

Avis sur l'Ethique et la xénotransplantation

N° 61 - 11 juin 1999

Sommaire

- [I. Les promesses de la xénotransplantation](#)
 - [II. Le point scientifique](#)
 - [III. Les problèmes éthiques de l'expérimentation clinique](#)
 - [IV. Acceptation sociale de la xénotransplantation](#)
 - [V. Législation et xénotransplantation](#)
 - [VI. Conclusions générales](#)
 - [Glossaire](#)
 - [Bibliographie](#)
-

I. LES PROMESSES DE LA XÉNOTRANSPLANTATION

Le recours à la xénotransplantation serait de nature à réduire cette pénurie et à permettre de disposer d'un organe en bon état au moment exact où on le désire : on supprimerait à la fois les mois d'attente pendant lesquels la santé se détériore et les situations d'intervention en urgence, parce qu'un organe est brusquement disponible, sur un individu insuffisamment préparé.

En effet, le sentiment de devoir la vie au décès d'un autre homme ou la reconnaissance implicite que le receveur devra à un donneur vivant peuvent être des handicaps psychologiques importants que les études ont maintenant largement mis en évidence. Ils devraient, dans la majeure partie des cas, disparaître en cas de xénotransplantation. L'utilisation des xénogreffes devrait supprimer le risque de trafic clandestin d'organes toujours à craindre, malgré l'interdiction législative de la plupart des pays, par l'induction d'élevages commerciaux d'animaux donneurs d'organes soigneusement encadrés par la loi. Enfin, la possibilité d'utiliser des tissus embryonnaires animaux plutôt qu'humains lèverait bien des interrogations éthiques sur la légitimité des pratiques de l'utilisation de foetus humains.

L'idée d'un recours à la xénotransplantation pour pallier la pénurie d'organes humains n'est pas nouvelle. Des valves de cœur de porc sont utilisées chez l'homme depuis près de trente ans ; elles sont traitées pour se comporter comme un matériau inerte et non comme un tissu vivant. Près de quatre-vingts tissus conjonctifs (peau, os), d'origine porcine ou bovine, sont couramment employés en médecine humaine ; mais ils ne jouent qu'une fonction très transitoire, comme la peau d'origine porcine rapidement rejetée. Il ne faut pas oublier que des produits d'origine animale comme l'insuline bovine ou porcine, utilisée pendant près d'un siècle ((1)1), ont permis à des dizaines de millions de diabétiques de survivre.

Le problème technique est qu'un tissu vivant d'origine animale est très vite rejeté, souvent avant la fin même de l'opération chirurgicale. C'est seulement dans les années 90, et principalement durant les cinq dernières années, que l'on a commencé à comprendre les mécanismes de ces phénomènes de rejet et qu'on a pu espérer les maîtriser à court terme. C'est ce qui explique le regain récent d'intérêt pour la xénotransplantation (12).

II. LE POINT SCIENTIFIQUE

1°) les phénomènes de rejet

Lorsqu'un homme reçoit un greffon provenant d'une espèce différente, comme le porc par exemple, il devra surmonter trois rejets : le rejet suraigu, qui survient en quelques minutes ou en quelques heures, puis le rejet aigu qui intervient sept à dix jours plus tard, enfin le rejet chronique avec ses conséquences thérapeutiques à long terme, dont on sait encore peu de chose (compte tenu de la brièveté des survies des transplants observées chez l'animal).

Pour juguler le rejet suraigu, les chercheurs utilisent plusieurs possibilités. Ils peuvent agir sur les anticorps naturels du receveur, sur les antigènes du greffon, sur le complément, ou la cascade des réactions de coagulation du receveur (2, 28).

Il semble que l'immuno-absorption de tous les anticorps naturels ne sera jamais suffisante. En revanche, on connaît maintenant une série de protéines, différentes selon les espèces animales, présentes à la surface de nombreuses cellules, dont les cellules endothéliales, et qui sont capables d'inhiber le complément. Les plus connues se nomment CD35, MCP (Membrane Cofactor ou CD46), DAF (Decay Accelerating Factor ou CD55), protectine (CD59), HRF (Homologue Restriction Factor). On a constaté *in vitro* que ces molécules protégeaient des cellules d'une autre espèce animal de la lyse par le complément humain (7).

2°) La compatibilité physiologique

Les connaissances sur les compatibilités physiologiques entre organes humains et animaux (différences entre certaines spécificités enzymatiques, incompatibilité entre ligands et récepteurs, dans la sensibilité aux stimulations neurogènes, dans les rythmes chronobiologiques, etc...) sont encore bien incertaines.

3°) Choix des animaux donneurs et immunologie

On voit donc que, même au niveau de l'expérimentation animale, la recherche de donneurs de greffons transgéniques bien tolérés par l'hôte est encore balbutiante (26).

La caractéristique d'une xénogreffe est de mettre en contact étroit et prolongé un organe animal et l'ensemble de l'organisme humain receveur qui, au moment de la greffe, reçoit un puissant traitement immunosuppresseur. Ce sont là des conditions idéales pour qu'un micro-organisme présent dans le greffon se multiplie chez le receveur. Bien entendu, dans le cas d'allogreffe, on n'est pas à l'abri de la contamination du receveur par le donneur. Mais on reste à l'intérieur d'une même espèce dont on espère bien maîtriser la pathologie infectieuse.

Dans le cas de la xénogreffe, la situation est plus complexe (18). On sait que de nombreux animaux peuvent abriter dans leurs organes, leurs cellules et leur génome, des microorganismes dont ils sont seulement porteurs sains, car ils ont développé, au cours de l'évolution, des mécanismes de protection qui les rendent résistants à ces microorganismes. Certains de ces microorganismes sont capables de franchir la barrière d'espèce et donc de s'exprimer chez le donneur greffé immunodéprimé. **L'apparition de "nouvelles" maladies après franchissement de la barrière d'espèce n'est malheureusement pas un mythe** : le virus VIH est, par exemple, à peu près certainement originaire du singe, et est à l'origine d'une pandémie où l'animal ne joue plus aucun rôle, mais que l'on ne sait toujours pas juguler en l'absence de vaccin. L'exemple le plus récent et toujours un des plus inquiétants actuellement, est le passage probable des prions responsables de l'Encéphalite Spongiforme Bovine des bovins à l'homme.

Ce danger infectieux est donc assez grave pour que des médecins et biologistes se soient

demandé publiquement s'il était éthique de faire courir à l'humanité le risque de se voir ravagée par une pandémie impossible à juguler, alors que la technique de xénogreffe ne concernera toujours qu'un nombre limité de patients (6).

La véritable question est de savoir si on peut réduire ce risque à un seuil acceptable. En ce qui concerne le porc, on possède depuis longtemps déjà la maîtrise de conditions d'élevage permettant d'éliminer bactéries, parasites, virus se propageant par l'environnement. Les animaux sont au départ prélevés à l'état axéniques (totalement dépourvus de microorganismes) puis on ensemence leur tube digestif avec une flore connue. Ils vivent dans des salles stérilisées au départ et ventilées en surpression, reçoivent des aliments stériles, n'ont que des contacts minimum avec leurs soigneurs. Des batteries de tests divers permettent de contrôler leur état "EOPS" : exempt d'organismes pathogènes spécifiés (10). Reste le problème des virus et génomes viraux qui se transmettent verticalement de la mère au petit.

Il ne faut cependant pas sous-estimer l'importante capacité de ces séquences provirales à muter, ce qui pourrait changer leur tropisme ou leur mode d'action. De plus, leur capacité à intégrer des oncogènes ou à s'installer au voisinage ou dans un oncogène pourrait induire des cancers chez le receveur (10).

Pour toutes ces raisons, il serait idéal de disposer de porcs dépourvus de ces séquences rétrovirales. C'est un objectif difficile, mais pas impossible puisqu'il a pu être atteint chez le poulet pour une certaine catégorie de rétrovirus. L'identification des séquences rétrovirales de porc a commencé et doit se poursuivre pour pouvoir éliminer les animaux porteurs. Mais le nombre de copies de ces rétrovirus et l'espace entre générations rendent cette approche longue, coûteuse et incertaine.

Notons enfin une dernière difficulté concernant les porcs transgéniques n'exprimant pas l'épitope porcin Gal-a-1-3-Gal. Dans ce cas, les particules virales issues des cellules des animaux n'exprimeront pas non plus cet antigène et ne seront donc plus reconnues comme cibles par le complément humain (25). De même, des particules issues de porcs exprimant le DAF humain peuvent être résistantes au complément humain. C'est en ce sens que certains ont pu écrire que les porcs transgéniques pourraient être plus dangereux sur le plan de la transmission des maladies infectieuses que les porcs habituels (28).

Au total, on peut dire que le risque de transmission déjà connu et la richesse en séquences provirales de leurs génomes interdisent à l'heure actuelle le recours aux primates comme donneurs de xénogreffes. Le second argument écarte aussi l'utilisation de cellules murines. Le porc transgénique semble l'animal qui présente le moins de risques sur le plan infectieux à condition d'être élevé dans de strictes conditions "EOPS". Mais la recherche doit encore progresser dans la connaissance et l'élimination maximale des séquences provirales présentes chez cet animal. On peut donc être d'accord avec l'Intercommission II de l'INSERM qui estime que les biorisques liés aux xénogreffes d'organes porcins peuvent être limités par de nouveaux résultats de recherche et qu'ils ne doivent pas interdire *a priori* tout essai thérapeutique chez l'homme (10), mais il faut être conscient que nous ne possédons pas actuellement le matériel biologique fiable que l'on est en droit d'attendre.

5°) La thérapie cellulaire xénogénique chez l'homme

Dans certains cas, ces cellules sont placées à l'extérieur du corps sur des supports inertes, dans des poches semi-perméables et mises en contact avec le sang dans un appareil de circulation extra-corporelle. Il s'agit alors d'organes bioartificiels pour lesquels on n'a pas de problème de rejet immunitaire, mais on ne peut utiliser ces systèmes que de façon transitoire.

Dans les deux situations cependant, le risque infectieux reste le même que celui que nous

avons décrit pour les organes et c'est d'ailleurs pour cette raison que, même dans le cas de xéno greffe cellulaire, on considère le porc comme le meilleur animal donneur, à l'exclusion des primates.

III. LES PROBLÈMES ÉTHIQUES DE L'ÉXPÉRIMENTATION CLINIQUE

La réalisation des premières xénotransplantations sur l'homme est un sujet d'actualité controversé (9). On trouve d'un côté l'équipe anglaise de la firme pharmaceutique Imutran (David White) qui a annoncé son intention de procéder à des xéno greffes d'organes ou de tissus de porcs transgéniques en 1996 (6, 17, 20, 29) (mais ne l'a pas fait...) et de l'autre celle de Thomas Starzl aux USA, le premier à avoir osé greffer un foie de babouin chez un homme en 1992 et qui, après son échec, demande un moratoire pour prendre le temps d'amasser de nouvelles connaissances scientifiques (23). Après la vague d'enthousiasme soulevée en 1995 par la publication des premiers résultats de D. White (greffe d'un coeur de porc transgénique dans le cou d'un singe), on a assisté au début de l'année 1998 à un vigoureux rappel à la prudence orchestré par la revue "Nature" et relayé, en particulier en France, par les grands médias (14). Plusieurs scientifiques, à la suite du chercheur américain Fritz Bach, estiment qu'actuellement le passage aux essais cliniques relève d'une question d'éthique plus que d'une question technique. Il est indubitable que, pour un patient donné atteint d'une affection grave, **le bénéfice attendu d'une xéno greffe dont on aurait maîtrisé le rejet serait supérieur au risque infectieux encouru**. En revanche, pour l'ensemble de la population il est impossible d'écartier totalement le risque d'une pandémie. Bach préconise donc un moratoire de toutes les formes de xénotransplantation clinique jusqu'à ce qu'un large débat public permette à la société de dire si elle est prête à encourir le risque non nul d'une nouvelle épidémie virale (3,6,28).

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. Dès lors, trois types de questions se posent.

- Quels seront les premiers candidats à une xénotransplantation ?

La xéno greffe de foie n'est probablement pas celle qu'il conviendra de pratiquer en priorité. Les fonctions extraordinairement multiples et subtiles de cet organe ne sont pas exactement les mêmes d'une espèce animale à l'autre. Il est donc difficile de prévoir à l'avance celles que le foie de porc exercera exactement dans l'organisme humain. Et l'on ignore tout des récepteurs humains à des protéines animales ; **l'hypothèse d'un foie totalement transgénique semble encore bien utopique.**

Les difficultés techniques inhérentes à ces premiers essais cliniques impliquent qu'ils seront forcément réalisés dans un nombre très restreint de centres agréés par les autorités sanitaires nationales.

IV. ACCEPTATION SOCIALE DE LA XÉNOTRANSPLANTATION

1°) Les attitudes globales envers la xénotransplantation

Le développement d'une technique de soins sophistiquée comme la xénotransplantation dépend avant tout du contexte social dans lequel il s'effectue. Il est très difficile de prédire quelles seront les attitudes des individus en face de l'utilisation en routine d'une technique qui n'est pas encore sortie du laboratoire. Car tel est l'enjeu : il ne s'agit pas seulement d'utiliser la xénotransplantation comme un moyen momentané de pallier la pénurie d'organes humains **mais bien, à terme, d'en faire une intervention de routine** , comme l'est à peu près devenue par exemple, la greffe de rein humain.

Une partie des attitudes du public vis-à-vis de la xénotransplantation ne sera que le prolongement de son attitude envers la greffe d'organes humains. Le remplacement d'un organe défaillant par un autre participe à la quête d'une prolongation de la vie. L'importance de la qualité de cette vie par rapport à une simple prolongation est un problème d'importance mais qui n'a rien de spécifique dans le cas de la xéno greffe.

Est-il préférable de devoir un organe "neuf" à un homme décédé ou à un animal élevé et sacrifié dans cet objectif ? C'est une question qui ne manquera pas de se poser dans la mesure où cette double possibilité de transgression se heurte à des représentations de frontières infranchissables entre les vivants et les morts d'une part, entre êtres humains et animaux d'autre part. Nous avons peu de données sur l'irruption dans l'imaginaire public du concept de xéno greffes et nous possédons encore très peu de données objectives sur la réaction de divers segments de la population à une telle question. Une étude concernant l'attitude des jeunes face à la xéno greffe a été réalisée récemment au Royaume Uni. Le résultat est le suivant : 55% d'une classe d'âge de onze à dix-huit ans considèrent, souvent avec beaucoup d'enthousiasme, que la recherche dans ce domaine doit continuer, mais 45% sont d'un avis contraire (1). Des études effectuées auprès de différentes catégories de populations révèlent que seulement environ 40% des personnes interrogées accepteraient une xéno greffe. En revanche, le pourcentage s'accroît fortement si l'individu est personnellement concerné et en cas de risque vital atteint 78%. Toutefois environ 75% des personnes interrogées estiment que la xénotransplantation est une voie d'avenir. En fait, les réponses dépendent beaucoup de la manière dont les questions sont posées (5,11,16,19).

La situation est donc contrastée et on voit que la transparence totale sur les avancées des recherches et un débat ne seront pas inutiles pour que l'idée de la xénotransplantation soit acceptée par une majorité du public.

2°) Les difficultés d'acceptation de la xénotransplantation chez le receveur

Ce rejet de la technique de xénotransplantation, *a priori* relativement important, a des explications diverses. Plusieurs religions considèrent le porc comme impropre à la consommation alimentaire mais les autorités religieuses interrogées ont cependant été en général positives par rapport à l'utilisation du porc comme donneur de greffon. Certains individus, par conviction philosophique, estiment que la vie d'un animal a la même valeur que celle d'un homme et qu'on ne saurait donc s'arroger le droit de sacrifier l'un pour sauver l'autre. Mais ces cas restent trop rares pour expliquer que dans les enquêtes précédentes on puisse trouver plus de 50% de sujets réticents.

Le problème principal est sans doute d° à l'idée que se fait l'individu de sa propre identité en relation avec la perception de son corps. L'individu qui s'identifie à l'ensemble des organes de son corps aura déjà bien du mal à accepter un greffon humain. Il aura d'ailleurs tendance à faire une hiérarchie dans l'importance du greffon : un rein sera mieux accepté qu'un coeur, auquel reste souvent attachée une importance symbolique dans le domaine des émotions. L'organe animal sera ressenti comme encore plus destructeur de l'identité.

En fait, toute greffe brise la frontière habituellement inviolée entre le soi et le non-soi et la répercussion psychologique de ce "viol" a été bien étudiée, dans le cas des allogreffes. Mais les xéno greffes violent en plus la frontière entre l'homme et l'animal avec toute la signification qui s'y attache. L'individu qui arrive à transcender le niveau purement organique de son être et qui estime que l'essence de son humanité est sa pensée, qui permet précisément cette transcendance, n'aura pas ou peu de réticence à l'égard d'un greffon animal. À l'inverse, celui qui refuse ou n'arrive pas à faire la différence entre son humanité et son être matériel n'acceptera pas la xéno greffe. Il aura le sentiment que le greffon l'amène au niveau d'une chimère homme-animal dans laquelle son humanité se dilue dangereusement.

On peut raisonner facilement à l'inverse : un homme privé d'un rein, d'un côlon, même d'un

coeur pendant le temps où il est alimenté par une pompe extracorporelle, n'est pas moins humain pour autant. Un foie cancéreux qui tue progressivement un homme lui conserve-t-il plus de son humanité qu'un foie de porc qui lui permet de continuer à vivre et donc de garder sa définition d'homme ? On peut même aller jusqu'à dire que la conscience de l'animalité organique de l'homme lui permettra de confier sa transcendance plus à ses capacités neuronales, corticales, langagières et relationnelles qu'à son foie, son coeur ou quelques uns de ses viscères, bref, de ne pas identifier son humanité à ses organes ; la notion de dignité humaine implique que le respect que l'on doit à l'intégrité des organes du corps humain ne signifie pas, *ipso facto*, que l'humanité d'un être humain réside dans ses organes.

Là encore, on ressent un important besoin de recherche pour mieux comprendre les motivations des patients qui seraient les premiers candidats à la xénogreffe, recherches qui permettraient alors de mieux comprendre, informer et accompagner les futurs candidats.

V. LÉGISLATION ET XÉNOTRANSPLANTATION

Lorsque les avancées techniques auront permis de banaliser la transplantation, le marché qui va s'ouvrir sera énorme s'il est difficilement mesurable actuellement. On trouve des évaluations qui vont, pour l'ensemble du monde, de 1,4 milliards (7) à 6 milliards (6) de dollars. Des auteurs ont avancé que dans les prochaines années, 50 000 coeurs de porcs et 40 000 reins de porcs pourraient être transplantés chaque année à l'homme (13). En conséquence, on constate que la plupart des laboratoires qui travaillent dans le domaine de la xénotransplantation sont appuyés sur de puissantes firmes biotechnologiques au Royaume-Uni et aux U.S.A. Ces mêmes firmes commercialisent les immunosuppresseurs dont l'utilisation serait amenée à croître considérablement en cas de succès des xénogreffes.

On voit donc qu'en cas de succès de la technique, l'actuel système centralisé de collecte, d'allocation et de distribution des organes humains qui existe dans la plupart des pays développés serait remplacé par un système commercial, basé sur les forces du marché qu'il convient évidemment d'encadrer par la loi. Si, dans les autres pays concernés, aucune loi ne prévoit l'encadrement spécifique de l'accès aux transplantations (8), la France est le premier pays au monde à avoir introduit, dans la loi du 1er juillet 98 relative au renforcement de la veille sanitaire et du contrôle de la sécurité sanitaire des produits destinés à l'homme, l'utilisation à des fins thérapeutiques d'organes, de tissus ou de cellules d'origine animale. Cette situation d'anticipation scientifique par la loi ne crée pas une anticipation juridique *de facto*, et le CCNE, tout en se félicitant du caractère avant-gardiste de la loi, ne peut que constater qu'il ne s'agit que d'un guide d'étape avec recommandations précises lequel n'implique pas, bien sûr, le principe d'une autorisation de la pratique des xénogreffes. Des règles de bonne pratique d'utilisation des cellules, organes et tissus animaux sont préparées par l'Agence française de sécurité sanitaire après avis de l'...tablissement français des greffes, et homologuées par le ministre chargé de la Santé. Les arrêtés du ministre fixent les règles de bonnes pratiques relatives à la sélection, la production et l'élevage des animaux, les conditions sanitaires auxquelles doivent répondre les animaux, les règles d'identification de ces animaux permettant d'assurer la traçabilité des produits obtenus. Il ne s'agit donc pas d'essais cliniques dépendant de la loi Huriot-Sérusclat mais d'un régime d'autorisation du ministre. Le Royaume Uni a seulement diligenté en 1995 un groupe de travail dont les conclusions ont été adoptées par le Nuffield Council on Bioethics (1). Aux Etats-Unis, des experts ont rédigé un guide de bonnes pratiques en matière de xénotransplantation publié par le US Public Health Service, et approuvé par la FDA, the National Institute for Health et le Center for Disease Control and Prevention (6). Pour sa part, l'Assemblée Parlementaire du Conseil de l'Europe a proposé un moratoire, à l'initiative de M. Plattner, soumis à la décision du Comité des ministres. À la suite de cela un groupe de travail a été constitué.

La xénogreffe pose la question du statut de l'animal, lequel n'a pas de personnalité juridique. Bien que considéré comme une chose par le droit, il se voit toutefois reconnaître

une protection juridique en tant qu'être vivant (textes relatifs aux mauvais traitements et à l'expérimentation animale). Dans des sociétés où le sacrifice animal est admis depuis tout temps, pour des usages divers, le développement d'un nouvel usage, celui des xénogreffes, ne saurait constituer un obstacle important. En revanche, la conformité à de bonnes conditions d'élevage et de mise à mort, implique que celles-ci soient considérées comme inhérentes à la pratique des xénogreffes. Le respect de l'humanité implique des devoirs et le respect envers les animaux, pas nécessairement un droit des animaux. Cela comporte l'évidente nécessité de se conformer dans les élevages de porcs donneurs d'organes à la législation européenne concernant les animaux de laboratoire, et en particulier à la réglementation concernant l'utilisation des OGM (organismes génétiquement modifiés), en conditions de confinement pendant la période de recherche et en conditions de dissémination ensuite. Même si les animaux transgéniques expriment des protéines humaines, ils n'en sont pas plus humains pour autant et leurs éleveurs et utilisateurs sont tenus seulement, mais complètement, au respect de ces règles.

. La loi de bioéthique et la loi sur la sécurité sanitaire devront impérativement traiter des moyens d'éviter les risques inhérents à la xénotransplantation.

. Les autorités sanitaires et médicales nationales concernées, et en particulier le Ministère de la santé et l'établissement français des greffes, devront agréer les centres aptes à réaliser des xénotransplantations dans les meilleures conditions et, au moins au début, donner leur aval sur le moment de développer les premiers essais cliniques et sur le choix des premiers candidats. . Enfin, ces mêmes autorités devraient lancer et suivre attentivement l'étude épidémiologique indispensable des sujets greffés.

VI. CONCLUSIONS GENERALES

L'utilisation d'organes animaux pour réaliser des greffes chez l'homme est actuellement un espoir sérieux pour pallier la pénurie d'organes humains. Les principales questions éthiques soulevées par une telle technique sont les suivantes :

1) Le principe de l'utilisation d'organes animaux pour améliorer la survie et le bien-être d'individus humains est-il acceptable ?

Si la xénotransplantation était amenée à se généraliser, elle permettrait, en outre, de contourner de délicats problèmes d'éthique liés aux prélèvements d'organes sur donneurs humains vivants ou sur des cadavres, en particulier lorsqu'il s'agit de tissus à prélever sur un embryon.

2) Le risque de transmission à l'homme d'agents infectieux inconnus issus du xénogreffon est-il suffisant pour interdire, au moins momentanément, le passage au stade clinique ?

- exclure les tissus murins et surtout les organes de primates dont les cellules portent des génomes extrêmement riches en séquences rétrovirales qui pourraient être activées chez l'homme ;

- utiliser des porcs élevés dans des conditions EOPS permettant d'affirmer l'absence de tout agent infectieux transmissible autre que des séquences virales intégrées au génôme.

Un effort important de recherche doit être encouragé pour mieux identifier les séquences rétrovirales du génome des porcs et tenter d'éliminer les reproducteurs qui en sont porteurs, mais il faudra encore beaucoup de temps et de moyens pour atteindre cet objectif, car la certitude de la présence ou de l'absence d'agents non conventionnels à révélation tardive, sera toujours difficile à obtenir. On peut simplement dire que même si cette probabilité reste faible, compte tenu de la proximité de l'homme et du porc depuis la

domestication de cette espèce animale, la gravité de ces situations la rend d'autant plus inquiétante.

Toute technique nouvelle comporte des risques. L'expérimentation clinique ne peut se faire qu'une fois que les risques ont été évalués et confrontés aux bénéfices attendus et avec le consentement du patient d'ement informé. La xéno greffe a cependant ceci de particulier par rapport à l'allogreffe que le risque infectieux ne concerne pas le seul patient mais l'ensemble de la population. On n'est plus dans la situation habituelle "patient/médecin" ; il y a un troisième partenaire, et d'importance, **l'ensemble de la société**, avec un bilan **à établir entre bénéfice individuel et risque collectif**. C'est dire que le bien-fondé de la xénotransplantation ne peut se discuter qu'au sein d'un débat extrêmement large. On doit même aller plus loin : puisque les épidémies ne s'arrêtent par aux frontières, le débat devrait être mené à un niveau international.

3) La maîtrise des phénomènes de rejet immunitaire est-elle actuellement suffisante pour autoriser les premiers essais cliniques ?

Le rejet de la greffe qui intervient dans les quelques jours qui suivent l'intervention semble pouvoir être maîtrisé à l'aide des drogues immunodépressives, approximativement dans les mêmes conditions que pour les allogreffes humaines. En revanche, le rejet hyperaigu qui a lieu dès que le sang du receveur irrigue le greffon est encore incomplètement maîtrisé. La solution se trouve dans la création de porcs transgéniques n'exprimant plus les récepteurs responsables du rejet, ou capables d'inhiber *in situ* l'action nocive du complément. Ces voies de recherche doivent continuer à être explorées activement. De plus, il convient certainement de multiplier les essais expérimentaux de greffes d'organes de porcs transgéniques sur des singes, qui représentent un excellent (mais très coûteux) modèle de xéno greffe humaine.

4) La xénotransplantation soulève-t-elle des problèmes spécifiques d'acceptation sociale ou individuelle ?

Trop peu d'études nous permettent actuellement de juger objectivement du degré d'acceptabilité sociale de la xénotransplantation, mais il semble bien qu'une réticence existe chez de nombreux sujets. **Plus qu'à la crainte de l'infection, cette réticence est liée à la difficulté mentale de transgresser la frontière homme-animal.** Un effort très important de compréhension et d'accompagnement devra être mené auprès des candidats à la xéno greffe. À partir de là, l'obtention d'un consentement libre et éclairé devra se faire sur les mêmes bases que pour l'allogreffe.

Notons encore que la xénotransplantation ne sera, pendant longtemps, qu'une alternative à la greffe d'organes humains qui restera la plus fiable. Si le succès de la xénotransplantation va grandissant, il faudra veiller attentivement à ce que ce succès même ne constitue pas un facteur de démotivation et de démobilisation pour les donateurs d'organes. Le risque est en effet de passer d'une attitude de solidarité et de responsabilité, car contrainte par la pénurie avec un objectif de bénéfice vital, à une attitude de recours de type exclusivement économique, avec des indications de confort et moins guidées par le souci du maintien de la vie.

5) La xénotransplantation présente-t-elle des implications légales nouvelles ?

Le marché potentiel attendu par les grandes firmes de biotechnologie est important (estimé à six milliards de dollars en 2010), d'autant qu'il faut y ajouter celui des immunosuppresseurs. Un système commercial, basé sur les forces du marché, risque à terme de remplacer le don bénévole d'organes humains, par une économie de marché

disposant de ressources déjouant les régulations étatiques. Il devra être ainsi soigneusement encadré par les autorités législatives et sanitaires non seulement de notre pays, mais, prenant en compte les effets de la mondialisation, devra se soumettre à des normes internationales.

Elle porte :

- sur l'agrément par les autorités sanitaires des établissements pouvant réaliser ces premiers traitements ;

Il faut rappeler que ce n'est pas parce qu'il y a une loi, que les conditions de réalisation juridiques sont posées. La réflexion éthique s'inscrit dans cet écart entre la loi et le principe même d'une étude clinique chez l'homme.

6) La xénotransplantation est-elle médicalement un besoin vital ?

Pour certains malades en attente d'allogreffe, et dans le cas où son efficacité serait avérée, oui, mais ce nombre restera toujours mesuré. La technique de xénotgreffe banalisée aurait pour conséquence un élargissement des indications, donc un impact économique non négligeable.

7) le problème de l'information

Le principe d'une application d'une xénotgreffe à l'homme suppose une transparence la plus absolue sur les prérequis de l'expérimentation à l'animal et une vigilance très particulière sur le suivi de ces xénotgreffes. La société comprendrait mal que la xénotgreffe réalisée, le suivi ne soit pas réalisé avec une vigilance extrême. Ce suivi et les informations sur ce suivi doivent être portés à la connaissance du public sans médiatisation extrême, mais ces informations doivent pouvoir être disponibles par tous ceux qui le souhaiteraient.

8) La décision de mise en oeuvre

Il convient d'établir sur le plan éthique une hiérarchie entre les raisons de prudence.

- L'ignorance des chances actuelles de succès.

- Une expérimentation animale certes encourageante mais encore très loin d'une efficacité suffisante pour être transférable à l'homme.

- la mise en cause de l'idéologie d'une frontière absolue, homme, animal, mise en cause non acceptée par certaines croyances, peuples ou groupes sociaux.

Le problème central est celui de l'éthique de la décision de mise en oeuvre clinique. En estimant l'équilibre entre le risque et le bénéfice, le principe de précaution s'applique et doit prendre d'abord en compte l'efficacité, mais un principe de précaution qui soit davantage un principe de responsabilité des cliniciens et des chercheurs engagés qu'un principe d'immobilisme. Un chimpanzé qui vivrait une vie normale avec un rein de porc assurerait la possibilité technique d'une xénotgreffe. Si les problèmes scientifiques, infectieux, immunologiques et psychologiques étaient résolus, ouvrant la voie à la réalisation de xénotgreffes chez l'homme, il faudrait alors prendre en considération la circulation des personnes à l'échelon européen et mondial. L'OCDE pose le problème de l'importation des animaux OGM et demande à ce qu'il y ait un réseau de communications internationales sur la question du risque. On voit mal comment un pays européen isolé autoriserait le principe d'une xénotgreffe sans en référer aux pays voisins.

11 Juin 1999

Glossaire

Xénotransplantation = xénogreffe : greffe de tissus ou d'organes provenant d'une espèce animale sur une autre espèce animale ; ex : greffe d'organe de porc sur l'homme. Ce terme s'oppose à allogreffe : greffe provenant d'un individu et effectuée sur un autre individu de la même espèce ; ex : greffe d'organe humain sur l'homme.

Épitope : motif moléculaire minimum à l'égard de laquelle le système immunitaire va élaborer une réponse, comme par exemple la sécrétion d'un anticorps. Une protéine comporte en général plusieurs épitopes.

Rétrovirus : les rétrovirus sont des virus dont le génome est formé d'un acide ribonucléique (ARN) simple brin. Au cours de son cycle vital, ce virus doit transcrire son AR en un acide désoxyribonucléique (ADN) double brin qui s'insère dans le génome de la cellule infectée. Ce fragment d'ADN peut rester intégré pendant des générations à la cellule infectée sans se manifester sauf s'il est induit par divers événements de l'environnement cellulaire. On parle alors de provirus endogène.

Bibliographie

1. . Animal to Human Transplants. The ethics of xenotransplantation. Nuffield Council on Bioethics (UK). 1995
2. . Bach FH, Ferran C., Soares M *et al* . Modification of vascular responses in xenotransplantation : inflammation and apoptosis. Nature Med. 1997, 3, 944-949.
4. . Baily LL. *et al* . Baboon-to-human cardiac xenotransplantation in a neonate. J. Am. Med. Association, 1985, 254, 3321.
6. . Butler D. Last chance to stop and think on risks of xenotransplants. Nature, 1998, 391, 320-326.
8. . Chae JS., Cooper KC. Legal implications of xenotransplantation. Xénotransplantation, 1997, 4, 132-139.
10. . Intercommission II de l'INSERM : " Utilisation thérapeutique des produits humains et des produits de substitution" . Compte rendu du colloque du 2 juin 1997.
11. . Julvez J., Tuppin P., Cardoso J. *et al* . Enquête nationale " Population et Xénogreffe" , résultats préliminaires. Actes du colloque " Aspects scientifiques et socioculturels des xénogreffes" , Etablissement français des greffes, 29-30 octobre 1998, 68-71.
13. . Lehmar S., Trans-species transplants raise virus fears, Nature, 1995, 376, 8.
15. . Malassagne B., Tabois F., Houdebine LM. *et al* . Application de la transgénèse à la xénotransplantation. Résultats expérimentaux et perspectives cliniques. Presse Med. 1996, 25, 1247-1250.
16. . Mohacsi PJ., Blumer E.C, Quine S. *et al* . Aversion to xenotransplantation, Nature, 1995, 378, 434.
18. . Murphy FA. The public health risk of animal organ and tissue transplantation into humans, Science, 1996, 273, 746-747.
20. . Rosengard AM., Cary NRB., Langford GA. *et al* . Tissue expression of human

complement inhibitor, decay-accelerating factor, in transgenic pigs. *Transplantation*, 1995, 59, 1325-1333.

22. . Sandrin MS., McKenzie IEC. Gal a (1,3) Gal, the major xenoantigen(s) recognised in pig by human natural antibodies. *Immunol. Rev.*, 1994, 141, 169-190.

24. . Stoye J. No clear answers on safety of pigs as tissue donor source. *Lancet*. 1998, 352, 666-667.

25. . Takeuchi Y., Porter CD., Strahan KM. *et al* . Sensitization of cells and retrovirus to human serum by (a1-3) galactosyltransférase, *Nature*, 1996, 379, 85-88.

27. . Le Tessier P., Stoye JP., Takeuchi Y. *et al* , Two sets of human - Tropic pig retrovirus, *Nature* 1997, 389, 681-682.

29. . White D. Letter to *Nature*, 1995, 378, 434.

Notes

1. Aujourd'hui, plus de 90% des personnes dans les pays occidentaux sont traitées avec l'insuline humaine recombinante.