

INNOVATIVE
LAB FOR
**RESPONSIVE
CARE**

**Repousser les frontières
de l'immunologie** : l'innovation
de rupture en cancérologie
et en transplantation.



XENOTHERA

Sommaire

- 3** **Edito d'Odile Duvaux,**
Présidente et co-fondatrice de XENOTHERA
-
- 4** **3 questions à Sophie Brouard,**
Directrice de recherche au CNRS, membre du Conseil Scientifique
- 3 questions à Philippe Rousseau,**
Directeur général de XENOTHERA
-
- 6** **Une technologie protégée unique au monde**
Une approche révolutionnaire basée sur la production d'anticorps polyclonaux glyco-humanisés.
-
- 8** **Un pipeline prometteur pour répondre aux besoins des patients**
La technologie de XENOTHERA permet de nombreuses applications dans des aires thérapeutiques variées.
-
- 10** **Xénotransplantation : l'avenir se construit avec XENOTHERA**
La biotech dispose d'un avantage significatif pour valoriser sa plateforme de bioproduction vers la production d'organes compatibles avec l'Homme.
-
- 12** **Une plateforme de bioproduction intégrée**
XENOTHERA maîtrise l'ensemble de son processus de bioproduction, gage d'indépendance.
-
- 14** **Une crédibilité scientifique et médicale solide**
-
- 15** **La carte d'identité de XENOTHERA**

L'aventure XENOTHERA c'est d'abord une rencontre

L'histoire de XENOTHERA, c'est celle d'une rencontre avec les scientifiques et soignants de l'INSERM du CR2TI (Centre de transplantation de Nantes) qui ont fait bénéficier les équipes de XENOTHERA de décennies de recherches scientifiques internationales et de travaux qui ont permis de repousser les frontières de la transplantation.

Bâtie sur une technologie répondant aux besoins médicaux non couverts, XENOTHERA a gravi les marches de la croissance, passant du stade de startup à celui de biotech innovante. Aujourd'hui XENOTHERA est devenu un laboratoire pharmaceutique unique en Europe. Après seulement 5 ans, l'entreprise a introduit son premier produit en clinique et, à ce jour, plus de 400 patients ont déjà bénéficié de traitements XENOTHERA.

La spécificité de XENOTHERA réside dans une technologie de rupture apportant des solutions innovantes dans des domaines où les besoins sont immenses, notamment dans le cancer mais également contre les maladies hématologiques comme les lymphomes et les myélomes ou les maladies infectieuses telles que le COVID (pour lequel nous avons développé un anticorps dont les résultats d'efficacité viennent d'être publiés).

XENOTHERA c'est également une manière de faire : agilité, réactivité, innovation, nous n'acceptons pas de faire attendre les patients et les laisser sans solution thérapeutique. Nous revendiquons de faire plus, mieux, et plus vite, dans un cadre éthique irréprochable.

L'avenir de XENOTHERA, c'est de mener à bien les développements en cours, car ils représentent un espoir très important pour les patients. Ceci notamment dans les domaines des médicaments destinés à prévenir le rejet de greffe et à traiter certains cancers comme celui du pancréas, où les besoins sont extrêmement urgents.

L'avenir réside également dans l'application de notre technologie à des domaines beaucoup plus vastes, au-delà des anticorps, comme dans la greffe d'îlots pancréatiques ou hépatiques pour le diabète de type 1 ou encore la greffe d'organe dans le domaine émergent de la xénotransplantation. Nous avons la capacité de devenir l'un des champions mondiaux en matière de transplantation, c'est notre légitimité initiale.

Tout ceci sera possible grâce aux équipes engagées de XENOTHERA, qui vivent, depuis la création de l'entreprise, une formidable aventure, faite de succès et de difficultés surmontées et d'énergie pour toujours trouver des solutions innovantes, parce que les patients n'attendent pas !



Odile Duvaux,
Présidente et co-fondatrice
de XENOTHERA

**« La spécificité
de XENOTHERA,
c'est une
technologie de
rupture apportant
des solutions
innovantes dans
des domaines où
les besoins sont
immenses ».**





Sophie Brouard,
Directrice de recherche au CNRS
Membre du Conseil scientifique
de XENOTHERA

Quels sont aujourd'hui les grands défis de l'immunologie ?

Aujourd'hui, l'immunothérapie représente une des solutions à privilégier pour mieux relever les défis de la cancérologie, et apporter des solutions aux cancers les plus difficiles à traiter, comme celui du pancréas. L'immunologie joue un rôle clé dans le développement de traitements pour de nombreuses pathologies où les thérapies actuelles se révèlent inefficaces ou insuffisantes.

En effet, les maladies auto-immunes se multiplient en raison de divers facteurs environnementaux et de nos modes de vie, tandis que l'antibiorésistance augmente en raison de l'usage excessif ou inapproprié de certains médicaments. Cette situation rend le traitement de certaines maladies plus complexe et souligne la nécessité de développer des alternatives, telles que les approches immunologiques. Pour favoriser le développement en immunologie, nous devons notamment répondre par l'interdisciplinarité : l'immunologie évidemment, mais aussi l'intelligence artificielle, la cancérologie ou encore la physiopathologie. C'est en associant les connaissances de chacun, de chaque spécialité que nous serons plus forts, plus rapides et plus efficaces.

Quelles sont les évolutions attendues de l'immunothérapie ?

Grâce au soutien de l'intelligence artificielle, l'immunothérapie se dirige vers des traitements de plus en plus personnalisés. Il sera, en effet,

possible d'analyser plus finement le profil immunologique et génétique du patient. Cela permettra de mieux prédire sa réponse aux traitements. Elle augmente également notre capacité à identifier, prédire, diagnostiquer ou traiter de nombreuses maladies en identifiant spécifiquement la modification des molécules propres à chaque patient dans une situation clinique donnée. L'approche thérapeutique par les anticorps polyclonaux représente une évolution importante notamment en transplantation puisqu'ils ciblent plusieurs sites à la fois sur une même cellule à détruire, mais aussi parce qu'ils ont le potentiel de cibler différents types de cellules. Cette évolution permet notamment de réduire les rejets de greffes et de mieux les prévoir pour les traiter plus rapidement. Les anticorps polyclonaux ouvrent la voie à des traitements en cancérologie visant plusieurs cancers à la fois pour lesquels les traitements actuels ne fonctionnent pas, ou bien pour des patients qui ont développé une résistance.

La xénogreffe peut-elle être une réponse adaptée ?

La xénotransplantation a connu un véritable engouement dans les années 1990, puis elle a fait l'objet d'un moratoire en raison des risques potentiels de transmission de certains virus aux patients greffés. Depuis, les tests se sont poursuivis avec succès et les premières xénogreffes sur l'humain ont eu lieu outre-Atlantique. Les conditions sont aujourd'hui réunies pour envisager de passer à une autre étape, dans un cadre très strict. Cependant, les barrières immunologiques restent un obstacle important dans l'acceptation de la xénogreffe. Les nouveaux traitements immunosuppresseurs, qui améliorent la tolérance de la greffe par le système immunitaire humain, sont essentiels à la réussite de la xénogreffe. Enfin, il faudra évidemment poser le débat autour des questions éthiques et a fortiori anthropologiques soulevées par la xénogreffe, mais je constate déjà que les patients en attente de greffe aux États-Unis sont prêts à accepter de recevoir un greffon animal.





Philippe Rousseau,
Directeur général de XENOTHERA

En quoi les solutions thérapeutiques en cours de développement par XENOTHERA sont-elles prometteuses pour apporter des bénéfices significatifs aux patients ?

La plateforme technologique de XENOTHERA représente une innovation de rupture au niveau mondial. Elle ouvre une nouvelle aire thérapeutique avec de nombreuses perspectives d'application. En effet, les produits issus de cette plateforme allient les bénéfices des anticorps polyclonaux tout en éliminant leurs inconvénients grâce à leur propriété glyco-humanisé. Les anticorps glyco-humanisés ne sont pas immunogéniques pour l'humain, ils sont donc bien tolérés. De plus, ils permettent de cibler de multiples antigènes en raison de leur insensibilité aux mutations et aux mécanismes d'échappement au système immunitaire.

Les anticorps polyclonaux glyco-humanisés représentent une réponse aux problématiques actuelles de l'immunothérapie et peuvent être proposés en oncologie à des patients en rechute, ou bien réfractaires aux traitements actuellement disponibles.

En quoi la plateforme technologique intégrée de XENOTHERA représente-t-elle un avantage concurrentiel significatif ?

Le fait d'avoir une plateforme intégrée depuis la bioproduction jusqu'à la clinique, nous procure un avantage concurrentiel important. Nous maîtrisons notre processus industriel sécurisant notre sourcing de matières

premières, élément qui pose souvent problème dans le développement des sociétés de biotechnologies. XENOTHERA bénéficie d'un large savoir-faire, ce qui représente une importante barrière à l'entrée pour toute société qui souhaiterait nous concurrencer à terme. Et c'est ce savoir-faire qui nous permet aussi de tester rapidement de nouvelles idées et de générer de nouveaux produits sur un temps relativement court, à un coût acceptable.

Tous nos produits sont issus de la même plateforme, et comme 95% d'entre eux partagent une production commune, nous profitons d'un effet d'accélération significatif grâce à la mutualisation des premières étapes de validation réglementaire. Ainsi, nos futurs produits peuvent passer plus rapidement au stade d'essai clinique et donc à celui de disponibilité pour les patients.

Comment allez-vous financer votre croissance ?

Nous avons déjà démontré que XENOTHERA était capable de faire beaucoup avec peu, puisque qu'avec 43 millions d'euros, nous avons amené plusieurs produits en clinique et construit un pipeline de futurs produits. Avec nos produits visant un accès précoce d'ici 2027, nous sommes sur le point de connaître un changement de dimension majeur pour l'entreprise. Aujourd'hui, nous misons sur trois leviers de financement pour permettre à nos innovations d'arriver aux patients: l'établissement de partenariats industriels, l'obtention de subventions et l'entrée de nouveaux investisseurs.

Une technologie protégée unique au monde

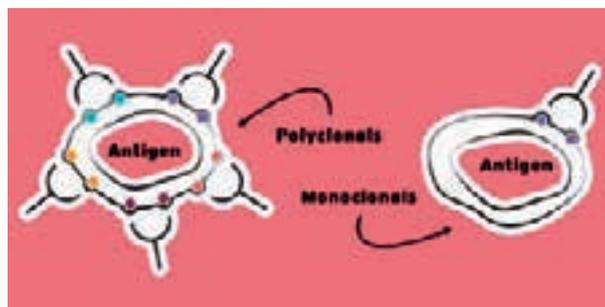
XENOTHERA a développé une technologie qui révolutionne l'immunothérapie : les anticorps polyclonaux glyco-humanisés (GH-pAbs). Reposant sur une double expertise en génétique et en immunologie, cette technologie ouvre de nouvelles perspectives en exploitant les ressources animales pour répondre aux besoins médicaux non satisfaits par les méthodes traditionnelles.



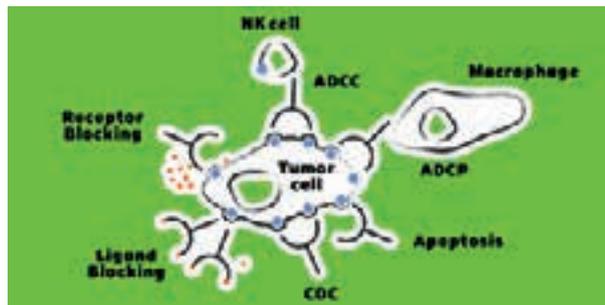
Firas Bassissi,
Directeur scientifique
de XENOTHERA

Les cellules tumorales, comme les virus ou les bactéries, ont toujours des systèmes d'échappement au traitement. Dans le cancer par exemple, c'est un défi majeur, lorsqu'un traitement qui semblait fonctionner perd de son efficacité, parfois très rapidement, au fil de l'évolution de la maladie. En se liant à plusieurs cibles simultanément, nos anticorps permettent d'avoir un effet même sur des souches ou des cellules résistantes, et de limiter les risques de rechute thérapeutique. »

Dans le cas du cancer, nos anticorps ne tuent que les cellules tumorales, sans affecter les cellules saines, car ils ciblent préférentiellement des antigènes tumoraux. Leur originalité tient aussi à leurs multiples mécanismes d'action, en plus des mécanismes « classiques » des thérapies immunitaires. »



- Les anticorps monoclonaux reconnaissent un seul épitope pour s'ancre à un antigène et bénéficient d'une grande précision. Contrairement aux polyclonaux, leur efficacité est limitée à des cibles stables et bien définies.



- L'anticorps polyclonal est composé d'un ensemble de molécules différentes dont les mécanismes d'action sont complémentaires. Leur action combinée permet de détruire directement la cible, de bloquer les interactions moléculaires, et de stimuler le système immunitaire du patient.

L'anticorps, une composante essentielle du système immunitaire

Les anticorps sont des substances défensives naturellement produites par l'organisme pour neutraliser les effets toxiques d'un antigène, substance étrangère repérée par le système immunitaire.

ZOOM

Améliorer le service médical rendu grâce aux anticorps polyclonaux

Les anticorps polyclonaux sont multispécifiques ; ils sont donc capables de reconnaître un large spectre d'épitopes, qui sont leurs points d'ancrage sur la cellule ciblée. Ils ciblent plusieurs antigènes et combinent divers mécanismes d'action complémentaires. Cette multispécificité confère aux anticorps polyclonaux un grand potentiel d'efficacité dans le traitement de cibles complexes ou particulièrement sujettes à mutation ou échappement. C'est aussi ce qui fait, paradoxalement, leur grande précision et évite de générer de la toxicité hors-cible. Ils sont représentatifs de la réponse immunitaire naturelle.

LA COMBINAISON DES MÉCANISMES D'ACTION DES ANTICORPS POLYCLONAUX EN CANCER

Objectif	Mécanisme d'action	Description
Détruire la cellule cible	ADCC (cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps)	Fixation sur l'antigène cible pour permettre sa reconnaissance par les lymphocytes NK (cellules « natural killer »)
	ADCP (phagocytose cellulaire dépendante des anticorps)	Fixation sur l'antigène cible pour induire sa destruction par les macrophages
	Apoptose	Déclenchement d'un signal chimique à la cellule cible initiant son programme génétique d'autodestruction ou suicide cellulaire
Bloquer les interactions moléculaires	CDC (cytotoxicité dépendante du complément)	Activation en cascade du système du complément, ensemble de protéines créant un complexe d'attaque membranaire (MAC)
	Inhibition du récepteur	Liaison au récepteur de la cellule tumorale pour empêcher le ligand du récepteur, de s'y lier et d'enclencher une cascade métabolique
	Blocage du ligand	Liaison au ligand du récepteur, pour l'empêcher de se lier à la cellule saine ou tumorale, ce qui bloque les réactions indésirables
Stimuler le système immunitaire	Synergie avec les inhibiteurs de checkpoint	Induction de l'immunité du patient par infiltration des cellules T
	Induction de l'immunité humorale	Génération d'anticorps anti-tumeur par le patient lui-même



Bernard Vanhove,
 Directeur de recherche
 au CNRS
 Président du conseil
 scientifique de
 XENOTHERA

 Un sérum polyclonal est le résultat de l'immunisation d'un organisme avec un corps étranger. C'est comme ça que l'immunothérapie a démarré il y a plus de 100 ans: on immunisait l'animal avec un extrait de tumeur pour créer un médicament. Le problème, c'est que c'était très toxique pour le corps humain qui réagit fortement aux protéines d'origine animale. D'où l'immense intérêt de la technologie de XENOTHERA, par glyco-humanisation, rendue possible par le développement du génie génétique. Et nous avons constaté chez les patients que la tolérance était au rendez-vous. »



LA GLYCO-HUMANISATION DES ANTICORPS POLYCLONAUX DE XENOTHERA

Les anticorps de XENOTHERA sont glyco-humanisés afin d'être administrés à l'Homme. La glyco-humanisation consiste à éliminer deux xénoantigènes principaux, susceptibles de générer une réponse immunitaire chez le patient. Les anticorps de XENOTHERA ont une très faible immunogénicité : ils n'engendrent pas de réaction toxique au traitement. Leur tolérance observée chez l'être humain confirme leur sécurité et ouvre la voie à de multiples applications.

ZOOM

La valeur clinique et économique de la technologie de XENOTHERA

Les bénéfices principaux des anticorps polyclonaux glyco-humanisés (GH-pAbs) de XENOTHERA :

- Bien tolérés chez l'Homme ;
- Reconnaissent de multiples antigènes ;
- Combinent plusieurs mécanismes d'action ;
- Moins sensibles à la mutation de leur cible ;
- Évitent l'échappement ;
- Facilement reproductibles ;
- Peu coûteux et rapides à produire.

Un pipeline prometteur pour répondre aux besoins des patients

La technologie de XENOTHERA permet de nombreuses applications dans des aires thérapeutiques variées telles que l'oncologie (tumeurs solides et liquides), l'immunosuppression pour la transplantation et le traitement des maladies infectieuses. L'avancement des essais cliniques a déjà pu démontrer l'efficacité des solutions thérapeutiques de XENOTHERA chez l'Homme.



Françoise Shneiker,
Directrice médicale
de XENOTHERA

La première question à laquelle nous cherchons à répondre avec les essais cliniques est simple : les anticorps que nous développons sont-ils bien tolérés chez l'Homme ? Avec aujourd'hui plus de 400 patients exposés, et dans un cadre réglementaire strict, la tolérance semble excellente. Désormais nous travaillons sur la confirmation des résultats précliniques, chez les patients, donc l'efficacité. Les premiers résultats sont encourageants. »

		R&D	Préclinique	Phase I	Phase II	Phase III
Tumeurs solides & hémopathies malignes	LIS22					
	XON7					
	XON5					
	XON9					
Immuno-suppression	LIS1					
Maladies infectieuses	XAV19					

DESCRIPTION DES PRODUITS ET DE LEUR ÉTAT DE DÉVELOPPEMENT

XON7 : Le GH-pAb « XON7 » cible plusieurs antigènes tumoraux dans le traitement de cancers solides pour lesquels les besoins non couverts sont importants : poumon, prostate, ovaire et pancréas.

Actuellement en phase I/II.

LIS22 : Le GH-pAb « LIS22 » cible plusieurs marqueurs tumoraux dans le traitement des Lymphomes périphériques à cellules T (PTCL). Ce sont des tumeurs liquides de la classe des lymphomes non-hodgkinien de pronostic très défavorable. Le produit a été désigné médicament orphelin par la Food and Drug Administration (FDA) en 2023 et l'Agence Européenne du Médicament (EMA) en 2024.

Actuellement en phase I/II.

XON5 et XON9 : Les GH-pAbs « XON 5 » et « XON 9 » ciblent plusieurs antigènes tumoraux dans le traitement de cancers solides (différents du XON7).

Données précliniques en cours.

LIS1 : Le GH-pAb « LIS1 » est un agent d'induction de déplétion douce, précise et contrôlée dans le temps, dans la transplantation d'organes solides. C'est un candidat intéressant pour remplacer les traitements d'induction immunosuppresseurs actuels à l'efficacité

limitée ou aux effets secondaires importants. Le produit a été désigné médicament orphelin par la FDA en 2020 et l'EMA en 2022.

Préparation pour l'entrée en phase III.

XAV19 : Le GH-pAb « XAV19 » est l'anticorps anti-SARS-Cov2 développé pendant la pandémie de Covid19 contre le virus et ses variants.

Phase III terminée : les résultats ont démontré l'efficacité de la solution aux stades léger et modéré de la maladie et sa capacité à maintenir son activité biologique contre tous les variants.

Du laboratoire à la mise sur le marché

R&D : définition d'une cible thérapeutique et développement d'un concept de traitement

Préclinique : validation de la preuve de concept d'abord in vitro, puis in vivo ; études de toxicologie réglementaire

Phase I : étude de la tolérance et de la dose optimale à administrer

Phase II : étude du potentiel d'efficacité

Phase III : confirmation de la tolérance et de l'efficacité à grande échelle

Phase IV : mise sur le marché avec maintien de la surveillance

L'EXPÉRIENCE DE 5 ESSAIS CLINIQUES

Avec seulement 10 ans d'existence, XENOTHERA s'est déjà engagée dans 5 essais cliniques, avec un double bénéfice :

- Acquisition d'une expertise solide dans l'accompagnement et le suivi des essais cliniques ;
- Validation de la faible immunogénicité des solutions thérapeutiques par anticorps polyclonaux glyco-humanisés, et de la tolérance chez les patients (plus de 400 patients exposés).

Solution	Essai	Résumé
XON7	FIPO23 (NCT06154291) En cours	Phase I/II : étude de sécurité, de dose optimale et d'efficacité du XON7 dans le traitement des tumeurs solides métastasées à un stade avancé. L'essai recrute actuellement dans 4 cancéropôles en France et en Belgique.
LIS22	PALTI (NCT06495723) En cours	Phase I/II : étude de sécurité et d'efficacité du LIS22 dans le traitement des lymphomes périphériques à cellules T. L'essai recrute actuellement dans 5 centres en France.
LIS1	LIS1 (NCT04431219) Terminé	Phase I/II : étude de sécurité et de dose du LIS1 dans le traitement immunosuppresseur de la transplantation solide. L'essai conclut à une bonne tolérance et observe une déplétion des lymphocytes T limitée dans le temps. <i>Publication des résultats dans Transplantation, 2024 (doi:10.1097/TP.0000000000004967)</i>
	LIS1 En préparation	Phase III : étude d'efficacité du LIS1 dans le traitement immunosuppresseur de la transplantation solide.
XAV19	Polycor (NCT04453384) Terminé	Phase II : étude permettant d'identifier la dose optimale à administrer aux patients, et analysant l'effet chez les patients sévères. <i>Publication des résultats dans Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2021 (doi:10.1128/AAC.01237-21)</i>
	Euroxav (NCT04929430) Terminé	Phase III : l'essai confirme la bonne tolérance et conclut à une nette amélioration de la guérison chez les patients légers à modérés, y compris contre les variants. <i>Publication des résultats dans Frontiers in Immunology, 2024 (doi:10.3389/fimmu.2024.1330178)</i>

RÉPONDRE À DES BESOINS MÉDICAUX CRITIQUES NON SATISFAITS

ONCOLOGIE



Le cancer est l'aire thérapeutique la plus importante au niveau mondial. En 2021, le marché était estimé à 185 milliards de dollars. Près de 10 millions de personnes seraient mortes du cancer en 2022, alors que 20 millions de nouveaux cas ont été diagnostiqués.

PROMESSE : traiter les tumeurs les plus complexes et échappantes, notamment pour les cancers sans aucune solution thérapeutique.

IMMUNOLOGIE DE LA TRANSPLANTATION



Près de 160 000 transplantations d'organes solides sont réalisées chaque année. En raison de l'allongement de l'espérance de vie et de la croissance des maladies chroniques, c'est un besoin en constante augmentation.

PROMESSE : dépléter les lymphocytes de manière précise et contrôlée dans le temps pour renforcer l'efficacité immunosuppressive et limiter les effets secondaires des traitements actuels.

MALADIES INFECTIEUSES



La multirésistance aux médicaments (ou antibiorésistance) constitue un problème de santé publique majeur. Par exemple, le sepsis touche près de 50 millions de personnes dans le monde pour plus de 11 millions de décès chaque année.

PROMESSE : traiter les cibles antibiorésistantes par immunothérapie.



Jaafar Bennouna,

Chef du service d'oncologie médicale à l'hôpital Foch à Paris (France)

« L'immunothérapie a révolutionné le traitement du cancer depuis le début des années 2010 avec des résultats significatifs sur les cancers difficiles à traiter comme les mélanomes, certains cancers du poumon et les lymphomes, y compris parfois même au stade métastatique, ce qui est exceptionnel. Grâce à leur mode et à leur champ d'action immunitaire élargis, les anticorps développés par XENOTHERA ouvrent la voie à une meilleure réponse thérapeutique. Associés à la recherche des biomarqueurs prédictifs de la réponse du patient à un traitement donné, et combinés avec d'autres traitements, on peut espérer créer une forte synergie qui ciblera de manière efficace la tumeur. »

Xénotransplantation : l'avenir se construit avec XENOTHERA

La création de XENOTHERA s'inscrit dans la valorisation de la recherche académique nantaise en immunologie, et notamment en xénotransplantation. Alors que le rejet immunologique a toujours constitué le plus grand frein aux xénothérapies, une équipe pluridisciplinaire organisée autour du Centre de Recherche en Transplantation et Immunologie Translationnelle (CR2TI, Nantes, France) s'est appropriée le développement des techniques d'ingénierie génétique pour recourir à des animaux dépourvus de xénoantigènes nocifs.

Ainsi, XENOTHERA a développé des solutions qui relèvent les défis de l'immunogénicité, démontrant sa maîtrise technique et scientifique par sa plateforme de bioproduction intégrée. Alors que XENOTHERA s'est déjà engagée dans la production d'anticorps thérapeutiques glyco-humanisés, elle dispose d'un avantage significatif pour valoriser sa plateforme de bioproduction vers la production d'organes compatibles avec l'Homme.

LA PÉNURIE DE GREFFONS EN FRANCE ET DANS LE MONDE

Le monde est confronté à une situation durable de pénurie d'organes : le vivier de donneurs s'est réduit, grâce au progrès de la sécurité routière notamment, alors que l'augmentation de l'espérance de vie et l'amplification des maladies chroniques accroissent chaque année le nombre de patients en liste d'attente. Aux États-Unis, où presque 50 000 organes sont transplantés chaque année, on comptabilise plus de 100 000 patients sur liste d'attente. Chaque jour, 17 Américains meurent faute d'organe disponible pour être transplanté.

Source : unos.org/transplant

La xénotransplantation est depuis longtemps envisagée comme une alternative prometteuse. Dès 2005, l'Organisation Mondiale de la Santé (WHO) estimait que « la transplantation est le traitement de choix pour beaucoup de maladies graves mais est sévèrement limitée par la pénurie d'organes, de tissus et de cellules humains disponibles. La xénotransplantation offre une solution potentielle ».

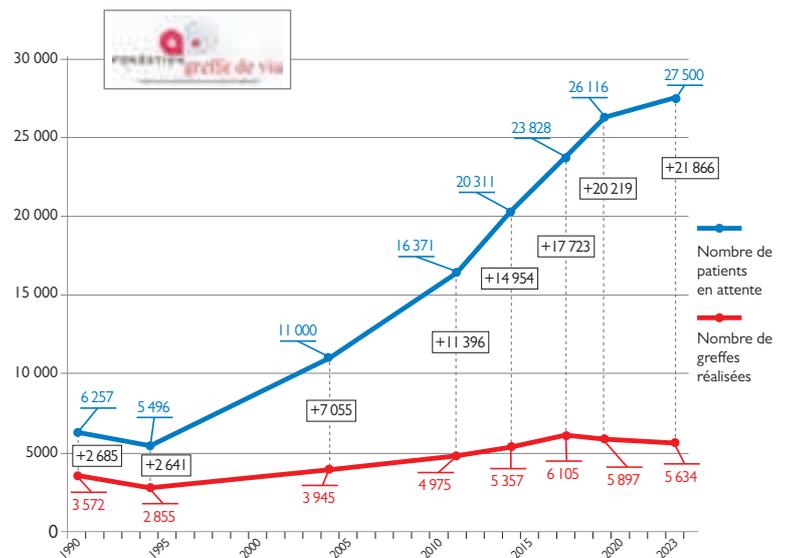
WHO, Xénotransplantation Advisory Consultation, Genève, avril 2005



Gilles Blancho,
Professeur d'immunologie
Directeur de l'Institut Transplantation –
Urologie – Néphrologie (ITUN)
du CHU de Nantes



La transplantation est un vrai succès thérapeutique mais nous faisons encore face à des problématiques majeures. Il y a d'abord des patients très difficiles à transplanter, les plus immunisés, ou ceux qui ont déjà subi un premier échec d'organe. Par ailleurs, nous sommes de plus en plus confrontés à une pénurie d'organes, alors que nous utilisons déjà des greffons qu'on appelle à critères élargis. Face à cette situation on doit bien sûr davantage promouvoir le don, mais on doit aussi trouver d'autres ressources. Et bien que l'on ait encore beaucoup à prouver, en termes d'efficacité comme de sécurité, la xénotransplantation redevient, du fait des progrès de la recherche, une option sérieuse. »



En France, le décrochage est flagrant : le déficit d'organes est passé de 7 055 patients sur liste d'attente non greffés en 2004 à 21 866 en 2023 (+ 210 %). Alors que le besoin explose, le nombre de greffes réalisées s'accroît plus lentement : il n'est passé que de 3 945 à 5 634 dans la même période (+ 42,8 %).

Graphique de la Fondation greffe de vie réalisé à partir des données de l'INSERM et de l'Agence de Biomédecine.

XÉNOTRANSPLANTATION DANS LE MONDE : OÙ EN SOMMES-NOUS ?

La xénotransplantation n'est pas un concept nouveau, mais s'est longtemps heurtée à deux obstacles : le maintien de la barrière immunologique inter-espèces, condamnant le greffon à un rejet aigu, et le risque de transmission virale de l'animal à l'Homme. Depuis 2020, les premières expériences de xénotransplantation chez l'Homme, aux États-Unis, représentent un espoir pour des milliers de patients.

Avril 2024
2^{ème} xéno greffe de rein sur un patient vivant (organe retiré après 47 jours, patient décédé par la suite)

Mars 2024
1^{ère} xéno greffe de rein sur un patient vivant (décès après 2 mois)

Septembre 2023
2^{ème} xéno greffe de cœur sur un patient vivant (rejet de l'organe après 40 jours)

Juillet 2023
2^{ème} xéno greffe de rein sur un patient en état de mort cérébrale (expérience de longévité: survie de l'organe de 32 jours)

Juillet 2022
1^{ère} xéno greffe de cœur sur un patient en état de mort cérébrale (expérience de 3 jours pas de rejet aigu)

Janvier 2022
1^{ère} xéno greffe de cœur sur un patient vivant (survie de 2 mois. décès pour cause probablement virale)

Septembre 2021
1^{ère} xéno greffe de rein sur un patient en état de mort cérébrale (expérience de 3 jours pas de rejet aigu)

OPINION PUBLIQUE: L'EXPÉRIENCE DE LA CONVENTION CITOYENNE DE MUNICH

En 2019, l'Institut d'éthique, d'histoire et de théorie de la médecine de l'Université Ludwig-Maximilians de Munich a organisé une conférence citoyenne sur la xénotransplantation. L'objectif de la démarche était de donner la possibilité à des citoyens de se forger une opinion éclairée sur la xénotransplantation, mais aussi de participer à l'élaboration d'un discours public essentiel s'agissant d'une telle perspective. En effet, la xénotransplantation est un sujet complexe qui, au-delà des considérations médicales, englobe également une série de questions relatives à l'éthique humaine et animale, ainsi qu'à la politique, l'économie, le droit, la société, la psychologie, la religion ou encore la philosophie. Dans leur déclaration finale, les citoyens tirés au sort ont indiqué voir un grand potentiel à la xénotransplantation, étant donné l'état actuel de la recherche, à la fois pour soulager la douleur mais aussi pour sauver des vies, en complément de l'allotransplantation (transplantation d'organes humains). Ainsi, la majorité des participants s'est déclarée favorable à la poursuite de la recherche sur la xénotransplantation.

Retrouvez les résultats complets. [Learn more](#)



Yvanie Caillé,
Fondatrice de Renaloo, association de patients atteints de maladies rénales.

En France, la pénurie d'organes est telle que les durées d'attente pour une greffe de rein atteignent plusieurs années, durant lesquelles l'état des patients se dégrade en dialyse. Plus de 20 000 patients sont actuellement en attente d'un rein, pour environ 3 500 greffes réalisées chaque année. En 2023, plus de 800 patients sont morts en attente de greffe, dont 70% attendaient un rein. Nous sommes très favorables à la xéno greffe, qui soulève de nombreux espoirs pour les patients. Elle pose aussi d'importantes questions, notamment en matière d'association avec la greffe humaine et de traitements immunosuppresseurs associés. Les actualités de ces dernières années sur la xéno greffe ont suscité beaucoup de discussion chez les patients, qui globalement semblent très favorables au progrès majeurs qu'elle pourrait représenter pour eux. »



Emanuele Cozzi,
Professeur d'immunologie de la greffe
Ancien président de l'Association Mondiale de la Xéno greffe et du Comité Européen sur la Transplantation d'Organes

Comme pour toute pratique médicale nouvelle il faut rester prudent, car la sécurité est la priorité. Il ne s'agit pas de jouer aux apprentis sorciers: les résultats obtenus dans les essais précliniques justifient aujourd'hui de passer un nouveau cap. En tant que clinicien spécialisé dans les greffes difficiles du point de vue de la compatibilité donneur-receveur, je pense que la xénotransplantation apparaît comme l'une des solutions les plus prometteuses dans le contexte de pénurie mondiale de greffons. Pour autant, elle ne pourra être autorisée que si l'ensemble des questions éthiques et réglementaires sont traitées. »

La génomique : l'émergence d'une technologie au service de la transplantation

En 2024, Le Forum Economique Mondial (WEF) a identifié l'édition génétique d'organes pour la transplantation comme une des 10 technologies émergentes les plus importantes de l'année.

Dans ce rapport, le WEF explique que « les solides enseignements tirés de la technologie de la transplantation établie, couplés à la capacité croissante et à la baisse des coûts des techniques d'édition génétique, donnent de bonnes raisons d'être optimiste quant à l'avenir des transplantations inter-espèces pour éviter la perte inutile de centaines de milliers de vies humaines chaque année ».

[Learn more](#)



Une plateforme de bioproduction intégrée, de la recherche à la clinique

XENOTHERA maîtrise l'ensemble de son processus de bioproduction grâce à une plateforme technologique intégrée. XENOTHERA dispose d'installations de recherche et développement et de production pharmaceutique internalisées. Seules les étapes standardisées de purification et de conditionnement des molécules sont réalisées avec des partenaires, toujours sur le territoire français.



XENOTHERA ÉVOLUE DANS UN ÉCOSYSTÈME D'INNOVATION D'EXCELLENCE QUI VALORISE LA RECHERCHE FRANÇAISE AU NIVEAU MONDIAL

RESPECT DES NORMES INTERNATIONALES GMP

(bonnes pratiques de fabrication)

- Établissement de bioproduction en propre, de niveau pharmaceutique
- « Paquet » analytique validé au niveau commercial, avec un test d'activité spécifique pour chaque produit
- Élimination virale validée
- Plateforme confirmée par l'Agence Européenne du Médicament (EMA) et la FDA américaine
- Produits stables jusqu'à 4 ans

LES BÉNÉFICES DE LA PRODUCTION INTERNALISÉE

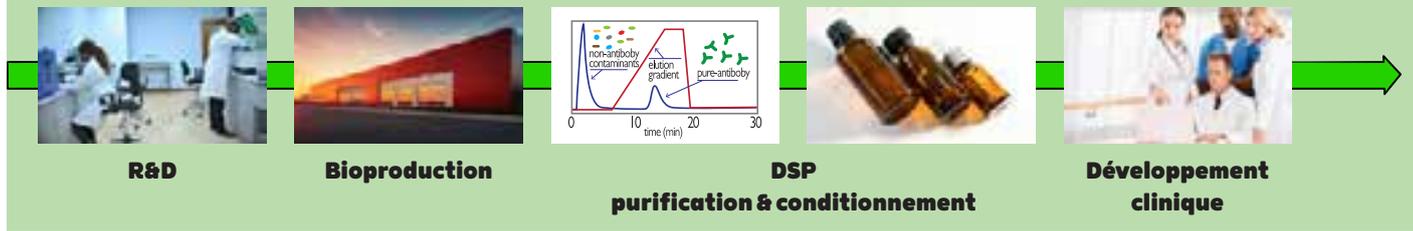
- Agilité du passage de la recherche au développement clinique (délai et coût limités)
- Contrôle de la production (qualité, sécurité, délais)
- Réplicabilité des solutions thérapeutiques
- Souveraineté et protection industrielles

ZOOM

INNOVATION TECHNOLOGIQUE CONTINUE : L'AGILITÉ DE XENOTHERA

La plateforme de bioproduction en propre permet d'identifier de nouvelles cibles thérapeutiques et d'élaborer leur traitement simultanément, sur un temps court et à un coût réduit. XENOTHERA travaille sur l'intégration de l'intelligence artificielle afin d'élaborer un modèle de prédiction de l'activité des anticorps sur leurs cibles. En parallèle, XENOTHERA prévoit de s'engager sur la voie de la médecine personnalisée, en développant une connaissance fine du patient et une capacité plus forte à adapter le traitement au profil individuel.

LA MAÎTRISE DU PROCESSUS DE DÉVELOPPEMENT, DU LABORATOIRE AU PATIENT



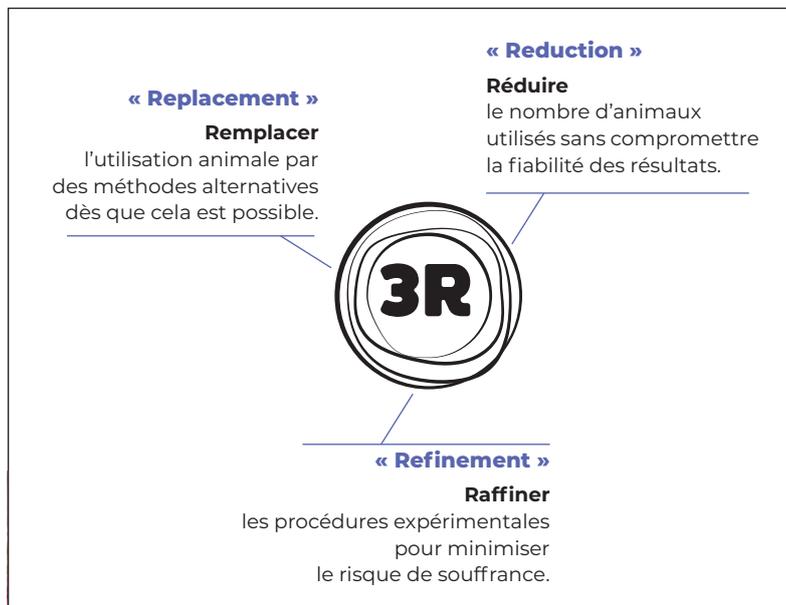
ENGAGEMENTS : LA RESPONSABILITÉ SOCIÉTALE ET ENVIRONNEMENTALE DE XENOTHERA

- Chaque collaborateur contribue personnellement à la réussite du projet XENOTHERA. Afin d'encourager cet engagement, XENOTHERA a développé un programme de participation et d'intéressement des salariés.
- Bien consciente de la rareté des ressources naturelles, XENOTHERA investit continuellement dans de nouvelles méthodes de production de ses traitements pour réduire la consommation d'eau, l'empreinte carbone et les déchets liés à la production.
- XENOTHERA est particulièrement concernée par le bien-être animal. Sa stratégie est fondée sur le principe des 3R, pour améliorer le bien-être animal dans la recherche scientifique. Les travaux de XENOTHERA sont systématiquement contrôlés par un comité d'éthique indépendant.
- Le traitement des patients est la raison d'être de XENOTHERA. Tout patient qui participe à un essai clinique est informé de manière exhaustive sur son traitement, son efficacité attendue et ses risques potentiels. Le consentement des patients est contrôlé par un comité d'éthique indépendant, quel que soit le pays.



Jean-François Balducchi,
 Directeur général
 d'Atlanpole
 Vice-président exécutif
 d'Atlanpole Biothérapies

» XENOTHERA s'est créée autour du grand pôle d'excellence en immunothérapie de Nantes. C'est une innovation de rupture issue de la recherche publique, c'est la création d'emplois qualifiés et durables, et c'est de la souveraineté en matière de développement et de bioproduction. XENOTHERA est un contributeur majeur de ce pôle de compétitivité, qui est lui-même un maillon essentiel d'une stratégie nationale et européenne. »



ZOOM

UN DISPOSITIF SÉCURISÉ SUR LE TERRITOIRE QUI RENFORCE LA SOUVERAINETÉ NATIONALE

En produisant intégralement sur le territoire national, XENOTHERA s'assure :

- De la sécurité de son approvisionnement en matière première
- Du contrôle de son environnement de production et d'innovation
- Du respect des règles éthiques et du cadre réglementaire français et européen.

En 10 ans, XENOTHERA a su asseoir une crédibilité scientifique et médicale solide

Les équipes de XENOTHERA ont à leur actif de nombreuses publications scientifiques dans des revues à comité de lecture, notamment en immunologie et en transplantation, mais également dans des congrès scientifiques internationaux, à l'instar des publications à l'ACR (San Diego, avril 2024) et à l'ASCO (Chicago, juin 2024) pour les plus récentes.

QUELQUES PUBLICATIONS SCIENTIFIQUES

Couvrat-Desvergnès et al. : Rabbit antithymocyte globulin-induced serum sickness disease and human kidney graft survival, J Clin Invest (2015) [Learn more](#)

Vanhove et al. : XAV-19, a Swine Glyco-Humanized Polyclonal Antibody Against SARS-CoV-2 Spike Receptor-Binding Domain, Targets Multiple Epitopes and Broadly Neutralizes Variants, Front Immunol (2021) [Learn more](#)

Rousse et al. : LIS1, a glyco-humanized swine polyclonal anti-lymphocyte globulin, as a novel induction treatment in solid organ transplantation, Front Immunol (2022) [Learn more](#)

Ciron et al. : XON7, a new Glyco-Humanized Polyclonal Antibody, first in class immunotherapy against several solid tumors, ASCO, San Diego (2023) [Learn more](#)

Poulakou et al. : Anti-SARS-CoV-2 glyco-humanized polyclonal antibody XAV-19 : phase II/III randomized placebo-controlled trial shows acceleration to recovery for mild to moderate patients with COVID-19, Front Immunol (2024) [Learn more](#)

Ciron et al. : Polyclonal antibodies selectively inhibit tumor growth and invasion and synergize with immune checkpoint inhibitors, JCI Insight (2024) [Learn more](#)

Vicklicky et al. : First-in-human Study With LIS1, a Next-generation Porcine Low Immunogenicity Antilymphocyte, Transplantation, (2024) [Learn more](#)

XENOTHERA A CONSTRUIT UN RÉSEAU MONDIAL DE COLLABORATION SCIENTIFIQUE ET MÉDICALE.



XENOTHERA en quelques chiffres-clés

10 ans d'existence

26 salariés

43 millions d'euros de financements

+400 patients exposés aux GH-pAbs

5 essais cliniques

6 produits en cours de développement

8 brevets déposés

+60 publications dans des revues à comité de lecture

UNE ÉQUIPE DE DIRECTION EXPÉRIMENTÉE



Odile Duvaux
Co-fondatrice
et présidente



Françoise Shneiker
Directrice médicale



Philippe Rousseau
Directeur général



Céline Breda
Directrice
de la production



Adrien Meynard
Directeur financier



Firas Bassissi
Directeur scientifique

UN ENVIRONNEMENT SCIENTIFIQUE DE RENOMMÉE MONDIALE

CONSEIL SCIENTIFIQUE DE L'ENTREPRISE



Dr Bernard Vanhove
Directeur de recherche
au CNRS. Président du conseil
scientifique de XENOTHERA



Dr Sophie Brouard
Directrice de recherche au CNRS
Membre du Conseil scientifique
de XENOTHERA

TUMEURS SOLIDES



Pr Jean-Yves Blay
Professeur d'oncologie médicale,
directeur du Centre Léon Bérard à Lyon
(France). Président d'Unicancer



Pr Ahmad Awada
Chef du service de médecine oncologique
à l'Institut du cancer Jules Bordet
à Bruxelles (Belgique)



Pr Jean-Pierre Delord
Professeur d'oncologie médicale
à l'Université Paul Sabatier de Toulouse
(France)



Pr Jaaffar Bennouna
Chef du service d'oncologie médicale
à l'hôpital Foch à Paris (France)

TRANSPLANTATION



Pr Gilles Blancho
Directeur de l'Institut de Transplantation -
Urologie - Néphrologie (ITUN) au CHU de
Nantes (France)



Pr Olivier Thauat
Chef adjoint du service de transplantation,
néphrologie et immunologie clinique
de l'hôpital Edouard Herriot de Lyon (France)



Pr Ondřej Viklický
Professeur de néphrologie, laboratoire
de transplantation IKEM à Prague
(République tchèque)



Pr Klemens Budde
Chef du programme de transplantation
clinique, département de néphrologie de
l'Université de la Charité de Berlin (Allemagne)

LYMPHOMES PTCL



Pr Gandhi Damaj
Hématologue au CHU de Caen (France)



Pr Olivier Tournilhac
Hématologue au CHU de Clermont-Ferrand
(France)



Agence Akkanto France - 2024 - Photos : © Xenothera / Freepik-Nuraghies / Pixabay-Gabriel - Jarmoluk / Vecteezy



XENOTHERA

21 rue La Nouè de Fer,
44200 Nantes, France
www.xenothera.com
contact@xenothera.com

