

# Le porc salut

La start-up nantaise Xenothera se mobilise pour la mise en place d'une filière de xéno greffes à partir du porc. Un enjeu pour remédier à la pénurie de dons d'organes et ne pas dépendre des États-Unis ou de la Chine. Visite de la première ferme hexagonale de porcs transgéniques.

**U**n long hangar flambant neuf surgit au détour d'une petite route de campagne, à 30 minutes au sud de Nantes. Sauf à franchir la porte, aucun bruit, aucune odeur. Une vraie gageure pour un élevage de porcs. Chaussé de bottes et vêtu d'une salopette vert olive, Jean Villeneuve, éleveur comme son père, n'est pas peu fier de présenter la solution de filtrage made in France à partir de pellets de bois installée le long du bâtiment pour éviter toute nuisance pour le voisinage. Un impératif pour cette ferme sans équivalent, ou presque, en Europe.

À première vue pourtant, tout semble normal lorsqu'on entre dans le hangar. Depuis une galerie vitrée, on aperçoit des portées d'adorables porcelets téter vigoureusement leur mère. Un élément cependant attire l'attention : la propreté des stalles dans lesquelles les bêtes sont installées. Et pour cause. Ces porcs ne sont pas élevés à des fins alimentaires, mais pour réparer l'homme ! Il s'agit de spécimens génétiquement modifiés afin de rendre possible la transplantation d'organes animaux dans le corps humain, la xénotransplantation. « Certains gènes d'individus issus d'un croisement de trois races – Landrace, Piétrain, Large White – ont été modifiés pour éliminer tout risque potentiel de transmission de maladie », explique, lors de la visite du site ouvert depuis quatre ans, le responsable de la production, George Graur.

Ces modifications visent aussi à écarter le risque de rejet en cas d'utilisation de leurs reins, cœur et autres organes à la place de greffons humains.

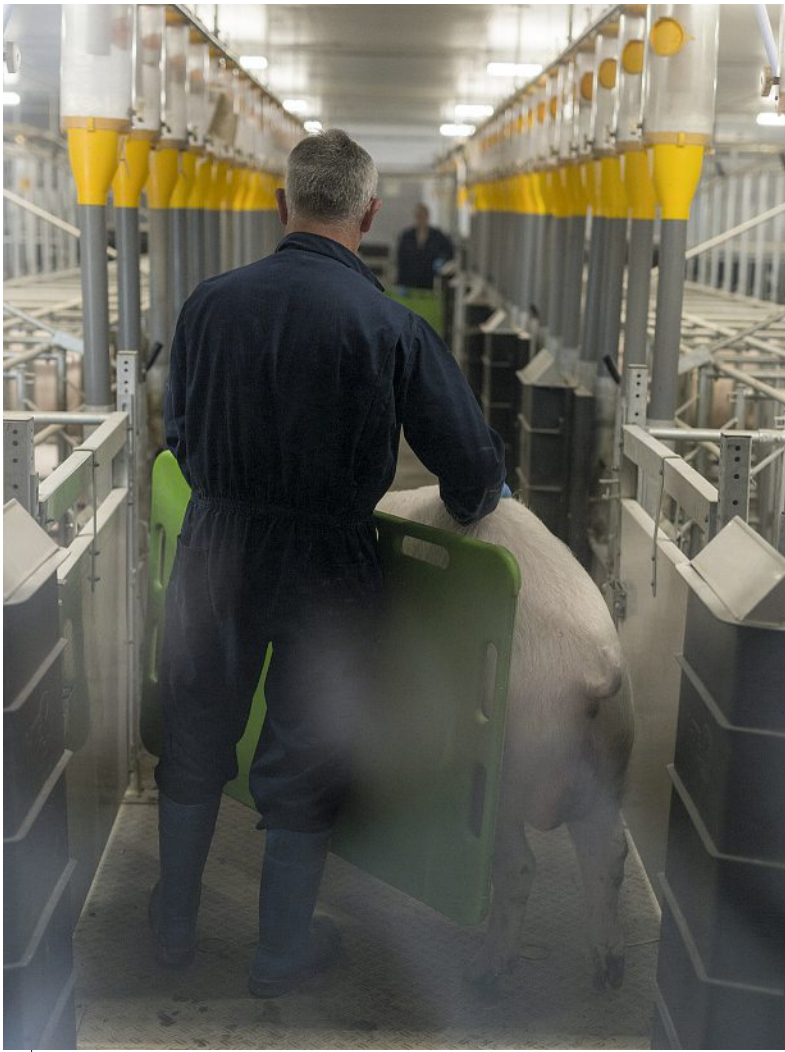
Bienvenue dans le monde de demain, celui de la biotech nantaise Xenothera à laquelle appartient cette exploitation agricole si particulière. Créée en 2014 en s'appuyant sur les travaux de clonage menés dans les années 1990 par une équipe franco-italienne impliquant le professeur Jean-Paul Soulillou, un pionnier de l'immunologie, l'entreprise est la figure de proue d'un consortium regroupant vétérinaires, chercheurs et industriels qui se mobilisent pour la mise en place d'une filière de xéno greffes à partir du porc.

## Une similarité anatomique

Pourquoi le porc et pas un autre animal ? « Il présente à la fois une similarité anatomique et une taille proches de la nôtre, tout en ne suscitant pas un problème d'approvisionnement compte tenu de sa capacité à se reproduire rapidement », précise ce vétérinaire roumain, qui a travaillé dans la production porcine avant de rejoindre ce projet ambitieux. Les porcs de Xenothera sont élevés dans des conditions sanitaires très strictes pour éviter toute infection. L'eau est filtrée, la nourriture stérilisée et l'état de santé du cheptel – dont la taille est passée de 200 à 500 animaux depuis 2022 – suivi de très près. Même rigueur pour

## Changement d'échelle pour les essais cliniques

Aux États-Unis, les essais cliniques de xénotransplantation prennent une nouvelle envergure depuis le feu vert de la FDA en 2025. Après une première autorisation pour une transplantation de rein porcin chez six patients, United Therapeutics, maison mère de Revivicor, a entamé en octobre dernier le recrutement pour une deuxième étude. Aucune donnée n'a filtré sur le nombre de patients impliqués ou les résultats déjà obtenus. Baptisée Expand, l'étude pourrait concerner jusqu'à 50 patients et doit durer deux ans. Le New York University Langone Health et le Northwestern Memorial Hospital sont chargés de la phase initiale.



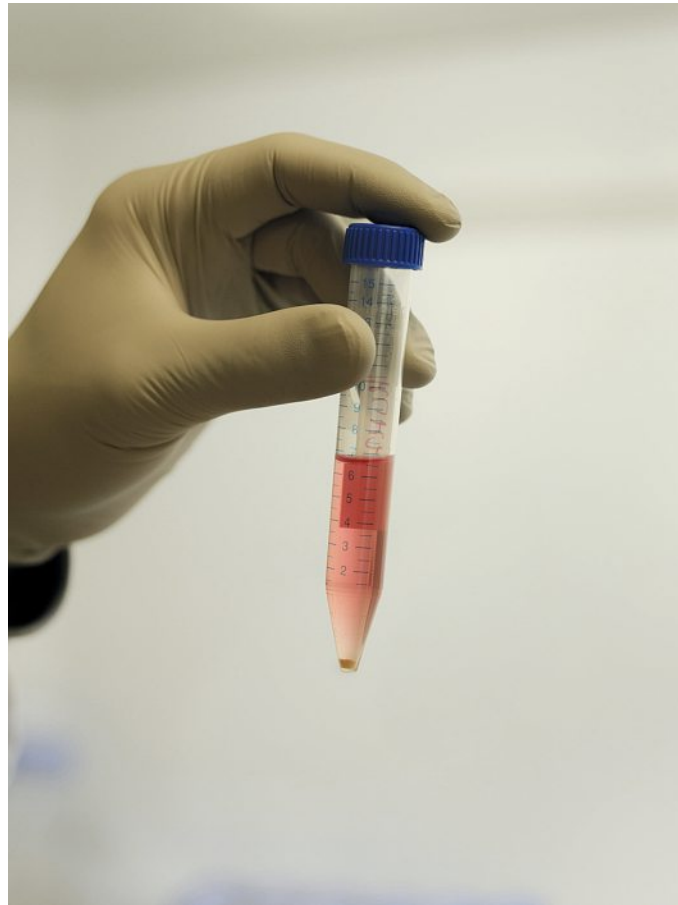
De gauche à droite  
et de haut en bas : vues  
de la ferme ; stock  
de sang de porc congelé  
à  $-20^{\circ}\text{C}$  ; laboratoire  
au siège de **Xenothera**  
à Nantes.



► le protocole sanitaire appliqué aux cinq personnes chargées du soin quotidien des animaux.

Le seul problème finalement, et il est de taille, c'est que ce type de transplantation d'organes est interdit en Europe. En attendant la mise en place d'un cadre réglementaire, les porcs fournissent d'ores et déjà des tissus, comme des valves cardiaques (à l'étude chez Xenothera) et des produits testés pour assurer le succès des greffes interhumaines. À commencer par « un anticorps administré lors des opérations pour écraser la réponse immédiate des lymphocytes humains pendant le lancement du traitement immunosuppresseur que le patient doit prendre à vie », indique, enthousiaste, Odile Duvaux, PDG et cofondatrice de Xenothera. Cette solution vise les patients chez qui le produit de référence actuel dérivé du lapin suscite des problèmes de toxicité. Elle a obtenu la désignation de médicament orphelin – soit des délais de développement raccourcis et une exclusivité commerciale –, pour les transplantés rénaux aux États-Unis et en Europe. À terme, cet anticorps appliqué à plus de 400 patients est destiné à servir également pour des xénogreffes. Parallèlement, la société mène des essais avec d'autres équipes de recherche sur l'utilisation d'autres parties du porc comme les vaisseaux et les cornées. Encore faut-il trouver des financements pour poursuivre les essais cliniques.

**L'évolution** récente du regard sur la xénotransplantation devrait lui faciliter la tâche. Entre la pénurie grandissante d'organes humains et la multiplication d'expérimentations à l'étranger, les associations de patients font pression sur les autorités publiques pour favoriser cette piste alternative. Car le manque de greffons humains n'a jamais été aussi criant. Et le vieillissement de la population, qui implique une augmentation mécanique des besoins de greffe, n'arrange rien. Dans le cas du rein, qui représente les deux tiers des transplantations réalisées aujourd'hui dans l'Hexagone, la pénurie se chiffre à plusieurs milliers. « Et ce, en dépit du lancement d'un plan Greffe sur 2022-2026, déplore Jean-Marc Charrel, qui préside l'association France Rein. Le nombre de



La start-up met en culture des **cellules cancéreuses** pour tester des anticorps polyclonaux développés à partir du porc.

dans d'organes ne décolle pas. En 2025, environ 6 000 greffes de rein ont été réalisées, bien loin des 25 000 patients en liste d'attente. Même si l'Agence de biomédecine présente ce résultat comme un record historique. » Un vrai souci, car la dialyse, le traitement à vie proposé en absence de greffe, n'est pas toujours bien supportée. Sans compter qu'elle représente un coût important pour le système de santé.

Les associations de patients n'hésitent pas à prendre part au débat. Et attendent avec impatience l'avis attendu d'ici la fin mai, du Comité consultatif national d'éthique (CCNE) un an après la publication d'un rapport de l'Académie nationale de médecine appelant à la mise en place d'un plan national « xénogreffes ». Alors que l'on assiste à une accélération des expérimentations menées aux États-Unis et en Asie, le CCNE s'est autosaisi de cette problématique au printemps 2025 et a mené une trentaine d'auditions. Son avis devrait faire date. « C'est le premier depuis 1999 et après plus de vingt ans de moratoire en Europe, souligne Yvanie Caillé, membre du comité et co-

rapporteuse de cet avis. Il apparaît aujourd'hui nécessaire de relancer le débat éthique et de clarifier le cadre, alors que des évolutions significatives sont déjà à l'œuvre aux États-Unis et en Chine. » Prochaine étape, la révision de la loi sur la bioéthique prévue théoriquement en France en 2027, à moins que la présidentielle ne retarde les débats.

### Une vieille idée

De quoi espérer ouvrir un nouveau chapitre dans une histoire déjà longue en Europe. « Utiliser des organes animaux pour réparer l'humain est une vieille idée », rappelle la sociologue Catherine Rémy, chercheuse au CNRS. Dès 1667, un patient se fait transfuser du sang d'agneau. Au XIX<sup>e</sup> siècle, des hommes se font greffer des cornées de porc. En Grande-Bretagne, des expérimentations de réparation des grands brûlés à partir de peau de grenouille sont menées par l'armée. Et en 1905, une femme souffrant d'insuffisance rénale se fait transplanter un rein de chèvre. Avec des résultats pour le moins aléatoires.

# 1906

La première xénogreffe de rein de chèvre réalisée en France vaudra une survie de quelques jours à la patiente.

# 2021

Première greffe de rein de porc sur un patient en état de mort cérébrale aux États-Unis.

# 2022

David Bennett est le premier patient à recevoir un cœur porcine à Baltimore. Avec une survie de deux mois.



**Odile Duvaux**, PDG et cofondatrice de Xenothera.

## 6

### Le nombre de xénogreffes réalisées sur des patients vivants, cinq aux États-Unis et une en Chine.

Il faudra attendre la découverte de médicaments immunosuppresseurs minimisant les risques de rejets dans les années 1960, pour voir se multiplier des greffes expérimentales d'organes de chimpanzés ou de babouins sur l'humain. Les primates ont été longtemps privilégiés au regard de leur similarité génétique avec l'homme et donc de leur système immunitaire. Cette proximité a néanmoins l'inconvénient d'augmenter le risque de transmission de maladies comme l'a illustré l'épidémie de sida dans les années 1980, d'où le virage vers le porc. Une espèce moins problématique à la fois d'un point de vue de sourcing et de risques infectieux.

Le décryptage du génome des organismes humains et animaux et le développement de la technologie CRISPR de modification génétique ont donné de nouvelles armes aux chercheurs pour prévenir tout risque de rejet ou de transmission de virus d'origine animale. Si la découverte de rétrovirus endogènes porcins (depuis inactivés dans le génome du porc) a

poussé Bruxelles à suspendre les appels d'offres sur la création d'animaux transgéniques à partir des années 2015-16, les Américains, avec des fonds privés, talonnés de près par les Chinois, ont poursuivi sur leur lancée, en s'appuyant sur de jeunes producteurs de porcs multigénétiquement modifiés fournis par une poignée de start-up telles que Revivicor ou eGenesis. En Europe, seule l'équipe allemande d'Eckhard Wolf a pu continuer ses travaux à Munich avec le concours du Land de Bavière. En 2021, en pleine crise du Covid, une équipe de Baltimore a réussi la première greffe de cœur

porcin au monde sur un patient sans autre option thérapeutique. Si l'homme n'a survécu que deux mois, cela a constitué un premier franchissement de la barrière de l'espèce. Avec des résultats suffisamment probants compte tenu de l'état de santé initial très dégradé du patient pour que la Food & Drug Administration (FDA) autorise d'autres greffes. Sur les quatre réalisées outre-Atlantique, deux ont concerné le cœur et deux des reins.

L'Europe est maintenant sous pression pour ne pas dépendre d'un approvisionnement lointain et coûteux. Et se relancer dans la course. Ce n'est pas qu'une question de souveraineté, mais également « *la clé du succès de la transplantation* », affirme Gilles Blancho, directeur du centre de transplantation du rein au CHU de Nantes, l'un des plus gros en Europe. Sans compter que le modèle économique de ce type d'opérations n'a rien à voir de part et d'autre de l'Atlantique: le don d'organe est gratuit en France, mais payant aux États-Unis.

### Structurer la filière

L'heure est à la mobilisation. Et pas seulement de la part des associations de patients. En France, vétérinaires, éleveurs, industriels et cliniciens se sont regroupés depuis quelques mois au sein d'un consortium pour structurer la filière: Xenocure. « *Nous avons besoin d'un approvisionnement local* », assenait le professeur Antoine Durrbach, en mars 2025, lors de la présentation du projet. À l'échelle française et européenne. « *L'un des grands chantiers sera d'identifier le profil des patients les plus à même de bénéficier de la xénotransplantation, relève Gilles Blancho. Ceux auxquels on ne peut pas proposer des organes humains pour une raison ou une autre.* »

Plus généralement, les recherches se poursuivent tant côté génétique porcine, pour mieux gérer les réactions du système immunitaire, que côté production d'animaux ou traitements immunosuppresseurs. S'il y a encore fort à faire, Gilles Blancho espère que d'ici quelques années on puisse commencer par des organes tels que le foie ou les îlots pancréatiques. Entre sa ferme et son laboratoire, Xenothera s'y prépare avec pour objectif, selon Odile Duvaux, « *un premier patient greffé d'un organe issu de notre ferme en 2028* ». Cela sous-entend une cinquantaine de millions d'euros de financements supplémentaires, au-delà des 43 millions levés depuis la création de ce lauréat du programme France 2030 pour ses recherches sur le cancer et le Covid. En fait, selon Gilles Blancho, la filière a besoin de « *quelques dizaines de millions d'euros pour de l'amorçage crédible avec le début d'essais thérapeutiques, et à terme, quelques centaines de millions pour de vrais plans de développement clinique vers les patients* ».