

Xénotransplantation et bien-être animal : quelles alternatives?

Lex Electronica, vol. 10, n° 2 (numéro spécial), Automne 2005,
<http://www.lex-electronica.org/articles/v10-2/buy.pdf>

Marie BUY*

Nous nous proposons ici¹ de prendre un point de vue biologique animal autant qu'humain, sur les xénotransplantations et sur d'autres approches thérapeutiques destinées à remplir des buts similaires à ces dernières. La xénotransplantation peut être vue comme un hybride entre biologie et pharmacologie. De l'animal non-humain à l'être humain, cette thérapeutique se propose d'annihiler les frontières entre espèces. Tandis que la biologie permet de repérer les ressemblances, la pharmacologie se doit de pallier² les différences. Également étudiée pour des greffes de cellules ou de tissus, la xénotransplantation a été envisagée comme solution potentielle aux problèmes de pénurie en greffons humains. Elle présente toutefois des inconvénients sérieux, tant en regard du bien-être animal, que des disparités intrinsèques entre animal donneur et être humain receveur ainsi qu'au niveau des risques de transmission de maladies entre espèces.

Mais la xénotransplantation n'est jamais qu'une solution parmi d'autres. En effet, d'autres approches thérapeutiques ont été envisagées pour corriger certains défauts au niveau cellulaire ou moléculaire ainsi que pour permettre

* Assistante de recherche, Centre de recherche en droit public, Université de Montréal.

1 Sauf indication contraire, le présent texte est le compte-rendu sommaire de lectures effectuées pour fin de présentation avec le Dr Gilly Griffin, que nous souhaitons chaleureusement remercier de son soutien amical, au Congrès de l'ACFAS tenu en mai 1999.

2 Digne de mention est l'étymologie de ce mot venant de «pallium», sorte de manteau à capuchon, que nous utilisons ici en construction directe : «Du bas latin *palliare* "couvrir d'un manteau", puis "cacher". ...en médecine, [ce verbe] a signifié "guérir en apparence"; de là le sens élargi de "remédier à"» (réf. : *Le bon usage* de Grevisse, Édition Duculot, 1986, 12^e éd.) Il semble approprié de s'interroger. En effet, guérir en apparence est-il guérir?

de remédier au manque d'organes humains. Nous avons entre autres recensé trois alternatives³ à la xénotransplantation, soit la thérapie génique cellulaire, l'utilisation des cellules souches et l'implantation d'organes artificiels.

Ainsi certaines interrogations scientifiques seront-elles soulevées quant à la transplantation inter-espèces d'organes, avant d'évoquer les alternatives existantes pour finalement effectuer une comparaison de ces techniques.

La xénotransplantation

De nombreux essais ont permis d'établir quelles espèces animales il était préférable d'utiliser à des fins de xénotransplantation.

Les primates non-humains (ex. : chimpanzé, babouin) envisagés comme donneurs de cellules, de tissus ou d'organes, étant les espèces les plus proches de l'homme, ont l'avantage de présenter une plus grande similarité génétique avec les êtres humains et donc une plus grande ressemblance avec ces derniers sur le plan immunologique. Les xénogreffes dites concordantes dès lors qu'elles font appel à ces espèces présentent par contre le risque global plus élevé de transmission d'agents infectieux à l'être humain. En effet, justement parce qu'elles nous sont plus proches, ces espèces présentent aussi l'inconvénient de faciliter la transmission des virus du primate non-humain vers l'être humain. Le virus du SIDA dont on a récemment prouvé qu'il était d'origine simienne en est un exemple frappant. Il est à noter par ailleurs, qu'étant en voie de disparition, ces espèces ne constitueraient pas nécessairement un réservoir d'organes suffisant, nonobstant les coûts élevés de maintien de telles colonies d'élevage.

Pour ces raisons, d'autres espèces plus éloignées de l'homme ont été considérées — introduisant, dans ce cas, les xénogreffes discordantes — parmi lesquelles le porc figure au premier rang car il représente, parmi les espèces éloignées, celle qui offre le plus de similarités anatomiques avec

3 Nous utilisons dans cet article le mot «alternative» dans son acception anglaise critiquée en français mais néanmoins communément utilisée de «solution de remplacement». Par «alternative», il est également fait appel au Principe des Trois R (Remplacement, Réduction, Raffinement) de Russell & Burch. W.M.S. RUSSELL & R.L. BURCH, *The Principles of Human Experimental Technique* (1959).

l'être humain. Le porc possède notamment des organes de taille similaire à celle des organes humains. De plus, il est d'élevage facile et moins coûteux que les primates non-humains.

Mais comment réagit le corps humain qui reçoit un organe de porc? Le système immunitaire du receveur réagit par un certain nombre de réactions qui s'échelonnent dans le temps et provoquent le rejet du greffon. La réaction la plus rapide est celle que l'on nomme rejet suraigu du greffon qui se manifeste dans les quelques minutes à quelques heures suivant la greffe.

Le rejet suraigu débute lorsque les anticorps xénoréactifs naturels (AXN) de l'hôte se lient aux parois endothéliales des vaisseaux sanguins du greffon. Il fut montré que les AXN reconnaissent un sucre (Gal alpha 1-3 Gal) existant chez les mammifères inférieurs et que la liaison des AXN à ces sucres déclenche l'activation de ce que l'on appelle le système complément (réaction aussi dite de «la cascade du complément»). C'est alors que survient la lyse des cellules endothéliales entraînant de ce fait l'agrégation des plaquettes dans les vaisseaux et provoquant dès lors le rejet.

Nous savons que chez l'être humain, cette réaction du système complément est inhibée par des protéines de régulation. Ainsi, afin d'éviter le rejet suraigu de l'organe de porc, deux possibilités non exclusives se présentent. La première est le traitement immuno-suppressif du receveur avec pour désavantage l'affaiblissement du système immunitaire du receveur, ce qui l'expose aux risques d'infection. La seconde est le traitement de l'animal donneur en incorporant aux organes de porc, par transgénèse, l'inhibiteur humain de la cascade du complément.

Hébergement et soins spéciaux des porcs transgéniques

Pour obtenir un animal transgénique porteur du caractère génétique exprimé désiré, il faut produire de nombreuses générations, souvent non viables ou fortement souffrantes⁴.

4 «Genetic modification of animals can also result in dysfunctions severe enough to constitute cruelty.» Paul B. THOMPSON, «Ethics and the Genetic Engineering of Food Animals, *Journal of Agricultural and Environmental Ethics*, 1997, 10 p. i-23.

Une fois l'animal désiré créé, des colonies d'élevage sont mises en place. Dans le cas des porcs transgéniques destinés aux xénotransplantations, les conditions d'élevage diffèrent entre la phase de la recherche, d'une part, et les phases d'essais cliniques et thérapeutiques d'autre part.

Durant la phase de recherche, les animaux transgéniques sont élevés autant que possible en groupe dans des installations du type des fermes conventionnelles. Afin de respecter le comportement naturel du porc, qui est un animal social, les porcs transgéniques sont élevés de telle manière qu'ils puissent se voir, se sentir et s'entendre. Pendant la recherche, il n'est pas nécessaire de créer un environnement dépourvu d'agents pathogènes spécifiques quoique des normes élevées soient appliquées en matière de santé, de soins et de surveillance. Les porcs sont gardés dans des installations bien ventilées et disposent d'une litière conventionnelle (paille et copeaux de bois).

Par contre les animaux utilisés lors des phases d'essais cliniques ou thérapeutiques sont élevés dans un environnement à haut niveau de sécurité pour la santé du porc en ce qui a trait aux agents pathogènes. On s'efforce ainsi d'exclure le maximum de micro-organismes potentiellement dangereux pour les receveurs d'organes. Même si les animaux sont toujours gardés en groupe, l'eau est filtrée et traitée, la nourriture est stérilisée et le personnel doit se doucher et se changer avant d'entrer dans les installations. Étant donné qu'il est difficile de stériliser efficacement de grandes quantités de matières organiques, la litière est remplacée par des tapis de caoutchouc.

Les xénotransplantations soulèvent d'importantes questions éthiques en rapport au bien-être animal⁵ en plus de celles liées aux risques de

5 «Scientific research on “animal welfare” began because of ethical concerns over the quality of life of animals ... At least three overlapping concerns are commonly expressed regarding the quality of life of animals: (1) that animals should lead natural lives through the development and use of their natural adaptations and capabilities, (2) that animals should feel well by being free from prolonged and intense fear, pain and other negative states, and by experiencing normal pleasures, and that animals should function well, in the sense of satisfactory health, growth and normal functioning of physiological and behavioural systems.» D. FRASER, D.M. WEARY, E.A. PAJOR and B.N. MILLIGAN, «A Scientific Conception of Animal Welfare That Reflects Ethical Concerns», *Animal Welfare* 1997, 6, p. 187-205.

transmission de maladies ou aux différences entre espèces. Regardons certaines de ces différences inter-espèces d'un peu plus près...

Différences entre homme et animal

Lorsque le greffon provient d'un être humain, les similarités physiologiques entre donneur et receveur permettent aux chercheurs de mettre exclusivement l'accent sur les problèmes de rejet tandis que les xénotransplantations introduisent en plus la nécessité de se pencher sur les différences anatomiques, physiologiques, biochimiques et pharmacologiques. Or, comme le souligne Gill Langley⁶, la question de savoir si les organes de primates ou de porcs sont fonctionnellement aptes à favoriser la qualité de la vie humaine sous chacun de ces aspects a reçu très peu d'attention.

Naturellement, non seulement les chances de succès de la xénotransplantation diffèrent selon le receveur, mais surtout, ce qui nous occupe ici, selon l'organe transplanté.

Certaines disparités concernent l'ensemble des organes animaux transplantés chez les humains puisque les réponses de ces organes aux hormones pituitaires, surrénales, thyroïdes, pancréatiques et sexuelles humaines demeurent inconnues. D'autres différences existent, notamment entre l'homme et le porc, dans les séquences des acides aminés et dans les structures tridimensionnelles des protéines. Ces disparités entraînent des variations entre espèces au niveau de l'activité des enzymes, ce qui peut engendrer des problèmes au niveau des fonctions de régulation du système physiologique.

Par ailleurs, la différence de diamètre entre les érythrocytes humains de 7,2 microns et les érythrocytes porcins de 6,1 microns peut induire des problèmes de microcirculation du fait que les cellules sanguines humaines peuvent bloquer les vaisseaux capillaires de l'organe porcine.

6 G. LANGLEY et J. D'SILVA, *Animal Organs in Humans – Uncalculated Risks & Unanswered Questions*, London, 1998.

D'autres difficultés sont associées à la capacité physique des organes. Prenons, par exemple la capacité pulmonaire. Celle des porcs est de près de 2,4 litres d'air par minute tandis que chez l'homme au repos, les poumons reçoivent environ 5,25 litres d'air par minute.

S'il n'était que d'elles, ces différences justifient bien l'exploration d'approches alternatives.

Approches alternatives

Thérapie génique cellulaire

Même si la thérapie génique cellulaire et l'utilisation des cellules souches sont souvent évoquées comme avenues pour répondre aux besoins d'organes, nous limiterons nos commentaires aux implants artificiels.

Ces derniers sont destinés à être posés en remplacement temporaire ou permanent de tissus ou d'organes tels que le cœur, le foie et le poumon.

Cœur artificiel

Des systèmes de cœurs artificiels partiels servent actuellement de relais lors de l'attente d'une allogreffe tandis que des systèmes de cœurs complets sont encore à l'étude et donc en phase de recherche.

Les dispositifs d'assistance cardiaque sont connus sous le nom de dispositifs d'assistance ventriculaires (Ventricular Assist Devices (VADs)). Il en existe trois types : la pompe à ballonnets intra-aortique, les dispositifs non pulsatoires et les dispositifs pulsatoires. Les dispositifs VAD pulsatoires à commande pneumatique ou électrique sont les systèmes les plus avancés.

Un exemple de cœur artificiel partiel, est le dispositif d'assistance ventriculaire gauche auriculo-aortique (ou LVAD). Il s'agit d'un appareil qui permet d'aider le cœur à pomper le volume sanguin de l'oreillette jusqu'à l'aorte ascendante. Ayant connu un succès assez relatif, ce dispositif fonctionne actuellement comme solution temporaire chez des patients souffrant d'arrêts cardiaques en attente d'une greffe d'un cœur humain. Certains auteurs soulignent la probabilité d'en faire un système de remplacement fonctionnel permanent qui favoriserait chez le patient un niveau de qualité de vie acceptable. Ainsi :

Marie BUY, «Xéno transplantation et bien-être animal : quelles alternatives?», *Lex Electronica*, vol. 10, n° 2 (numéro spécial), Automne 2005, <http://www.lex-electronica.org/articles/v10-2/buy.pdf>

*As the technology in this field improves, it is entirely possible that LVADs will evolve into small, unobtrusive devices that will run on small, portable, long-lasting battery supplies that will not require external connection to the outside.*⁷

Embolies et thromboses empêchent pour l'instant d'utiliser les VAD comme solutions à long terme. Divers systèmes d'implants cardiaques partiels sont actuellement à l'étude.

Foie bioartificiel

Le foie bioartificiel ou système d'assistance hépatique extra-corporel ressemble à un appareil à dialyse.

Une première version élaborée fonctionne en utilisant les cellules de foie de porc en suspension dans un gel se trouvant dans une cartouche-fibre poreuse, contenant les hépatocytes porcins encapsulés. La suspension filtre les cellules sanguines du patient en enlevant les toxines. Après purification, le sang recomposé (plasma et cellules sanguines du patient purifiées) est réinjecté au patient. Étant donné qu'il s'agit d'un système extra-corporel, il a l'avantage de ne pas mettre les cellules du patient en contact direct avec les cellules du porc, diminuant par le fait même les risques d'infection⁸.

Par ailleurs, un dispositif d'assistance hépatique extracorporel (ELAD) mis au point par VitaGen Inc (Californie) a été testé en phase I à l'University of Chicago Hospital et au King's College de Londres. Il s'agit d'un dispositif portable similaire au précédent mais dont la cartouche destinée à désintoxiquer le sang, à métaboliser les acides aminés essentiels et à produire des protéines et des facteurs de coagulation est remplie de cellules

7 D.L. MANN, J.T. WILLERSON, «Left Ventricular Assist Devices and the Failing Heart : a Bridge to Recovery, a Permanent Assist Device, or a Bridge Too Far?» *Circulation*. 1998, 98, p. 2367-2369.

8 V.G. BAIN, J.L. MONTERO, M. de la MATA, «Bioartificial Liver Support», *The Canadian Journal of Gastroenterology*, 2001, 15(5), 313-318; A. DEMETRIOU et al., «Prospective, Randomized, Multicenter, Controlled Trial of a Bioartificial Liver in Treating Acute Liver Failure», *Annals of Surgery*, 2004, 239(5), 660-670.

de foie humain clonées. Ce dispositif peut être utilisé de manière continue en changeant les cartouches après quelques heures⁹.

Poumon artificiel ou «oxygénateur»

Ce dispositif sert actuellement de relais dans l'attente d'une allogreffe.

D'une longueur de plusieurs pieds, il se compose d'une cartouche extracorporelle associée à une longue fibre à la membrane cylindrique perméable qui est insérée par une veine de la jambe pour être positionnée dans le système «veine cave inférieure, veine cave supérieure, oreillette droite» qui renvoie le sang dans le cœur. En passant dans la fibre creuse, l'oxygène est envoyé aux poumons malades. Le système peut fonctionner longtemps en autant que la cartouche d'oxygène soit changée après quelques heures. Le Medical Center Artificial Lung Laboratory de l'University of Pittsburg est impliqué dans le développement de cette technologie prometteuse¹⁰.

Thérapies alternatives et xénotransplantation : comparaisons

De la pensée à la mise en application d'une solution thérapeutique, qu'il s'agisse de xénotransplantation ou d'approches alternatives, trois phases distinctes doivent être complétées, à savoir : la phase de recherche, la phase des essais cliniques et la phase thérapeutique.

Durant la phase de recherche, la xénotransplantation suppose un donneur et un receveur qui soient tous deux des animaux (par exemple, le primate non-humain faisant fonction de receveur, et le porc de donneur) tandis que les alternatives citées précédemment ne nécessitent qu'un seul animal sujet

9 E. OLSON, E. BRADLEY, K. MATE, «Principles of Liver Support System», disponible sur le site internet suivant : http://biomed.brown.edu/Courses/B1108/B1108_2002_Groups/liver/webpage/vitagenpg.htm.

10 M.D. BAUM, «Artificial organ research findings presented by University of Pittsburgh researchers», *Science Blog*, 2003, disponible sur le site internet suivant : <http://www..scienceblog.com/community/older/2003/B/20036821.html>.

d'expérience et, ce faisant, font donc figure de véritables alternatives de remplacement¹¹.

Durant les phases des essais cliniques et thérapeutiques, un animal est remplacé par l'être humain qui est le receveur.

Par ailleurs, dans le cas des alternatives, le développement des organes artificiels implique des procédures extrêmement invasives pour l'animal. Entre autres, lors de recherches sur le développement d'un système complet de cœur artificiel, diverses études mentionnent des durées très courtes de vie pour les animaux utilisés (de quelques jours à quelques semaines).

Dans le cas des xénotransplantations, avec la création d'un animal transgénique, les conséquences de l'insertion d'un gène étranger pour le bien-être animal¹² dépendent des facteurs suivants :

1. les propriétés biologiques de la protéine à exprimer par le transgène;
2. les tissus dans lesquels le transgène doit être exprimé;
3. le mécanisme de formation du produit résultant du transgène;
4. le degré d'expression du transgène.

Il est à noter que de la combinaison de ces facteurs résulte un éventail de possibilités, allant de la formation d'une protéine inerte apparaissant dans un nombre restreint de tissus à la formation de protéines fortement actives synthétisées en quantité excessive.

Dans certains cas, la combinaison obtenue peut entraîner la mort de l'animal.

11 D'après le Principe des Trois R de Russell & Burch. («*Replacement* of conscious animals by insentient material; *reduction* in numbers of animals used to obtain given information; and *refinement* of procedures to impose an absolute minimum of distress on those animals still used.») «The Development of the Three Rs Concept», *ATLA* 1995, 23, p. 298-304.

12 The Use of Transgenic Animals in the European Union, ECVAM Workshop Report 28, *ATLA*, 1998, 26, p. 21-43.

Bien sûr, le lieu d'insertion du transgène peut également en affecter l'expression et donc induire également un état de souffrance ou de détresse chez l'animal dont le bien-être est alors diminué.

Conclusion

Chacun se rappelle le dicton «mieux vaut prévenir que guérir». Parler de remédier au manque d'organes signifie déjà que l'on soit placé en cette situation de manque. Et, parler de thérapeutique, signifie nécessairement, autant sur un plan scientifique que philosophique, de poser à nouveau la question de la définition de la vie, dont rappelons-le, la mort fait partie.

Ceci dit, l'objet du présent exposé de préciser certaines questions ne fait qu'en révéler d'autres à approfondir. Tel est depuis qu'il existe le propre du discours scientifique qui, loin de donner des réponses définitives, soulève d'autres questions et rappelle sans cesse au chercheur ses limites face au réel. Les diverses solutions présentées sommairement ici à la pénurie en greffons humains par les technosciences en appellent à l'éthique.

En effet, la simple plausibilité de solutions proposées au manque d'organes soulève de manière concomitante l'évaluation du degré de la qualité de vie et donc du bien-être des patients à court et long termes.

Inévitablement, la xénotransplantation conduit à la formation d'un hybride animal-homme (porc transgénique) au bénéfice d'un futur hybride homme-animal (receveur du greffon animal). Et si la xénotransplantation tire profit des ressemblances biologiques entre les espèces humaines et animales, elle expose également l'une et l'autre à souffrir de leurs différences. L'état actuel des connaissances ne nous permet pas de garantir que toutes ces différences pourront être surmontées dans une perspective non préjudiciable.