

Discussion

Les primates non humains utilisés comme donneurs d'organes ?

Jonathan S. Allan¹

Les babouins et les porcs sont des sources potentielles d'organes pour les xénotransplantations chez l'homme. Pour des raisons pratiques, les babouins n'ont été proposés que par une poignée de chirurgiens américains soucieux de démontrer l'intérêt de ces interventions. La transplantation cardiaque effectuée chez un bébé à Loma Linda par Leonard Bailey en 1986 a été vivement critiquée dans les médias à cause des préoccupations éthiques soulevées par le fait « d'expérimenter » sur un nouveau-né. Néanmoins, elle n'a pas empêché d'envisager d'autres transplantations de cœur de babouin chez des enfants (7). Deux transplantations de foie de babouin ont été effectuées en 1993, qui ont également échoué pour des raisons qu'on ignore, ce qui a entraîné l'arrêt des études sur les transplantations de foie (2).

Les membres d'associations de lutte contre le SIDA ont permis d'accélérer les essais de xéno greffes chez l'homme, un patient atteint de SIDA ayant reçu une greffe de moelle osseuse de babouin lors d'une tentative à haut risque visant à restaurer son immunité (3). La greffe de moelle osseuse de singe n'a pas pris, mais le malade a vu son état s'améliorer du fait du schéma de mise en condition utilisé pour le préparer à l'opération. Il n'y a pas eu ablation de sa propre moelle osseuse, ce qui fait qu'elle est restée entièrement fonctionnelle. De nombreux chercheurs ont vivement critiqué l'expérience, estimant qu'elle ne se justifiait pas sur le plan scientifique et qu'elle faisait courir un risque infectieux, mais dans ce cas précis la politique de santé publique a été dictée par les pressions exercées par des groupes d'intérêt particuliers. Certaines de ces études expérimentales ont fait plus de mal que de bien à la cause de la xénotransplantation du fait des critiques relayées par les médias. Mais elles ont permis de sensibiliser davantage la communauté des spécialistes de la transplantation aux problèmes qui se posent, les incitant à se tourner vers des espèces autres que les primates. Cependant, il y aura toujours une poignée d'individus décidés à être les premiers à réussir avec les primates et c'est pourquoi une réglementation stricte permettrait d'éviter de nouvelles pandémies provoquées par des infections hétérospécifiques.

* Commentaires publiés en anglais dans *Bulletin of the World Health Organization*, 1999, **77** (1) : 62-81.

¹ Spécialiste scientifique, Department of Virology and Immunology, Southwest Foundation for Biomedical Research, 7620 N.W. Loop 410 at Military Drive, San Antonio, Texas 78228 (Etats-Unis d'Amérique) (mél. : jallan@icar.us.sfbr.org; tél. : 1(210) 670-3275, télécopieur : 1(210) 670-3332).

On n'envisage plus d'utiliser à grande échelle les primates non humains, principalement à cause du risque important de propagation de maladies infectieuses naturellement présentes chez les babouins (4). Il est également peu probable qu'on puisse obtenir un nombre suffisant de babouins, même en sacrifiant sans compter du temps et de l'argent. Actuellement, la colonie de babouins la plus importante est celle de la Southwest Foundation for Biomedical Research, qui compte plus de 3200 animaux élevés pour la recherche. Malheureusement, dans cet élevage, on ne s'est pas soucié du risque présenté par les infections zoonosiques. Par exemple, pratiquement tous les babouins adultes de cette colonie sont porteurs du virus spumeux simien (SFV), une infection rétrovirale persistante récemment retrouvée chez des personnes travaillant avec des primates (5,6). La découverte d'une nouvelle infection rétrovirale transmissible à l'homme par des plaies ou des piqûres d'aiguilles n'est pas une bonne nouvelle. La transplantation de tissus associée à l'administration d'un cocktail d'immunosuppresseurs serait un moyen idéal pour transférer des virus simiens à l'homme.

La plupart des babouins abritent également le STLV (Simian T-cell lymphotropic virus), un autre rétrovirus qui provoque une leucémie et des lymphomes à cellules T chez cette espèce (7). La forme humaine de la maladie due à l'HTLV est probablement issue d'une transmission hétérospécifique à partir de primates non humains (8). On observe des taux d'infection par ces deux rétrovirus et par les herpétoviridés plus importants dans les colonies d'animaux élevés en captivité que chez les animaux sauvages, ce qui indique qu'un élevage intensif risque d'avoir des effets indésirables sur le pool des primates non humains. Etant donné l'ampleur des infections persistantes, le fait de choisir des babouins dans ce milieu ne constituerait pas une bonne pratique de santé publique. En outre, des babouins capturés dans la nature sont parfois introduits dans cet élevage, qui risquent d'apporter de nouvelles infections dans la colonie.

En outre, de nombreuses infections virales qui restent non pathogènes chez leurs hôtes naturels déclenchent des pandémies lorsqu'elles sont transmises à de nouvelles espèces, comme cela a été le cas avec le SIDA. Il nous est actuellement impossible de prévoir le devenir d'infections zoonosiques de ce type chez des receveurs de xéno greffons ou de prédire la pathogénicité *in vivo* à partir d'études *in vitro*. Ce qui est plus problématique, c'est que de nouveaux agents transmis par les xénotransplantations risquent de circuler dans la population pendant un certain temps avant que n'apparaissent de nouveaux syndromes cliniques venus modifier la prévalence des maladies. Concernant les rétrovirus, la durée qui s'écoule entre l'infection et l'apparition de la maladie

peut se compter en décennies, et plusieurs milliers de personnes pourraient être infectées avant que l'on ne détecte une modification du tableau de morbidité.

Prévenir ne serait-ce que certaines des infections connues peut s'avérer coûteux. Par exemple, on a estimé à US \$20 millions le coût de développement d'une colonie de babouins exempts d'agents pathogènes spécifiques, les 50 premiers animaux prêts pour les dons d'organes n'étant obtenus qu'au bout de cinq à dix ans.

Les risques de maladies infectieuses ne sont pas tous les mêmes

Presque tous les efforts consentis et les enthousiasmes manifestés en faveur des xéno greffes ont été concentrés sur les cellules et tissus de porc utilisables chez l'homme. On a essayé de venir à bout des problèmes de rejet suraigu et plus tardif, mais l'objectif ultime de ces efforts n'a pas encore été défini. L'injection de cellules ou de tissus à titre temporaire ou comme solution d'attente comporte un risque important: si le malade survit, le virus éventuellement présent dans le greffon peut également survivre, et la transmission se produire par la suite.

Dans la plupart des xéno transplantations d'organes entiers, les malades ont rarement survécu suffisamment longtemps pour retrouver un mode de vie qui favoriserait la transmission. Toutefois, avec l'apparition des thérapies cellulaires, comme celles utilisées pour traiter la maladie de Parkinson, la perspective d'une survie à long terme se fait jour. Néanmoins, le risque est ici encore dans une certaine mesure limité par le fait qu'il s'agit là de malades habituellement âgés et donc moins susceptibles que d'autres d'avoir un mode de vie qui favorise la propagation de germes pathogènes sexuellement transmissibles. De plus, la perfusion de seulement quelques millions de cellules de fœtus de porc réduit le risque qu'un virus soit transmis et qu'une infection s'installe chez le malade. Si l'on accroît la « dose » de cellules étrangères, la charge virale augmente et peut entraîner une infection persistante. Des études sont en cours sur le risque que présentent pour la population les virus endogènes du porc, et il semblerait que ces derniers ne puissent être exprimés dans le sang périphérique des malades ayant reçu des cellules porcines (9, 10). Cependant, il n'en va peut-être pas de même chez des malades immunodéprimés qui reçoivent des organes entiers.

Sommes-nous en train de créer des chimères humaines ?

On a accordé peu d'attention au fait que les xéno transplantations pourraient modifier profondément l'évolution de l'homme. L'interaction des génomes de différentes espèces par le jeu de recombinaisons se produisant à la suite d'une xéno transplantation est une réalité théorique. La mode est aux rétrovirus utilisés comme vecteurs pour véhiculer des gènes chez des malades afin de traiter

toutes sortes de maladies génétiques. Plus de 200 protocoles cliniques de transfert de gènes chez l'homme ont été homologués par l'Office of Recombinant DNA Activities et approuvés par la Food and Drug Administration. Le mélange de cellules porcines et de rétrovirus offre un environnement favorable à la transduction de gènes porcins par un rétrovirus endogène du porc. Plusieurs études semblent montrer que ce rétrovirus est infectieux pour les cellules humaines (9, 10). Théoriquement, des gènes de cellules porcines transduites pourraient ensuite être épissés dans le génome humain lorsque le receveur du xéno greffon est infecté par un rétrovirus endogène porcine. Si l'on devait effectuer des milliers de xéno transplantations, cela pourrait favoriser l'évolution de chimères homme-porc.

La réalité pourrait rejoindre la science-fiction si un avantage sélectif était présenté par certains gènes porcins, par exemple une chimiokine, une enzyme, un oncogène ou un chaperon. Le problème des chimères a été évoqué dans le contexte du transfert de cellules lymphoïdes du donneur par le xéno greffon (leucocytes « passagers ») ou d'une transplantation de moelle osseuse visant à induire une tolérance immunologique (11). Plusieurs xéno transplantations proposés sont précisément destinés à incorporer la création de microchimères pour aider à induire une tolérance (12). L'utilisation de moelle osseuse peut concourir à la réussite d'une xéno transplantation, mais les lymphocytes étrangers qui ont une longue durée de vie et qui sont issus de la moelle du donneur sont susceptibles d'abriter des virus dont la longévité est également importante, augmentant ainsi les chances de survenue d'une infection hétérospécifique (13). Si l'on veut protéger la santé publique, ces préoccupations doivent être au centre de toutes les discussions portant sur les espèces animales et les modalités thérapeutiques à employer.

L'histoire nous a enseigné qu'il faut nous en tenir aux transplantations de tissus ou d'organes provenant d'espèces inférieures n'appartenant pas aux primates. Même si l'on en venait à dépister chez le babouin des germes pathogènes connus, des situations fortement chargées d'émotion comme celle qui a conduit à transplanter du tissu de babouin à Getty se produiraient certainement. Pour toutes ces raisons, et pour éviter de risquer que des médecins peu scrupuleux transplantent en grand nombre des organes de primates chez l'homme, il faut limiter nos efforts de xéno transplantation à la recherche de donneurs plus sûrs et plus économiques. Lors d'une réunion récemment coparrainée par l'Organisation de Coopération et de Développement économique (OCDE) et par la New York Academy of Sciences, un consensus international s'est clairement dégagé en faveur de l'utilisation des tissus et cellules porcines (14). Tout le monde, à l'exception de quelques responsables aux Etats-Unis d'Amérique, s'est vivement opposé à l'utilisation des primates pour les transplantations. Les virus ne respectant pas les frontières nationales, il nous faut espérer que les Etats-Unis décideront de montrer la voie en faisant

passer la santé publique avant le reste dans ce domaine en plein essor. ■

1. **Bailey LL, Gundry SR.** Survival following orthotopic cardiac xenotransplantation between juvenile baboon recipients and concordant and discordant donor species: foundation for clinical trials. *World journal of surgery*, 1997, **21**: 943-950.
2. **Starzl TE et al.** Baboon-to-human liver transplantation. *Lancet*, 1993, **341**: 65-71.
3. **Exner BG, Neipp M, Edstad ST.** Baboon bone marrow transplantation in humans: application of cross-species disease resistance. *World journal of surgery*, 1997, **21**: 962-967.
4. **Allan LS.** Xenotransplantation and possible emerging infectious diseases. *Molecular diagnosis*, 1996, **1**(3): 1-8.
5. **Broussard SK et al.** Characterization of new simian foamy viruses (SFV) from African nonhuman primates. *Virology*, 1997, **237**: 349-359.
6. **Heneine W et al.** (1998). Identification of a human population infected with simian foamy viruses. *Nature medicine*, 1998, **4**: 403-407.
7. **Moné J et al.** (1992) Simian T-cell leukemia virus type 1 infection in captive baboons. *AIDS research and human retroviruses*, 1992, **8**(9): 1667-1675.
8. **Koralnik LL et al.** A wide spectrum of simian T-cell leukemia lymphotropic virus type 1 variants in nature: evidence for inter-species transmission in Equatorial Africa. *Journal of virology*, 1994, **68**: 2693-2707.
9. **Patience C, Takeuchi Y, Weiss RA.** Infection of human cells by an endogenous retrovirus of pigs. *Nature medicine*, 1997, **3**: 282-286.
10. **Wilson CA et al.** Type C retrovirus released from porcine primary peripheral blood mononuclear cells infects human cells. *Journal of virology*, 1998, **72**: 3082-3087.
11. **Starzl TE et al.** Chimerism and donor-specific nonreactivity 27 to 29 years after kidney allotransplantation. *Transplantation*, 1993, **55**: 1272-1277.
12. **Greenstein JL, Sachs DH.** The use of tolerance for transplantation across xenogeneic barriers. *Nature biotechnology*, 1997, **15**: 235-238.
13. **Allan JS et al.** Amplification of simian retroviral sequences from human recipients of baboon liver transplants. *AIDS research and human retroviruses*, 1998, **14**: 821-824.
14. **Allan JS.** The risk of using baboons as transplant donors: exogenous and endogenous viruses. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1998 (sous presse).

A nouveaux problèmes nouvelles solutions

A. P. R. Aluwihare¹

Le Professeur Daar a fait une excellente analyse des divers problèmes qui se posent. L'acceptabilité du concept de xénotransplantation et les sources de tissus ou d'organes utilisées dans différents contextes culturels et religieux constituent un volet important de la discussion. Le droit des receveurs à une information solide concernant les risques et les possibilités qui s'offrent ne l'emporte pas sur le droit des communautés à être informées des risques qu'elles encourent ni sur la garantie de savoir que

des précautions raisonnables ont été prises. Les animaux employés doivent également être traités sans cruauté. Les autres problèmes éthiques liés aux priorités qui se posent pour la transplantation en général doivent également être pris en compte. Maintenant que l'on progresse rapidement pour régler les problèmes immunitaires associés aux xénotransplantations et qu'on aura bientôt l'assurance de la capacité fonctionnelle d'organes appropriés, il faut s'atteler sans délai et de façon ininterrompue à examiner de façon pragmatique les nombreuses autres questions qui se posent.

Source d'organes

Le malade a le droit de savoir d'où provient un organe. Cependant, au bout d'un certain temps, la question cessera d'avoir une connotation religieuse ou morale. Bien que le catgut soit fabriqué à partir d'intestins d'animaux et exige le décès de ces animaux pour être produit, il est si répandu que plus personne ne fait objection à son emploi et qu'on ne discute même pas de la question avec les malades. Les valvules cardiaques d'origine porcine, les tissus d'origine animale conservés dans les banques de tissus et destinés à un usage médical, ainsi que les hormones et les enzymes d'origine porcine sont acceptés dans de nombreuses sociétés. Dans d'autres, elles ne le sont toujours pas pour des motifs religieux mais, s'il n'y avait pas d'alternative, la réaction serait peut-être différente. On pourrait justifier leur usage et le faire accepter en faisant valoir que le procédé complexe de préparation « élève » le matériel au rang de dispositif thérapeutique; il cesserait donc d'être porcin. Il aurait été intéressant de connaître le point de vue du Professeur Daar concernant le fait de savoir si les réactions vis-à-vis des transplants autres que des organes entiers pourraient indiquer une opposition vis-à-vis de la xénotransplantation moins durable qu'on aurait pu s'y attendre. La « pseudo-rationalisation » effectuée par les sociétés n'est pas un phénomène nouveau. Même en ce qui concerne les organes, en particulier ceux dont le potentiel antigénique est altéré par des manipulations génétiques, on pourrait développer une argumentation visant à faciliter leur emploi en partant du principe qu'ils ne sont plus porcins mais humains puisqu'ils vont « prendre » chez un être humain. L'émergence d'une forte demande dans les classes moyennes pourrait à la fois favoriser et rendre nécessaire le recours à ce type de rationalisation. Il est d'ailleurs révélateur de voir qu'il y a aujourd'hui de nombreux brevets déposés pour des animaux transgéniques et des matériels animaux.

Les grandes religions

Le Professeur Daar a mentionné certains problèmes soulevés par les croyances religieuses; mes observations visent à compléter les siennes.

- Dans le bouddhisme où il y a croyance en la réincarnation, il pourrait y avoir des points de vue contradictoires concernant la question de savoir si

¹ Professeur de chirurgie, Faculté de Médecine, Université de Peradeniya (Sri Lanka), et Commissaire aux Droits de l'Homme de Sri Lanka.

l'utilisation d'un organe animal constitue un désavantage du point de vue de l'homme ou un avantage du point de vue de l'animal pour la réincarnation suivante. La question n'a encore jamais été évoquée et il est peu probable, si débat il y avait, qu'il ait un effet négatif sur l'emploi des organes animaux.

- Dans l'hindouisme aussi, les philosophies panthéistes n'ont pas d'observation directe à formuler sur le concept de xénotransplantation; l'utilisation d'organes d'origine bovine pourrait poser un problème analogue à celui de l'utilisation d'organes d'origine porcine chez les musulmans et les juifs. Toutefois, ici encore, la demande des classes moyennes entraînerait probablement une rationalisation de leur utilisation en l'absence d'autres solutions.
- Dans les philosophies et systèmes religieux d'autres sociétés telles que la Chine et le Japon, où le prélèvement d'organes sur des sujets en état de mort cérébrale peut être considérée par certains comme un acte déshumanisant, il est possible que l'implantation d'un organe non humain ait la même connotation.

Ethique élémentaire

Les principes de base de l'éthique biomédicale, à savoir la bienfaisance, la non-malfaisance, l'autonomie et la justice (entre autres), doivent s'appliquer ici à la fois à l'individu et à la communauté. Il existe un conflit potentiel, par exemple, entre le droit d'un mourant à disposer du seul traitement disponible et le droit de la communauté à ne pas vouloir être exposée à une menace d'infection inconnue et peut-être inexistante. De tels arguments ont été avancés dans le cas de la transplantation de moelle osseuse effectuée chez Getty décrite par le Professeur Daar.

Infection

Il n'est pas nécessaire de débattre ici en détail de la question absolument capitale du risque d'infection et de la façon dont on peut l'éviter, le prévenir, le surveiller, le diagnostiquer et le maîtriser chez l'individu ou dans la communauté. Il suffit de faire remarquer que la transmission d'une infection ou d'une maladie du donneur à l'hôte doit être et est envisagée, même en cas de transfusion sanguine ou lorsqu'on utilise des homogreffons quels qu'ils soient. Les malades et la communauté sont en droit d'attendre que toutes les précautions voulues soient prises pour faire en sorte que ces risques soient moins importants que le risque présenté par les maladies pour lesquelles ces xénotransplantations sont pratiquées. Il s'agit donc ici de choisir le risque minimal plutôt que l'absence de risque.

Le principe de non-malfaisance, lorsqu'il s'applique aux individus et aux communautés, exige que l'on étudie de façon rigoureuse la possibilité que des infections surviennent. L'exposition d'un éventail de cultures de cellules et de tissus humains le plus large possible aux cellules et à des extraits de l'animal

donneur semble donc être une étape indispensable de cette évaluation. On pourrait avancer que, si aucune infection ni aucune infestation ne se produit dans ces cultures tissulaires ou cellulaires (qui n'ont aucune compétence immunologique), alors l'infection de la population générale, dont le système immunitaire est normal, est bien moins probable que celle d'un hôte dont le système immunitaire est déprimé. Le xénotransplant doit aussi être protégé d'une infection par des germes présents chez l'hôte; à cet égard, les greffons provenant d'animaux gnotobiotiques peuvent être plus sensibles à une telle infection (comme le sont ces animaux) que des greffons prélevés sur des animaux normaux.

Le partage des ressources

La question des priorités se pose lorsqu'on détermine comment utiliser les ressources sanitaires et que l'on met en balance les besoins en services communautaires et les techniques thérapeutiques coûteuses. La xénotransplantation est une technique très coûteuse qui suppose un détournement de ressources affectées à des activités ayant un rapport coût/efficacité bien supérieur. Ce détournement peut même se faire aux dépens des efforts visant à accroître le nombre d'organes prélevés sur des sujets en état de mort cérébrale. Il conviendrait donc que ce type de transplantation ne se fasse que dans quelques centres jusqu'à ce qu'on puisse prévoir une réduction des coûts par suite d'une amélioration de la méthodologie ou d'économies d'échelle. Dans le domaine de la transplantation, le choix des malades en cas de pénurie de donneurs est dicté par divers critères, notamment la capacité à payer pour l'organe ou pour l'opération. Au départ, il peut s'agir de choisir entre la xénotransplantation ou rien. La catégorie de traitement offerte à un malade résulterait de la même sorte de jonglerie éthique que celle à laquelle les médecins sont confrontés actuellement. Il serait malheureux que les xénotransplantations soient considérées comme revenant aux « pauvres » (l'ironie de la situation voulant qu'ils soient également les moins à même de les financer), les organes de donneurs vivants ou prélevés sur des sujets en état de mort cérébrale étant réservés aux riches parce que considérés comme « meilleurs ».

Restrictions

Deux catégories de restrictions peuvent être imposées à un malade. La première vise à le protéger. Les principes éthiques et juridiques sont ici les mêmes que ceux qui s'appliquent dans le cas, disons, de malades ayant besoin d'une irradiation corporelle totale, ou qui ont été soumis à une chimiothérapie massive ou à une immunodépression. La seconde catégorie vise à protéger la communauté. Ces restrictions peuvent être justifiées ou peuvent être totalement sans fondement — comme cela a été le cas avec la discrimination dont faisaient encore l'objet les lépreux il y a peu. En cas d'épidémie imprévue, il est concevable qu'une quarantaine puisse être nécessaire

dans une communauté. Des actions de ce type ne sont pas nouvelles, mais n'ont pas été employées depuis des décennies. Elles devraient être décidées à l'échelon gouvernemental. Pour ce qui concerne les problèmes éthiques posés par les transplantations, il est impératif que chaque pays puisse prendre ses propres décisions — guidé en cela par l'expérience d'autres pays. Dans le cas d'organes provenant d'animaux, des codes internationaux concernant certains aspects de la prévention des risques infectieux devraient être appliqués. Le problème de la « vache folle » est une bonne illustration de la nécessité qu'il y a à formuler des mesures de contrôle strictes après mûre réflexion et après avoir imaginé toutes les conséquences possibles.

Les droits des malades défavorisés

L'histoire nous a montré qu'on peut s'attendre à ce qu'un jour on demande à des prisonniers ou des gens pauvres en phase terminale, qui ont besoin d'une transplantation mais n'ont aucun espoir d'accéder au meilleur traitement disponible, de servir de cobayes pour la xénotransplantation. Toutefois, on ignore encore quels seront la quantité et le type de médicaments nécessaires, la souffrance engendrée, les limitations qu'il faudra peut-être imposer aux malades et bien d'autres paramètres. Les bienfaits que pourra en tirer le malade, même si sa santé s'en trouve mieux, seront peut-être faibles. Le droit qu'a la communauté d'avoir accès à de nouveaux traitements justifie-t-il qu'on néglige les droits de ces individus ? Ou de telles expériences doivent-elles plutôt être considérées comme respectant le droit qu'a chaque individu de bénéficier d'un traitement qui pourrait être porteur d'espoir ? ■

Les risques pour la santé publique

Fritz H. Bach¹

Parmi les nombreux points importants évoqués par Daar, je n'en retiendrai qu'un : les problèmes éthiques soulevés par le fait que la xénotransplantation puisse faire courir aux gens un risque d'épidémie infectieuse. L'accent que je mets sur ce point ne diminue en rien l'importance des autres préoccupations éthiques liées à la xénotransplantation. J'ai été et continue à être globalement d'accord avec les articles et les observations de Daar concernant la xénotransplantation. Je vais évoquer ce sujet précis de mon propre point de vue.

La possibilité qu'une xénotransplantation, par exemple du porc à l'homme, puisse entraîner

l'apparition d'une infection se propageant à l'ensemble de la population humaine, de façon peut-être comparable à l'épidémie de SIDA, est généralement acceptée. En 1998, nous avons écrit un article proposant d'instaurer un moratoire sur les essais cliniques portant sur des organes, des tissus et des cellules xénogéniques qui présentent un tel risque (1). Nous pensions que ce moratoire devait rester en vigueur jusqu'à ce que le public ait été informé des risques auxquels il sera exposé si l'on procède à des xénotransplantations et qu'il ait eu la possibilité de participer réellement à la prise de décision concernant ce qu'il y a lieu de faire et de quelle manière.

Je ne m'écarte en cela pas du tout du point de vue de Daar. Il dit que « dans la mesure où le risque concerne en un sens la communauté, il serait fondé d'envisager aussi une forme de consentement de la communauté ». Proposer de faire participer la population au processus de prise de décision est une démarche analogue au recueil du « consentement éclairé » des malades soumis à des protocoles expérimentaux. Nous insistons vivement pour que la recherche sur les xénotransplantations se poursuive activement (1). Dans cet article, nous évoquons la question de la façon dont le « public » pourrait participer à la prise de décision. Je reviens sur la question plus loin.

S'il estime souhaitable d'obtenir le consentement de la communauté, Daar se demande « jusqu'où aller dans ce sens », étant donné que d'abord « nous ne pouvons actuellement quantifier le risque » et qu'ensuite « il n'y a jusqu'ici guère d'exemple de ce type de consentement communautaire ». Je voudrais revenir sur ces deux points.

Notre méconnaissance des aspects quantitatifs du risque que fait courir la xénotransplantation ne diminue en rien la nécessité « éthiquement » pressante de faire participer dès aujourd'hui la communauté au débat. L'une des étapes les plus importantes des progrès réalisés sur le plan de l'éthique des expérimentations médicales a été d'insister pour obtenir le consentement éclairé du malade soumis à une telle expérience. Notre souci de faire participer le grand public aux décisions qui vont fixer les conditions dans lesquelles on peut effectuer une xénotransplantation procède essentiellement de l'extension de ce principe du consentement éclairé. Une telle approche vise à faire en sorte que le grand public soit véritablement représenté dans ce débat.

Le raisonnement de Daar selon lequel il est inutile pour l'instant de porter le débat sur la place publique, étant donné nos incertitudes concernant l'importance du risque, aura le même résultat que l'approche proposée par ceux qui s'opposent à un moratoire. Ils prétendent que, puisque l'on ignore l'importance du risque lié à la xénotransplantation, il faut en effectuer un certain nombre pour pouvoir l'évaluer. Ce type d'argument renie l'un des principes les plus sacrés du consentement éclairé : à savoir qu'il faut l'obtenir avant d'entamer une quelconque partie de l'expérience. Nous ignorons souvent le risque que nous faisons courir à un malade lorsque nous lui

¹ Lewis Thomas Professor, Harvard Medical School, Beth Israel Deaconess Medical Center, 99 Brookline Avenue RM 370, Boston, MA 02215 (Etats-Unis d'Amérique).

demandons son consentement éclairé et nous le lui faisons alors clairement savoir. Nous ne disons pas aux premiers malades soumis à un nouveau traitement que nous devons poursuivre sans leur consentement éclairé pour pouvoir évaluer l'importance du risque. Selon ce raisonnement, il ne nous faudrait demander aux malades soumis à un nouveau traitement leur consentement éclairé qu'après avoir appliqué ce traitement à un nombre suffisant d'autres malades sans un tel consentement, de façon à pouvoir comprendre l'étendue du risque. Le fait d'ignorer l'ampleur du risque ne justifie absolument pas de poursuivre les travaux pour pouvoir l'évaluer. La décision doit être prise par le malade et, dans le cas des xénotransplantations, par la communauté en sachant bien que ce risque existe, même si on ne peut le quantifier.

Prétendre qu'il faut poursuivre les xénotransplantations pour pouvoir en évaluer les risques est une démarche lourde de conséquences. Si une infection liée à une xénotransplantation survient dans la population humaine, nous aurons déterminé que le risque existe et nous aurons également créé les conditions d'un scénario potentiellement catastrophique. S'il n'y a pas d'infection au cours des quelques premières années, cela ne signifie pas pour autant qu'aucun problème ne surgira par la suite. Ainsi, dire qu'il faut continuer à évaluer le risque de cette façon consiste à proposer une forme de fait accompli, une approche critiquée par certains comme étant le signe de l'indifférence générale de la médecine vis-à-vis du grand public (2).

Est-il éthiquement acceptable de faire courir un risque à la population générale pour pouvoir aider des malades ? Si la décision ne revient pas à la population, à qui revient-elle ? Les personnes qui vont prendre une telle décision ne peuvent être celles qui sont partie prenante dans la xénotransplantation, car elles seraient à la fois juges et parties. Comme nous l'avons dit précédemment (1), elles doivent participer à la prise de décision, mais la décision ne doit pas leur revenir, pas plus qu'à d'autres personnes soumises à des pressions de la part des protagonistes de la xénotransplantation. La Food and Drug Administration (FDA) se charge correctement depuis toujours des questions techniques relatives à la sécurité. Cependant, cet organe aussi est soumis à de nombreuses pressions.

Je rejeterai donc les arguments selon lesquels notre ignorance de l'étendue du risque devrait faire que nous insistions moins pour que le grand public participe à la prise de décision avant d'être lui-même exposé à ce risque.

Les règles qui gouvernent actuellement la xénotransplantation n'ont pas de cohérence logique. Comme le fait remarquer Daar, la FDA a publié des directives qui excluent essentiellement le babouin en tant que donneur. Cette exclusion a été dictée, du moins en partie, par le risque d'infection qui a semblé plus élevé avec le babouin qu'avec le porc. Il est vrai que, comme donneur, le babouin pourrait faire courir un risque infectieux plus important que le porc, mais

en fait on ignore tout de l'importance du risque associé à chaque animal. Etant donné cette ignorance, n'est-il pas quelque peu incongru de conclure que le risque associé à l'emploi des babouins est trop important tandis que celui associé à l'utilisation des porcs est acceptable ? Du point de vue éthique, ces deux animaux font courir un risque à la société et c'est à cette dernière de décider des conditions dans lesquelles elle accepte de courir ce risque.

Le second argument de Daar est qu'il n'y a guère d'exemples de ce type d'opinion ou de consentement communautaire. Il est vrai qu'une consultation publique est une tâche difficile. Toutefois, dans certains pays comme la Suisse, la population est consultée par référendum. Il y a eu très récemment en Suisse un référendum sur l'utilisation du génie génétique. Beaucoup pensaient que la population en interdirait l'usage. Cependant, probablement à cause des efforts d'explication qui ont été déployés pour informer cette population, la réponse à ce référendum a été un oui sans restriction pour poursuivre l'application de ces techniques. Aux Etats-Unis d'Amérique, il est difficile d'imaginer la tenue d'un référendum national, mais il n'est pas inconcevable de le faire à l'échelon local. C'est pourquoi nous avons proposé qu'il y ait dans ce pays un comité national composé de membres appartenant à plusieurs disciplines, dont l'éthique, chargé d'essayer de parvenir à un consensus sur la manière de procéder au nom de la communauté. Nous avons déjà évoqué en détail les attributions d'un tel comité (1). De fait, il existe actuellement un comité qui est assez proche de celui que nous préconisons : le Comité d'Éthique du Président, qui a récemment publié un rapport sur le clonage humain. Comme on l'a vu plus haut, les décisions de comité ne doivent pas être prises par des personnes qui sont à la fois juges et parties ou qui sont soumises à des pressions de la part de groupes d'intérêt.

Le fait que nous n'ayons pas l'habitude d'interroger la société en pareil cas ne doit pas nous dissuader de vouloir élaborer des méthodes appropriées pour le faire, ni de vouloir faire au mieux. Nous sommes confrontés à une époque où vont se développer des technologies toujours plus nombreuses qui offriront des avantages considérables pour la médecine tout en présentant des dangers potentiels pour la population. Nous allons avoir besoin de mécanismes permettant de gérer la situation sur le plan éthique. La xénotransplantation est un bon exemple de problème de ce type; nous devons saisir l'occasion pour élaborer une approche de la prise de décision qui soit à la fois responsable et éthiquement acceptable.

Proposer un moratoire pour nous permettre d'informer le public et d'évaluer la réponse de la société n'est pas une attitude anti-xénotransplantation. Comme nous l'avons écrit dans la réponse à une critique de notre proposition de moratoire : « la demande que nous faisons d'un moratoire sur les essais cliniques n'est pas une démarche anti-scientifique; il s'agit plutôt d'une façon de respecter

les droits du grand public en préservant ainsi la confiance qu'il a dans la science» (3). ■

1. **Bach FH et al.** Uncertainty in xenotransplantation : individual benefit versus collective risk. *Nature medicine*, 1998, **4** : 141-144.
2. **Beck U.** *Risk society*. Londres, Sage Publications, 1992.
3. **Back FH, Daniels N, Fineberg HV.** Letter. *Nature medicine*, 1998, **4** : 372-373.

Arguments en faveur de l'utilisation du porc

Arthur Caplan¹

La question de savoir s'il faut ou non utiliser des porcs, génétiquement modifiés afin de minimiser la probabilité que l'organe soit rejeté, comme source d'organes transplantables ne semble dépendre que de la mesure dans laquelle la xéno greffe représente un risque inacceptable pour la santé publique. Comme le note avec exactitude le D^r Daar dans le point très complet qu'il fait sur la question des xéno greffes, les débats qui ont récemment eu lieu aux Etats-Unis d'Amérique et en Europe, en particulier au Royaume-Uni, concernant la moralité des xéno greffes ont débouché sur des conclusions différentes sur la question de l'évaluation du risque qu'elles représentent pour la santé publique. En Europe, on a décidé que la menace de transmission d'une maladie constituait un risque trop important pour la santé publique, étant donné les connaissances limitées dont on dispose pour justifier aujourd'hui des essais cliniques. Aux Etats-Unis, les tableaux d'experts ne sont pas si convaincus des dangers et considèrent ces expériences comme plus prometteuses.

D'une certaine façon, ces différences d'évaluation de la moralité des xéno greffes sont le reflet de différences culturelles profondes entre Américains et Européens quant à l'attitude vis-à-vis de la biomédecine et des sciences. Les Américains ont tendance à considérer plus positivement ce que la science a de prometteur que les Européens qui, eux, évaluent les risques avec prudence lorsqu'ils sont liés à des activités scientifiques.

Curieusement, on observe également que, quelles que soient les difficultés que l'on a pour effectuer le calcul des risques de transmission de virus ou de micro-organismes de l'animal à l'homme, les questions de sécurité offrent un cadre dans lequel scientifiques et décideurs se sentent à l'aise. Les attitudes et les réponses peuvent différer d'un pays à l'autre, mais aucune question d'éthique délicate, complexe ou taboue ne se posera si l'on peut réduire le débat sur les xéno greffes à une question de sécurité.

Assurément, la sécurité publique doit être la principale considération lorsqu'on décide d'autoriser

ou non l'utilisation d'animaux génétiquement modifiés comme sources d'organes pour les personnes en attente de greffes. Le risque d'une catastrophe de santé publique provoquée par un virus léthal transmis par un porc ou un primate à un sujet ayant reçu une transplantation, et propagé dans une portion importante de la population humaine, est faible mais bien réel. C'est un risque qui ne saurait être justifié par la simple possibilité de sauver un nombre comparativement faible de vies grâce aux transplantations. Mais, comme Daar le perçoit avec beaucoup de perspicacité, les problèmes d'éthique soulevés par les xéno greffes vont au-delà de la seule analyse de la question de l'innocuité.

Tout aussi important pour évaluer la moralité des xéno greffes est le fait de savoir s'il est éthique d'élever puis de tuer des porcs ou d'autres animaux à cette seule fin; s'il est éthique de demander à un sujet humain d'encourir les risques psychiques et physiques liés à toute tentative de xéno greffe; ou de savoir si les problèmes psychosociaux générés par ces greffes sont trop importants pour qu'on les inflige aux malades. Il faudra répondre à chacune de ces questions de manière à convaincre le grand public. Pour cela, je suppose qu'il faudra que la recherche clinique sur les xéno greffes suive des protocoles très précis si l'on veut qu'elle constitue une solution permettant de résoudre le problème de la pénurie d'organes destinés à la transplantation.

Il ne doit y avoir aucun doute sur le fait qu'introduire dans un organisme humain des organes d'origine animale fait courir des risques importants. Il est bien établi que de nombreux virus et prions sont capables de passer d'un vecteur animal à l'homme. Les défenses naturelles de l'organisme humain contre les virus et autres germes présents dans un organe animal peuvent très bien être altérées lorsque cet organe vient au contact direct des organes internes et des liquides biologiques de l'homme.

On pourrait supposer le danger plus important pour les premières expériences, mais ce n'est pas le cas. Il est possible qu'il soit plus facile de gérer le risque de transmission d'une infection par des virus et des microbes présents chez l'animal au cours des premières tentatives de xéno transplantation qu'au cours des développements technologiques qui vont suivre. Les premières expériences peuvent être faites dans des conditions très soigneusement contrôlées et les malades qui participent à ces premières xéno greffes être surveillés de près. Les receveurs pourront être rigoureusement isolés et on pourra demander à ceux qui viennent à leur contact de porter des vêtements et un matériel protecteur appropriés. Les receveurs d'organes animaux doivent savoir qu'ils devront être soumis à une surveillance biologique, que des restrictions leur seront imposées dans leur mode de vie et dans les contacts qu'ils auront avec les autres peut-être pour le restant de leurs jours, et qu'à leur décès une autopsie sera nécessaire.

Il sera très difficile aux premiers receveurs de supporter les mesures de sécurité qui doivent accompagner une telle intervention. Mais les mesures

¹ Trustee Professor and Director, Center for Bioethics, University of Pennsylvania, 3401 Market Street, PA 19104 (Etats-Unis d'Amérique).

de sécurité nécessaires ne sont pas sans précédent, ayant été employées dans un certain nombre d'autres situations où le risque d'infection d'une personne à l'autre par des germes dangereux est une possibilité réelle. L'isolement de David, dit l'« enfant bulle », l'environnement soigneusement contrôlé dans lequel vivent les personnes ayant subi une transplantation de moelle osseuse et les installations spéciales réservées aux soins des personnes présumées porteuses du bacille tuberculeux ou d'autres germes hautement infectieux, en sont tous des exemples.

Ce n'est qu'à la condition que les xénogreffes s'avèrent cliniquement réalisables que la véritable question de la sécurité pour la santé publique risque d'apparaître comme une éventuelle pierre d'achoppement. Les normes astreignantes de surveillance et de contrôle de l'environnement utilisées pour un petit nombre de sujets d'expérience, choisis en partie pour leur capacité à s'en accommoder, seront difficiles à appliquer, coûteuses et davantage vouées à l'échec avec un grand nombre de malades. La nécessité de garantir la sécurité ne constitue pas un obstacle à la conduite d'un petit nombre d'expériences cliniques servant à montrer la faisabilité de l'emploi d'animaux génétiquement modifiés comme sources d'organes.

Si la sécurité peut être raisonnablement assurée pour une première série d'expériences, éthiquement on va passer de la question de l'utilisation des animaux comme sources d'organes à celle de savoir s'il est acceptable d'élever ces animaux et de les tuer ensuite à cette seule fin. Pour beaucoup, notamment pour certains des receveurs potentiels, la xénogreffe ne sera moralement acceptable que si les animaux ne souffrent pas, ne sont pas rares ou en danger d'extinction, et sont du point de vue phylogénétique aussi distants que possible de l'être humain, de façon que les problèmes éthiques posés par le sacrifice de ces animaux soient réduits au minimum. De plus, il ne devra y avoir aucune autre source possible d'organes transplantables.

Heureusement, les animaux qu'on envisage d'utiliser pour les xénogreffes sont des porcs et non des primates. Le fait que des centaines de millions d'entre eux soient abattus chaque année dans l'industrie alimentaire rend difficile le fait d'appeler au scandale parce qu'on va les sacrifier pour sauver des vies humaines. Il est vrai que les porcs sont capables de souffrir et on pourrait avancer que, s'ils sont modifiés génétiquement pour améliorer les chances de succès de la transplantation, on leur fait ainsi du mal. Mais la modification du système immunitaire d'un petit nombre de porcs ne menace pas vraiment d'amoindrir la « dignité » ou l'individualité de cette espèce. Pour servir de sources d'organes sains, les porcs qui seront sacrifiés devront être élevés très soigneusement dans des environnements sûrs et propres. Ainsi, bien que destinés à être sacrifiés, ils seront bien traités et auront une bonne qualité de vie avant leur mort. A moins de penser que la vie d'un homme et la vie d'un porc sont absolument équivalentes — une position morale extrêmement peu vraisemblable — et étant entendu que ces porcs

seront très bien traités et tués sans cruauté, les préoccupations relatives au bien-être de ces animaux ne constituent pas un motif suffisant pour interdire leur sacrifice (1).

Lorsque l'on se penche sur l'éthique de la xénotransplantation, il est aisé de négliger de se préoccuper de la question de savoir jusqu'où on peut aller dans ce qu'on demande à un sujet d'étude. Les receveurs potentiels étant confrontés à la mort en l'absence de transplantation et entrant donc en compétition pour avoir accès à un essai clinique de xénogreffe, il y a bien un risque de ne pas tenir suffisamment compte du fardeau que peut représenter une xénogreffe pour les sujets de ces recherches.

Dans les essais de xénogreffe proposés, les sujets seront en phase terminale, mais il y a un risque réel pour que l'intervention chirurgicale entraîne davantage de souffrances et un décès plus précoce que cela n'aurait été le cas s'ils n'avaient pas reçu un organe de porc. En outre, les conditions requises pour assurer la sécurité publique exigeront de leur part des sacrifices importants, car ils ne seront plus en mesure de préserver leur intimité ni celle de leurs proches dans une expérience de ce genre. Ils devront savoir qu'en devenant des sujets d'expérience ils risquent de souffrir davantage si cette dernière échoue, ou de se retrouver être des sujets d'expérience pour le restant de leur vie si elle réussit.

Je ne veux pas dire par là que les risques d'une xénogreffe porcine sont tels qu'il faille renoncer à une telle expérience, mais les conséquences psychosociales liées au fait de vivre avec un organe d'animal pourraient s'avérer trop lourdes pour certaines personnes. Il faut donc choisir les sujets avec un soin extrême, obtenir un consentement éclairé après analyse approfondie, et mettre à la disposition de ceux qui envisagent de servir de sujets d'expérience des sources d'information indépendantes; par ailleurs, les personnes qui souhaitent se porter candidates doivent savoir que l'expérience échouera probablement.

On ne pourra protéger la santé publique dans de bonnes conditions que si un petit nombre d'expériences sont effectuées de façon rigoureuse. Les arguments d'ordre éthique avancés contre les xénogreffes, s'ils sont irréfutables et valent qu'on s'y arrête davantage et qu'on en débâte sur la place publique et dans les groupes d'experts, ne sont pas convaincants. Il est possible que des porcs génétiquement modifiés ne permettent pas de sauver des vies humaines, mais le moment est venu d'essayer de démontrer le contraire. ■

1. **Caplan AL.** *Am I my brother's keeper?* Indianapolis, Indiana University Press, 1998.

Spéculation, raisonnement rigoureux et science

Louisa Chapman¹

Le D^f Daar a fait une analyse pertinente des développements récents de la xénotransplantation ayant suscité des préoccupations publiques. En 1993, les US Centers for Disease Control and Prevention (CDC) ont commencé à se pencher sur le problème pour répondre aux demandes de leadership en vue d'un consensus national sur la question de la xénotransplantation. Ceux qui présidaient les comités de surveillance des recherches sur des sujets humains au niveau universitaire et se battaient pour adopter localement des positions responsables concernant les essais cliniques de xénotransplantation ont été les premiers à signer ces pétitions. En 1995, à l'initiative de l'US Food and Drug Administration (FDA), les organismes de l'US Public Health Service (USPHS) travaillaient ensemble à l'établissement de directives nationales. Une évaluation initiale des questions abordées, publiée en 1995 (1), peut se résumer comme suit.

Des agents infectieux déjà endémiques dans les populations humaines ont été transmis des donneurs aux receveurs dans le cas des allotransplantations. La xénotransplantation porte en elle le risque de transmettre des agents infectieux qui ne sont pas considérés comme provoquant des zoonoses classiques (et qui ne seraient peut-être pas capables d'infecter l'homme dans des conditions normales) des animaux aux receveurs humains. Les conditions inhabituelles de la xénotransplantation, dans laquelle des barrières normalement intactes sont brisées et où le xéno greffon vivant joue le rôle d'une source persistante d'exposition à des agents infectieux, risquent de favoriser la transmission d'agents infectieux xénogéniques qui ne représentent pas une menace dans des conditions normales. Une fois infecté, le receveur peut devenir un patient source, introduisant de nouvelles infections dans la communauté humaine. Les pandémies historiques de maladies zoonosiques chez l'homme, notamment la pandémie de grippe survenue en 1918 et attribuée à la grippe porcine et la pandémie actuelle de VIH/SIDA, sont des précédents qui justifient ces inquiétudes.

En septembre 1996, un projet de directives USPHS relatives aux risques de maladies infectieuses liés à la xénotransplantation avait été rédigé conjointement par la FDA, les CDC, les National Institutes of Health (NIH) et les Health Resources Service Administrations et publié pour être débattu publiquement (2). Comme l'a noté le D^f Daar, ce projet a suscité un grand nombre de critiques. Une révision de ces directives, basée sur ces critiques et sur les progrès scientifiques survenus entre-temps, ainsi que sur les développements des politiques publiques, devrait

être publiée prochainement. Parmi les modifications les plus importantes apportées au document figure le fait que tous les essais cliniques de xénotransplantation effectués aux Etats-Unis d'Amérique devront l'être sous l'autorité de la FDA. Il a également été prévu de créer un comité consultatif national sur la xénotransplantation qui aura entre autres responsabilités celle de servir de forum d'examen pour les questions qui restent controversées (telles les préoccupations relatives à l'utilisation des primates non humains comme sources de xéno greffons).

En l'absence de données solides, les essais d'évaluation des risques et d'élaboration d'une politique rationnelle sont des exercices de pure spéculation intellectuelle. La prudence veut qu'on ne sous-estime ni n'exagère le risque lorsqu'on essaie de susciter un débat public sur la question. Tant que les hypothèses n'auront pas été testées, il y aura de grandes divergences d'opinion entre scientifiques responsables. On a là toutes les conditions requises pour laisser libre cours au sensationnalisme ou aux préoccupations imaginaires et irréalistes d'interlocuteurs moins responsables ou moins compétents. Un dialogue responsable suppose un raisonnement rigoureux basé sur les informations disponibles. A cet égard, le D^f Daar a fait un travail exemplaire en invoquant la prudence tout en essayant de favoriser un débat public sur le sujet.

Il fait référence à l'hypothèse selon laquelle les xéno greffons issus de primates non humains présentent plus de risques de transmission d'infections à l'homme que ceux obtenus chez le porc. C'est une question qui a suscité beaucoup d'inquiétudes, aussi bien chez les scientifiques que chez les profanes, et pour laquelle la science d'aujourd'hui ne peut donner de réponse définitive. Si la solution la plus simple consiste à demander un moratoire absolu sur l'utilisation des primates non humains, le fait qu'elle soit imposée davantage par la crainte que pour des motifs scientifiques est contestable. Un moratoire empêcherait le recours irresponsable à des xéno greffons de primates non humains lorsque d'autres solutions existent, mais il empêcherait également de les employer pour des « créneaux » d'applications choisis qui seront peut-être souhaitables à l'avenir.

Les hypothèses implicites dans l'affirmation « les xéno greffons provenant de primates non humains sont plus dangereux que ceux provenant du porc » deviennent plus claires si l'on renverse la formule. Peut-on baser avec certitude une politique de santé publique sur l'hypothèse que les xéno greffons provenant du porc sont plus sûrs (risquent moins de transmettre des infections) que les xéno greffons provenant de primates non humains ? La familiarité peut pousser à la légèreté. A nouveau, la prudence devrait nous faire admettre les limites de nos connaissances dans ce domaine. Il est vrai que les porcs domestiques coexistent avec l'homme depuis des siècles, alors que les primates non humains en captivité n'ont été retirés de la vie sauvage il n'y a qu'une ou deux générations. Il semble raisonnable d'en déduire que la flore microbienne des porcs, dont

¹ Centers for Disease Control and Prevention, 1600 Clifton Road, Atlanta, GA 30333 (Etats-Unis d'Amérique).

l'élevage a fait l'objet d'un développement industriel, est mieux connue que celle des primates non humains. Toutefois, la description d'une nouvelle infection persistante du porc par le virus de l'hépatite E laisse à penser que notre connaissance de ce domaine est moins que parfaite (3). Ainsi, il semble raisonnable de dire que la proximité phylogénétique des primates non humains par rapport à l'homme augmente la probabilité que des infections hétérosécifiques soient favorisées du fait d'une machinerie cellulaire commune et de la présence d'épitopes conservés malgré la divergence évolutive. Toutefois, les données dont on dispose pour retracer l'histoire de l'évolution des rétrovirus existants laissent entrevoir une réalité plus complexe. Malgré la divergence phylogénétique qui sépare les primates des chats et des souris, le virus de la leucémie du gibbon et le virus de la leucémie féline semblent tous deux avoir évolué grâce à la transmission hétérosécifique d'un rétrovirus murin de type C ancestral (4).

Les diabétiques suédois ayant reçu des îlots de Langerhans d'origine porcine auxquels le D^r Daar fait référence ont été soigneusement étudiés, à la recherche d'une infection par un virus endogène du porc. Rien n'a permis de conclure à l'infection de ces patients, ni à celle de deux autres malades ayant subi une dérivation extracorporelle transitoire sur reins de porc (5, 6). Cette étude initiale constitue un premier pas prometteur, mais seulement le premier de ce qui doit être un processus multiphasique extrêmement complexe. Le risque d'infection xénogénique dépendra de l'espèce d'où est tiré le xénogreffon, des antécédents d'exposition de l'animal donneur, du tissu employé pour la xénogreffe et de l'application précise qu'on en a faite. Le développement des essais cliniques de xénotransplants cellulaires immuno-protégés devrait entraîner une meilleure survie post-hospitalisation chez un grand nombre de receveurs. Il est probable que l'on pourra compter en mois et en années plutôt qu'en jours et en semaines la durée de vie fonctionnelle des tissus xénogéniques qu'ils auront conservés. La présence ou l'absence d'infections à rétrovirus endogènes chez un grand nombre de ces receveurs devra être recherchée, afin d'élaborer une base de données à partir de laquelle on pourra quantifier le risque d'infection xénogénique. Les politiques publiques existantes pourront alors être affinées à la lumière des nouvelles connaissances.

Il nous faut souvent choisir une première série d'actions à partir d'hypothèses rationnelles. Le risque, avec une politique qui a été difficile à élaborer, serait de se retrouver intellectuellement prisonnier des précédents déjà créés. La tranquillité d'esprit que procure le fait d'avoir défini une politique peut masquer la nécessité de tester les hypothèses qui sous-tendent cette politique. C'est pourquoi les adversaires qui nous poussent à affiner notre raisonnement, à analyser nos préjugés et à nous sentir mal à l'aise à cause de conclusions que la science n'a pas encore confirmées peuvent être plus précieux que des alliés.

Dans le dernier paragraphe, le D^r Daar évoque le risque présenté par les expériences « expatriées » et donne un nouvel avertissement de taille. Nous ne pouvons protéger les communautés du monde industrialisé en conduisant des expériences frauduleuses dans le monde en développement, où il y a éventuellement moins de garde-fous réglementaires. Les maladies infectieuses nous rappellent de temps à autre que nous sommes tous citoyens d'une communauté toujours plus « mondiale ». De nombreux événements récents sont là pour nous mettre en garde contre l'illusion de croire que nous pouvons être protégés par des frontières géopolitiques. Ce sont :

- l'importation de la fièvre de Lassa à Chicago en 1988 par une personne infectée venant du Nigéria (6);
- l'importation de la fièvre Ebola Reston à Reston, Virginie, en 1989 et en 1990 par des primates non humains infectés venant des Philippines (7);
- l'importation du paludisme au Royaume-Uni et aux Etats-Unis, avec la transmission secondaire qui s'en est suivie (8, 9);
- l'installation d'une transmission endémique du VIH/SIDA après son introduction d'abord en Afrique, puis aux Etats-Unis d'Amérique et en Europe, et plus récemment en Asie (10).

Pour les résidents des pays industrialisés, la prévention de ces expériences frauduleuses dans le monde en développement procède autant de l'individualisme constructif que de l'estime portée aux autres occupants de cette planète. ■

1. **Chapman LE et al.** Xenotransplantation and xenogeneic infections. *New England journal of medicine*, 1995, **333** : 1498-1501.
2. **United States Public Health Services.** Draft Public Health Service guideline on infectious disease issues in xenotransplantation. *Federal register*. 23 September 1996, **61** : 49920-49932.
3. **Meng XJ et al.** A novel virus in swine is closely related to the human hepatitis E virus. *Proceedings of the National Academy of Science, USA*, 1997, **94** : 9860-9865.
4. **Brown J et al.** Xenotransplantation and the risk of retroviral zoonosis. *Trends in microbiology*, 1998, **6** : 411-415.
5. **Heneine W et al.** No evidence of infection with the porcine endogenous retrovirus in human recipients of porcine islet cell xenografts. *Lancet*, 1998, **352** : 695-699.
6. **Patience C et al.** No evidence of pig DNA or retroviral infection in patients with short-term extracorporeal connection to pig kidneys. *Lancet*, 1998, **352** : 699-701.
7. **Holmes GP et al.** Lassa fever in the United States. Investigation of a case and new guidelines for management. *New England journal of medicine*, 1990 : **323** : 1120-1123.
8. **Jahrling PB et al.** Preliminary report : isolation of Ebola virus from monkeys imported to USA. *Lancet*, 1990, **335** : 502-505.
9. **Brabin BJ, Ganley Y.** Imported malaria in children in the UK. *Archives of disease in childhood*, 1997, **77** : 76-81.
10. **Zucker JR.** Changing patterns of autochthonous malaria transmission in the United States : a review of recent outbreaks. *Emerging infectious diseases*, 1996, **2** : 37-43.
11. **Mann JM, Tarantola DJ.** HIV 1998 : the global picture. *Scientific American*, 1998, **279** : 82-83.

Questions juridiques et réglementaires

Bernard M. Dickens¹

L'examen des développements et des grandes questions si admirablement exposés par le Professeur Daar pose le problème des réponses juridiques et réglementaires à apporter à trois niveaux, à savoir aux niveaux gouvernemental, clinique et social.

Approches gouvernementales

Les développements de la technologie médicale ne doivent pas nécessairement entraîner une réponse juridique ou réglementaire. Le Professeur Daar constate que le domaine de la xénotransplantation évolue très rapidement. Cela devrait mettre en garde les gouvernements contre toute précipitation à légiférer, les événements risquant de rendre les lois caduques, empêchant ainsi ceux dont les gouvernements prétendent défendre les intérêts d'en tirer bénéfice. Une telle précipitation pourrait, par exemple, figer les pouvoirs publics dans des positions prises à la hâte, dictées peut-être par des stéréotypes erronés ou des horreurs imaginaires, qui relèvent de l'irrationnel et deviennent de plus en plus indéfendables. Nous avons récemment vu comment la panique engendrée par la perspective du clonage humain avait entraîné des demandes d'interdiction légale mettant en péril le respect de valeurs telles que le droit à la liberté des investigations thérapeutiques et théoriques, le droit au choix en matière de reproduction et le droit à bénéficier des progrès de la science.

Malgré tout, les inquiétudes soulevées par le Professeur Daar portent sur les risques encourus par les receveurs d'organes et de cellules animaux, ainsi que par leurs proches et le public en général, et justifient un examen minutieux de la part des pouvoirs publics. Il présente le contraste entre l'approche réglementaire préconisée au Royaume-Uni par le rapport Kennedy (1) et l'approche consultative que préfère l'United States Institute of Medicine (2). L'approche réglementaire repose sur une législation qui confie à un organisme de réglementation l'autorité pour approuver ou rejeter des xénotransplants potentiels. Elle protège le receveur potentiel contre sa propre méconnaissance des dangers présentés par la xénotransplantation et celle des autres, et protège aussi les membres des familles et autres personnes que les malades pourraient exposer ainsi à des infections d'origine animale, ainsi que le grand public. On peut critiquer le côté paternaliste de cette approche, mais des gens qui, sur d'autres sujets, sont des adultes compétents peuvent estimer qu'ils n'ont qu'une perception limitée des répercussions scientifiques de la xénotransplantation et apprécier le fait d'avoir une réglementation bien informée de cette technologie. C'est particulièrement le cas s'ils ont l'impression que cette technologie est

mise en avant pour des intérêts commerciaux plutôt que thérapeutiques.

L'approche consultative favorise le choix individuel bien informé plutôt que des instructions gouvernementales. Un conseil consultatif peut souvent être légalement constitué sous l'égide d'instances gouvernementales existantes, mais il peut falloir légiférer pour ce qui concerne la rémunération des membres et administrateurs de ce conseil. Si les autorités de santé publique ou les établissements de soins publics incorporent les recommandations du conseil consultatif dans leur pratique, les principes du droit administratif peuvent s'appliquer. Si leurs décisions touchent aux droits ou aux attentes légitimes des malades ou des membres du personnel, par exemple au fait de recevoir ou de donner un traitement approprié, les personnes concernées peuvent être amenées à contredire le conseil et à s'opposer aux recommandations avant que des décisions définitives aient été prises. Les autorités publiques dont les décisions ont une incidence sur les intérêts juridiques d'autres personnes ne peuvent déléguer leur pouvoir de décision à une autre instance, par exemple à un conseil consultatif.

Bien qu'elles ne soient pas légalement exécutoires dans l'immédiat, les recommandations d'un conseil consultatif peuvent avoir des conséquences juridiques du fait des autorisations professionnelles délivrées aux prestataires de soins de santé et des contrats de services privés établis. Les autorités professionnelles délivrant les autorisations peuvent considérer que le fait de ne pas tenir compte de l'avis du conseil constitue une faute professionnelle et peuvent alors prendre des sanctions disciplinaires et retirer ou suspendre l'autorisation. De la même façon, le fait de suivre un tel conseil peut constituer une clause écrite ou implicite d'un contrat de service et son non-respect entraîner la rupture du contrat. Ainsi, les recommandations du conseil consultatif relatives à la xénotransplantation peuvent avoir des conséquences juridiques importantes mais indirectes.

Approches cliniques

Le Professeur Daar fait référence à la controverse qui fait rage sur le fait de savoir si nous sommes prêts ou non à lancer des essais cliniques à grande échelle de transplantations d'organes entiers vascularisés. Il est devenu courant de penser que les nouvelles technologies médicales vont être introduites par le biais d'«essais cliniques» et ne vont progresser qu'avec prudence et après mûre réflexion éthique. Au Royaume-Uni, par exemple, le Clothier Committee sur la thérapie génique a recommandé qu'au moins au début la thérapie cellulaire somatique ne soit pas considérée comme une pratique médicale ordinaire mais comme une recherche clinique (3). Beaucoup d'études qui n'ont d'autre but que la recherche sont effectuées en milieu clinique. Il en va de même pour de nombreuses thérapies novatrices destinées principalement à offrir à des malades gravement atteints peut-être leur seule chance de survie. La xénotrans-

¹ Professeur de droit, Faculté de Droit, Faculté de Médecine et Centre conjoint pour la Bioéthique, Université de Toronto (Canada).

plantation elle-même ne sera probablement offerte au début qu'à des patients en phase terminale. Le Professeur Daar décrit les transplantations de rein de babouin effectuées par Thomas Starzl en 1992 et observe qu'«en raison du caractère expérimental de ces tentatives, seules sont évidemment sélectionnées des personnes très malades; aussi le premier receveur était-il atteint d'un SIDA avancé et d'une hépatite en phase quasi terminale».

Un problème qui se pose sur le plan juridique et réglementaire est de savoir si les essais cliniques des innovations salvatrices proposées sont régis par les directives applicables à la recherche ou par celles applicables aux traitements. Une distinction qui avait été proposée entre «recherche thérapeutique» et «recherche non thérapeutique» a été rejetée car illogique et prêtant dangereusement à confusion (4). Recherche et traitement sont habituellement distincts sur le plan légal et dans les dispositions réglementaires. La recherche est entreprise pour développer des connaissances généralisables *sur* les gens plutôt que *pour* les gens qui peuvent être des malades. Elle doit être au préalable approuvée par des comités qui examinent les propositions sur le plan de l'éthique (5). Certaines méthodes peuvent exiger un agrément supplémentaire. Par exemple, le Professeur Daar décrit l'analyse détaillée entreprise en 1995 par l'US Food and Drug Administration (FDA) avant qu'ait été réalisée une transplantation expérimentale de moelle osseuse de babouin à l'homme, apparemment avec succès.

En revanche, une thérapie, et notamment une thérapie novatrice, est pratiquée sur des malades bien informés pour leur profit personnel. Ses résultats, qu'ils soient bons ou non, peuvent présenter un intérêt considérable pour les autres médecins, la recherche et la communauté scientifique au sens large, mais son objectif premier est de venir en aide au malade, son clinicien jugeant que cette technique est cliniquement appropriée. La proposition et l'exécution de protocoles à visée thérapeutique constituent l'exercice de la médecine. Les personnes qui ne sont pas légalement habilitées à exercer dans une juridiction donnée, notamment les profanes qui font partie des comités d'éthique pour la recherche, n'ont pas le droit d'exercer la médecine ni d'opposer un veto à des propositions faites à leurs malades par des gens qualifiés.

Les propositions novatrices faites à des malades en phase terminale exigent souvent un examen éthique et c'est ce qu'a fait la FDA en 1995 dans le cas de la transplantation de moelle osseuse de babouin. On a tendance à présenter les innovations telle la thérapie génique comme des «recherches» pour pouvoir les soumettre à des comités d'éthique, vu l'absence de toute autre instance d'examen sur ce plan-là. Toutefois, ces comités n'ont aucun pouvoir de décision sur le traitement. Lorsque des lois ou des réglementations régissent les actes thérapeutiques, par exemple parce qu'ils sont nouveaux ou controversés, les prestataires de soins sont tenus de s'y plier. Mais, lorsque des malades sont en phase terminale et

qu'il n'existe aucun autre moyen de les soulager, le non-respect de ces lois ou de ces réglementations peut être légalement excusable. Il y a eu par exemple dans le passé de nombreux cas de médecins acquittés après avoir été accusés de crime grave pour n'avoir pas respecté l'interdiction légale de l'avortement pour le seul motif que ce dernier était nécessaire pour sauver la vie de leurs malades (6).

En pareil cas, une conduite excusable reste illégale même si on estime qu'elle ne justifie pas une sanction judiciaire. Les instances de réglementation professionnelle peuvent alors infliger des sanctions disciplinaires puisque leur mandat n'est pas de punir, mais de protéger le public contre des conduites ne respectant les règles de l'éthique. Pratiquer une xénotransplantation en enfreignant la loi et sans aucune considération éthique préalable peut être considéré comme une faute professionnelle. Les avocats ne peuvent conseiller une conduite illégale et doivent informer leurs clients de cette illégalité. Toutefois, ils peuvent également leur dire qu'une cour de justice pourrait estimer certaines actions excusables, même si les instances de réglementation ne les ont pas autorisées. Ainsi, il appartient à la justice et aux instances de réglementation de décider si les premiers cas de xénotransplantation devront être considérés comme des recherches ou des tentatives de traitements salvateurs.

Approches sociales

La xénotransplantation peut être présentée comme un moyen de combler l'écart important entre la demande d'organes transplantables d'origine humaine et l'offre réelle. Cependant, une forme de surveillance juridique ou réglementaire de cette biotechnologie sera peut-être nécessaire pour s'assurer que l'utilisation d'organes animaux ne cause aucun préjudice aux malades qui sont en attente d'organes humains et que les avantages potentiels de la xénotransplantation puissent être correctement évalués. Il peut y avoir préjudice si des malades qui acceptent de recevoir des xénogreffons présentent des problèmes de rejet et passent ainsi dans une catégorie qui leur donne la priorité sur les autres malades inscrits sur la même liste d'attente. Il faut mettre en place des règles permettant d'établir le rang de priorité des patients sur la liste afin de contrer les manœuvres de malades ou de médecins visant à faire passer devant des malades inscrits en meilleure place sur la liste d'attente des transplantations thérapeutiques un sujet ayant accepté une xénotransplantation.

On a vu que des interventions plus expérimentales, telles que la transplantation de rein de babouin du D^r Starzl, ne peuvent être considérées comme acceptables et naturelles que pour des malades dont la mort est proche. Par exemple, l'histoire moderne des transplantations de cœurs artificiels et de cœurs humains montre qu'elles étaient justifiées dans la mesure où elles représentaient une dernière chance offerte à des malades en phase terminale (7). La nécessité peut expliquer qu'on ait

recours à des interventions désespérées dont les résultats ne sont pas médicalement attestés. Toutefois, le risque est alors de ne pas pouvoir bien évaluer ces nouvelles technologies médicales utilisées au départ uniquement sur des malades pour qui d'autres solutions ont échoué et dont la santé est si détériorée qu'ils risquent de succomber, même si la nouvelle intervention avait eu une chance de réussir dans d'autres circonstances. Les interventions «de la dernière chance», qui ne sont appliquées qu'aux cas les plus graves ou les plus désespérés et à des malades qu'il est peu probable de pouvoir aider, n'offrent pas les conditions voulues pour bien tester une intervention expérimentale. L'intérêt présenté pour la société par l'acquisition des connaissances scientifiques relatives au potentiel qu'offre la xénotransplantation exige que cette technique ne se voie pas discréditée parce que des réglementations ou des pratiques font qu'elle est réservée à des malades présentant des défaillances d'organes au stade terminal. Les lois ou les réglementations doivent permettre aux malades de donner leur accord pour une xénotransplantation à un stade plus précoce de leur maladie.

Le Professeur Daar évoque le risque d'infection qui explique que des transplantations d'organes de primates non humains (tels que les babouins et les chimpanzés) peuvent être contre-indiquées chez l'homme, mais il analyse également ailleurs les motifs culturels sous-jacents qui font que l'on est peu enclin à utiliser des organes provenant d'animaux très proches de l'espèce humaine (8). Il parle du rôle joué par les « rapports d'affectivité que l'on entretient avec eux » et qui conduisent à rejeter les primates non humains comme source d'organes pour l'homme. Ce rapport d'affectivité peut s'accompagner de la nécessité d'une forme de détachement. Nous sommes peut-être plus enclins à accepter la transplantation d'un organe de porc chez l'homme parce que nous savons que nous ne sommes pas des porcs, mais la perspective d'utiliser des primates non humains comme sources d'organes pose la difficile question des nombreuses similitudes que l'on retrouve chez tous les primates (9). Sigmund Freud a expliqué un jour que plus la différence réelle entre deux peuples est infime, plus elle paraît importante dans leur imagination. Cela explique peut-être pourquoi la capacité d'un groupe à avoir une bonne opinion de lui-même dépend de son aptitude à souligner ses différences minimales d'avec les autres (10), ce que Freud décrit comme le narcissisme des différences mineures (11).

Au Canada, les comités d'éthique pour la recherche, constitués à l'occasion de la nouvelle déclaration de politique commune des trois conseils fédéraux de recherche concernés, permettront d'augmenter le nombre des représentants des sciences sociales participant à l'examen des questions d'éthique posées par la recherche médicale (10). En outre, l'Industrial Biotechnology Association a créé un Comité d'Éthique (11) chargé d'examiner dans un contexte plus large les aspects éthiques de la biotechnologie. Soumettre la xénotransplantation à

une vaste réflexion offre la perspective d'avancées dans le domaine biomédical qui soient en harmonie avec les valeurs sociales et morales. ■

1. **Advisory Committee on the Ethics of Xenotransplantation.** *Animal tissues into humans*, Londres, Stationery Office, 1997.
2. **Institute of Medicine.** *Xenotransplantation : science, ethics and public policy*. Washington, DC, National Academic Press, 1996.
3. **Committee on the Ethics of Gene Therapy.** *Report : development of health*. Londres, Stationery Office, 1992.
4. **Levine RJ.** Clarifying the concepts of research ethics. *Hastings Center report*, 1979, 9(3) : 21-26.
5. **Conseil des Organisations internationales des Sciences médicales.** *Lignes directrices internationales relatives aux aspects éthiques de la recherche biomédicale sur des sujets humains*. Genève, Organisation mondiale de la Santé, Recueil international de Législation sanitaire, 1995, 46(2) : 283-289.
6. **Cook RJ, Dickens BM.** *La législation de l'avortement dans les pays du Commonwealth*. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 1979.
7. **Annas GJ.** Death and the magic machine : informed consent to the artificial heart. *Western New England law review*, 1987, 9(1) : 198-210.
8. **Daar AS and Marshall P.** Aspects culturels et psychologiques de la transplantation d'organes. *Forum mondial de la Santé*, 1998, 19(2) : 124-132.
9. **Morris D.** *The naked ape*. Londres, Jonathan Cape, 1967.
10. **Ignatieff M.** *Blood and belonging : journeys into the new nationalism*. Toronto, Penguin Books Canada, 1994 : 21-28.
11. **Freud S.** Group psychology and the analysis of ego, 1921. In : *Pelican Freud library*, Vol. 21. Londres, 1961 : 131.
12. **Medical Research Council of Canada.** *Tri-Council policy statement on ethical conduct for research involving humans*. Ottawa, MRC, 1998.
13. **National Biotechnology Advisory Committee.** *Leading in the next millennium : sixth report*. Ottawa, Industry Canada, Ottawa, 1998 : 67.

Le processus de découverte

Jay A. Fishman¹

En matière de xénotransplantation, les questions sont souvent posées sur le plan philosophique en termes de bien et de mal. Une telle approche est en contradiction avec le reste de la biomédecine factuelle qui fournit rarement des réponses absolues aux questions portant sur son intérêt. Faut-il procéder à des xénotransplantations ? Les bienfaits potentiels l'emportent-ils sur les risques théoriques ? En général, on examine ces questions en fonction des connaissances actuelles de la biologie, et on les révisé avec le temps. Au fur et à mesure que nos bases de données s'étoffent, on reformule des hypothèses. La certitude n'existe pas. Ainsi, lorsqu'on a pratiqué les premières allotransplantations, la connaissance des risques infectieux associés à l'immunodépression était rudimentaire. Les données relatives au risque infectieux en cas d'allotransplantation se sont

¹ Clinical Director, Transplantation Infectious Disease Program, Infectious Disease Division, Massachusetts General Hospital, Fruit Street, Boston, MA 02114 (Etats-Unis d'Amérique).

rapidement accumulées au fur et à mesure de la progression de la recherche fondamentale et de l'expérience clinique (1). Cette information relativement récente est devenue centrale dans les discussions sur les risques présentés pour l'individu (potentiellement importants) et pour la société (supposés peu importants), qui ont eu lieu à l'occasion de l'étude effectuée aux Etats-Unis d'Amérique pour le Public Health Service à propos de la transplantation de moelle osseuse de babouin chez un homme atteint de SIDA. Ces discussions ont pris un tour passionnel pour ce qui touche à la science, au SIDA et aux droits de la personne humaine, mais elles ont débouché sur une expérimentation beaucoup plus sûre en termes de risques infectieux. Elles ont également permis d'envisager de façon plus générale la xénotransplantation clinique.

Le terme de « xénose » a été forgé pour renvoyer non seulement à l'expérience que l'on a de l'allogreffe, mais aussi aux aspects épidémiologiques uniques de la transplantation hétérospécifique — à savoir le transfert potentiel dans la population générale humaine de germes pathogènes nouveaux ou inconnus issus des animaux donneurs (2-6). Sur le plan scientifique, le fait de rechercher ces nouveaux germes a déjà porté ses fruits dans les études portant sur la microbiologie de la transplantation, par exemple avec l'isolement et le séquençage total du premier rétrovirus endogène porcin (7), et dans les études virologiques qui laissent à penser que ces rétrovirus sont capables d'infecter des cellules humaines *in vitro* (8-10). Ces données ont été utilisées par l'United States Public Health Service et par certaines firmes afin d'élaborer des stratégies pour tester les porcs élevés comme donneurs potentiels de xéno greffons. Ces études et ces discussions ont également eu le mérite de sensibiliser la plupart des chercheurs au fait que le risque infectieux a une importance décisive pour le développement de la xénotransplantation clinique.

Il est probable que d'autres études permettront de découvrir d'autres micro-organismes potentiellement pathogènes dans les espèces utilisées pour les xéno greffes, dont le potentiel infectieux pour l'homme pourra être évalué. Ce processus de découverte va nous permettre de mieux comprendre les risques présentés par la xénotransplantation et la microbiologie des hôtes immunodéprimés en général, ce qui s'inscrit dans l'évolution des connaissances en matière de xénotransplantation. Il faudrait donc élaborer des directives relatives à la microbiologie de la xénotransplantation, afin d'indiquer ce que l'on sait actuellement du risque infectieux associé à ces interventions, directives qui puissent servir de base pour les futures investigations scientifiques.

Intérêt de la xénotransplantation

Il faut considérer l'intérêt présenté par la xénotransplantation au regard des limites des technologies actuellement disponibles. De nombreux malades meurent en attendant des organes prélevés sur des

sujets en état de mort apparente. Ce type d'organes permet de sauver la vie d'un petit nombre de receveurs qui ont eu de la chance et les organes ont alors souvent été soumis à une hypoperfusion, à une contamination microbienne ou à des traumatismes au cours de l'extraction chirurgicale. Il s'agit là de problèmes qui pourraient être éliminés par l'utilisation planifiée de xénotransplants. Les receveurs d'allogreffons risquent de présenter des infections chroniques ou débilitantes, mais on pourrait réduire ces problèmes en programmant des transplantations à froid, comme c'est actuellement le cas pour les greffons de donneurs vivants. En plus de leur nombre potentiellement illimité et leurs dimensions convenables, les organes xénogéniques seront peut-être résistants à l'infection par des virus pathogènes pour l'homme, notamment au VIH (1 et 2), à l'HTLV, aux virus des hépatites et aux herpétoïdés — y compris au cytomégalovirus (CMV) humain, dont on a montré dans notre laboratoire qu'il ne pouvait infecter des cellules de porc *in vitro* (11). De plus, le virus de l'hépatite B humaine ne semble pas infecter le babouin *in vivo* (12). S'il est peu probable qu'on observe une telle protection contre tous les germes pathogènes potentiels, elle pourrait constituer un avantage important pour les malades dont les organes sont défaillants par suite d'une infection virale.

Evaluation des risques

L'objectif principal des spécialistes des maladies infectieuses en cas de transplantation est la prévention des maladies étant donné la mauvaise réponse clinique des hôtes immunodéprimés aux infections installées. Quels types de germes devons-nous craindre lors d'une xénotransplantation? Comme dans le cas de l'allogreffe, les points qui suivent sont fondamentaux pour évaluer les risques d'infection chez des receveurs de xéno greffons.

- Tous les micro-organismes représentent une cause potentielle d'infection pour l'ensemble des espèces, mais ceux qui sont les plus susceptibles d'entraîner une infection sont ceux qui sont similaires ou identiques aux germes qui provoquent des infections chez les receveurs d'allogreffons immunodéprimés, en plus des germes spécifiques d'espèce qui ne sont pas associés aux tissus humains.
- Le risque d'infection est directement fonction du niveau général d'immunodépression nécessaire pour maintenir le fonctionnement de l'allogreffe, et de la nature et de l'intensité de l'exposition épidémiologique du receveur. Le fait de minimiser l'immunodépression (par exemple, en induisant un phénomène de tolérance comme dans le cas des transplantations de moelle osseuse) pourrait permettre de réduire considérablement le risque d'infection à condition que cela n'augmente pas l'exposition du receveur à des germes issus du donneur, ni n'abaisse la réponse immunitaire vis-à-vis de ces germes.

- Les manifestations de l'infection chez le receveur seront également fonction du type (corticoïdes, traitements antilymphocytaires ou ciclosporine), de l'intensité et de la durée de l'immunosuppression nécessaire pour maintenir le fonctionnement de l'organe, ainsi que de l'état général du receveur après la transplantation.

Un certain nombre d'autres facteurs contribuent à augmenter le risque d'infection en cas de xénotransplantation :

- le xénogreffon lui-même sert de foyer ou de « boîte de culture » d'où ces germes peuvent se propager chez l'hôte sans avoir besoin d'un « vecteur » pour transmettre la maladie;
- en général, on ne dispose d'aucun test de laboratoire clinique pour la plupart des germes issus d'espèces non humaines (p. ex. anticorps, sondes moléculaires, systèmes de culture pour des germes spécifiques d'espèce, ou tests sérologiques pour le dosage des anticorps humains fabriqués contre des germes pathogènes animaux);
- la migration de cellules du greffon vers d'autres parties du corps de l'hôte peut entraîner une généralisation de l'infection associée à ces cellules;
- les syndromes cliniques provoqués par de nouveaux germes pathogènes ne sont pas nécessairement reconnaissables;
- on sait peu de chose du comportement des germes pathogènes potentiels de l'espèce donneuse chez l'homme;
- le phénomène de rejet de greffe et l'immunosuppression constituent des stimuli importants pour l'activation de nombreux germes à l'état latent;
- des recombinaisons génétiques, des mutations ou des interactions entre germes exogènes et/ou endogènes peuvent masquer ou modifier les manifestations communes de l'infection;
- l'absence d'une immunité préexistante chez le receveur vis-à-vis des germes nouveaux d'origine animale peut le rendre plus sensible à l'infection;
- la disparité interspécifique des antigènes d'histocompatibilité peut être associée chez l'hôte à un moins bon fonctionnement de l'immunité cellulaire contre des germes présents dans le xénogreffon (4).

Quels germes doit-on craindre ?

Les germes les plus préoccupants pour la population générale sont ceux qui se propagent rapidement chez des individus immunocompétents, qui peuvent se fixer aux cellules humaines et pénétrer à l'intérieur, qui peuvent se répliquer dans ces cellules ou ces tissus et qui peuvent se propager en provoquant peu de signes ou symptômes cliniques. Le « germe furtif » idéal s'approprie des antigènes de surface de l'hôte de façon à réduire la capacité du système immunitaire de ce dernier à se défendre contre lui. Ce germe doit également provoquer directement une maladie (des

lésions) ou acquérir des caractéristiques pathogènes chez le receveur de façon à justifier les préoccupations relatives à sa propagation dans la population générale.

Les rétrovirus endogènes, comme les herpesvirus de type bêta, sont des germes pathogènes de transplantation presque parfaits. Ils sont enfermés dans le génome de chaque cellule, acquièrent les antigènes de l'hôte lorsqu'ils bourgeonnent et se détachent des cellules hôtes infectées, et ne sont éliminés que par l'immunité à médiation cellulaire qui est diminuée chez le receveur du fait de l'immunosuppression. Toutefois, on n'a pas encore observé d'association nette entre les rétrovirus porcins et une maladie clinique, l'infection de sujets normaux ou immunodéprimés, ni avec une transmission d'un individu à l'autre. Tous les dosages de rétrovirus effectués jusqu'ici (malheureusement basés en grande partie sur des rapports occasionnels) ont été négatifs pour ce qui est de l'infection de sujets humains exposés à des tissus de porc (12-14). Dans le cas de la xénotransplantation, les études précliniques seront importantes pour définir le risque de propagation d'une infection d'une espèce à l'autre et les facteurs qui contrôlent la réplication virale. Toutefois, des modèles précliniques (p. ex., porc-primate) ne permettront peut-être pas de prévoir l'infectiosité, ni toutes les manifestations cliniques pouvant survenir chez les receveurs humains.

Les données dont on dispose n'ont pas fait apparaître des risques qui justifieraient qu'on empêche une progression mesurée des études sur la xénotransplantation clinique. Toutefois, l'étude microbiologique approfondie des tissus ou cellules provenant du xénogreffon et présents chez le receveur sera peut-être très révélatrice et revêt une importance capitale. C'est pourquoi on a besoin de nouveaux dosages permettant la détection de molécules ou d'antigènes de germes connus des espèces donneuses. Chaque essai clinique approuvé doit également être conçu de manière à favoriser la découverte éventuelle de germes nouveaux et ne doit pas se limiter à la recherche de germes précédemment identifiés. Par conséquent, il faut pratiquer des biopsies et prélever du sang chez les donneurs comme chez les receveurs de xénogreffons non seulement à des fins d'archivage, mais pour les utiliser dans le cadre d'un programme actif d'investigation microbiologique comprenant la recherche de germes inconnus (par exemple, par la technique RDA « representational difference analysis ») et des études sur la biologie de ces germes pathogènes potentiels. Il semble probable que l'on découvre de nouveaux germes associés au transfert de tissus animaux chez des hôtes humains immunodéprimés ou dont les caractéristiques ont été modifiées, tout comme on a décrit de nouvelles infections associées aux déficits immunitaires du SIDA et de la chimiothérapie anticancéreuse. Plutôt que de nous laisser guider par la peur de l'inconnu, ne laissons pas passer une occasion unique de faire des découvertes. ■

1. **Fishman JA, Rubin RH.** Infection in organ transplant recipients. *New England journal of medicine*, 1998, **338** (11 juin) : 1741-1751.
2. **Fishman JA.** Miniature swine as organ donors for man : strategies for prevention of xenotransplant-associated infections. *Xenotransplantation*, 1994, **1** : 47-57.
3. **Fishman JA.** Preventing infections in xenotransplantation : xenosis from miniature swine. *Xenotransplantation*, 1995, **3** : 72-77.
4. **Fishman JA.** Xenosis and xenotransplantation : Addressing the infectious risks posed by an emerging technology. *Kidney international*, 1997, **51** (supplement 58) : 41-45.
5. **Michaels MG, Simmons RL.** Xenotransplant-associated zoonoses : strategies for prevention. *Transplantation*, 1994, **57** : 1-7.
6. **Ye Y et al.** The pig as a potential organ donor for man. A study of potentially transferable disease from donor pig to recipient man. *Transplantation*, 1994, **57** : 694-703.
7. **Akiyoshi DE et al.** Identification of a full-length cDNA for an endogenous retrovirus of miniature swine. *Journal of virology*, 1998, **72** : 4503-4507.
8. **Takeuchi Y et al.** Type C retrovirus inactivation by human complement is determined by both the viral genome and the producer cell. *Journal of virology*, 1994, **68** : 8001-8007.
9. **Patience C, Takeuchi Y, Weiss RA.** Infection of human cells by an endogenous retrovirus of pigs. *Nature medicine*, 1997, **3** : 276-282.
10. **Wilson CA et al.** Type C retrovirus released from porcine primary peripheral blood mononuclear cells infects human cells. *Journal of virology*, 1998, **72** : 3082-3087.
11. **Michaels MG et al.** Lack of susceptibility of baboons to infection with hepatitis B virus. *Transplantation*, 1996, **61** : 350-351.
12. **Heneine W et al.** No evidence of infection with the porcine endogenous retrovirus in human recipients of porcine islet cell xenografts. *Lancet*, 1998, **352** : 695-699.
13. **Martin U et al.** Expression of pig endogenous retrovirus by primary porcine endothelial cells and infection of human cells. *Lancet*, 1998, **352** : 692-694.
14. **Patience C et al.** No evidence of pig DNA or retroviral infection in patients with short-term extracorporeal connection to pig kidneys. *Lancet*, 1998, **352** : 699-701.

La xénotransplantation en Suède

C. G. Groth¹ et M. E. Breimer²

Plusieurs groupes de recherche suédois travaillent activement dans le domaine de la xénotransplantation. Récemment, ces efforts se sont concrétisés par deux essais cliniques pilotes : 10 sujets diabétiques ont reçu des îlots de Langerhans d'origine porcine et, chez deux autres malades, on a réalisé une perfusion extracorporelle en reliant leur système circulatoire à deux reins de porc.

Transplantation d'îlots de Langerhans de porc

La transplantation d'îlots de Langerhans est une technique simple et sûre qui permet de donner aux diabétiques des tissus produisant de l'insuline. Si ce

type de transplantation devait se généraliser, l'approvisionnement en pancréas humain ne serait pas suffisant. La transplantation d'îlots de Langerhans de porc pourrait donc être une bonne alternative. L'insuline de porc ne diffère de l'insuline humaine que par un acide aminé, et la glycorégulation ainsi que la régulation de la sécrétion d'insuline sont les mêmes chez le porc et chez l'homme. En outre, l'insuline de porc est utilisée depuis des décennies pour traiter les diabétiques. Comme les îlots de Langerhans transplantés seront vascularisés par les vaisseaux de l'hôte, il ne devrait pas y avoir de phénomène de rejet suraigu.

Les îlots de Langerhans de foetus de porc peuvent être préparés en grandes quantités par digestion de tissu et culture. Après la transplantation, les cellules foetales arrivent à maturité et se différencient en cellules productrices d'insuline. Le dépistage microbiologique n'a permis de retrouver aucun agent infectieux dans le matériel et, lorsqu'on a injecté ce matériel à des chiens dans la veine porte, aucun effet indésirable n'a été noté.

S'appuyant sur les résultats qui précèdent, un essai clinique pilote a été effectué entre 1990 et 1993 chez 10 diabétiques ayant subi une transplantation rénale. Ils ont tous reçu un traitement immunosuppresseur à cause de la transplantation (1). On a injecté les îlots de Langerhans de porc dans la veine porte de huit d'entre eux. Quatre ont excrété de petites quantités de peptides C de porc au cours des 100 à 400 jours suivant la transplantation, indiquant par là la production d'insuline de porc. Chez deux malades, les îlots de Langerhans ont été insérés sous la capsule du rein greffé juste après que ce dernier ait été revascularisé. Chez l'un d'eux, une biopsie rénale effectuée trois semaines après la transplantation a révélé la présence de cellules épithéliales morphologiquement intactes sous la capsule rénale. Ces cellules ont donné une coloration positive pour l'insuline et le glucagon. Leurs caractéristiques ultrastructurales et immunocytochimiques étaient typiques de cellules des îlots de Langerhans; l'aspect de ces cellules indiquait qu'elles étaient viables (2).

Tous ces patients possédaient des xénoanticorps préformés dirigés contre le Gal 1,3Gal, un épitope présent sur les cellules de porc mais pas sur les cellules humaines. Après la transplantation, on a observé une augmentation prononcée des titres d'anticorps (3). Le fait que des îlots de Langerhans de porc n'aient pas du tout fonctionné chez certains malades, ou seulement pendant une durée limitée chez d'autres, indique probablement un phénomène de rejet. Le rôle des xéno-anticorps dans ce phénomène reste mal connu.

Les malades n'ont tiré aucun avantage clinique de la transplantation, dans le sens que leurs besoins en insuline n'ont pas été modifiés. Il faudra une production d'insuline plus importante et pendant plus longtemps pour obtenir un bénéfice clinique. Récemment, nous avons isolé des îlots de Langerhans de porc adulte qui sont immédiatement fonctionnels. Lorsqu'on les a transplantés chez des

¹ Professeur de chirurgie de la transplantation, Institut Karolinska, Hôpital Huddinge, Stockholm (Suède).

² Professeur associé de chirurgie, Service de Transplantation et de Chirurgie hépatique, Département de Chirurgie, Hôpital universitaire de Sahlgrenska, Göteborg (Suède).

rats non préparés, le rejet s'est produit dans les 4 à 5 jours. Cependant, lorsque les rats ont été traités selon les nouveaux protocoles immunosuppresseurs, le rejet a été évité pendant plusieurs semaines (4). Ces résultats encourageants serviront de base aux essais futurs de transplantation d'îlots de Langerhans porcins chez l'homme.

Perfusion extracorporelle (*ex vivo*) de reins de porc chez deux malades

L'élimination des xéno-anticorps préformés par immuno-adsorption ou par plasmaphérèse devrait faciliter la survie du xénogreffon. Pour tester cette hypothèse, nous avons effectué un essai clinique en 1995 dans lequel des reins de porc ont été reliés à la circulation sanguine de deux dialysés volontaires de façon à réaliser une perfusion extracorporelle. La technique a été la même que pour une dialyse ordinaire, sauf que le filtre de dialyse a été remplacé par un rein de porc. Avant l'intervention, les malades ont subi une plasmaphérèse qui a permis de réduire les titres de xéno-anticorps. Aucun traitement immunosuppresseur n'a été administré (5-7).

Au début, les deux reins de porc ont bien fonctionné et sécrété de l'urine. Cependant, au bout de 65 minutes de perfusion, le premier rein a été rejeté comme l'a montré son changement de couleur et la diminution du débit sanguin, et l'expérience a été interrompue. Le second malade a présenté des symptômes d'anaphylaxie au bout de 15 minutes de perfusion. Le rein de porc semblait normal à ce moment-là, mais la perfusion a été interrompue pour des raisons de sécurité. L'examen histopathologique du premier rein a confirmé le diagnostic de rejet, alors que, dans le second cas, aucun signe histologique de rejet n'a été retrouvé. Dans ces deux reins, on a observé que les plaquettes avaient été piégées en abondance. Chez le second malade, les analyses ont révélé des réactions en cascade d'activation du complément, qui ont sans doute contribué aux symptômes observés. Chez les deux malades, il y a eu un accroissement marqué des titres d'anticorps anti-porc, ces anticorps montrant des caractéristiques spécifiques de classes et de sous-classes (6). D'autres questions pertinentes sur le plan scientifique sont actuellement examinées à partir du matériel de ces deux expériences.

L'objectif était de poursuivre les expériences de perfusion au moyen de reins de porcs transgéniques portant le régulateur du complément humain h-DAF, qui neutralise le phénomène de rejet suraigu. Toutefois, un rapport publié en 1996 par les autorités du Royaume-Uni, soulignant les risques de transmission de virus des porcs à l'homme, a conduit à un moratoire sur les essais effectués avec des organes de porc en Europe. On s'est particulièrement inquiété de la possibilité que des rétrovirus endogènes du porc puissent être transmis.

Entre-temps, des prélèvements de sang effectués chez les douze patients suédois ayant participé aux essais de xénotransplantation clinique ont été

examinés à la recherche d'une infection par les rétrovirus endogènes porcins au moyen de l'amplification génique (PCR) et du dosage de la transcriptase. Chez tous ces malades, les résultats ont été négatifs (8, 9).

En conclusion, les deux essais pilotes conduits en Suède ont fourni des informations importantes sur les conséquences immunologiques et physiologiques de la transplantation de tissu porcine chez l'homme. En outre, ils ont fourni une occasion unique d'évaluer le risque de transmission des rétrovirus endogènes porcins par les xénogreffes. ■

1. Groth CG et al. Transplantation of porcine fetal pancreas to diabetic patients. *Lancet*, 1994, **344** : 1402-1404.
2. Reinhold F et al. Survival of fetal porcine pancreatic islets tissue transplanted to a diabetic patient : findings by ultrastructural immunocyto-chemistry. *Xenotransplantation*, 1998, **5** : 222-225.
3. Satake M et al. Limited specificity of xenoantibodies in diabetic patients transplanted with fetal porcine islet cell clusters. Main antibody reactivity against linked galactose-containing epitopes. *Xenotransplantation*, 1994, **1** : 89.
4. Wennberg L et al. Efficacy of immunosuppressive drugs in islet xenotransplantation : leflunomide in combination with cyclosporine and mycophenolate mofetil prevents islet xenograft rejection in the pig-to-rat model. *Transplantation*, 1997, **63** : 1234-1242.
5. Breimer ME et al. Extracorporeal (« ex vivo ») connection of pig kidneys to humans I : clinical data and studies of platelet destruction. *Xenotransplantation*, 1996, **3** : 328-339.
6. Rydberg L et al. Extracorporeal (« ex vivo ») connection of pig kidneys to humans II : the anti-pig antibody response. *Xenotransplantation*, 1996, **3** : 340-353.
7. Bengtsson A et al. Extracorporeal (« ex vivo ») connection of pig kidneys to humans III : studies of plasma complement activation and complement deposition in the kidney tissue. *Xenotransplantation*, 1998, **5** : 176-183.
8. Heneine W et al. No evidence of infection with porcine endogenous retrovirus in recipients of porcine islet-cell xenografts. *Lancet*, 1998, **352** : 695-699.
9. Patience C et al. No evidence of pig DNA or retroviral infection in patients with short-term extracorporeal connection to pig kidneys. *Lancet*, 1998, **352** : 699-701.

Arrêtez avant qu'il ne soit trop tard André Menache¹

La transplantation d'organes animaux à l'homme (xénotransplantation) n'est pas sortie du néant. C'est le résultat précis d'une hypothèse fondamentale qu'a faite l'« establishment » médical selon laquelle la solution à la plupart des problèmes de santé de la société repose sur la mise au point de technologies toujours plus coûteuses, plus complexes et parfois plus risquées. Ainsi, historiquement, la première transplantation d'un cœur humain en 1967 a été largement saluée comme une prouesse suprême de la médecine moderne, bien que le malade soit décédé peu après.

Aujourd'hui, les transplantations d'organes humains sont devenues plus classiques, mais sont

¹ Président, Doctors and Lawyers for Responsible Medicine, 104b Weston Park, Londres N8 9PP (Angleterre).

loin de constituer la solution parfaite aux problèmes de santé qu'elles sont censées résoudre. De nombreux malades meurent encore des suites directes de complications dues à la transplantation, d'autres estiment qu'ils vivent un enfer à cause des schémas polymédicamenteux et du mode de vie qu'on les a forcés à adopter (C. Ray Greek, communication personnelle).

Si les transplantations d'organes humains sont toujours lourdes de complications, les transplantations d'organes animaux à l'homme sont taboues ou devraient l'être. Les transplants transgéniques représentent actuellement une technique expérimentale (la production d'animaux transgéniques) superposée à une autre (la transplantation d'organes d'animaux transgéniques chez l'être humain). Les essais d'analyse des résultats qu'une telle situation pourrait entraîner sont un véritable cauchemar statistique, puisque des risques inconnus sont augmentés de façon exponentielle.

Si les conséquences de la xénotransplantation sont loin d'être bien maîtrisées, on fait croire au public que le principal obstacle — à savoir le rejet de l'organe étranger — peut être levé puisque des expériences antérieures ont montré que des singes ayant reçu des cœurs de porcs transgéniques avaient pu survivre 60 jours. La médecine moderne a toujours de grandes difficultés à apparier les différents types de tissus humains, alors ne parlons pas des types de tissus animaux.

Toutefois, la transmission de maladies de l'animal à l'homme, puis à la population générale, est une question de santé publique plus grave. Dans un scénario catastrophe, cela pourrait signifier une nouvelle épidémie de type SIDA, avec peu de chance de l'endiguer, étant donné les difficultés qu'il y a à effectuer auparavant des études d'impact sur l'environnement. Scientifiquement, tout laisse à penser aujourd'hui que les xénotransplantations représentent un risque *inquantifiable* pour la santé et le bien-être de la population générale (1).

Comme le dit Murphy, « Il ne va pas être facile de déterminer quels sont les virus qui représentent un risque pour le receveur seul, ceux qui représentent un risque pour la société dans son ensemble parce qu'ayant franchi la barrière d'espèce, et ceux que l'on peut écarter parce qu'ils représentent un risque minimal. » (2). Tout aussi troublante est la déclaration faite à grand renfort de publicité par un autre vétérinaire et virologue américain, Jonathan Allan : « C'est une grave erreur ... il suffit d'une transmission du babouin à l'homme pour qu'une épidémie se déclare. Il n'y a aucun moyen de garantir l'innocuité. » (3).

Malgré ces mises en garde claires et d'autres incitant à ne pas poursuivre dans la voie des xénotransplantations, les autorités sanitaires du Royaume-Uni ont décidé malgré tout de « continuer avec prudence » à tester les greffes d'organes de porc chez l'homme (4). Ce n'est pas sans ironie que l'on voit ces mêmes autorités de santé, qui sont prêtes à toutes les extrémités pour protéger le grand public de

l'importation du virus rabique, être aujourd'hui préparées à exposer ce même public à un risque « inquantifiable » en transplantant des virus porcins connus et inconnus chez des patients (2).

Aux Etats-Unis d'Amérique, la situation est encore bien pire puisque des xénotransplantations ont déjà eu lieu, auxquelles ne se sont opposés ni la Food and Drug Administration (FDA), ni les Centers for Disease Control and Prevention (CDC), organismes dont les politiques déclarées sont de protéger la santé publique. Bien que la plupart des patients ayant reçu des organes d'animaux soient décédés peu après leur opération, et malgré le fait que les politiques de santé publique de la FDA aient toujours été « allergiques au risque » (c'est-à-dire contre des méthodes de recherche qui ne sont pas bien maîtrisées), les autorités américaines continuent à autoriser les xénotransplantations. En 1984, Leonard Bailey a transplanté un cœur de babouin chez un nouveau-né (« Baby Fae ») à l'Université de Loma Linda, alors qu'une technique de réparation chirurgicale éprouvée aurait pu être employée avec infiniment moins de risque. Sans compter qu'un cœur humain était disponible à ce moment-là et que la majorité des médecins étaient à l'époque opposés à l'idée d'utiliser un cœur de babouin (5).

La société doit-elle fermer les yeux sur un comportement si peu éthique ? L'establishment médical a présenté au grand public un dilemme : les transplantations d'organes permettent de sauver des vies, mais il y a une pénurie d'organes humains à transplanter. Il est clair que l'idée d'utiliser des organes d'animaux est tentante, mais, compte tenu des résultats extrêmement mauvais de la xénotransplantation et de la boîte de Pandore que constituent les risques inquantifiables qu'elle suppose, ce ne peut être la solution.

Ensuite se posent des questions juridiques qui, jusqu'ici, n'ont pas été abordées. Par exemple, à qui reviendrait la responsabilité d'indemniser les personnes ayant subi des dommages du fait de l'organe animal qu'on a transplanté chez elles ou les victimes secondaires exposées à des virus transmis par les receveurs ? Un autre obstacle important à lever avant de poursuivre les xénotransplantations porte sur la façon d'obtenir le « consentement éclairé » de la population générale, puisque la xénotransplantation ne fait pas seulement courir un risque au receveur, mais aussi au grand public.

Concernant les transplantations d'organes en général, la meilleure solution à long terme est constituée par la médecine préventive au sens le plus large possible (évidemment, cela ne s'applique pas aux malades qui ont besoin immédiatement d'une transplantation d'organe). Il existe plusieurs solutions, même si aucune n'est parfaite. Il est urgent que les pouvoirs publics investissent davantage dans les mesures de prévention (amélioration de l'alimentation, du mode de vie, campagnes antitabac, etc.) s'ils veulent abaisser le nombre d'inscrits sur les listes d'attente futures jusqu'au point où l'offre correspondra à la demande.

L'allogreffe (transplantation d'organe humain) est encore ce que la médecine moderne peut offrir de mieux à un malade qui présente une défaillance organique au stade terminal. Cependant, d'un point de vue purement médical, les transplantations d'organes sont à quelques exceptions près des constats d'échec, et ce pour trois raisons :

- le diagnostic n'a pas été posé correctement au début de la maladie;
- le bon schéma thérapeutique n'a pas été appliqué malgré un diagnostic correct;
- les mesures préventives correctrices n'ont pu être mises en œuvre (6).

Tous ces échecs ont entraîné une pénurie grave d'organes humains pour la transplantation. Il existe plusieurs systèmes pour augmenter le nombre d'organes disponibles. Par exemple, les systèmes dans lesquels il faut que le donneur potentiel ait manifesté son opposition à tout don d'organe pour qu'on ne puisse les lui prélever, en vigueur en Autriche et en Belgique, permettent d'augmenter le nombre de dons. Cependant, tout système de dons d'organes doit être accompagné de protocoles hospitaliers stricts permettant de s'assurer que tous les critères de mort « cérébrale » sont remplis et qu'on dispose d'un consentement éclairé par écrit avant de pouvoir prélever les organes d'un donneur.

Même lorsqu'on utilise ces systèmes, la demande d'organes reste beaucoup plus grande que l'offre. Toutefois, avant de se ruer sur les organes animaux, il existe d'autres options qui valent la peine d'être envisagées. On en est encore au stade des balbutiements en ce qui concerne les organes artificiels, mais ils peuvent servir de solution temporaire ou de solution « d'attente » jusqu'à ce qu'on trouve un organe humain qui convienne. Dans certains cas, les organes artificiels fournissent déjà des solutions permanentes (p. ex., prothèses cardiaques). Du point de vue de la santé publique, les organes artificiels sont de loin supérieurs aux organes animaux parce qu'ils sont fondamentalement exempts de maladies. De fait, les fonds de recherche seraient bien mieux employés à mettre au point ces technologies prometteuses qu'à servir à faire des xénogreffes. Il existe également d'autres possibilités que la xénogreffe aujourd'hui, dont certaines sont déjà utilisées, telle la transplantation de lobe hépatique de la mère à l'enfant lorsque celui-ci a besoin d'une transplantation de foie totale. De la même façon, des cellules d'un organe particulier peuvent aujourd'hui être cultivées au laboratoire et former des agrégats cellulaires permettant d'offrir une « partie d'organe » que l'on substitue dans certains cas à l'organe entier. Les injections de cellules peuvent également être une aide dans certaines pathologies hépatiques, comme cela a été récemment rapporté dans le *New England journal of medicine*.

Il existe d'autres possibilités que les transplantations d'organes d'animaux, mais il faut les explorer de façon beaucoup plus approfondie. La situation

actuelle, dans laquelle on autorise la poursuite des études sur la xénogreffe malgré les signaux d'alarme que l'on tire de toute part, est à la fois indéfendable et intolérable et doit être contestée sur plusieurs fronts : dans les médias, au tribunal et dans les débats scientifiques. « Nous avons rarement, si ce n'est jamais, disposé d'autant de données pour prévenir une épidémie future. Ce qui manque, c'est la sagesse pour agir en tenant compte de ces connaissances. » (7).

La xénogreffe est encore une technique dangereuse et très expérimentale sur le point d'être donnée en pâture à un public mal informé, ou peut-être « désinformé », contre sa volonté. ■

1. *Animal-to-human transplants : the ethics of xenotransplantation*. Londres, Nuffield Council on Bioethics, 1996.
2. **Murphy FA**. The public health risk of animal organ and tissue transplantation into humans. *Science*, 9 août 1996, **273**(5276) : 746-747.
3. **Allan JS**. *Time*, 15 janvier 1996, 40.
4. **Advisory Group on the Ethics of Transplantation**. *Animal tissue into humans*. Norwich, Stationery Office, 1996.
5. *Of pigs, primates and plagues*. New York, Medical Research Modernization Committee, 1997.
6. **McKeown T**. *The role of medicine*. Oxford, Blackwell, 1979.
7. **Allan JS**. Xenotransplantation at a crossroads : prevention versus progress. *Nature medicine*, **2**(1) : 20.

Obstacles actuels

Peter J. Morris¹

J'ai lu l'article du Professeur Daar avec un très vif intérêt. Il adopte aujourd'hui une position très prudente sur la question des essais cliniques de transplantation d'organes d'animaux chez l'homme et je dois avouer que je suis d'accord avec lui.

Il ne fait aucun doute que la demande d'organes ne cesse d'augmenter, le nombre de patients présentant des défaillances organiques au stade terminal et en attente de reins, de foies, de cœurs/poumons étant en augmentation partout dans le monde. Il est vrai que de nombreux malades meurent en attendant une greffe de foie ou une transplantation intrathoracique. De plus, si le diabète de type 1 pouvait être guéri par une transplantation de pancréas entier ou d'îlots de Langerhans en utilisant une immunosuppression minimale et sans danger, jamais l'approvisionnement en organes d'origine humaine ne pourrait répondre à la demande. Il ne fait donc aucun doute qu'il serait tentant de transplanter des organes d'animaux chez l'homme. Néanmoins, il y a des obstacles importants à lever avant que ce soit possible et certaines personnes estiment que certains d'entre eux sont insurmontables.

Les facteurs qui font obstacle à la réussite des xénogreffes sont d'ordre immunologique,

¹ Nuffield Professor of Surgery, Nuffield Department of Surgery, University of Oxford, Oxford Radcliffe Hospitals, Oxford OX3 9DU (Angleterre).

physiologique, infectieux, anatomique et éthique. A l'heure actuelle, le porc est l'animal de choix pour les prélèvements d'organes car, comme le fait remarquer le Professeur Daar, anatomiquement ses organes ont des dimensions appropriées pour l'homme, ne sont pas trop différents sur le plan physiologique et, dans la mesure où une bonne partie de la population mondiale mange du porc, il y a relativement peu d'objections éthiques ou culturelles à l'utiliser comme pourvoyeur potentiel d'organes.

Parmi les problèmes immunologiques qui se posent, le premier obstacle important est constitué par le phénomène de rejet suraigu dû à des anticorps cytotoxiques naturels produits en présence du complément contre un xéno-antigène (connu simplement sous le nom d'antigène Gal). Ces anticorps cytotoxiques sont présents chez l'homme et chez les singes de l'Ancien Monde (Europe, Asie et Afrique), l'antigène Gal n'étant pas exprimé chez ces espèces. C'est ainsi qu'un organe de porc transplanté chez l'homme subira un phénomène de rejet au bout de quelques minutes. Des progrès considérables ont été réalisés pour essayer de surmonter le problème du rejet suraigu, par exemple en produisant des porcs exprimant un inhibiteur du complément humain sur les surfaces endothéliales. D'autres approches de la biologie moléculaire à ce problème ont également été élaborées, qui laissent à penser que le problème du rejet suraigu d'un organe de porc est peut-être déjà en grande partie résolu. Toutefois, des phénomènes de rejet moins immédiats mais tout aussi graves, tels le rejet vasculaire accéléré, le rejet cellulaire conventionnel et le rejet chronique, poseront sans aucun doute des problèmes que seul le recours à une immunosuppression lourde permettra peut-être de résoudre.

Sur le plan anatomique et physiologique se pose la question des dimensions de l'organe et de sa capacité fonctionnelle, de son comportement chez un bipède par rapport à un quadrupède et, bien entendu, de savoir si les protéines produites par l'organe porcin (p. ex., l'érythropoïétine s'il s'agit d'un rein) vont réagir avec les récepteurs humains. Ces derniers problèmes feront probablement que la xénotransplantation de foie de porc sera impossible, étant donné que cet organe produit quelque 1000 protéines, toutes étrangères à l'homme.

Concernant la transmission des infections, la principale préoccupation a trait à la transmission éventuelle de rétrovirus endogènes du porc et, si rien ne permet de penser qu'elle se soit déjà produite chez des personnes exposées à des tissus d'origine porcine, par exemple à des îlots de Langerhans, c'est une possibilité que l'on ne peut en aucun cas exclure; en effet, on a mis en évidence *in vitro* un tel transfert de rétrovirus endogènes porcins dans des cellules humaines. Cette transmission de germes pathogènes potentiels représente un danger non seulement pour le receveur ayant subi un traitement immunosuppresseur (elle pourrait se justifier dans le cas de transplantations de foie ou de cœur pratiquées pour sauver la vie du malade), mais aussi pour la population

générale si elle permet d'introduire un rétrovirus pathogène dans l'espèce humaine.

Enfin, l'utilisation de primates supérieurs comme donneurs pose très certainement des problèmes éthiques, étant donné leur proximité évolutive par rapport à l'homme, le fait qu'ils se reproduisent mal en captivité et qu'il s'agit d'espèces menacées. Mais je présume que beaucoup de gens considéreraient également que l'utilisation de porcs comme donneurs d'organes pose des problèmes d'ordre éthique, et que les receveurs considéreraient qu'il s'agit là d'un problème éthique ou culturel. Néanmoins, il ne semble pas que cette dernière attitude soit très répandue.

En conclusion, si nous avons fait un très grand pas en avant en prenant conscience des difficultés à surmonter avant de pouvoir tenter des xénotransplantations et en apportant effectivement une solution à certains de ces problèmes, il ne me semble toujours pas qu'on dispose de suffisamment de connaissances pour préconiser des essais cliniques pour le moment. Néanmoins, si l'on pouvait être aussi certain que possible que le risque d'introduire un virus pathogène chez l'homme est hautement improbable, on pourrait envisager des essais dans un premier temps en utilisant certains organes comme solution intermédiaire en attendant une transplantation. Dans un tel scénario, le cœur serait l'organe de choix pour les premiers essais, car il est le plus simple de tous. Il est inutile de préciser qu'un potentiel formidable s'offrirait à la transplantation de tissus, en particulier des îlots de Langerhans du porc, si l'on parvenait à la réaliser sans qu'il y ait le moindre risque d'infection. En outre, la transplantation de tissus, contrairement à celle d'organes, offre la possibilité de transplanter des tissus encapsulés de manière à permettre le passage d'hormones telles que l'insuline des îlots de Langerhans tout en empêchant l'entrée d'anticorps et de cellules immunologiquement réactives qui détruiraient le tissu étranger. ■

Le point de vue du Conseil de la Santé des Pays-Bas

Eric van Rongen¹

Au cours de la décennie qui vient de s'écouler, des progrès considérables ont été réalisés pour résoudre les problèmes de rejet associés à la xénotransplantation. En 1995, la première expérience clinique avec des organes d'animaux génétiquement modifiés semblait à portée de main, ce qui avait incité la Ministre néerlandaise de la Santé, de la Protection sociale et du Sport à demander au Conseil de la Santé des Pays-Bas de faire le point sur les aspects scientifiques de la xénotransplantation et de la conseiller sur les perspectives qu'offrirait cette technologie pour l'avenir.

¹ Secrétaire scientifique, Conseil de la Santé des Pays-Bas, BP 1236, 2280 CE Rijswijk (Pays-Bas).

Il avait également été demandé au Conseil d'examiner du point de vue éthique le bien-fondé et l'acceptabilité de la recherche sur la xénotransplantation et de son éventuelle application clinique. Un inventaire de la législation en vigueur aux Pays-Bas lui avait également été demandé, ainsi qu'une évaluation de son applicabilité à ce domaine. Un comité du Conseil de la Santé des Pays-Bas avait établi un projet de rapport intitulé *Xénotransplantation*, dont les principales conclusions sont présentées ici (1).

Chances de réussite de la xénotransplantation

Plusieurs problèmes biotechnologiques importants font qu'on ne peut encore utiliser avec succès et à long terme la xénotransplantation. Le premier est le phénomène de rejet immunologique du matériel transplanté. Le phénomène de rejet suraigu est le principal obstacle rencontré, surtout lorsqu'on utilise des combinaisons donneur/receveur discordantes, par exemple porc/homme. Comme les processus moléculaires associés à ce type de rejet semblent de nos jours parfaitement bien connus, le Comité a estimé que ce problème pourrait être résolu en temps opportun en utilisant des animaux transgéniques convenablement modifiés (2-4). Toutefois, pour les autres formes de rejet qui se manifestent quelques jours ou quelques semaines après la transplantation, la seule méthode de prévention consiste à utiliser des immunosuppresseurs à des doses qui ne sont pas acceptables chez l'homme, parce qu'elles sont associées à un risque élevé de nombreuses complications graves (5, 6). Il n'existe à l'heure actuelle aucune solution évidente à ce problème.

Une autre question à laquelle il faudra répondre porte sur la manière dont l'organe transplanté va fonctionner chez le receveur. Certaines études et certaines données indiquent que les xénotransplants ne prennent pas toujours correctement le relais de l'organe qu'ils remplacent (7, et C. Hammer, communication personnelle).

Aujourd'hui, un autre obstacle important à l'utilisation de la xénotransplantation est le risque d'infection — pour le receveur et surtout pour la population humaine dans son ensemble. Le Comité estime que l'utilisation de primates non humains comme sources d'organes représente un risque infectieux bien plus important que celle d'espèces discordantes, et déconseille donc les expérimentations cliniques effectuées à l'aide d'organes de primates. Les développements scientifiques laissent à penser que le porc (transgénique) est actuellement l'animal qui représente la source d'organes la plus appropriée pour les xénotransplantations. Toutefois, comme les problèmes de rejet sont bien moins importants avec les organes de primates qu'avec les organes de porc, l'utilisation de primates comme sources d'organes n'est pas rejetée a priori. Cependant, il ne faut pas sous-estimer les problèmes techniques et éthiques associés à l'élevage de primates exempts d'agents pathogènes spécifiques qui serait alors nécessaire.

Les recherches récentes laissent à penser que des virus pourraient passer du porc à l'homme, mais on ne sait pas encore s'ils provoqueraient alors une maladie (8-10). Quoi qu'il en soit, cela signifie que la xénotransplantation d'organes de porc n'est pas non plus dépourvue de tout risque infectieux pour l'homme. Pour pouvoir évaluer ces risques, on a besoin de beaucoup mieux connaître les processus qui les sous-tendent.

Le Comité a estimé qu'il n'était pas possible pour l'instant de parvenir à une conclusion concernant les chances de réussite de la xénotransplantation en tant que technique clinique. Les expériences cliniques pratiquées avec des organes entiers, des tissus ou des cellules ne sont pas appropriées tant que a) l'intervention n'a pas de bonnes chances de réussir; b) les problèmes de rejet n'ont pas été réduits jusqu'à un niveau comparable à celui actuellement associé à des transplantations d'organes de donneurs humains; et c) le risque d'infection n'est pas abaissé jusqu'à un niveau acceptable pour la sécurité du receveur et de la population générale. Pour les mêmes raisons de sécurité, les autres applications dans lesquelles on met en contact étroit un organe animal avec un malade, telle la perfusion extracorporelle de foie de porc (11), ne doivent pas non plus être pratiquées tant qu'on n'a pas pu mieux déterminer les risques infectieux qui y sont associés.

Ethique

Le Comité approuve les conclusions de l'étude minutieuse qui a été faite des questions éthiques posées par la xénotransplantation par le Nuffield Council of Bioethics et l'Advisory Group on the Ethics of Xenotransplantation, du Royaume-Uni (12, 13). Si, dans les conditions indiquées plus haut, la xénotransplantation a des chances de réussir sur le plan clinique, cette technique permettra de soulager les souffrances de personnes présentant certaines pathologies et dans bien des cas de prolonger leur vie. Le Comité pense donc que, d'un point de vue humain, la xénotransplantation est éthiquement acceptable. En outre, il estime que l'intérêt des malades qui pourraient bénéficier de cette technique est suffisamment important pour justifier les éventuels désagréments causés par cette dernière ou encore l'atteinte à l'intégrité des animaux concernés, et que l'élevage d'animaux génétiquement modifiés et exempts d'agents pathogènes spécifiques en vue de la xénotransplantation est donc acceptable.

Le Comité reconnaît que certaines personnes sont en droit de ne pas être d'accord avec ces conclusions pour des motifs culturels, religieux ou autres. En conséquence, il aimerait voir le grand public mieux informé de la xénotransplantation et un débat public plus vaste s'ouvrir.

Législation

Aux Pays-Bas, l'utilisation des animaux est régie par la loi relative à la santé et à la protection des animaux qui stipule, entre autres choses, qu'il est interdit

d'appliquer des techniques de biotechnologie, notamment de modification génétique, sans autorisation, autorisation qui est basée sur un avis éthique rendu par le Comité sur les biotechnologies appliquées à l'animal. Toutefois, cette loi ne s'applique pas aux expérimentations tentées sur des animaux ou des matériels animaux génétiquement modifiés dans d'autres pays. Le Comité propose donc de la modifier de façon que l'utilisation d'organes, de tissus et de cellules d'animaux génétiquement modifiés en dehors des Pays-Bas à des fins de xénotransplantation soit également soumise à autorisation et portée devant le Comité sur les biotechnologies appliquées à l'animal.

Les organes d'animaux génétiquement modifiés et les receveurs de ces organes sont couverts par la législation sur les organismes génétiquement modifiés. Cette législation, basée sur des réglementations européennes, vise à protéger l'environnement et la santé de l'homme de tout effet indésirable que pourrait avoir la production ou l'utilisation d'organismes génétiquement modifiés. Tout receveur d'un organe provenant d'un animal génétiquement modifié serait considéré selon cette législation comme étant porteur d'un organisme génétiquement modifié. En tant que tel, il serait soumis aux exigences de la loi relative aux substances dangereuses pour l'environnement et aux réglementations qui y sont associées, ce qui n'est pas souhaitable.

Le Comité recommande vivement qu'un accord soit recherché au sein de l'Union européenne concernant l'application des réglementations relatives aux organismes génétiquement modifiés, de manière à prendre en compte spécifiquement les questions qui se posent dans le cadre de la xénotransplantation.

Selon le Comité, il appartient aux autorités d'agir avant que l'expérimentation clinique ne commence pour protéger les malades et la santé publique contre les risques associés à la xénotransplantation, en particulier contre le risque de transmission éventuelle de germes pathogènes. Il faut introduire des normes relatives à la qualité des organes et à tous les aspects du traitement associé à la transplantation, de façon à limiter le risque d'infection par des germes pathogènes inconnus.

Comme les organes d'origine animale destinés à la xénotransplantation seront fournis par des filières commerciales, il est important d'inclure dans les réglementations sur les produits des normes de qualité applicables à ces organes. Etant donné que ce commerce des organes se fera selon toute probabilité à l'échelle internationale, le Comité préconise vivement l'utilisation de normes de qualité des produits qui soient les mêmes au moins en Europe, mais de préférence dans le monde entier.

Dans l'avis rendu par le Comité, les réglementations néerlandaises existantes relatives aux produits médicaux, qui sont basées sur des directives européennes, ne permettent pas de réglementer le commerce des organes destinés à la xénotransplantation, principalement parce qu'elles ne renferment pas

les normes de qualité ni les normes de contrôle de la qualité souhaitées. Par conséquent, le Comité souhaite voir introduire une nouvelle législation couvrant les produits médicaux constitués au moins en partie de matériel vivant (produits biologiques). Cette législation devra renfermer des normes de qualité pour les produits biologiques en général et pour certains types de produits en particulier. Les normes de qualité figurant dans une telle législation devront être approuvées au plan international.

S'il reconnaît qu'une nouvelle législation du type précédemment décrit ne peut être introduite à court terme, le Comité aimerait voir se créer rapidement des réglementations permettant de couvrir la xénotransplantation appliquée à l'être humain. En conséquence, il propose comme solution intermédiaire d'inclure les organes destinés à la xénotransplantation dans le champ de la législation sur les produits pharmaceutiques. En attendant que soient introduites des normes de qualité européennes (ou mondiales), ces mesures devraient faire l'objet d'un accord avec les autres Etats Membres de l'Union européenne.

La loi à venir relative à la recherche médicale impliquant des sujets humains couvrira les expériences de xénotransplantation clinique et semble fournir un fondement solide pour la supervision de ces activités. Cette loi prévoit la création de comités d'éthique médicale locaux qui donneront leur autorisation pour les expériences cliniques. Toutefois, il est proposé que seul le Comité d'éthique central, dont la création est également prévue par cette loi, ait toute autorité pour examiner les protocoles de recherche portant sur la xénotransplantation chez l'homme. En tant qu'organe national, le Comité d'éthique central serait bien placé pour surveiller l'évolution dans ce domaine.

La nouvelle loi relative aux procédures médicales exceptionnelles permet d'interdire la xénotransplantation ou de la soumettre à une autorisation obligatoire. Cette loi pourrait également être utilisée pour imposer un moratoire.

Consentement éclairé

Tout malade qui se voit offrir une xénotransplantation doit recevoir les explications voulues sur l'intervention qu'on lui propose. La possibilité de transmission de germes pathogènes et la nécessité qui s'ensuit d'être continuellement sous surveillance étroite à la suite de l'opération doivent être clairement expliquées. Puisque le receveur peut théoriquement transmettre une infection aux personnes avec qui il est en contact, la surveillance sanitaire doit également s'appliquer à ces dernières. Il faut par conséquent leur demander leur coopération bénévole et « éclairée ». Il est indispensable d'enregistrer les données recueillies au cours des vérifications postopératoires. Toutefois, il peut être difficile de concilier les intérêts de la santé publique et le droit qu'a chaque individu de préserver sa vie privée. Il doit être bien expliqué qu'un contact direct entre le malade et une personne qui refuse de

coopérer comme on le lui demande sera impossible. En outre, il sera nécessaire de limiter le nombre de personnes avec lesquelles le malade aura des contacts après une transplantation, du moins au cours de la phase d'expérimentation clinique, de façon que le programme de surveillance postopératoire garde des proportions tolérables. En conséquence, la liberté de mouvement du receveur d'organe devra être limitée. Les xénotransplantations ne devront pas être généralisées tant que ces problèmes ne sont pas résolus. ■

1. **Health Council of the Netherlands, Xenotransplantation Committee.** *Xenotransplantation*. Rijswijk, Health Council of the Netherlands, 1998 (Publication No. 1998/01E).
2. **Cozzi E, White DJG.** The generation of transgenic pigs as potential organ donors for humans. *Nature medicine*, 1995, **1** : 964-966.
3. **Bach FH et al.** Modification of vascular responses in xenotransplantation : inflammation and apoptosis. *Nature medicine*, 1997, **3** : 944-948.
4. **Lawson JH et al.** Expression of human complement regulatory proteins CD59 and decay accelerating factor (DAF) prolongs survival and physiologic function in pig-to-baboon kidney transplants. *In: The 4th International Congress for Xenotransplantation. Book of abstracts*. Nantes, 1997 (No. 0-47).
5. **Bhatti FNK et al.** Life supporting cardiac transplantation in a transgenic pig to primate model. *In: The 4th International Congress for Xenotransplantation. Book of abstracts*. Nantes, 1997 (No. 0-52).
6. **Diamond LE et al.** Transgenic pig hearts and kidneys expressing human CD59, CD55, or CD46 are protected from hyperacute rejection upon transplantation into baboons. *In: The 4th International Congress for Xenotransplantation. Book of abstracts*. Nantes, 1997 (No. 0-185).
7. **Kozlowski TA et al.** Clinical outcome of pig kidney transplants in baboons treated with a tolerance inducing regimen. *In: The 4th International Congress for Xenotransplantation. Book of abstracts*. Nantes, 1997 (No. P-285).
8. **Le Tissier P et al.** Two sets of human-tropic pig retrovirus. *Nature*, 1997, **389** : 681-682.
9. **Patience C, Takeuchi Y, Weiss RA.** Infection of human cells by an endogenous retrovirus of pigs. *Nature medicine*, 1997, **3** : 282-286.
10. **Tibell A et al.** Virological and clinical follow-up after xenoleukocyte transplantation. *In: The 4th International Congress for Xenotransplantation. Book of abstracts*. Nantes, 1997 (No. 0-178).
11. **Day M.** Tainted transplants. *New scientist*, 1997, **2104** : 4.
12. **Advisory Group on the Ethics of Xenotransplantation.** *Animal tissue into humans*. Norwich, Stationery Office, 1996.
13. **Nuffield Council of Bioethics.** *Animal-to-human transplants. The ethics of xenotransplantation*. Londres, Nuffield Council on Bioethics, 1996.