

Xénogreffe transitoire et extracorporelle d'un rein de porc sur une personne en état de mort cérébrale : un double questionnement éthique

Octobre 2021

Pr Roger GIL

Directeur de l'Espace de Réflexion Ethique de Nouvelle-Aquitaine-site de Poitiers

On a donc appris par la grande presse qu'une équipe médico-chirurgicale américaine avait anastomosé le foie d'un porc à des vaisseaux d'un membre inférieur (donc à l'extérieur du corps) d'une femme en état de mort cérébrale maintenue sous respirateur artificiel. Le rein a accompli son travail de filtration et de production d'urine pendant les 54 heures de l'expérimentation volontairement interrompue par le débranchement du respirateur artificiel¹. Le patrimoine génétique du porc avait été au préalable modifié afin que l'animal ne synthétise plus un sucre intracellulaire qui aurait produit une réaction immunitaire sévère avec rejet immédiat de l'organe. Le résultat de cette recherche est présenté comme une étape significative vers les xénogreffes, qui seraient ainsi la « bonne direction » pour remédier à la pénurie d'organes humains à greffer.

Cette recherche suscite une double interrogation éthique : la première concerne les xénogreffes, la seconde concerne les expérimentations sur des personnes dans le coma.

Le 20 octobre dernier, au moment même où l'équipe newyorkaise communiquait à la presse le résultat de cette recherche, le *Hasting Center* annonçait qu'une nouvelle étude de quatre ans² identifiera les orientations éthiques et politiques appropriées pour les essais cliniques translationnels de xénotransplantation rénale. Ces essais cliniques doivent en effet relier et adapter la recherche fondamentale (ainsi dans le cas publié le porc avait été génétiquement modifié) à la pratique clinique. Il est en effet admis que, pour que les xénogreffes soient réalisables en pratique clinique, elles ne pourront pas concerner des organes « naturels » mais des organes modifiés par la bio-ingénierie. Le discernement éthique doit ainsi s'adapter à l'évolution des technosciences de la xénotransplantation³.

Certes près de quarante ans ont passé depuis qu'en 1984 un cœur de babouin avait été greffé chez une petite fille âgée de quelques jours à l'hôpital universitaire de Loma Linda en Californie : l'enfant survécut une vingtaine de jours et décéda le 15 novembre 1984 d'un rejet

1 Carla K Johnson. Pig-to-human transplants come a step closer with new test; APA News, 20 octobre 2021; https://apnews.com/article/animal-human-organ-transplants-d85675ea17379e93201fc16b18577c35?utm_source=pocket_mylist

2 soutenue par le *National Center for Advancing Translational Sciences* des *National Institutes of Health*. *Hasting Center News*; Ethical and Policy Guidance for Translational Xenotransplantation Clinical Trials; 20 octobre 2021; https://www.thehastingscenter.org/news/ethical-and-policy-guidance-for-translational-xenotransplantation-clinical-trials/?utm_source=pocket_mylist

3 The *Hasting Center*; Ethical and Policy Guidance for Translational Xenotransplantation Clinical Trials https://www.thehastingscenter.org/who-we-are/our-research/current-projects/ethical-and-policy-guidance-for-translational-xenotransplantation-clinical-trials/?utm_source=pocket_mylist;

de l'organe qui ne put être maîtrisé⁴. Les parents, initialement décontenancés par ce qui leur avait paru comme une proposition bizarre, avaient donné leur consentement à l'intervention, leur fille étant atteinte d'une cardiopathie mortelle et l'intervention expérimentale ayant été présenté comme une « ultime possibilité ». La perspective d'un développement des xéno greffes avait soulevé alors des réflexions éthiques dont beaucoup restent d'actualité. Le Comité Consultatif National d'éthique (CCNE) avait produit le 11 juin 1999 un avis sur l'éthique de la xéno transplantation. Sur un plan scientifique le CCNE soulignait deux grands obstacles : le rejet des greffons exacerbé par sa non appartenance à l'espèce humaine, le risque de transmission du greffon à l'être humain de maladies infectieuses et notamment virales. Sur un plan éthique il faut donc que le bénéfice attendu soit supérieur au risque infectieux. Le CCNE estimait que les xéno greffes ne portaient pas atteinte à la dignité humaine : « le respect que l'on doit à l'intégrité des organes du corps humain ne signifie pas, *ipso facto*, que l'humanité d'un être humain réside dans ses organes ». Le CCNE ne méconnaissait pas néanmoins les obstacles psychologiques que pouvaient susciter chez certains (la moitié de la population ?) les greffes d'organes animaux et notamment de porcs : ces obstacles peuvent être selon les cas, symboliques (la greffe d'un foie apparaissant plus recevable que celle d'un cœur ou même d'une cornée), identitaires (avec difficulté d'intégrer dans le sentiment de Soi l'intrusion d'un organe animal), religieux (quand le porc est considéré comme un animal « impur » interdit à la consommation). Ces réticences persistent même si l'utilisation de tissus porcins ou bovins est commune et ancienne, l'exemple le plus courant étant représenté par les valves cardiaques bioprothétiques. On peut aussi rappeler l'apport thérapeutique qu'a représenté pendant tant d'années le traitement du diabète par les insulines bovine et porcine.

Il reste cependant que les xéno greffes interrogent les relations entre les animaux et les êtres humains. Certes nombres d'animaux et notamment les porcs sont sacrifiés pour l'alimentation humaine. Certains auteurs⁵ considèrent comme paradoxal que des consommateurs de viande de porc déclarent en même temps que la perspective de greffe d'un organe soit « effrayante » : il est bien difficile de dissenter sur des ressentis mais on ne peut cependant pas dire que l'absorption et la digestion de viande de porc éveillent les mêmes représentations mentales que la greffe d'un organe qui doit être intégrée à la représentation spatiale du corps imaginé. On comprend aussi les réticences voire l'aversion que peut susciter la perspective d'une greffe provenant d'animaux proches de l'être humain (il s'agit bien sûr des primates comme le chimpanzé ou le babouin) qui concernerait deux tiers environ des personnes interrogées, chiffre cependant voisin de ceux concernant les animaux plus distants comme le porc⁶. Même si les réticences ou l'aversion à l'égard des xéno greffes seront moindres chez les sujets dont l'état de santé requiert une transplantation, même s'il est probable que les xéno greffes seront mieux acceptées quand seront surmontés les obstacles immunitaires et les risques infectieux, il reste que leur acceptabilité sociale ne sera pas suffisante pour compenser la pénurie d'organes humains⁷. Mais reste aussi la prise en compte de la souffrance animale. Elle concerne les conditions d'élevage et de vie, les diverses investigations ou manipulations biologiques auxquelles ils seront soumis. Elle concerne aussi la manière dont les animaux

4Lawrence K. Altman; BABY FAE, WHO RECEIVED A HEART FROM BABOON, DIES AFTER 20 DAYS; THE NEW YORK TIMES; 16 NOVEMBRE 1984; <https://www.nytimes.com/1984/11/16/us/baby-fae-who-received-a-heart-from-baboon-dies-after-20-days.html>

5 comme A. Kaplan : voir Sharon Kirkey, National Post ; The unique ethical challenges of testing animal organs on people who are brain dead; Healthing; 25 octobre 2021. <https://www.healthing.ca/wellness/the-unique-ethical-challenges-of-testing-animal-organs-on-people-who-are-brain-dead/>

6 P. J. Mohacsy et al., « Aversion to Xenotransplantation », *Nature* 378, n° 6556 (30 novembre 1995): 434, <https://doi.org/10.1038/378434a0>.

7 *Ibidem*

seront abattus. Sera-t-il possible de concilier la préparation de ces animaux aux prélèvements d'organes avec leur bien-être ? Emmanuel Kant qui ne reconnaissait pas de droits aux animaux, considérait pourtant que les traiter avec violence était insupportable et qu'éviter leur souffrance était un devoir de l'homme envers lui-même⁸. Il est dommage que mise à part l'initiative du *Hasting Center* signalée plus haut, il ne semble pas exister ni en France ni dans le reste de l'Europe de projet de recherche éthique sur ce sujet. Il est même inquiétant de noter que la dernière loi relative à la bioéthique ait validé les recherches sur les embryons chimériques destinés à devenir des animaux pourvus de certains organes humanisés en soumettant seulement ces recherches à une déclaration préalable à l'Agence de biomédecine⁹. Il est regrettable que le Parlement n'ait pas suivi au moins l'avis rendu par le CCNE en 2018 et qui proposait que la recherche sur les embryons animaux chimériques fasse « *l'objet d'une évaluation et d'un encadrement par une instance ad hoc, multidisciplinaire et incluant des chercheurs connaissant les questions éthiques chez l'animal, a fortiori si ces embryons sont transférés dans l'utérus d'un animal et que la naissance d'animaux chimères est envisagée* »¹⁰.

Le second volet éthique de la greffe extracorporelle de foie de porc génétiquement modifié concerne l'expérimentation chez des personnes dites en coma dépassé ou en état de mort cérébrale. Certes sur le plan philosophique Hans Jonas s'opposa à une vision de la mort limitée à un seul organe, fut-ce le cerveau considéré alors comme l'équivalent de la personne humaine sans considération pour l'organisme tout entier¹¹. Or si la mort du cerveau coexiste pendant un temps court avec la persistance d'une activité cardiaque, le sujet ne survit que sous assistance respiratoire. En outre il n'est pas possible d'accorder un crédit scientifique aux projets de régénération par des cellules souches de cerveaux en état de mort cérébrale¹². La mort du cerveau est la mort du sujet car elle est irréversible. C'est d'ailleurs sur ces personnes décédées en état de mort cérébrale que sont prélevés les organes à greffer. En outre dès 1974 Williard Gayling, au *Hasting Center* soulignait que les personnes en état de mort cérébrale (et qu'il nommait les néo-morts) pourraient être maintenues sous ventilateur, afin de garder les corps "chauds, respirants, pulsants" et être utilisés à des fins de recherche dont les risques ne permettraient pas de les mener sur des personnes vivantes comme l'administration de médicaments à des doses massives ou encore de procédures expérimentales elles aussi trop risquées et qui si elles s'avéraient trop dangereuses pourraient être abandonnées sans être tentées chez des personnes vivantes. En effet soulignait Gaylin, ces néo-morts conservaient grâce à l'assistance cardiorespiratoire et aux autres techniques de réanimation des fonctions viscérales mais sans aucune manifestation de conscience » définissant une personne »¹³. Mais pour autant peut-on accepter une instrumentalisation, fut-ce pour la recherche, des personnes en état de mort cérébrale ? Dès 1988 le CCNE s'emparait de ce questionnement : de telles expériences ne pourraient être pratiquées que si les sujets avaient de leur vivant fait

8 Emmanuel Kant, *Métaphysique des mœurs. Deuxième partie, Doctrine de la vertu*, éd. par Alexis Philonenko (Paris, France: Librairie philosophique J. Vrin, 1968, 1968).

9 Art. L. 2151-7. Projet de loi relatif à la bioéthique. Texte adopté en nouvelle lecture par l'Assemblée nationale. https://www.assemblee-nationale.fr/dyn/15/textes/115t0623_texte-adopte-seance.pdf

10 Voir Roger Gil. Loi de bioéthique et embryons chimériques ; Billet éthique, 2021, 64.

11 Jonas H *Technik, Medizin und Ethik*, 1985, cité par Hentz JG « La mort : quelle mort ? Controverses autour du concept de mort cérébrale en Allemagne », in : Collange JF (sous la dir. de) *Éthique et transplantation d'organes*, Ellipses, Paris, 2000 ; p 149-163.

12 Voir Roger Gil. Biotechnologies et résurrection des morts. Billet éthique ; 20 avril 2018.

13 Sharon Kirkey. Surgeons tested a pig kidney on a brain dead woman on a ventilator. Was that ethical? *Calgary Herald* ; 25 octobre 2021 ; <https://calgaryherald.com/health/the-unique-and-complex-ethical-challenges-of-testing-animal-organs-on-people-who-are-brain-dead>

Roger Gil : Xénogreffe transitoire et extracorporelle d'un rein de porc sur une personne en état de mort cérébrale : un double questionnement éthique, Billet éthique 2021, N°74

explicitement don de leur corps « à la science ou à la recherche scientifique »¹⁴. L'examen du protocole par un Comité d'éthique serait théoriquement souhaitable mais le Comité souligna qu'une telle disposition pourrait n'être qu'illusoire compte tenu que les sujets en état de mort cérébrale ne peuvent voir leurs fonctions viscérales maintenues que durant quelques jours, rarement davantage. Il restait à imaginer la rédaction de protocoles scientifiques d'ordre général définissant des procédures validées au cas où les équipes de recherche auraient accès à un sujet en état de mort cérébrale. Restait la question non tranchée par le CCNE de savoir s'il était acceptable d'admettre l'acceptabilité éthique de ces essais à condition de recueillir l'accord des proches. Le CCNE tenait à souligner la différence entre « une transplantation susceptible de sauver une vie humaine dans l'immédiat et une expérience dont l'intérêt n'est pas prévisible ». Il apparaissait impossible de considérer que les dispositions légales concernant les prélèvements d'organes puissent s'appliquer telles quelles à des procédures expérimentales, fut-ce pour faire progresser les connaissances sur la transplantation. Des débats houleux agitèrent la France quand le Pr Alain Milhaud déclara qu'il avait pratiqué dans son service les 11, 12 et 16 février 1988 une expérimentation sur une personne en coma dépassé sans que la famille du patient ait été prévenue et ait donné son autorisation. Le requérant n'avait demandé l'avis ni du comité d'éthique de son Centre hospitalier régional ni du comité national d'éthique. Bien entendu le sujet en état de mort cérébrale n'avait pas fait don de son corps à la science. L'opposition avec le CCNE fut vive, le Pr Milhaud et son association, déclarant que le don du corps à la science ne concernerait qu'une minorité de personnes s'opposent à ce qu'ils appellent une « sacralisation du corps humain » qui, une fois mort, devrait être déclaré « bon pour toutes les expérimentations par conscription obligatoire¹⁵ ». Sans entrer dans le détail des sanctions et des procédures réglementaires qui s'ensuivirent, le Conseil d'Etat dans son arrêt du 2 juillet 1993 affirma que "les principes fondamentaux relatifs au respect de la personne humaine, qui s'imposent au médecin dans ses rapports avec son patient ne cessent pas de s'appliquer avec la mort de celui-ci » ; le Conseil d'Etat confirma que les conditions d'expérimentation sur les personnes en état de mort cérébrale ne pouvaient pas relever de la loi régissant les prélèvements d'organes. Il ajouta en outre que l'intéressé n'avait pas donné son consentement de son vivant et qu'à défaut, l'accord des proches n'avait pas été obtenu¹⁶.

Depuis, les partisans des xénogreffes appellent aux Etats-Unis à une définition de recommandations applicables à la recherche translationnelle sur les xénogreffes et aux modalités de recours à des expérimentations sur des sujets en état de mort cérébrale. Il semble impossible éthiquement d'implanter des organes animaux modifiés par la bio-ingénierie (« manufacturés ») directement sur des personnes malades en raison des risques encourus. Ces expérimentations seraient limitées dans le temps (quelques heures à quelques jours) sans qu'il ne soit question de les prolonger de manière durable. Il faudrait élaborer des chartes ou des

14 Comité consultatif national d'éthique. Avis sur l'expérimentation médicale et scientifique sur des sujets en état de mort cérébrale. Rapport. N° 12. 7 novembre 1988. <https://www.ccne-ethique.fr/sites/default/files/publications/avis012.pdf>

15 Jean-Marc Varaut, *Le possible et l'interdit: les devoirs du Droit* (Paris: Gallimard, 1989).

16 Conseil d'Etat, arrêt du 2 juillet 1993 ; le Conseil d'Etat confirma la sanction en se fondant sur "les principes fondamentaux relatifs au respect de la personne humaine, qui s'imposent au médecin dans ses rapports avec son patient ne cessent pas de s'appliquer avec la mort de celui-ci ; qu'en particulier, ces principes font obstacle à ce que, en dehors des prélèvements d'organes opérés dans le cadre de la loi du 22 décembre 1976, et régis par celle-ci, il soit procédé à une expérimentation sur un sujet après sa mort, alors que, d'une part, la mort n'a pas été constatée dans des conditions analogues à celles qui sont définies par les articles 20 à 22 du décret du 21 mars 1978 ; que, d'autre part, ladite expérimentation ne répond pas à une nécessité scientifique reconnue et qu'enfin, l'intéressé n'a pas donné son consentement de son vivant ou que l'accord de ses proches, s'il en existe, n'a pas été obtenu."

recommandations encadrant des protocoles bien définis. Les protocoles pourraient être le moins invasifs possibles (comme le cas publié de « greffe de rein de porc » réalisée à l'extérieur du corps : *ex-vivo*). Il faudrait aussi favoriser les dons de corps à la recherche scientifique décidés du vivant des donateurs. Faudrait-il y ajouter l'accord des proches ? En l'absence des proches, serait-il possible de recueillir le témoignage des familles sur le souhait de leur défunt ? En l'absence de souhait serait-il acceptable de s'en remettre à l'accord de la famille¹⁷ ? Comme on le voit ces questionnements appellent encore d'amples réflexions. Il faut toutefois souligner que ces questionnements ne concernent bien sûr pas les personnes en état végétatif (et en état de conscience minimale) car ces personnes ne sont pas décédées mais vivantes. Mais il faut demeurer vigilant. En effet certains auteurs, et notamment des philosophes belges voudraient déjà que les sujets en état végétatif permanent soient considérés comme décédés s'ils ont préalablement donné leur consentement à des expérimentations visant la transplantation d'organes non humains¹⁸. En outre est avancé un argument utilitaire soulignant que les sujets en état végétatif, donc vivants offriraient des conditions d'expérimentation plus proches de la réalité que les sujets en état de mort cérébrale. Ces auteurs n'hésitent pas à comparer leurs propositions avec les dispositions générales permettant dans certains pays la gestion de la fin de vie (suicide médicalement assisté ou euthanasie). Selon eux le caractère altruiste de cette démarche devrait être prioritaire sur les émotions engendrées par ces directives anticipées « altruistes ». Ces propositions ont suggéré des débats contradictoires émanant notamment d'équipes philosophiques australiennes et anglo-saxonnes. Si de telles recherches étaient admises ne faudrait-il pas les étendre à des personnes malades consentantes « en fin de vie »¹⁹ ? D'autres auteurs répétant que les personnes en état végétatif permanent sont des personnes vivantes rappellent que selon Mill, nul ne peut être autorisé à devenir volontairement un esclave²⁰. Il s'agit en effet comme toutes les directives anticipées qui s'appliquent au moment où le sujet n'est plus en état de les confirmer ou d'y renoncer, d'admettre qu'on pourrait renoncer à cette liberté ultime de rétractation pour des motifs altruistes²¹. On touche là d'ailleurs au problème plus général des directives anticipées : en considérant les changements de points de vue des personnes malades au fur et à mesure de l'évolution de leur maladie, on peut toujours de demander si une personne en fin de vie et devenue incapable d'exprimer ses choix, confirmerait ou non des directives anticipées rédigées bien des mois ou des années auparavant.

Ces réflexions illustrent l'ampleur des interrogations suscitées par cette annonce, voici quelques jours, dans la grande presse, de la greffe transitoire et extra-corporelle d'un foie de porc génétiquement modifié chez une personne décédée en état de mort cérébrale. Elles illustrent la nécessité impérieuse d'un travail éthique d'anticipation dans lequel la France devrait prendre sa part ? L'éthique ne peut pas être condamnée à suivre l'évolution des sciences pour finir par déclarer éthique sous réserve de vagues dispositions d'encadrement ce qu'elle excluait hier et la loi relative à la bioéthique et traitant des embryons chimériques

17 Lire par exemple Brendan Parent et al., « The Ethics of Testing and Research of Manufactured Organs on Brain-Dead/Recently Deceased Subjects », *Journal of Medical Ethics* 46, n° 3 (mars 2020): 199-204, <https://doi.org/10.1136/medethics-2019-105674>.

18 A. Ravelingien et al., « Proceeding with Clinical Trials of Animal to Human Organ Transplantation: A Way out of the Dilemma », *Journal of Medical Ethics* 30, n° 1 (février 2004): 92-98, <https://doi.org/10.1136/jme.2003.004325>.

19 R Sparrow, « Right of the living dead? Consent to experimental surgery in the event of cortical death », *Journal of Medical Ethics* 32, n° 10 (octobre 2006): 601-5, <https://doi.org/10.1136/jme.2005.014027>.

20 S. Curry, « Living Patients in a Permanent Vegetative State as Legitimate Research Subjects », *Journal of Medical Ethics* 32, n° 10 (octobre 2006): 606-7; discussion 609-611.

21 Ten, CL. Mill on liberty. Oxford: Clarendon, 1980.

animaux « humanisés » en est un exemple frappant. L'éthique se doit d'être anticipatrice sauf à accepter un jour de ne plus être.