

Greffe d'un cœur de porc pour courir le risque d'un supplément de vie

Janvier 2022

Pr Roger GIL

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

David Bennett méritait-il qu'on lui greffât un cœur de porc génétiquement modifié ce vendredi 7 janvier 2021 ? Comment cette étrange question s'est invitée dans le déferlement médiatique généré par l'annonce de cette xéno greffe ? Le *Washington Post* a révélé ce 13 janvier que ce patient greffé âgé de 57 ans avait poignardé dans le dos de manière itérative en 1988 un de ses anciens camarades de lycée qui jouait au billard. Il avait eu le malheur de s'asseoir dans un bar sur les genoux de son épouse. La victime demeura paraplégique pendant 19 ans jusqu'à sa mort dans les suites d'un accident vasculaire cérébral. David Bennett fut condamné à dix ans de prison et à une réparation financière. C'est la sœur de la victime qui, en lisant la presse, constata que celui qui était présenté comme un « pionnier médical » était l'agresseur de son frère et elle ajouta : « Après que Bennett soit sorti de prison, il a continué et a vécu une belle vie. Maintenant, il a une seconde chance avec un nouveau cœur – mais j'aurais aimé, à mon avis, qu'il soit allé à un destinataire méritant »¹. Le lieu n'est pas de revenir ici sur des débats récurrents au cours desquels se discute l'égalité de traitement des personnes malades ou la distribution de soins conditionnés par le mérite. Il ne s'agit pas non plus dans le cadre de cette « première », de s'étonner de la communication massive organisée à propos d'un acte thérapeutique qui est aussi un acte de recherche scientifique : voilà des années que dans le domaine des sciences de la vie et de la santé la communication médiatique précède la communication scientifique de pairs à pairs. Par contre on peut se demander s'il est acceptable que les identités des personnes malades soient révélées, que l'intervention soit filmée et montrée au monde entier en y joignant des photos du malade sur son lit d'hôpital avec un tuyau sortant du nez, mais aussi des photos de famille remontant à un passé plus ou moins lointain pour transformer une histoire de vie en un récit édulcoré. Et suffirait-il de claironner que cette personne a donné son consentement pour considérer qu'une telle exposition au monde d'une vie souffrante est humainement conforme à la décence ?

Pourquoi cette intervention est-elle qualifiée de « première » ? En octobre dernier avait déjà été annoncée la greffe d'un rein de porc génétiquement modifié². Il est maintenant acquis que les organes animaux doivent être génétiquement modifiés par la technique du *CRISPR-cas 9*³ pour leur donner quelque chance d'atténuer les réactions de rejet. Ainsi, en 1984, avant que l'on ne sache éditer (modifier) le génome, 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 de l'organe

1 Lizzie Johnson ; William Wan. **The ethics of a second chance: Pig heart transplant recipient stabbed a man seven times years ago.** *The Washington Post*, 13 janvier 2022; <https://www.washingtonpost.com/dc-md-va/2022/01/13/pig-heart-transplant-stabbing-david-bennett/>

2 Roger Gil : Xéno greffe 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

3 Roger Gil. : Ciseaux génétiques : le Prix Nobel n'écarte ni les espoirs ni les risques. Billet éthique 2020, 38.

qui ne put être maîtrisé⁴. Le porc donneur a donc été génétiquement modifié par Revivacor, filiale de *United Therapeutics*. La société basée en Virginie aurait apporté 10 modifications : quatre des gènes du porc ont été inactivés et six gènes humains ont été insérés dans son génome. Neuf des modifications ont été apportées pour réduire les risques que le corps de David Bennett rejette le nouveau cœur après la greffe, tandis que la dernière a été faite pour arrêter la croissance excessive du tissu porcine une fois implanté⁵. La qualification de « première » habituellement utilisée dans le monde du spectacle et reprise en chœur par la presse tient donc dans le cas actuel à ce qu'il s'agit de la première greffe d'un cœur animal, chez un sujet tout à fait conscient et en remplacement de son propre cœur malade. En dehors des questionnements éthiques développés à propos de la xéno greffe rénale extracorporelle et transitoire réalisée il y a quelques mois, quelles réflexions peut susciter cette nouvelle xéno greffe ?

On peut d'abord constater que les interrogations éthiques sur le principe même de la xéno greffe doivent être considérées comme balayées : la chirurgie de transplantation marche à pas résolu vers les xéno greffes dont il ne s'agit plus de savoir si elles sont, sur le principe, acceptables, mais dont il s'agit seulement de définir les critères qui détermineraient son acceptabilité éthique. Les protestations des associations de défense des animaux, les critères de prévention de la souffrance animale⁶, les conséquences psychologiques voire anthropologiques de l'incorporation d'organes animaux et notamment de porc ont été considérés *de facto* comme secondaires. Dans ce domaine comme dans d'autres les questions de fond sont éludées et l'éthique est invitée seulement à se mettre aux basques des biotechnologies pour tenter de les « encadrer » : la détermination des équipes de recherche et de leurs financeurs, la forte demande d'organes à greffer ont imposé cette marche résolue vers les greffes animales. Rappelons d'ailleurs que le porc reste l'animal de choix. Les greffes humaines d'organes de porc génétiquement modifiés ont été précédées depuis plusieurs années d'expérimentations animales publiées dans la littérature et rapportant les résultats obtenus par des greffes d'organes de porc génétiquement modifiés sur des babouins. Ainsi les survies obtenues avant 2015 étaient déjà de 4 mois pour le rein, de 2,5 années pour le cœur⁷. Par ailleurs les primates non humains ne sont pas considérés comme des animaux sources appropriés pour la transplantation chez l'être humain en raison notamment de préoccupations éthiques, du risque élevé de transmission interspécifique d'infections à l'homme, de difficultés d'élevage, de disparités de taille d'organes. Les raisons de la sélection du porc comme animal source sont les capacités de reproduction de l'animal, sa taille et sa similitude physiologique avec les humains, le faible risque de zoonoses et l'application facile de techniques de génie génétique pour produire des organes porcins résistants au rejet⁸. En 2019 Sir Terence

4 Lawrence 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 Andrea Park; Revivacor's genetically modified pig heart is first successfully transplanted in human patient; Fierce Biotech; 11 janvier 2022; <https://www.fiercebiotech.com/medtech/revivacor-s-genetically-modified-pig-heart-first-successfully-transplanted-human-patient>

6 Un porte-parole d'Animal Aid, un groupe britannique de défense des droits des animaux, a déclaré à la BBC qu'il s'opposait à la modification génétique animale ou à la xéno transplantation "en toutes circonstances".

"Les animaux ont le droit de vivre leur vie, sans être génétiquement manipulés avec toute la douleur et les traumatismes que cela entraîne, seulement pour être tués et leurs organes prélevés", a déclaré l'organisation. Jack Hunter ; Les : trois problèmes autour des greffes de cœur de porc chez un humain ; BBC News ; 15 janvier 2022. <https://www.bbc.com/afrique/monde-59980598>

7 Sara Reardon, « New Life for Pig-to-Human Transplants », *Nature* 527, n° 7577 (1 novembre 2015): 152-54, <https://doi.org/10.1038/527152a>.

8 Tianyu Lu et al., « Xenotransplantation: Current Status in Preclinical Research », *Frontiers in Immunology* 0 (2020), <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.03060>.

English annonçait la greffe de cœur de porc à l'être humain dans un délai de trois ans⁹. Les modèles animaux ont atteint leurs limites et il apparaissait nécessaire aux chercheurs de passer du porc à l'être humain à la fois pour acquérir expérimentalement des connaissances nécessaires pour que la greffe animale puisse devenir une indication reconnue tout en faisant bien sûr espérer aux malades un supplément possible de vie¹⁰.

Les critères éthiques tiennent d'abord à la qualité des greffons dont le génome doit être modifié afin d'éliminer la production de substances animales susceptibles de générer une réaction de rejet et si possible d'inactiver les rétrovirus (PERV) intégrés au génome du porc.

Il faut aussi que le sujet à transplanter soit atteint d'une insuffisance cardiaque gravissime, non éligible à un autre traitement (comme une pompe cardiaque mécanique) et non éligible à une greffe d'un cœur humain. Mais quels sont les arguments qui permettent de déclarer un malade non éligible à la greffe d'un cœur humain ? Sont ici cités par l'un des chirurgiens, le Dr Bartley Griffith, la sévérité de l'insuffisance cardiaque (qualifiée ailleurs de terminale) et l'irrégularité du rythme cardiaque. Un autre argument aurait été que Bennet n'était pas un malade attentif aux traitements et globalement aux prescriptions de soins qui lui étaient faites. Il est dommage que nous n'ayons pas de compte-rendu de la structure éthique qui a été interrogée¹¹ mais si cette information est exacte, elle n'est guère convaincante : en quoi les contraintes thérapeutiques seraient-elles moindres après une greffe animale ? En tout cas la lecture du recueil du consentement est pathétique ; le Dr Griffith l'a raconté lui-même à la presse¹². La première information fut donnée au malade à la mi-décembre : « J'ai dit: Nous ne pouvons pas vous donner un cœur humain; vous n'êtes pas admissible. Mais peut-être que nous pouvons en utiliser un provenant d'un animal, d'un porc... Cela n'a jamais été fait auparavant, mais nous pensons que nous pouvons le faire ... Je n'étais pas sûr qu'il me comprenne »... Puis le malade a dit: « Eh bien, est-ce que je vais grouiner? » Le soir du Nouvel An, les autorités fédérales ont accordé une autorisation d'urgence pour la procédure expérimentale. « C'était soit mourir, soit faire cette greffe », a déclaré David Bennett dans un communiqué la veille de son opération : il avait déjà passé des semaines alité à l'hôpital. « Je veux vivre », dit-il, et il ajouta que c'était sa dernière chance. On mesure le caractère écrasant de la charge émotionnelle qui a pesé sur ce malade : il se sait condamné à mourir à court terme et il se voit proposer une chirurgie expérimentale qu'il voit comme sa seule et minuscule chance d'obtenir un supplément de vie. Il faut relire à ce sujet les écrits si formateurs d'Elisabeth Kubler-Ross¹³ qui a consacré tant d'années à accompagner des personnes en fin de vie : « En écoutant nos malades parvenant à l'extrémité, nous avons toujours été impressionnés que ceux qui étaient... les plus réalistes, laissaient la porte ouverte

9 Raphaëlle de Tappie ; Des coeurs de porcs transplantés à l'Homme d'ici à trois ans? Pourquoi, docteur ? Comprendre pour agir ; 21 août 2019 ; Des coeurs de porcs transplantés à l'Homme d'ici à trois ans? (pourquoidocteur.fr) et Pig to human heart transplants 'possible within three years'; The Guardian, 19 août 2019; <https://www.theguardian.com/science/2019/aug/19/pig-to-human-heart-transplants-possible-within-three-years-terence-english>

10 Rappelons que la deuxième voie de recherche, autorisée d'ailleurs en France depuis la dernière loi de bioéthique est la création d'embryons chimériques, embryons animaux « humanisés » par des cellules souches humaines auxquelles et qui devront devenir des animaux dotés d'organes humains à greffer : voir Loi de bioéthique et embryons chimériques, Billet éthique 2021, N°64.

11 Bartley Griffith, who performed the surgery, told reporters the patient's condition — heart failure and an irregular heartbeat — made Bennett ineligible.

His son David Bennett Jr., who works as a physical therapist in North Carolina, also said several hospitals had declined to accept his father onto the waiting list because he had failed in the past to follow doctors' orders and attend follow-up visits. He also didn't take his medication consistently. Voir référence source note 1

12 ibidem

13 Elisabeth Kübler-Ross, *Les derniers instants de la vie* (Genève, Switzerland, Suisse: Editions Labor et Fides, 1975).

à la possibilité de guérir, à la découverte d'un nouveau remède, au succès de dernière minute d'une recherche... Tout cela n'est au fond qu'un cauchemar irréel ; ils vont se réveiller un beau matin en entendant les médecins dire qu'ils ont trouvé un nouveau remède plein de promesses... qu'il a été choisi, lui, ce malade spécial, comme le premier cas de transplantation du cœur... cela donne au malade l'impression qu'il a une mission spéciale à remplir, ce qui l'aide à reprendre courage... ». En dehors des appels parfois incantatoires à des débats qui s'inscriraient en contrepoint des avancées triomphales de « premières » qui font la une des médias, l'éthique doit aussi plus humblement plonger dans la densité humaine de ces parcours de soins où les corps encore vivants¹⁴ devenus pesants et ingrats mais usant de leur ultime résistance¹⁵, disent encore leur espérance de demeurer encore, plus, d'avoir une place dans le monde des vivants. Ces malades ont-ils d'autre choix que de consentir ? Comment être libre quand, au soir d'une vie est proposée une lueur d'espérance doublée du sentiment de pouvoir être utile ? Ne vaut-il pas mieux risquer de croire à un mirage plutôt que de manquer une oasis ?

14 Corps vivants, indissociables des personnes (En allemand Leib et non Körper). Voir références notamment à Husserl in Roger Gil, « Corps, chair et personne humaine », *Revue générale de Droit Médical*, n° 60 (s. d.): 173-76.

15 Roger Gil, « Corps ingrat et soin: résistance du corps, résistance au corps », *Les Carnets de l'Espace éthique de Bretagne occidentale* 5 (2013): 79-87.