - 16 avril 2022
- Produire du porc pour des organes humains, un débat éthique - La Presse (Canada) - 20 janvier 2022
- Xenotransplantation: Are pigs the future of organ transplants? - BBC Radio 4 (Royaume-Uni) - 13 mars 2022
- Dons d'organes: Pour que l'offre rejoigne la demande - Le Soleil (Canada) - 27 février 2022
- Un premier pas vers la transplantation animale - Planète Santé (Suisse) - 20 avril 2022
- Seriez-vous d'accord de vivre avec un cœur de cochon? - RTBF (Belgique) - 27 avril 2022
- Un cœur de porc sur un homme: une première mondiale réussie - Science et vie (France) - 13 janvier 2022