

Directives médico-éthiques pour la transplantation de tissus foetaux humains

Préambule

Les médecins¹ et les chercheurs attendent de la transplantation de tissus foetaux humains² un traitement plus efficace de certaines maladies graves. L'intérêt des cellules foetales repose sur leur potentiel de croissance accru ainsi que sur leur antigénicité moindre, ce qui diminue les risques de rejet. Les présentes directives concernent exclusivement la transplantation de tissu foetal dans le cadre de projets de recherche définis.

A ce jour, l'expérimentation thérapeutique a porté sur la maladie de Parkinson (transplantation de neurones dopaminergiques d'origine foetale), certaines maladies métaboliques héréditaires (transplantation de cellules souche de moelle osseuse ou de foie), le diabète juvénile (transplantation de cellules pancréatiques) ainsi que la rétinite pigmentaire (transplantation de cellules rétiniennes). Du fait de l'art. 24^{novies} de la Constitution fédérale l'usage de cellules germinales foetales est exclu.

La plupart des interruptions de grossesse sont pratiquées au cours du premier trimestre de la grossesse. Aussi longtemps que ces transplantations ont un caractère expérimental, les tissus foetaux utilisables en transplantation seront donc largement disponibles. Certes, une évolution future vers des procédures de routine fréquemment utilisées exigerait un réexamen de nos directives.

Le tissu foetal utilisé en transplantation provient d'avortements provoqués. Ce fait a déclenché des débats de principe politiques et éthiques. Ainsi certains ont craint que ce besoin thérapeutique nouveau allait susciter des avortements supplémentaires ou offrir une acceptation sociale inédite à l'interruption de grossesse.

La décision d'une femme d'interrompre sa grossesse devrait donc être influencée le moins possible par la perspective d'une utilisation thérapeutique du tissu foetal. Eu égard à ces réserves, le consentement à l'usage ultérieur du tissu foetal ne doit être demandé à une femme qu'après sa décision prise d'interrompre sa grossesse.

1) Pour simplifier, dans ce texte, nous emploierons le nom masculin pour les deux sexes

2) Vaut pour le tissu pendant la période embryonnaire et foetale. cf. également chiffre 3, "commentaire", 1er alinéa.

Il est impératif de procéder en toute transparence, c'est-à-dire que toutes les relations indispensables entre les équipes de médecins concernées, celles chargées du prélèvement et celles pratiquant la greffe de tissu foetal, doivent suivre des canaux clairement définis. C'est pourquoi il est mis sur pied une instance de coordination, appelée à favoriser le contact entre les différents médecins concernés et à tenir un protocole sur ses activités. Elle est placée sous la tutelle de la Commission Centrale d'Ethique de l'ASSM. Compte tenu du pluralisme éthique de notre société, il s'agit de faire en sorte que cette nouvelle possibilité thérapeutique puisse être utilisée, tout en préservant la liberté de ceux qui jugent ne pas pouvoir, en toute conscience, y participer.

1. NORMES ETHIQUES

1.1 Respect du fœtus; interdiction de toute utilisation commerciale

Le fœtus est à traiter avec le respect particulier que commande son caractère humain. Le fœtus, ses organes ou tissus ne peuvent, en tant que tels, faire l'objet d'aucune transaction commerciale. En particulier, toute rémunération allant à la femme pour le don de tissu foetal doit être proscrite. Est interdit, de même, tout accord portant sur des avantages directs ou indirects dans ce contexte entre les équipes de médecins effectuant le prélèvement et ceux qui transplantent.

1.2 Indications

Une transplantation de tissu foetal ne peut être effectuée que dans le cas où elle fait l'objet d'une indication médico-scientifique.

1.3 Consentement éclairé de la femme

La décision d'avorter de la femme ne la disqualifie pas *ipso facto* quant aux décisions à prendre sur le sort ultérieur du fœtus. Le tissu et les cellules foetales ne doivent donc pas être utilisés sans le consentement écrit de la femme. Néanmoins, ce n'est qu'après sa décision définitive en faveur d'une interruption de grossesse qu'il est permis de lui demander son consentement à un éventuel usage scientifique ou thérapeutique du tissu foetal. Le consentement de la femme à l'interruption de grossesse ainsi qu'à l'utilisation prévue de tissu foetal doit être consigné par écrit après un entretien approprié. En outre, la femme doit donner son accord en vue de tests diagnostiques effectués, non dans l'intérêt de sa propre santé, mais pour la protection du receveur (par ex. recherche d'agents infectieux).

1.4 Interdiction de définir la destination des dons

Une interruption de grossesse qui aurait pour but de fournir à un tiers des cellules foetales transplantables, est inacceptable. Un médecin qui prêterait sciemment sa collaboration à une telle entreprise contreviendrait gravement à l'éthique médicale. La femme ne peut désigner un receveur déterminé pour le tissu foetal prélevé sur elle ni exiger des informations sur la personne du receveur.

1.5 Décision concernant la date et le procédé d'interruption de grossesse

Le choix du moment de l'interruption de la grossesse ne doit pas être influencé par l'usage ultérieur des tissus foetaux. Pour la détermination de la date de l'interruption de grossesse et de la technique utilisée, des adaptations mineures sont autorisées lorsqu'elles peuvent être effectuées sans contrevenir aux intérêts de la femme.

1.6 Consentement éclairé et obligation du receveur

Le receveur du tissu foetal doit être informé de manière appropriée sur l'origine du tissu à transplanter. Il doit donner son consentement par écrit. Il ne peut tenter et ne doit pas avoir la possibilité d'entrer en contact avec la femme concernée par son cas ou utiliser des moyens financiers comme incitation ou pression.

1.7 Accord d'une commission d'éthique

Chaque transplantation de tissu foetal doit trouver sa place dans un projet de recherche soumis à la commission d'éthique compétente et approuvé par celle-ci.

1.8 Clause de conscience du personnel médical

Les membres du personnel médical participant à des transplantations doivent être au courant du projet de recherche et de la nature du tissu. Toute personne peut refuser sa participation sans qu'il en découle des inconvénients pour elle.

1.9 Respect de la sphère privée

Le respect de la sphère privée de la femme participant au projet de recherche avec le tissu foetal ainsi que du receveur représente un enjeu éthique important. Les membres du personnel médical participant à des transplantations doivent prendre toutes précautions utiles à la sauvegarde de l'anonymat des personnes impliquées vis-à-vis de tiers.

2. MISE EN OEUVRE

2.1 Instance de coordination

En principe les médecins concernés (gynécologues et chirurgiens transplantateurs) travaillent indépendamment les uns des autres. Néanmoins, une séparation stricte entre les deux équipes médicales n'est pas réalisable car la logistique des échanges de tissus frais exige un contact direct entre elles. Etant donné le petit nombre de transplantations de tissu foetal envisagé dans un proche avenir, une structure de coordination légère sous la direction d'un médecin coordinateur apparaît actuellement comme la meilleure solution.

2.2 Tâches du coordinateur

Le coordinateur:

- enregistre les équipes médicales susceptibles de fournir des tissus foetaux, prend connaissance de leurs disponibilités et du calendrier des opérations prévues;
- enregistre les équipes médicales désireuses de pratiquer des transplantations de tissus foetaux et prend connaissance de leurs besoins;
- autorise le transfert de tissu foetal entre le médecin effectuant le prélèvement et celui procédant à la transplantation, après avoir vérifié la documentation écrite reçue et sa conformité avec les directives 1.1 à 1.7;
- s'acquitte de l'archivage et de l'anonymisation de tous les documents. Il tient la liste des personnes enregistrées séparément des autres données;
- est responsable de la sécurité des données, tâche pour laquelle il est doté des moyens nécessaires.

2.3 Instance de surveillance

La Commission Centrale d'Ethique (CCE) de l'ASSM supervise le travail du coordinateur et tranche en cas de doutes ou de litiges.

La CCE se prononce sur les demandes de consultation à des fins scientifiques des données conservées par le coordinateur. En règle générale, seul l'accès à des données anonymisées est accordé.

2.4 Accords internationaux

L'échange de tissus foetaux au plan international dans le cadre de recherches en collaboration avec des équipes étrangères est permis dans le respect des directives éthiques en vigueur dans notre pays, resp. de celles du pays en question si elles sont plus restrictives. De tels échanges doivent donc se limiter à des pays et des équipes ayant des normes équivalentes. La CCE et le coordinateur doivent approuver l'échange international de tissu foetal.

3. COMMENTAIRE

Nomenclature: en embryologie, l'on distingue généralement la période embryonnaire (de la 2ème à la 10ème semaine de grossesse) de la période foetale (à partir de la 11ème semaine de grossesse). Dans la littérature déterminante aujourd'hui pour la transplantation de tissus (3,7,8), l'on utilise néanmoins toujours l'expression "fetal tissue". Nous utiliserons donc dans les présentes directives cette expression qui s'est imposée à l'échelon international.

La transplantation de tissus foetaux soulève des questions d'intérêt général similaires à celles de la transplantation d'organes. Il s'y ajoute en outre les dilemmes éthiques liés à l'interruption de grossesse. Du point de vue médico-éthique, il est possible, sans contradiction, d'être en principe opposé à l'interruption de grossesse, sans du même coup s'opposer à un usage médical de tissu foetal disponible en tout état de cause.

ad 1.1: Le respect particulier dû aux tissus et cellules de foetus humains est ici rappelé, respect qui s'impose aussi en l'absence d'usage ultérieur de tels tissus ou cellules. Les directives de l'ASSM pour les transplantations d'organes interdisent le commerce d'organes et tissus humains et cela concerne aussi les tissus foetaux.

ad 1.2: Les transplantations de tissu foetal restent aujourd'hui des traitements expérimentaux. Tout projet de transplantation doit être scientifiquement étayé et prévoir un contrôle a posteriori et une évaluation rétrospective des résultats. Le coordinateur a la tâche de tenir à jour la liste d'indications reconnues pour les transplantations de tissus foetaux et de la soumettre à la Commission Centrale d'Ethique à intervalles réguliers. Il collabore avec les équipes médicales compétentes dans ce domaine.

ad 1.3: Que la femme doive consentir à l'usage prévu de tissu foetal en connaissance de cause est une exigence qui, de nos jours, va de soi (consentement éclairé). Il va de soi que cette disposition n'exclut pas que les médecins et le personnel soignant répondent avec franchise à toutes les questions posées par la femme de sa propre initiative. Une femme mineure capable de discernement décide seule d'un éventuel don de tissu foetal. Par contre, de tels dons ne peuvent provenir de femmes incapables de discernement.

Il convient d'aménager une séparation claire entre les décisions concernant l'interruption de grossesse d'une part, et l'usage ultérieur des tissus foetaux d'autre part. Or il y a danger que cette séparation des deux sphères de décision soit mise à mal en cas d'incitations ou de pressions qui pourraient être de deux ordres: Premièrement des avantages matériels pourraient être offerts à la femme. En second lieu, on doit envisager des incitations plus subtiles, d'ordre psychologique ou social.

Ainsi, on peut redouter que ne s'installe dans certains esprits un calcul coût-bénéfice utilitariste où le "bien" (le bénéfice thérapeutique de la transplantation) compense ou rachète le "mal" (l'interruption de grossesse). Tel pourrait être le raisonnement de la femme aux prises avec la difficile décision de mettre fin ou non à sa grossesse, ou des médecins confrontés pour la première fois aux dilemmes moraux de l'interruption de grossesse. Les directives ont pour but d'éviter des associations émotionnelles de cette nature en déterminant une séquence temporelle claire des deux décisions.

Les exigences de protection du receveur imposent un fardeau supplémentaire à la femme disposée à participer à un projet de recherche: En effet, pour empêcher la transmission d'infections au receveur, la femme sera confrontée à des demandes d'examens diagnostiques supplémentaires, qui n'auraient pas été nécessaires pour le maintien ou l'amélioration de sa propre santé. De tels examens pourraient se révéler être des événements indésirables qui viendraient perturber la vie de la femme. Les infections virales (CMV, HCV, HIV, etc.) sont des exemples montrant que, compte tenu des possibilités thérapeutiques limitées jusqu'à ce jour, un diagnostic précoce ne présente aucun avantage et qu'en revanche, le fait d'ignorer une telle infection permettrait au malade de vivre quelques années sans appréhension. Pour protéger les intérêts des deux parties - de la femme et du receveur - il convient de demander à la femme son autorisation pour effectuer les examens nécessaires après lui en avoir expliqué l'objectif (l'intérêt du receveur) et les éventuelles conséquences pour elle-même. L'analogie de cette situation avec celle du donneur de sang est évidente.

A l'avenir, cette appréciation pourrait changer si les microorganismes cités en exemple pouvaient être mis en évidence directement dans les tissus - ce qui n'est actuellement pas réalisable dans tous les cas avec la précision nécessaire.

Il convient de souligner encore que le médecin doit s'entretenir avec la femme de façon approfondie sur les décisions à prendre (interruption de grossesse, utilisation du tissu, examens supplémentaires), dans un langage bien compréhensible pour elle et que le médecin doit recueillir le consentement écrit de la femme.

ad 1.4: Quelques cas sont connus dans la littérature où des femmes avaient entrepris une grossesse avec le but de l'interrompre au 3ème mois pour mettre le tissu foetal à disposition de leur père souffrant de la maladie de Parkinson. De telles expériences ne sauraient être admises au vu de cette directive.

ad 1.5: L'équipe de médecins pratiquant l'interruption de grossesse pourrait être amenée à modifier considérablement la date de l'opération et le procédé dans le but d'améliorer la quantité ou la qualité du tissu foetal recueilli. En vertu des présentes directives, seules des modifications mineures sont autorisées lorsqu'elles peuvent être exécutées sans dommage pour les intérêts et la santé de la femme.

ad 1.6: En conformité avec les directives de l'ASSM pour la recherche expérimentale sur l'être humain, le receveur doit donner son consentement après avoir reçu une explication verbale et écrite des buts et risques du projet en termes bien compréhensibles pour lui.

Le receveur pourrait imputer une éventuelle évolution défavorable de sa maladie à certaines caractéristiques du greffon et, de ce fait, élever des prétentions vis-à-vis de la femme participant au projet de recherche. Pour couper court à toute prétention en droit civil, il faut dégager la femme de toute responsabilité à cet égard.

En cas d'usage de tissu nerveux foetal, on est occasionnellement confronté au fantasme de "transplantation de la personnalité". Cette idée est irréaliste car seuls peuvent être transplantés des fragments de tissu cérébral ou des cellules isolées, ce qui ne préserve pas les connexions entre centres nerveux qui sous-tendent les caractéristiques personnelles d'un individu.

ad 1.7: Une Commission Locale d'Ethique doit juger chaque projet de recherche sur la base des documents suivants:

- indications (cf. § 3, 1.2)
- déclaration par la femme, pleinement informée au préalable, de son consentement à l'usage prévu du tissu et aux examens complémentaires (cf. § 3, 1.3)
- descriptif de la procédure employée par les deux équipes médicales (cf. § 3, 1.5)
- consentement éclairé du receveur (cf. § 3, 1.6)
- vérification de la conformité aux normes en vigueur pour l'expérimentation humaine, en particulier aux directives de l'ASSM à ce sujet.

La Commission Locale d'Ethique rédige son avis par écrit à l'attention du coordinateur.

ad 1.8: Par analogie avec le refus pour motif de conscience de participer à une interruption de grossesse, chaque membre de l'équipe médicale peut s'abstenir de participer aux traitements expérimentaux utilisant du tissu foetal.

ad 1.9: Si la femme impliquée dans le projet de recherche et le receveur sont traités dans le même hôpital, il peut être assez facile de deviner leur identité. Toutes les personnes impliquées sont donc tenues à la plus grande discrétion. En particulier lorsqu'une transplantation de tissu foetal a le caractère d'une grande "première" médicale, ils s'efforceront de protéger les patients de la curiosité publique.

ad 2.1: L'instance de coordination doit veiller à ce que le tissu foetal soit donné uniquement en concordance avec les présentes directives. Il se peut que les deux équipes médicales, celle prélevant le tissu et celle pratiquant la greffe, soient d'ores et déjà en contact avant même qu'une transplantation ne soit projetée, par exemple si

elles appartiennent à une même institution. Dans ce cas aussi, il faut que le coordinateur soit informé de tout échange ou usage de tissu foetal et reçoive les documents nécessaires ci-dessus, en vue de leur examen, approbation et archivage.

ad 2.2: Dans le cahier des charges du coordinateur, un accent est mis sur sa fonction d'archivage. La conservation à long terme des données concernant chaque transplantation a trois objectifs:

- la transplantation de tissu foetal doit être pratiquée en toute transparence, par des médecins pleinement responsables de leurs actes;
- permettre l'exploitation statistique des résultats, l'évaluation à long terme des procédures et une meilleure formulation des indications;
- dans certaines situations justifiées, pouvoir remonter depuis le receveur de la greffe jusqu'à la femme ayant participé au projet de recherche par l'intermédiaire du tissu foetal, par exemple au cas où l'équipe de transplantation découvre de nouveaux faits scientifiques intéressants pour la santé de la femme.

Approuvé par le Sénat de l'ASSM le 3.06.1998.

Prof. W.H. Hitzig, Zurich (Président de la Commission Centrale d'Ethique)

Membres de la sous-commission

Prof. W. Hitzig, Président, Zurich; PD Dr K. Bürki, Bâle; Dr G. de Can-dolle, Genève; Prof. B. Courvoisier, Genève; Prof. O. Guillod, Neuchâtel; Prof. H.P. Ludin, St.-Gall; Dr M. Mandofia-Berney, Genève; Dr A. Mau-ron, Genève; PD Dr H.J. Müller, Bâle; Madame S. Rauch, Zurich; Prof. H. Ruh, Zurich; Dr G. Siegenthaler, Zurich †; Prof. P. Sprumont, Fribourg

4. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

4.1 Directives et textes officiels

1. Ethical guidelines for the use of human embryonic or fetal tissue for experimental and clinical neurotransplantation and research, G.J. Boer (on behalf of the Network of European CNS Transplantation and Restoration (NECTAR) J. Neurol. 242, 1-13, 1994
2. Report of the Human Fetal Tissue Transplantation Research Panel. Consultants to the Advisory Committee to the Director. Bethesda, Md: National Institutes of Health; 1988: 1 & 2
3. Review of the Guidance on the Research Use of Fetuses and Fetal Material ("Polkinghorne Report"). Her Majesty's Stationary Office (HMSO), London, 1989, Cm 762
4. United States Congress, House of Representatives: H.R. 2507 A Bill To amend the Public Health Service Act to revise and extend the programs of the National Institutes of Health, and for other purposes (introduced by Mr. Waxman, June 3, 1991).
5. Comité consultatif national d'éthique (France):
Avis sur les greffes de cellules nerveuses dans le traitement de la maladie de Parkinson. 16 octobre 1989.
6. Avis concernant des greffes intracérébrales de tissus mésencéphaliques d'embryons humains chez cinq malades parkinsoniens dans un but d'expérimentation thérapeutique. 13 décembre 1990.

4.2 Analyses et commentaires

7. Vawter Dorothy E. et al. (eds.): The Use of Human Fetal Tissue: Scientific, Ethical, and Policy Concerns. vii + 271p. + Appendixes. Center for Biomedical Ethics, University of Minnesota, January 1990.
8. Childress James F.: Ethics, Public Policy, and Human Fetal Tissue Transplantation Research. Kennedy Institute of Ethics Journal 1191;1: 93-121.

9. Gareth Jones D.: Fetal neural transplantation: placing the ethical debate within the context of society's use of human material, *Bioethics* 1991;5:23-43.
10. Fassbender Pantaleon: Die Verwendung foetalen Gewebes in der Neurochirurgie - ein ethisches Problem? *Ethik Med.* 1991;3:114-20.
11. Hoffer Barry J. and Olson Lars: Ethical issues in brain-cell transplantation. *TINS* 1991;14:384-8.
12. Strong Carson: Fetal tissue transplantation: can it be morally insulated from abortion? *J. Med. Ethics* 1991;17:70-6.
13. Garry Daniel J. et al.: Are there really alternatives to the use of fetal tissue from elective abortions in transplantation research? *N Engl J. Med* 1992;327:1592-5 - voir aussi d'autres articles dans le même numéro.
14. Peschanski Marc: Transplantations de neurones foetaux; nouveaux succès mais risque de dérapage, *Médecine/sciences* 1993;9:76-8.
15. Anderson Fionn *et al.*: Attitudes of women to fetal tissue research. *J. Med. Ethics* 1994;20:36-40.