

Vivre au XXI^e siècle

De l'homme ou du cochon

A cause de la pénurie d'organes humains, des

dizaines de malades meurent chaque jour dans le monde.

L'avenir de la greffe d'organes est-il dans l'animal? Aux Etats-Unis, des chercheurs tentent de résoudre les problèmes de rejet.

Boston envoyé spécial

Nous sommes dans un laboratoire classique, quelque part (1) dans Boston. Le décor est familier: petites, tubes, appareils de mesure, microscopes, chercheurs, étudiants. Mais, soudain, la réalité s'estompée et on bascule sur l'île du docteur Moreau. «Attention devant!», dit un chirurgien, le visage masqué, en traversant le couloir: il porte un patient à bout de bras, le tenant sous les aisselles. Le malade revêt une blouse chirurgicale. Horreur, sa tête est celle d'un singe. Il semble mort. Notre accompagnateur, le docteur David Sachs, un homme chaleureux et passionné de 60 ans, nous rassure: «Ce babouin est sous anesthésie. Il a un thymus de cochon depuis plus d'un mois. Il va au bloc opératoire pour un prélèvement.» On se pince. Dans une autre salle, d'autres chirurgiens s'affairent autour d'une table d'opération. Deux pattes de cochon, attachées, dépassent des champs stériles... «On lui a mis un autre cœur, à celui-là. Ils font une

biopsie», commente Sachs. Au bout du couloir, une quarantaine de petits cochons, quasiment identiques, grognent dans de petites cages. Certains portent des bandages. «Ce sont des jumeaux: je croise ces cochons miniatures de même souche depuis trente ans», raconte le Dr Sachs avec une fierté presque paternelle. L'étrange sensation d'avoir quitté la réalité réelle atteint son paroxysme lorsque, dans une salle sombre voisine, on découvre une dizaine de babouins, suspendus la tête en bas dans leur cage, en train de regarder la télé. «C'est ce qu'on appelle l'enrichissement», dit sans rire notre hôte. Leur chaîne favorite est, sans surprise, *Animal Planet*.

Bienvenue au Transplantation Biology Research Center de Boston, l'ancre du Dr Sachs, ponté au Massachusetts General Hospital et grand spécialiste des greffes. Ici quelque 80 chercheurs s'emploient à faire reculer les frontières du possible. Ils travaillent sur la question de la «tolérance» que faire pour que le corps ne rejette plus les greffes? Environ 25 de ces chercheurs s'occupent à plein temps du grand projet du début de siècle: la xénotransplantation. C'est à dire la greffe d'organes d'animaux sur l'homme. Ils espèrent greffer un cœur de cochon miniature sur un être humain d'ici quatre ans à cinq ans ●●●

●●● Le Dr Sachs est très excité à cette idée. Il a l'impression de toucher au but. «On y est presque. On est en train d'éliminer ce qui est aujourd'hui considéré comme la principale barrière à la xénotransplantation. Rien n'est jamais sûr, mais j'ai la conviction intime qu'il s'agit du dernier obstacle.»

Pénurie. Selon lui, cette technique va bientôt pouvoir sauver des milliers de vies. A cause de la pénurie d'organes, une dizaine de malades meurent chaque jour aux Etats-Unis. L'an dernier, 77000 personnes sont passées sur la liste nationale d'attente d'organes. Seulement 23000 ont eu leur demande satisfaite... Pour le Dr Sachs, construire une lignée de cochons bien caractérisée au plan immunitaire et génétique est la voie la plus prometteuse pour résoudre cette pénurie: «Tous les organes fonctionnent à peu près de manière sem-

blable chez un homme et un autre mammifère. Seul le cerveau diffère», dit-il. Les autres pistes sont à ses yeux peu praticables. Des organes artificiels? Il faut recharger la batterie de «son» cœur plusieurs fois par jour. Les cellules souches de l'embryon humain? Il faudra attendre des dizaines d'années, voire des siècles, avant de pouvoir reconstituer un organe à partir d'elles.

Porc parfait. Cela fait déjà un siècle que les scientifiques travaillent sur la xénotransplantation, sans résultats probants. En 1977, en Afrique du Sud, un cœur de babouin avait été greffé sur une femme. Elle était morte six heures plus tard. En 1984, l'université Loma Linda de Californie avait renouvelé l'expérience sur un bébé de douze jours. Le nourrisson n'avait survécu que vingt jours. En 1992, les chercheurs du Massachusetts General Hospital ont mis le

doigt sur le problème: un gène, commun à presque tous les mammifères, est à l'origine d'un sucre, l'alphagal, que ne supporte pas le corps humain. Ce dernier réagit violemment quand il le détecte, tentant de tuer les cellules qui le portent. L'organe étranger est détruit en quelques heures. C'est le rejet suraigu.

Depuis quelques mois, les espoirs sont pourtant repartis en flèche. En septembre, les chercheurs d'Immerge, une filiale commune de la société américaine Biotransplant (Boston) et du groupe suisse Novartis, ont produit quatre clones d'un des cochons miniatures du Dr Sachs chez lequel ils avaient préalablement désactivé le gène responsable de la production d'alphagal. Ces quatre petits clones de cochon transgénique portent encore une copie du gène de sucre (au lieu de deux), et il faudra

attendre un peu pour obtenir un porc complètement débarrassé de ce dernier. Dans un an et demi, le «porc parfait» sera prêt. Et le Dr Sachs pourra enfin greffer ses organes sur des babouins. Selon Julia Greenstein, présidente d'Immerge, «si nous ne constatons aucun rejet après trois à six mois, nous demanderions l'autorisation de lancer la phase clinique». Comprendre: la greffe d'un organe porcine sur un malade humain, et volontaire.

Concurrence. Julia Greenstein, 44 ans, est elle aussi de formation scientifique. Ancienne professeure à la Harvard Medical School, elle a décidé de se lancer dans l'aventure du privé. C'est elle qui coiffe l'ensemble du programme et gère un budget de 10 millions de dollars par an. Son équipe occupe des bureaux neufs au premier étage de l'immeuble de Biotransplant, un ancien hangar à bois situé dans l'ex-chantier naval rénové et propre de Charlestown, juste en face de Boston. C'est ici que les gènes du cochon miniature ont été modifiés, mais ce sont les services du Pr Randy Prather, de l'université du Missouri Columbia, qui se sont chargés du clonage. Novartis a accepté de financer le projet pendant trois ans. Depuis, pour Julia Greenstein, c'est une course de vitesse. La concurrence existe, et les coups bas sont la règle.

Un exemple: le 3 janvier, le journal *Science* a publié l'article décrivant la naissance, quelques mois plus tôt, des cochons «modifiés» d'Immerge. Mais la veille, un concurrent, l'écossais PPL (qui a fabriqué la brebis Dolly), a coupé l'herbe sous le pied des Bostoniens en annonçant avoir réussi le même clonage, le jour de Noël, dans son laboratoire de Virginie. Avec un art consommé de la communication, PPL a invité la presse à photographier les porcelets baptisés Noel, Angel, Star, Joy et Mary... Deux autres compagnies, Nexttran et Alexion, sont aussi sur la piste du Graal

de la greffe.

Julia Greenstein imagine le futur au cas où la xénotransplantation fonctionnerait. «Il y aura probablement des fermes situées non loin des hôpitaux pratiquant des greffes, qui sont environ 75 aux Etats-Unis. Elles res-

sembleront plus à des laboratoires pharmaceutiques qu'à des fermes et elles seront extrêmement propres.» L'air sera filtré et les fermiers (les «pharmiers»?) devront porter des vêtements stériles. Y aura-t-il diverses sortes d'animaux dans ces fermes (genre: «Pour moi, ce sera un cœur de gazelle, s'il vous plaît»)? Peu probable. Selon Julia Greenstein, le cochon devrait s'imposer. Il est à la fois pratique et économique. Miniature, il pèse le poids d'un homme. Il est bon marché. Il mange de tout. Il supporte bien l'enfermement. Les truies n'arrêtent pas de mettre bas. Et leurs portées sont toujours très fournies. Enfin, les organes (cœur, poumons...) sont ce qu'il y a de plus voisins des nôtres. Tout est bon dans le cochon. Tout... sauf les rétrovirus endogènes porcins.

Maladies. A la fin des années 90, des études ont montré que le porc possède dans ses cellules deux virus «dormants», susceptibles de se transmettre à l'homme, provoquant l'apparition d'une nou-

●●● velle épidémie. En 1998, deux éminents scientifiques américains, Bach et Fineberg, ont appelé, dans *Nature*, à un moratoire international sur les xénotransplantations, appel qui s'est traduit, dans le monde entier, par une incitation des autorités sanitaires à la plus grande prudence. Le Dr Sachs balaye la critique: «Je n'y crois pas. L'homme fréquente le cochon depuis longtemps. Les fermiers se sont fait mordre par eux, les bouchers se sont coupé le doigt en débitant des porcs... Jamais une maladie n'a été transmise.»

Ce n'est pas l'avis des responsables de la Campaign for a Reasonable Transplantation. «Il faut être bien arrogant pour affirmer qu'il n'y a aucun risque, alors qu'à plusieurs reprises des maladies ont été transmises à l'homme par les porcs», accuse Alix Fano, directrice de cette campagne, à New York. Elle donne pour exemple la grippe

espagnole de 1918 (20 millions de morts) et, en 1998, le virus Nipah qui a tué 130 personnes en Malaisie et conduit à la destruction d'un million de porcs. «La xénotransplantation fait peser le risque d'un nouveau sida. Il n'y a qu'une chose à faire, l'interdire», estime-t-elle. Les organisations des amis des bêtes, en revanche, ne pleurent pas sur le cochon: après tout, on en tue aux Etats-Unis près de cent millions par an... Et pourtant, n'est-il pas, à écouter les xénotransplanteurs, l'animal le plus proche de l'homme? ●

PASCAL RICHE

(1) Pour pouvoir visiter ce laboratoire, *Libération* s'est engagé à ne pas le localiser.

Les voies de la xéno greffe

Deux stratégies complémentaires sont explorées –sur des modèles animaux– pour résoudre les problèmes de rejet posés par la transplantation chez l'homme d'un organe d'une espèce aussi lointaine que le cochon.

David Sachs (lire ci-dessus) espère modifier le système immunitaire humain pour qu'il tolère un organe de cochon. Son objectif est de greffer chez l'homme des extraits de thymus du cochon, organe clé du système immunitaire, avant de lui transplanter un des organes de l'animal. Le malade aurait ainsi un système immunitaire chimère, capable –idéalement– de tolérer les organes du cochon. Dans le système Sachs, c'est l'homme qui est modifié.

Immerge (lire ci-dessus) a développé une approche inverse: c'est le cochon qui est modifié, dans l'oeuf, par génie génétique. On lui enlève le gène qui commande le sucre alphasial, incompatible avec l'organisme humain. Les organes de cochon transgénique sont de fait «humanisés». Le clonage, comme l'a montré Immerge, pourrait permettre de reproduire à l'infini ces animaux donateurs d'organes. Immerge espère combiner sa technique avec celle de Sachs pour réussir des xéno greffes.

C. B.N.

Zoothérapies

Comment la médecine, depuis Galien, bouscule la barrière homme-animal.

Il grogne et farfouille, le poil raide et noir, l'œil petit sous les longs cils. Ainsi vaque le cochon, sauvage, à l'ombre des forêts d'Eurasie, de la nuit de ses origines à l'aube de son élevage, il y a huit mille ans. Alors l'homme vient, le capture, l'apprivoise, l'oblige enfin à s'accoupler à des congénères albinos. Esclave, l'animal devient rose, gras, myope, et massivement comestible. 620 millions de porcs sont mangés chaque année dans le monde. Mission domestication accomplie. Pourtant, l'amélioration de l'espèce continue. Non plus dans les fermes, mais dans des laboratoires. Non plus par les accouplements

raisonnés, mais par la transgénèse. Non plus pour nourrir l'homme mais pour le réparer. Doté de quelques gènes très humains, délesté de quelques autres trop porcins, le cochon prodiguera, espère-t-on, cœur et poumons compatibles avec l'organisme de son maître millénaire (lire ci-contre). Ses abats méprisés deviendront des greffons honorés.

Jusqu'où vogueront les rêves de chimères? Le génie génétique a accouché en vingt ans d'une flopée d'animaux «humanisés» pour les besoins de la santé humaine. Chacun d'eux ressuscite la question qui hante la philosophie et la médecine depuis l'antique Galien qui

s'étonnait, lors de ses dissections, de la similitude entre le cochon et l'homme: quelle est la distance biologique entre l'animal et l'homme?

Etranges greffes. En 1859, Charles Darwin, évoquant notre lignage simiesque, a définitivement ébranlé l'idée d'une barrière absolue entre les espèces: l'évolution signifie qu'entre l'homme et l'animal il y a un lien biologique, et donc un pont. On tentera aussitôt de le franchir, par d'étranges greffes. Paul Bert fait vivre une queue de rat sur la crête d'un coq. Dans les années 1920, le génial Serge Voronoff tente de mettre ces transplantations au service de la santé. Il lance

la greffe de glandes testiculaires de chimpanzé pour les hommes souffrant d'impuissance, d'anémie ou autres faiblesses. Quelque 2000 personnes auraient bénéficié de ce Viagra d'entre-deux-guerres... Ainsi commencent les transgressions de la barrière homme-animal. Les échecs, cependant, sont si terribles que l'idée d'utiliser à des fins médicales notre pa-

renté avec l'animal tombe dans l'oubli. Jusqu'à ce que la biologie moderne lui redonne corps, de façon spectaculaire.

Lapin pharmacien. Depuis deux décennies, la génétique moléculaire ne cesse d'inventorier les homologues entre les ADN des différentes espèces. On découvre ainsi que l'homme et le singe ont 98,5 % de séquences génétiques en commun, que le cochon n'est pas loin de nous, ni même la souris... De nouveau, la barrière paraît extraordinairement tenue entre l'humain et l'animal. De nouveau, on se met à rêver d'utiliser l'animal pour la médecine humaine. Le génie génétique réussit à greffer chez des tout jeunes embryons de porc, de chèvre, de lapine, de minuscules bouts d'homme: un ou deux gènes humains. Ce sont là les premières xénogreffes réussies. Moléculaires.

Résultat: des cochons à immunité «humanisée» pour fournir des greffons (lire ci-contre). Et aussi des animaux qui excrètent, dans leur lait, une substance humaine. Des chèvres transgéniques produisent de l'alpha-antitrypsine humaine, pour traiter certains effets de la mucoviscidose, d'autres fabriquent une antithrombine humaine, protéine anticoagulante. Des lapines mises au point à l'Inra excrètent une enzyme – également humaine – dont manquent mortellement

les enfants atteints de la maladie de Pompe. «Plusieurs de ces substances sont au stade des essais cliniques, aucune n'est encore sur le marché», note Louis-Marie Houdebine, grand expert de la transgénèse animale à l'Inra (Institut national de la recherche agronomique).

Le génie génétique au service de la médecine finira-t-il, de gène en gène, par transformer l'animal en humanoïde? Non. «Tous les gènes humains ne sont pas tolérables pour l'animal», avertit Louis-Marie Houdebine. Ils crèvent, par exemple, si on essaie de leur faire produire de l'EPO humaine, le fameux dopant. De même, impossible de trop «humaniser» un porc: plus il est humanisé, moins il est porcine et, donc, moins il est viable... La génétique n'accouchera donc d'aucune chimère.

Embryon bovino-humain. En revanche, les experts es clonages sont en train d'inventer une nouvelle alliance homme-animal, toujours pour la bonne cause – médicale. En 1998, la société américaine Advanced Cell Technology a obtenu un

embryon chimérique «bovino-humain», par la technique qui a permis de créer Dolly. Cet embryon a été «construit» à partir d'un ovule de vache, énucléé puis «farci» avec le noyau d'une cellule humaine. Résultat: ces cellules ont – pour l'essentiel – des gènes humains (dans leur noyau) et une vingtaine de gènes bovins (dans leurs mitochondries, fournies par l'ovule). L'idée n'est pas de mener à terme ce drôle d'embryon, mais simplement de le détruire pour en tirer des cellules souches polyvalentes, susceptibles d'être utilisées en thérapie cellulaire pour produire des neurones, des cellules de foie, de peau, etc. Utiliser des ovules de vache per-

mettrait de créer des embryons en série sans recourir à des ovules de femme, difficiles à obtenir.

La manipulation, qui évoque le clonage humain et la chimère vache-homme, a fait scandale. D'autant plus que l'objectif est hasardeux: nul ne sait si les cellules de cet étrange embryon seraient compatibles avec un organisme humain. Pourtant, selon le *Wall Street Journal*, les travaux continuent: des Sud-Coréens et des Chinois auraient obtenu par la même technique des embryons «bovino-humains» et «lapino-humains».

Homme-singe. Sera-t-on tenté d'aller plus loin, de fabriquer un animal humain pour en tirer non plus des cellules mais des organes? Au début des années 80, le Suédois Steen Willadsen avait créé un animal mi-chèvre, mi-mouton en fusionnant deux jeunes embryons de chaque espèce. La bête avait fait la une de l'hebdomadaire scientifique *Nature*. Depuis, nul ne doute qu'il est possible de créer une chimère homme-singe. Mais qui oserait cette expérience sordide? Elle porterait atteinte, certainement, à la dignité de l'homme, et aussi de l'animal, laquelle est ardemment défendue. Le Britannique David White, pionnier des porcs «humanisés», en sait quelque chose: sa maison a été plastiquée trois fois par des amis des bêtes. En défendant la vie humaine, il se tenait, sans doute, du mauvais côté de la barrière d'espèce ●

CORINNE BENSIMON

La xénogreffe compatible avec la culture occidentale.

Jean Real, spécialiste des enjeux de la xénogreffe:

«Plutôt un morceau d'animal qu'un organe d'homme mort»

Documentariste, il a mené durant trois ans, avec le soutien de la communauté européenne, une enquête sur les enjeux culturels de la xénogreffe, interrogeant scientifiques, médecins et historiens, en France et dans le monde. Il en a tiré un livre remarquable, *l'Homme et la bête* (lire ci-contre).

L'idée de greffer un organe animal sur un homme vous semble-t-elle trop choquante pour être un jour socialement acceptée?

Au contraire, la xénogreffe paraît

plus compatible avec la tradition occidentale que l'allogreffe, la greffe d'organes humains prélevés sur des cadavres, actuellement pratiquée. On s'est longtemps attribué, de façon symbolique, des vertus animales en consommant des fragments d'animaux. Des testicules de renard et de verrat, au XVII^e siècle, pour la fertilité, à la chair de vipère contre les venins, les recettes abondent... Cette exploitation de l'animal est dans la

continuité de l'esprit biblique. La Genèse exhorte l'homme à tirer profit de la nature: «*Emplissez la terre et soumettez-la; dominez sur les poissons de la mer, les oiseaux du ciel, et tous les animaux qui rampent sur la terre.*» Utiliser un cœur de cochon pour sauver un malade entrerait dans ce continuum. L'allogreffe, en revanche, est une transgression.

La greffe d'organe ne semble plus faire débat.

L'allogreffe est une technique formidable qui permet de sauver des centaines de vie et il n'est pas question ici de remettre en cause son intérêt médical. Il n'en demeure pas moins que ce geste est en contradiction complète avec la culture occidentale qui a, traditionnellement, privilégié l'intégrité du corps après la mort. Témoin, la résistance à l'autopsie, qu'il s'agisse comme autrefois d'explorer l'anatomie humaine ou comme aujourd'hui d'établir les causes du décès. S'attribuer, pour vivre, un élément de cadavre humain est, de ce fait, difficilement vécu, par les receveurs comme par les familles des donneurs. D'autant plus que pour pratiquer l'allogreffe, pour avoir accès à des organes en bon état, il a fallu changer la

définition de la mort, inventer la «mort encéphalique»: le corps vit, assisté, mais le cerveau est mort. On déclare donc que le corps est mort et que les organes peuvent être prélevés. C'est une conception très violente, une révolution. Aussi, l'allogreffe reste une source d'interrogations pour ceux qui la vivent, le personnel soignant, la famille du défunt, et même le greffé. **Il doit pourtant sa vie à cet organe humain...**

Justement. Le greffé vit –à vie– un ménage à trois avec le chirurgien et le greffon. Le chirurgien est celui qui connaît le mort. C'est à lui seul que le greffé peut exprimer sa reconnaissance au donneur –anonyme–, reconnaissance d'autant plus lourde qu'il se sent coupable, souvent, d'avoir espéré son décès –la pénurie d'organes excitant cette attente inavouable. Et puis il y a le greffon: il est doué d'une vie propre à laquelle la sienne est suspendue. Les statistiques sur les greffes suivent d'ailleurs la «durée de survie du greffon». Et certains receveurs célèbrent les anniversaires de leur greffe... Ainsi, le greffon a un caractère autonome, tacitement sacré de surcroît. Il ressuscite le patient qui se dit souvent «miraculé». Il évoque la relique, ce fragment de corps de saint investi de pouvoirs de guérison... Greffon-relique,

greffé-reliquaire:
la situation n'est pas ordinaire, même si elle est salvatrice. La

xénogreffe, elle, ne poserait pas tous ces problèmes et résoudrait, en plus, la dramatique question de la pénurie d'organes. Elle suscitera d'autres réactions, mais sans doute moins complexes, car le prix de la guérison sera sans doute moins lourd à supporter pour le greffé.

La xénogreffe ne fera-t-elle pas surgir une autre angoisse, celle de devenir une chimère?

Je ne le crois pas. Les chimères relèvent du monde païen antique, comme le Sphinx ou le Minotaure. L'animal-homme est évidemment surnaturel. Mais la culture issue de la Bible a évincé ces symboles du polythéisme en cristallisant le monde chimérique en deux figures sacrées: le diable –homme à sabots de bouc– et l'ange –enfant ailé. Ce sont les deux seuls personnages xénogreffés de l'imaginaire chrétien... Bien sûr, des images chimériques ont continué d'émailler l'histoire occidentale, nimbées de légende. Certaines sont valeureuses: Richard Cœur de Lion. D'autres féeriques: Mickey Mouse est une souris à mains d'homme, comme d'innombrables personnages du monde enfantin moderne. Cependant, il n'y a pas de culte de la chimère, aujourd'hui, comme il y a un culte du mort. Il sera donc plus tolérable de porter en soi un morceau d'animal qu'un organe d'homme mort. Sauf, bien sûr, si on se révolte contre cette longue tradition d'exploitation de l'animal et que l'on estime, comme certains activistes fanatiques, que la vie d'un homme et ses souffrances ne valent pas celles d'un cochon ●

Recueilli par
CORINNE BENSIMON

A lire

L'Homme et la bête, de Jean Real. Editions Stock, 1999. Préfacé par Didier Houssin.

Une réflexion sur la mort, l'animal et le corps, qui se lit comme un conte drôle et sérieux. On y découvre des chenilles processionnaires en procès, les gloires du cochon en Amérique, les angoisses des pionniers de la greffe, les tâtonnements des xénogreffeurs et les

questionnements des familles de donneurs.

Voronoff, de Jean Real. Editions Stock, 2001.

Dans le sillage de sa première enquête, l'auteur livre la biographie de ce russe étonnant, émigré en 1885, chirurgien du khédive, puis grand aventurier, en France, des premières greffes d'organes de singe sur l'homme, et fondateur au Collège de France du laboratoire de chirurgie expérimentale.

La Greffe humaine. (In) Certitudes éthiques du don de soi à la tolérance de l'autre. Sous la dir. de Robert Carvais, Maryline Sasportes. PUF, 2000.

Un ouvrage de référence, restitution d'un colloque où se sont croisés les regards des sciences de l'homme et du vivant sur les questions de la greffe d'organes.

Le Génie génétique: de l'animal à l'homme? Louis-Marie Houdebine. Ed. Dominos Flammarion, 1996.

Un petit guide de la manipulation des bêtes, écrit par le grand maître de la transgénèse animale en France. En six ans, ce vademecum n'a pas pris une ride: chèvres transgéniques, porcs donneurs d'organes, tout y est déjà.

Site web

Le Comité national consultatif d'éthique a fait un point documenté sur les espoirs, les risques et l'encadrement des xénogreffes dans un avis rendu le 11 juin 1999 où il appelle à la plus grande prudence.
www.ccne-ethique.org