

QUESTIONS ACTUELLES DE BIOÉTHIQUE

Le mot de "Bioéthique" fait désormais partie de notre vocabulaire. Tout le monde emploie l'expression. Mais que veut-elle dire au juste? Quelle est son histoire? Est-elle du domaine des spécialistes? ou devons-nous tous être concernés? En quoi nous touche-t-elle comme chrétiens?

I - DÉFINITION DE LA BIOÉTHIQUE

Bioéthique: terme savant et mystérieux tout à la fois. Construit à partir de deux mots grecs, *bios* et *ethos*, il parle de vie et de morale. La bioéthique, si l'on se fie à cette étymologie, serait donc la "morale de la vie". Ceci est un peu flou, et ne correspond pas à la réalité.

Une définition assez orientante de la signification du mot "bioéthique" est celle donnée par l'*Encyclopedia of Bioethics*, un ouvrage en quatre volumes publiée en 1978 par le *Kennedy Institute of Bioethics* de l'Université Georgetown. Suivant cette définition on entend par bioéthique "

L'étude systématique de la conduite humaine dans le cadre des sciences de la vie et de la santé, examinée à la lumière des valeurs et des principes moraux".

- étude systématique: il s'agit d'une science
- de la conduite humaine: cette science étudie l'agir humain
- dans le cadre des sciences de la vie et de la santé: il s'agit de l'agir humain dans les sciences médicales et biologiques, des deux côtés de la barrière, du côté du producteur (le savant, le médecin) et du côté de l'utilisateur (tout le monde, car tout le monde est concerné par les progrès de la médecine, et aussi par ses dangers)
- à la lumière des valeurs et des principes moraux: il s'agit donc d'une morale, qui qualifie les actes humains en fonction des critères du bien et du mal, et tente de corriger ces actes dans le sens du bien moral, c'est à dire du bien de la personne humaine.

II - L'ORIGINE DE LA BIOÉTHIQUE

La Bioéthique est née dans les années 70 d'un "cri d'alarme" lancé par des personnes étrangères aux sciences de la vie et aux sciences médicales devant les risques et les retombées négatives du développement des sciences biologiques et médicales, un risque et des retombées que les scientifiques et les médecins semblaient sous estimer ou ignorer, ou ne pas vouloir contrôler.

Avant cela, la réflexion éthique dans le champ médical se faisait sous le nom de "Morale médicale" ou "Ethique Médicale"¹. Il n'est pas besoin ici de rappeler l'origine hippocratique de cette réflexion, l'apport chrétien dont elle a bénéficié, et l'héritage qu'elle a reçu de l'Illuminisme et du Positivisme sous forme d'une exigence humaniste et sociale qui la marque encore aujourd'hui. Les médecins, étudiant leurs propres attitudes, et s'autocritiquant, cherchaient à régler leurs actes au mieux de la raison et de la morale. La "Morale Médicale" issue de ces réflexions ne sortait pas des cercles médicaux, et les médecins auraient vu d'un mauvais oeil que quelqu'un, étranger à la profession médicale, ait l'impudence de leur donner des conseils moraux. Mais les rapides développements de la médecine et de la biologie, à partir des années 60, ont apporté de nouvelles questions, concernant tout un chacun, et pas seulement les médecins et les scientifiques.

La "montée progressive du mouvement éthique" comme l'exprime Noëlle Lenoir remonte à la fin de la seconde guerre mondiale et a connu trois étapes:

A - LE PROCES DE NUREMBERG

C'est peut être avec le Procès de Nuremberg que l'on peut faire commencer l'histoire de la bioéthique, lorsque les sinistres pratiques des médecins nazis furent révélées à un monde abasourdi². Le nazisme avait

¹ B.Häring, «Medical Ethics», St Paul publications, Middlegreen, 1972
pp.4-40.

.R.M.Veatch, Medical Ethics, Jones and Bartlett Publishers, Sudbury, Massachussets, 1989, 1997.

² Doctors of the Death Camps, Time, June 1979, p.68.

.R.N.Proctor, Racial Hygiene. Medicine under the nazis, Harvard University Press, Cambridge, Mass., 1988, eighth printing, 1992.

.G.Aly, P.Chroust, C.Pross, Cleansing the Fatherland. Nazi Medicine and Racial Hygiene, B.Cooper translation, The Jophn Hopkins University Press, 1994.

.R.J.Lifton, Medical killing and the psychology of genocide. The nazis doctors, Basci Books, 1986, 2000.

pratiqué l'euthanasie programmée. Il s'est agit là du premier programme politique d'euthanasie, institué par le régime nazi en Octobre 1939, planifié et administré par les figures les plus importantes de la communauté médicale allemande³, et qui commença par l'élimination de 5000 enfants (R.N.Proctor,1988)⁴. La campagne "Operation T-4 euthanasia" commencée en 1939 par le régime visa à gagner l'opinion allemande aux thèses eugénistes-euthanasistes de Hitler⁵. Selon les recherches faites à partir des documents rassemblés pour le Tribunal de Nuremberg, de 1939 à 1941 70.000 vies auraient été éliminées "comme privées de valeur vitale". Il s'agissait d'handicapés moteurs ou mentaux, de malades mentaux, de romanichels, et autres personnes jugés "inutiles à la société",. G.Aly⁶ estime pour sa part que le chiffre total des victimes de ce programme d'euthanasie serait près de 200.000. Le raisonnement derrière cette euthanasie était à la fois raciste, eugéniste, stataliste et utilitariste: il fallait supprimer les bouches inutiles pour soulager l'économie allemande et augmenter l'effort de guerre. Le monde apprit aussi que des médecins, qui pourtant avaient fait serment de se consacrer à la défense de la vie, s'étaient livrés sur des prisonniers de guerre et des déportés, dans les "camps de la mort" (Auschwitz en particulier, Dr Mengele) à de sinistres expériences qui déshonoraient la profession médicale. C'est à Nuremberg que, pour la première fois, le monde se prit à douter des médecins et de leur éthique.

Il a été récemment révélé que le même genre d'expériences perverses avait été aussi pratiqué par des médecins militaires japonais, en Chine occupée (médecins qui appartenaient en particulier à l'unité 731, basée à Ping Fang, Chine du Nord Est, chargée d'étudier les résultats d'inoculations bactériennes sur des prisonniers politiques chinois), durant la seconde guerre mondiale⁷. Les Américains gardèrent l'affaire secrète pour

.G.J.Annas, M.A.Gronidin, *The Nazi Doctors and the Nuremberg Code. Human Rights in Human Experimentation*, Oxford University Press, 1992.

³ J.A.Barondness, *Medicine Against Society. Lessons From the Third Reich*, JAMA, 27 November 1996, vol.276, n°20, pp.1657-1661.

.H.M.Hanauske-Abel, *Not a slippery slope or sudden subversion: German medicine and National Socialism in 1933*, *British Medical Journal*, 7 December 1996, vol.313, n°7070, pp.1453-1463.

⁴ R.N.Proctor, *Racial Hygiene: Medicine Under the Nazis*, Cambridge, Mass., Harvard University Press, 1988.

⁵ C.Ben Mitchell, *When Learned Doctors Murder*, *Ethics and Medicine*, 1999, vol.15, n°1, p.1.

⁶ G.Aly, *Medicine against the useless*, in: G.Aly, P.Chroust, C.Pross, eds., *Cleansing the Fatherland*, Baltimore, Md, The John Hopkins University Press, 1994, pp.22-98.

⁷ P.Pons, *Les crimes indicibles de l'Unité 731*, *Le Monde*. 2-3 février 1997, p.12.
.Y-F.Cheng, *Japanese Death Factories and the American Cover-Up*, *Cambridge Quarterly of Healthcare*

soustraire aux Soviétiques les conclusions des expérimentations de la sinistre unité.

B - LES CONVENTIONS INTERNATIONALES

Au lendemain du procès des dirigeants hitlériens et des médecins nazis, fut rédigé le code de Nuremberg qui introduisit explicitement le respect des Droits de l'homme dans la recherche médicale. Par la suite, les grandes instances internationales qui étaient alors instituées rédigèrent des Déclarations ou établirent des Conventions destinées faire introduire le respect des Droits de l'homme dans les diverses juridictions nationales. Comme les plus grands crimes avaient été commis contre la vie des personnes, on chercha surtout à introduire la revendication d'une éthique en faveur de la vie. Toute une codification internationale de type juridique fut ainsi développée:

- dans le cadre international: Déclaration Universelle des Droits de l'homme (ONU 10 décembre 1948)
- au niveau du Conseil de l'Europe: Convention Européenne des Droits de l'Homme (CEDH) de 1950 (4 novembre 1950, Rome).
- Code d'Ethique Médicale, publié à Genève en 1949, renfermant le "serment de Genève",
- Déclaration d'Helsinki de 1964 sur "l'expérimentation" sur l'homme, qui fonde sur le respect de la personne humaine l'éthique de l'expérimentation sur l'homme.
- *Belmont Report, Ethical Principles and Guidelines for the Protection of Human Subjects of Research*, The National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research, Food and Drug Administration, USA, avril 1979.

C - LA RÉVOLUTION BIOMÉDICALE 1965-1980

1) Les développements des années 50-70s

Les progrès accomplis au cours de la Seconde Guerre Mondiale dans le domaine de la médecine militaire donnèrent aux sciences biomédicales une impulsion décisive⁸: celles-ci connurent une croissance véritablement

Ethics, Spring 1997, vol.6, n°2, pp.240-242.

⁸ A.R.Jonsen, *The Birth of Bioethics*, New York, Oxford, Oxford University Press, 1998, p.12.

explosive dans les trois décades qui suivirent la guerre, de 1946 à 1976.

C'est en 1946 que la *Streptomycine* commença d'être donnée sur une large échelle aux malades atteints de tuberculose, amenant en dix ans la fermeture de centaines de sanatoriums. La *Pénicilline*, découverte en 1928, et qui avait commencée à être employée par les alliés durant la guerre, commença à être produite synthétiquement, faisant de ce produit, jusqu'alors très rare, le traitement de choix des pneumonies et autres infections sérieuses⁹. Le *méthotrexate* fut introduit en 1947, dans le traitement des leucémies aigües, ouvrant l'ère de la chimiothérapie des cancers.

Le *virus de la poliomyélite* put être cultivé sur tissus humains en 1949, permettant le développement d'un vaccin efficace et, finalement, la quasi-éradication de cette affection.

Le *lithium* commença alors à être utilisé chez les patients atteints de maladie maniaque. Des produits *hypotenseurs* effectifs furent découverts, permettant de contrôler de façon efficace la maladie hypertensive. La *chlorpromazine* devint disponible en 1952 pour le traitement des schizophrénies.

C'est en 1952 que la *première intervention "à coeur ouvert"* fut réalisée¹⁰, et qu'une *valve cardiaque humaine* fut remplacée pour la première fois.

La *ventilation mécanique à pression positive intermittente (Intermittent Positive Pressure Mechanical ventilation)* débuta en 1952 avec l'invention du premier respirateur artificiel en pression positive par l'anesthésiste danois Bjorn Ibsen, lors de l'épidémie de polyomyélite qui ravagea alors la Scandinavie et les Etats Unis¹¹.

⁹ P.I.Lerner, Producing Penicillin, The New England Journal of Medicine, 5 August 2004, vol.351, n°6, p.524.

¹⁰ On may 6, 1953, at Jefferson Medical College Hospital, the 18-year-old Cecilia Bavolek became the first person to undergo a successful heart surgery, with repair of a very serious septal defect, heart arrested, while hooked-up to a heart-lung machine for 45 minutes. The "heart-lung machine", also called a "pump oxygenator, was created by John Heyshan Gibbon Jr.. It was the fruit of 20 years of research.

<http://www.nandotimes.com>, 13/05/2003.

<http://jeffline.tju.edu/Education/forum/03/05/articles/gibbon.html>.

¹¹ K.Sykes, Mechanical Ventilation Goes Full Circle, World Anaesthesia Online, 1998, vol.2, n°1.

<http://www.nda.ox.ac.uk/wfsa/index.htm>

.R.P.Byrd, Ventilation, mechanical, 7 March 2004, emedicine.

Le stimulateur cardiaque externe (external cardiac pacemaker) (J.Hoops, 1950, E.E.Bakken, 1957), fut d'abord appliqué aux arythmies cardiaques en 1952, et sa forme transistorisée implantable entra dans le domaine clinique huit années plus tard (1960) (W.M.Chardak)¹².

Le défibrillateur cardiaque commença à être utilisé en 1956 (P.M.Zoll et al., 1956)¹³.

La réanimation cardiopulmonaire (CPR) (Cardiopulmonary resuscitation) commença d'être développée à la fin des années cinquante (Kouwenhoven, Jude and Knickerbocker) et devint effective en 1958 (Peter Safar, *ABC of resuscitation*, 1957)¹⁴. En 1958, Peter Safar (1924-2003) créa la première unité de soins intensifs aux Etats Unis, à Baltimore.

2) Les inquiétudes des années 70s

Ce sont ces très rapides développements que connurent les sciences médicales et biologiques de 1965 à 1980 qui ont déclenché la vague de méfiance et de crainte vis-à-vis de la toute puissante institution médicale, et vis-à-vis des "temples modernes" des laboratoires de recherche biologique, qui s'est développée dans les années 70.

¹² P.N.Zoll, Resuscitation of the heart in ventricular standstill by external electric stimulation, *The New England Journal of Medicine*, 13 November 1952, vol.247, n°20, pp.768-771.
 .C.W.Lillehei, V.L.Gott, P.c.Hodges Jr., D.M.Long, E.E.Bakken, Transistor pacemaker for treatment of complete atrioventricular dissociation, *JAMA*, 30 april 1960, vol.172, pp.2006-2010.
 .W.M.Chardack, A.A.Gage, W.Greatbatch, A transistorized, self-contained, implantable pacemaker for the long-term correction of complete heart block, *Surgery*, October 1960, vol.48, pp.643-654.
 .Pacemakers, in *History of Cardiac Surgery*, ctsnet.org, chapter 1, section 14.o

¹³ W.B.Kouwenhoven, A simple electrical apparatus for the clinical treatment of ventricular fibrillation, *Surgery*, November 1951, vol.30, n°5, pp.781-786.
 .P.M.Zoll, A.J.Linenthal, L.R.Norman, M.H.Paul, P.M.Zoll, The effect of external electric currents on the heart; control of cardiac rhythm and induction and termination of cardiac arrhythmias, *Circulation*, November 1956, vol.14, n°5, pp.745-756.
 .P.M.Zoll, A.J.Linenthal, W.Gibson, M.H.Paul, L.R.Norman, Termination of ventricular fibrillation in man by externally applied electric countershock, *The New England Journal of Medicine*, 19 April 1956, vol.254, n°16, pp.727-732.
 .W.B.Kouwenhoven, W.R.Milnor, G.C.Knickerbocker, W.R.Chesnut, Closed chest defibrillation of the heart, *Surgery*, September 1957, vol.42, n°3, pp.550-561.
 .J.Bocka, Automatic External Defibrillation, 12 September 2004, www.emedicine.com.

¹⁴ J.R.Jude, W.B.Kouwenhoven, G.C.Knickerbocker, Clinical and experimental application of a new treatment for cardiac arrest, *Surgical Forum*, 1960, vol.11, pp.252-254.
 ..W.B.Kouwenhoven, J.R.Jude, G.C.Knickerbocker, Closed-chest cardiac massage, *JAMA*, 9 July 1960, vol.173, pp.1064-1067.
 .M.S.Eisenberg, T.J.Mengert, Cardiac Resuscitation, *The New England Journal of Medicine*, 26 April 2001, vol.344, n°17, pp.1304-1313.
 .Wikipedia, Cardiopulmonary Resuscitation, 10 December 2004.
http://en.wikipedia.org/wiki/Cardiopulmonary_resuscitation

Jusqu'alors, le modèle de la science était la physique fondamentale, qui bénéficiait d'une grande estime car elle donnait l'impression d'apporter toutes les réponses d'une façon rigoureuse et efficace.

A partir de 1965, le tableau change: ce sont les sciences de la vie, avec la découverte du code génétique, qui passent au premier plan, et en Médecine tout évolue très vite. La recherche biomédicale a fait durant la période 1965-1980 des percées dont il est tout de suite apparu que les conséquences pour l'existence des hommes seraient considérables. **Qui accroît son pouvoir accroît ses cas de conscience**. Des situations non prévues par les codes d'éthique traditionnels sont apparues, des incohérences latentes de ces codes se sont révélées.

La médecine a été longtemps une profession d'inspiration chrétienne, animée d'idéaux humanitaires élevés et habitée par un profond souci pour le malade. Mais la médecine a changé. Elle est devenue de plus en plus efficace sur le plan technique. Elle offre des réponses pour pratiquement toutes les maladies, aujourd'hui. En même temps, elle a perdu une partie de sa face humaine. Certains médecins se sont dévoyés, dans leur intérêt aveugle pour la recherche et le progrès. Ceci a amené de nouveaux problèmes dans le champ médical, et cette fois ci de nature morale. De plus les conditions mêmes dans lesquelles opérait la Médecine ont changé. L'hôpital, avec sa qualification technique et la concentration de moyens modernes d'investigation et de traitement dont il dispose, est devenu de plus en plus le lieu obligé de traitement pour toutes les affections sérieuses. Ce qu'on gagne en efficacité technique, on le perd en humanité. Le médecin hospitalier au nom de l'efficacité tend parfois à oublier son rôle d'"accompagnant" du malade; et le malade se sent alors devenir un numéro, dans un monde sur lequel il n'a pas de prise.

III - LES PROBLEMES ÉTHIQUES POSES AUJOURD'HUI PAR LE DÉVELOPPEMENT DES SCIENCES BIOMEDICALES

La bioéthique est devenue aujourd'hui une science bien établie, avec ses instituts, ses colloques, ses comités, ses revues spécialisées. Tout cela devrait rassurer: nous avons installé les gardiens du temple. Ceux-ci veillent pour nous, prêts à bloquer tout projet de recherche biologique ou médicale dangereux ou farfelu. La réalité est malheureusement différente: depuis la mise en palce des premiers instituts d'éthique jusqu'à aujourd'hui, les initiatives dans les domaines de la biologie et de la

médecine n'ont cessé d'aller de l'avant, accumulant les problèmes éthiques, sans que les comités éthiques puissent faire d'avantage que chercher à limiter l'étendue des problèmes, dans des décisions de consensus souvent bien difficiles à atteindre. Parmi les problèmes éthiques les plus actuels que pose le développement des sciences médicales et biologiques, on peut citer:

- le développement des techniques de réanimation, avec pour corollaire l'apparition de l'"acharnement thérapeutique", et la nécessité de distinguer état végétatif persistant et mort cérébrale;
- la question des fins de vie, avec la question de l'accompagnement à la mort, des soins palliatifs, de la proposition de l'euthanasie et du suicide assisté;
- le développement des transplantations d'organes et le problème de l'obtention d'organes de donneur; la xénotransplantation;
- Le développement des biotechnologies, avec le développement des prothèses, organes artificiels, et matériaux de remplacement; les nanotechnobiologies, la question de l'allocation de des développements;
- Le développement de la contraception; la contraception abortive; les stérilisations.
- Le diagnostic prénatal;
- Le diagnostic pré-implantatoire;
- L'avortement médical;
- L'aide à la procréation et les procréations artificielles; la congélation d'embryons, la congélation d'ovocytes humains; le don d'embryons; les mères de substitution; l'utérus artificiel; les grossesses chez des personnes âgées;
- La thérapie fœtale;
- L'enfant prématuré, et les risques de complications neurologiques;
- L'enfant malformé, gravement handicapé à la naissance et l'euthanasie néonatale et pédiatrique;
- La création et l'utilisation d'embryons humains à des fins de recherche. La création d'hybrides et de chimères.
- Le traitement des grossesses extra-utérines;
- La génétique moléculaire, l'ADN recombinant, les manipulations génétiques, la création d'animaux transgéniques, les tests génétiques, et la thérapie génique chez l'adulte et le fœtus, somatique ou germinale;
- Les cellules souches;
- Le clonage et ses variantes (clonage thérapeutique, création d'hybrides).
- La lutte contre les maladies infectieuses et parasitaires, avec le problème des maladies sexuellement transmises, et la question des vaccinations.
- La lutte contre le VIH-SIDA avec le problème de la prévention, de l'allocation des ressources, de la fabrication et de la distribution des

médicaments génériques.

- La question préoccupante des essais cliniques humains, avec la pratique du double aveugle.
- Le problème de la coopération au mal.
- Le problème de la santé, des restrictions sur les soins et de l'allocation des ressources.

A - LE DÉVELOPPEMENT DES TECHNIQUES DE RÉANIMATION

Le développement des techniques d'assistance cardio-respiratoire dans les années cinquante, puis la création des centres de soins intensifs pour la réanimation des accidentés ou malades en état critique a profondément transformé le visage de la "médecine d'urgence". Tout centre hospitalier important, dans les pays développés, se trouve aujourd'hui équipé des moyens de réanimation les plus sophistiqués.

Les progrès de la Médecine ont donc doté les médecins d'armes puissantes; les médecins ont appris à avoir confiance en eux et à relativiser la notion d'incurabilité; du coup est venue l'idée que, si quelque chose, même minime, pouvait entraver le cours d'une maladie, ce quelque chose devait être tenté: incurable aujourd'hui le malade ne le sera peut être pas demain. C'est ce qui a entraîné les médecins à vouloir toujours repousser l'échéance de la mort.

Ces nouvelles techniques ont permis de garder en vie des personnes, gravement traumatisées ou sévèrement malades, qui se trouvaient auparavant au delà des possibilités thérapeutiques.

Le développement des techniques de réanimation et de support vital a fait effectivement reculer la mort, et a sauvé d'innombrables vies humaines, remises ensuite dans de bonnes conditions dans la vie sociale et professionnelle. Mais il a aussi engendré des problèmes complexes de survie artificielle dans des cas par ailleurs sans espoir, ou bien encore de survie naturelle de personnes ayant survécu grâce à cette réanimation mais au prix de graves diminutions physiques, ou de réduction à un état plus ou moins végétatif. Ces patients seraient auparavant morts, en peu de temps. Les soins médicaux modernes ont différé le cours naturel du mourir chez ces patients, sans les guérir. Ces soins leur ont sauvé la vie sans offrir une possibilité d'amélioration ou de guérison, en les laissant les patients avec un handicap très sévère, quadriplegie par exemple, ou réduits à une vie végétative. Il en est résulté que de nouveaux cas de malades sont apparus, où la personne très sérieusement atteinte peut être maintenue en vie, mais sans qu'il y ait espoir qu'elle puisse retrouver sa conscience et reprendre ultérieurement une vie normale. La Médecine a eut des difficultés, sur ce plan, à apprendre à gérer ces situations nouvelles, en sortant du point de

vue strictement technique, pour apprendre à dialoguer avec le patient et sa famille, à tenir compte de ce qu'est un être humain dans sa vérité anthropologique et spirituelle, et à retrouver en quelque sorte sa propre vocation et sa propre sagesse, en abandonnant des positions fondées sur la seule autorité et le savoir faire.

1) L'acharnement thérapeutique

Il est résulté de l'application parfois indiscriminée des techniques de réanimation l'apparition d'un nouveau type de patient, très sévèrement atteint et voué à la mort, mais qui se trouve maintenu artificiellement en survie, pour quelques heures ou quelques jours, sans qu'il y ait pour autant aucun espoir pour lui d'une quelconque guérison ou même d'une amélioration - fut-elle transitoire - de son état. On ne fait que prolonger son agonie, dans des conditions parfois très pénibles, sinon pour le malade, du moins pour sa famille. Cette prolongation de soins coûteux, éprouvants, douloureux et sans espoir a fait parler d'"*overzealous treatment*" ou d'"*overtreatment*", ou de "*futility of care*" un terme repris en France avec l'expression très forte d'"*acharnement thérapeutique*"¹⁵, devenue plus récemment "*obstination thérapeutique déraisonnable*"¹⁶.

L'expression d'"acharnement thérapeutique", bien que très utilisée en Europe, n'a pas encore reçu de définition nette et univoque. La "Charte des Soins Palliatifs" de l'Union Nationale des Associations pour le Développement des Soins Palliatifs (UNASP) le définit ainsi:

"L'acharnement thérapeutique peut être défini comme l'attitude qui consiste à poursuivre une thérapeutique lourde à visée curative, qui n'aurait pour objet que de prolonger la vie du malade sans tenir compte de sa qualité, alors qu'il n'existe aucun espoir raisonnable d'obtenir une amélioration de l'état du malade".

De toutes ces définitions nous pouvons retenir qu'on parle d'acharnement thérapeutique:

- dans une *situation de fin de vie*
- lorsqu'on utilise des *moyens extraordinaires, disproportionnés* - pour *prolonger la vie du patient*
- *de façon inutile.*

¹⁵ A.Steg, L'acharnement thérapeutique, La Nouvelle Presse Médicale, 23 Février 1980, vol.9, n°9, pp.564-568.
 .Y.Humblet, Acharnement thérapeutique...Le difficile exercice de l'art médical, Louvain Médical, 1998, vol.11, pp.S163-S168.

¹⁶ P.Verspieren, L'obstination thérapeutique déraisonnable, Soins Gérontologie, Septembre/Octobre 2000, n°25, pp.4-6.

Le concept d'acharnement thérapeutique recouvre deux cas:

- la *prolongation de la vie* de façon artificielle, inutile (respirateur, pharmacodynamiques pour soutenir le coeur, pace-maker) sur un patient en état de mort clinique, ou sur un patient pour lequel il n'y a aucun espoir d'obtenir une survie.
- la mise en jeu de *moyens thérapeutiques* médicaux ou chirurgicaux *disproportionnés* au cas, parce que ne pouvant amener une amélioration. Le malade a le droit de "mourir en paix", avec la seule aide des soins dits "palliatifs", qui comprennent les soins de corps, le traitement des plaies, les antalgiques, l'hydratation et l'alimentation parentérale, par tube gastrique, ou par perfusion.

On ne peut pas parler d'"acharnement thérapeutique":

- quand le sujet n'est pas dans une situation de fin de vie;
- lorsqu'il y a des possibilités d'amélioration de son état ou de prolongation substantielle de sa vie par la thérapeutique;
- lorsque le traitement ou le soin appliqué fait partie des traitements et des soins normalement appliqués à la pathologie dont souffre le malade;
- ou bien lorsque le sujet est maintenu en vie par un moyen d'assistance vital, qui lui assure une survie prolongée, et, de plus, assure son confort (respirateur).

L'acharnement thérapeutique a deux conséquences négatives pour le malade, désormais condamné, et pour sa famille:

- le malade tend à y être traité comme un objet, un corps à maintenir en vie coûte que coûte: il meurt environné de tubulures, de drains, de systèmes de contention, et sans bénéficier d'aucune période de répit s'il est encore conscient. Cette barrière des soins le sépare de ses proches et l'empêche de communiquer. Les personnes qui ont survécu à cette expérience l'évoquent avec horreur, comme une suprême déshumanisation, une dépossession d'eux mêmes au profit des techniques de maintien en survie. Tout cela va contre la dignité de la personne.
- la famille se rend compte que le malade est perdu, qu'il n'y a aucun espoir, et souffre de le voir ainsi maintenu en survie, un corps sans âme aux mains des médecins, qui leur rappelle douloureusement le vivant qu'il était et qui ne sera plus.

La multiplication de ces cas a engendré et entretenu une forte discussion sur les excès dans la réanimation. Le mouvement des "droits du patient" (*patients'rights movement*) commença ainsi comme une réaction au paternalisme de médecins qui, unilatéralement, décidaient de soumettre

certain patients en fin de vie, très compromis ou gravement handicapés à des traitements jugés excessifs, en prolongeant leurs existences contre leurs désirs ou les désirs de gens responsables ou membres de famille. Cette réaction aboutit à une série de procès, sur des cas définis de "droit à mourir" ("*right-to-die*" cases), commençant en 1975 avec le cas célèbre de *Karen Quinlan* (entrée dans le coma en 1975, a survécue après qu'on eut arrêté la respiration artificielle et autres dispositifs de réanimation qui semblaient la maintenir en vie, et qui est morte, toujours dans le coma, en 1985)¹⁷, se poursuivant par le "cas *Brophy*" dans le Massachusetts en 1985 (46 ans, entré en état végétatif le 22 mars 1983 après rupture d'anévrisme cérébral, maintenu en survie par nutrition-hydratation au travers d'une sonde gastrique. La Cour suprême du Massachusetts ordonna de retirer la sonde le 21 octobre 1985)¹⁸, et se finissant au cas de *Nancy Cruzan* en 1990 (24 ans, entrée le 11 janvier 1983 en état végétatif après un accident de circulation ayant provoqué un arrêt cardiaque prolongé, respirant d'elle-même, maintenue en vie par nutrition-hydratation au travers d'une sonde gastrique).

Ces cas du "droit à mourir" amenèrent les tribunaux qui les jugeaient à prendre des mesures reconnaissant aux familles des patients en état de survie artificielle un droit face aux médecins¹⁹.

. La première décision en ce sens fut celle de la *New Jersey State Supreme Court*, en janvier 1976, dans le "*cas Quinlan*"²⁰. La Cour suprême du New

¹⁷ *In re Quinlan*, 70 N.J.10, 355 A.2d 647, cert.denied sub nom. Garger v.New Jersey, 429 U.S.922 (1976).

.H.R.Beresford, Who should Decide to Withhold Care in Chronic Coma?, Archives of Neurology, May 1976, vol.33, n°5, p.371.

.H.R.Beresford, The Quinlan Decision: Problems and Legislative Alternatives, Annals of Neurology, July 1977, vol.2, n°1, pp.74-81.

.A.R.Jonsen, The Birth of Bioethics, Oxford University Press, New York, Oxford, 1998, pp.254-256.

.G.E.Pence, Comas. Karen Quinlan and Nancy Cruzan, chapter 2 in Classic Cases in Medical Ethics, fourth Edition, Mc Graw Hill, Boston, 2004, pp.29-39.

.G.J.Annas, "Culture of Life" Politics at the Bedside - The Case of Terri Schiavo, The New England Journal of Medicine, 21 April 2005, vol.352, n°16, pp.1710-1715. See pp.1710-1711.

¹⁸ *Brophy v. New England Sinai Hospital, Inc.*, (Mass.Probate County Ct., Oct.21, Nov.29, 1985)85E0009-G1.

.J.Jefferson Davis, *Brophy vs. New England Sinai Hospital: Ethical Dilemmas in discontinuing Artificial Nutrition and Hydration for Comatose Patients*. Journal of Biblical Ethics in Medicine, 1987, vol.I, n°3, pp.20-26.

¹⁹ L.O.Gostin, Deciding life and death in the courtroom. from Quinlan to Cruzan, Glucksberg, and Vacco - a brief history and analysis of constitutional protection of the "right to die", JAMA, 12 November 1997, vol.278, n°18, pp.1523-1528.

²⁰ *In re Quinlan*, 70 N.J.10, 355 A.2d 647, cert.denied sub nom. Garger v.New Jersey, 429 U.S.922 (1976).

Jersey décida d'appliquer au cas Quinlan les directives données par l'Eglise catholique en matière d'arrêt de soins considérés comme "extraordinaires". Elle décida qu'après établissement d'un pronostic, confirmé par un comité d'éthique d'hôpital, selon lequel il y n'avait "aucune possibilité raisonnable pour un patient de revenir à un état cognitif et conscient", les traitements de soutien vitaux pouvaient être interrompus, qu'il ne s'agissait pas d'euthanasie et qu'aucune des personnes impliquées dans cette décision, y compris les médecins, ne pouvait être tenu civilement ou pénalement responsable pour la mort du sujet.

. Le 11 Septembre 1986, la *Supreme Judicial Court of Massachusetts*,²¹ annulant la sentence de la cour du Massachusetts, permit que la sonde de nutrition artificielle de *Paul Brophy* fut enlevée, ainsi que le demandait l'épouse du patient. Le "cas Brophy" "cas a constitué une "pierre milliaire" parce que c'était la première fois qu'une cour aux États-Unis avait directement affronté le problème de l'interruption de la nutrition et de l'hydratation chez une personne en pvs qui avait la possibilité de survivre encore longtemps.

. Finalement, le 14 Decembre 1990, la *Cour suprême des Etats Unis*, jugeant en recours le cas de *Nancy Cruzan*, fit en effet plus que renverser la décision de la Cour Suprême du Missouri:

- elle reconnut le droit d'un patient compétent à refuser un traitement refus médical, même si ce refus menait directement à la mort;
- elle confirma que l'ablation d'une sonde de nutrition ne constituait pas un acte différent de la suspension de quelque moyen que ce soit de support vital;

Cette décision fut particulièrement importante car elle venait de la Cour Suprême qui rendait ainsi le cas loi constitutionnelle pour l'ensemble du pays²².

Le Magistère de l'Eglise, s'il condamne sévèrement l'euthanasie, n'est pas non plus favorable au maintien à tous prix de la vie humaine. A la suite du Pape Pie XII, qui avait jugé licite "l'arrêt de l'assistance respiratoire mécanique en cas d'inconscience profonde ne s'améliorant

²¹ Patricia E. Brophy v. New England Sinai Hospital, Inc., N°N-4152, Supreme Judicial Court of Massachusetts, 398 Mass. 417; 497 NE.2d 626; 1986 Mass.LEXIS 1499, May 7 argued, september 11 1986, Decided.

.J.Jefferson Davis, Brophy vs. New England Sinai Hospital: Ethical Dilemmas in discontinuing Artificial Nutrition and Hydration for Comatose Patients. Journal of Biblical Ethics in Medicine, 1987, vol.I, n°3, pp.20-26.

²² U.S. Supreme Court, Cruzan v. Director, Missouri Dept. of Health, 497 U.S.261 (1990), argued December 6, 1989, Decided June 25 1990.

pas²³, les documents du Magistère traitant de la question de la souffrance et de la fin de vie ont dénoncé l'acharnement thérapeutique comme une pratique malsaine, inutile, contraire à l'intérêt du malade et de ses proches, et qui a contribué à rendre acceptable par beaucoup la proposition d'euthanasie. Le Pape Jean Paul II, au n°65 de l'Encyclique *Evangelium Vitae*, a clairement distingué de l'euthanasie, illégitime, le renoncement à la poursuite de soins désormais inutiles, qui est lui, légitime:

"Il faut distinguer de l'euthanasie le décision de renoncer à de qu'on appelle l'"*acharnement thérapeutique*", c'est-à-dire à certaines interventions médicales qui ne conviennent plus à la situation réelle du malade, parce qu'elles sont désormais disproportionnées par rapport aux résultats que l'on pourrait en espérer ou parce qu'elles sont trop lourdes pour lui et pour sa famille"(EV n°65).

Le Catéchisme de l'Eglise Catholique (n°2278) légitimise le refus de l'"acharnement thérapeutique". Le Catéchisme souligne l'importance première de la volonté du malade en la matière, ou des ayant droits légaux si le patient est dans l'incapacité de communiquer:

"La cessation de procédures médicales onéreuses, périlleuses, extraordinaires ou disproportionnées avec les résultats attendus, peut être légitime. C'est le refus de «l'acharnement thérapeutique». On ne veut pas ainsi donner la mort; on accepte de ne pas pouvoir l'empêcher. Les décisions doivent être prises par le patient s'il en a la compétence et la capacité, ou sinon par les ayant droits légaux, en respectant toujours la volonté raisonnable et les intérêts légitimes du patient" (CEC n°2278)

Deux cas récents ont défrayé la chronique, pour lesquels on a parlé d'"acharnement thérapeutique" pour justifier l'euthanasie pratiquée par le médecin:

- en France, le cas Vincent Humbert (1981-2003);
- en Italie le cas Piergiorgio Welby (1945-2006).

2) Les cas de "futilité" et le "droit à la vie"

A la suite de la "décision Quinlan" de la *New Jersey State Supreme Court*, en 1976, l'affirmation des droits du patient face aux médecins et aux

²³ Pie XII, Allocution du 14 Novembre 1957, "de reanimatione", Acta Apostolica Sedis, 1957, vol.XXIV, p.1032. Problèmes médicaux et moraux de la "réanimation", Allocution de S.S.Pie XII (24 novembre 1957), La Documentation Catholique, 22 décembre 1957, vol.LIV, n°1267, pp.1610, première colonne.

instituts de soin amena des conflits, certains patients ou leur famille affirmant ces droits comme des droits positifs, et exigeant du médecin une intervention thérapeutique spécifique à laquelle il se refusait. Il en résulta, dans les années 80, que nombre de médecins commencèrent à repousser ces exigences, au nom de la "futilité" des traitements ainsi exigés (L.J.Schneiderman et collègues, 1990)²⁴.

Des conflits entre familles et médecins ont résulté de l'application par les médecins de ce principe de la futilité chez des patients agés, en état terminal, ou pour des nouveaux nés très handicapés. Certains de ces conflits ont été suffisamment forts pour culminer en décision de justice. Dans ces cas, la situation était renversée par rapport aux cas précédents du "droit à mourir". Ici, la famille désirait que l'on continue à donner au patient les soins de support vital, et l'institution voulait discontinuer cette administration, jugeant ces soins "futiles". La demande des familles dans ces cas n'était plus celle d'un "droit à mourir" mais d'un "*droit à vivre*".

Parmi ces "cas du droit à vivre" on peut citer ceux de "Baby L" en 1990²⁵, de Helga Wanglie, en 1991²⁶, de "Baby K", en 1994²⁷, de Robert

²⁴ L.J.Schneiderman, N.S.Jecker, A.R.Jonsen, Medical Futility: Its Meaning and Ethical Implications, *Annals of Internal Medicine*, 15 June 1990, vol.112, n°12, pp.949-954.

²⁵ Enfant née à 36 semaines, pesant 1970g, avec ralentissement cardiaque à la naissance nécessitant réanimation et mise sous ventilation mécanique. L'enfant ne récupère pas sur le plan neurologique et doit être remise sous ventilation artificielle à 23 mois. Contre l'avis médical, la mère insiste pour que les soins soient continués. Après audience en Cour le juge accède à la demande de la mère. L'enfant survit durant deux ans, aveugle, sourde et quadriplégique, nourrie par sonde gastrique, avec l'état mental d'un nourrisson de trois mois.
J.J.Paris, R.K.Crone, F.Reardon, Physicians' refusal of requested treatment. The case of Baby L, *The New England Journal of Medicine*, 5 April 1990, vol.322, n°14, pp.1012-1015.

²⁶ Helga Wanglie, 86 ans, de Minneapolis (Minnesota), souffrait d'une fracture du col du fémur survenue en décembre 1989 à la suite d'une chute et développa une insuffisance respiratoire aiguë, nécessitant une ventilation mécanique. Elle dut être réanimée à la suite d'un arrêt cardiaque, et demeura par la suite inconsciente, dépendante du respirateur et de l'alimentation artificielle. Les médecins conseillèrent d'interrompre les moyens d'assistance vitale mais la famille s'y opposa. La malade finit par mourir de septicémie le 4 juillet 1991.
.M.Angell, The case of Helga Wanglie, *The New England Journal of Medicine*, 15 August 1991, vol.325, n°7, pp.511-512.

²⁷ Baby K, anencéphalique, né par césarienne le 13 octobre 1992, au Fairfax Hospital, Falls Church, Virginia, du être mis sous ventilation artificielle à la naissance. La mère demanda à ce que cette ventilation soit maintenue, contre l'avis des médecins. La Cour Fédérale donna raison à la mère et la respiration artificielle fut continuée. L'enfant vécut jusqu'à l'âge de deux ans et demi.
.G.Post, Baby K: medical futility and the free exercise of religion, *The Journal of Law, Medicine and Ethics*, Spring 1995, vol.23, n°1, pp.20-26.
.L.J.Schneiderman, S.Manning, The Baby K case: a search for the elusive standard of medical care, *Cambridge Quarterly Healthcare Ethics*, Winter 1997, vol.6, n°1, pp.9-18.

Wendland en 1995²⁸, et, plus récemment, ceux de l'enfant prématuré Charlotte Wyatt²⁹, de l'enfant Luke Winston-Jones, atteint du syndrome d'Edward³⁰, et de l'enfant Haleigh Poutre (2006)(11 ans, en coma post traumatique, qui finit par respirer d'elle même)³¹. Le dernier cas en date du "droit à vivre" a été celui de l'enfant Emilio Gonzales, 18 mois³², atteint

²⁸ Robert Wendland, 42 ans, subit en 1993 d'importants dommages cérébraux lors d'un accident de camion, resta inconscient seize mois, puis commença à se mobiliser à partir de décembre 1994, et à regagner quelque conscience de soi et de son entourage. Il était paralysé, incontinent, dépendant d'une sonde gastrique pour sa nutrition. Sa femme demanda en juillet 1995, en accord avec les médecins, à ce qu'on ne remplace pas la sonde d'alimentation de son mari. Mais la mère de Robert et sa sœur s'opposèrent à cette décision. Il s'en suivit un débat judiciaire de six années, qui s'acheva avec la mort naturelle de Robert, par pneumonie. La Cour Suprême de Californie passa quelques semaines plus tard une sentence en faveur de la mère de Robert, empêchant l'arrêt de l'alimentation de Robert.

.SO87265, Conservatorship of Robert Wendland, Rose Wendland, Appellant v Florence Wendland et al, respondents, Decision of the California Supreme Court, 26 Cal. 4th 519, 28 P.3d 151, 110 Cal.Rptr.2d 412 (Cal.2001), August 9 2001.

.B.Lo, L.Dornbrand, L.E.Wolf, M.Groman, The Wendland case - withdrawing Life support from Incompetent Patients Who are not Terminally Ill, The New England Journal of Medicine, 9 May 2002, vol.346, n°19, pp.1489-1493.

²⁹ Charlotte est née en octobre 2003, à la 26^e semaine de gestation, pesant 458gr, présentant d'importantes atteintes cérébrales, pulmonaires et rénales. Aveugle et sourde, nourrie par sonde, elle fut réanimée trois fois après arrêt respiratoire. Les parents décidèrent de faire poursuivre le soutien vital de leur enfant, contre l'opinion des médecins. L'affaire fut portée à la Cour Suprême qui décida que les médecins devaient être autorisés à suspendre le traitement de Charlotte. L'enfant montra toutefois des signes d'amélioration, commença à mieux respirer et à avoir quelque réaction aux stimuli. La décision de ne pas réanimer une nouvelle fois l'enfant en cas de nouvelle détresse respiratoire fut toutefois maintenue par Justice Hedley en Avril 2005. Le 21 décembre 2006, l'enfant, toujours vivante, quitta l'hôpital de Portsmouth où elle avait passé trois ans, mais sa situation sociale est maintenant problématique à cause de la séparation de ses parents.

.C.Dyer, Baby should be allowed to die, UK court rules, British Medical Journal, 16 October 2004, vol.329, n°7471, p.875.

.C.Dyer, Judge rules not to resuscitate baby despite some improvement, British Medical Journal, 5 February 2005, vol.330, n°7486, p.274.

³⁰ Baby Luke Winston-Jones est né par césarienne le 30 janvier 2005 à Bangor. Il présentait un syndrome d'Edwards (trisomie 18), syndrome pour lequel la durée de vie moyenne est de moins de un mois, avec un maximum de un an. L'enfant subit un arrêt cardiorespiratoire et fut réanimé. La mère insista pour que l'on poursuive l'assistance médicale vitale, contre l'avis des médecins. La Cour Suprême, division de la famille décida en faveur de la requête des médecins. Le 12 novembre 2004 la situation de l'enfant se détériora et il mourut.

.Baby at center of British right-to-life case dies, Yahoo!News, 12 november 2004.

.J.Booth, Family anger as baby Luke dies in hospital, Timesonline, 12 November 2004.

³¹ S.Ertelt, Panel Will Review Case of Girl in Massachusetts Euthanasia Fight, Lifenews.com, 24 January 2006.

.S.Ertelt, Haleigh Poutre Almost Victim of Euthanasia, Now Making Good Progress, LifeNews Com, 4 September 2006.

³² S.Ertelt, Judge Extends Treatment for Disabled Baby Emilio Gonzales Until Court Hearing, LifeNews Com, 10 April 2007.

.S.Ertelt, Emilio Gonzalez, Baby in Texas Futile Care Case, Died Saturday Night, 21 May 2007.

d'une maladie de Leigh, qui finit par mourir naturellement après cinq mois passés en assistance respiratoire, la mère s'opposant l'interruption des soins contre l'avis du Children's Hospital d'Austin (Texas). Dans tous ces cas, il y a eu tension entre les parents, qui désiraient voir maintenir en vie leur enfant, en dépit de son handicap, et les médecins qui jugeaient "futile" la poursuite du soutien vital.

Deux cas particuliers sont à distinguer des précédents dans la mesure où il s'est agi de nouveaux nés trouvés handicapés à la naissance et que les parents voulaient laisser mourir, s'opposant à la décision des médecins de corriger le handicap. Dans ces deux cas les médecins et l'autorité civile se sont fait les défenseurs de la vie de l'enfant, contre les parents. Il s'agit du cas "*baby Doe*"(1982), qui amena la régulation dite "*Baby Doe Rule*" pour protéger les enfants handicapés contre toute tentative de les laisser mourir de faim³³ et de "*baby Jane Doe*"(1983), que les parents voulaient laisser sans soins et dont le spina bifida se ferma naturellement³⁴.

3) L'état végétatif persistant

Certaines personnes, traumatisés cérébraux, infectés graves, malades atteints d'encéphalites, patients frappés d'ictus vasculaire cérébral, opérés ayant souffert d'une anoxie grave ou d'un accident d'anesthésie, personnes ayant tenté de se suicider en prenant des doses massives de drogues toxiques, peuvent être maintenues en vie, comateux, grâce au support cardio-respiratoire et aux techniques actuelles de réanimation et de soins intensifs, mais les dégâts cérébraux qu'elles ont subi sont tels que ces

³³ Enfant né avec un syndrome de Down et une fistule oesophago-trachéale, pour lequel les parents décidèrent, contre avis médical, de renoncer à l'intervention chirurgicale correctrice et de laisser mourir l'enfant de faim. Ceci amena une forte réaction du président Reagan, suivie d'une décision du Department of Health and Human Services (DHHS) de suspendre les fonds aux établissements où l'on refuserait de nourrir les enfants handicapés. Cette directive fut appelée "Baby Doe Ruling".
 .J.E.Strain, The American Academy of Pediatrics. Comment on the "Baby Doe II" Regulations, The New England Journal of Medicine, 18 August 1983, vol.309, n°7, pp.443-444.
 .A Neonatologist Looks at the Baby Doe Rule: Ethical Decision by Edict, Pediatrics, September 1983, vol.72, n°3, pp.428-429.
 .J.E.Pless, The story of baby Doe, The New England Journal of Medicine., 15 September 1983, vol.309, n°11, p.664.

³⁴ Keri-Lynn, chiamata "Bambina Jane Doe", née à New York présentait un spina bifida, une hydrocéphalie et une microcéphalie et les parents refusèrent l'intervention proposée de fermeture du spina bifida et de dérivation pour l'hydrocéphalie. La Cour Suprême de New York ordonna l'intervention, soutenue par le Département de la Justice mais la Cour Suprême donna raison aux parents. Entre temps le spina bifida se ferma naturellement, et l'enfant est actuellement âgé de 24 ans et arrive à parler.
 .C.Holden, Government intercedes in "Baby Jane Doe", Science, 25 November 1983, vol.222, n°4626, p.908.
 .The survival of Baby Doe, The Lancet, 28 January 1984. vol.I, n°8370, p.215.

personnes n'émergent de leur coma que pour entrer dans un état vigile inconscient, dépourvu de perception, sans réponse aux stimuli externes, avec maintien des fonctions végétatives, que l'on appelle "état végétatif". Quand un tel état végétatif persiste plus d'un mois après le traumatisme originel ou la lésion cérébrale non traumatique on le qualifie d'"état végétatif persistant": à ce stade il n'est pas nécessairement irréversible. On considère généralement qu'un coma végétatif est irréversible lorsqu'il dure plus de trois mois après une lésion non traumatique et s'il dure plus de 12 mois après une lésion traumatique. On déclare alors que la personne est en "état végétatif permanent". Même alors, après de si longues périodes, certains patients, exceptionnellement, peuvent récupérer³⁵.

C'est à Bryan Jennett (Glasgow) et Fred Plum (New York)³⁶ que revient le mérite d'avoir proposé en 1972 l'appellation d'"état végétatif persistant", pour désigner ces cas de patients maintenus en vie par les progrès de la réanimation, mais qui n'émergent de leur coma initial que pour se retrouver dans un état vigile inconscient, yeux ouverts mais ne regardant pas.

L'"état végétatif persistant"(EVP ou PVS)(*persistent vegetative state*)³⁷ se définit par:

- un état d'inconscience chronique,
- avec alternance cyclique d'état de veille inconsciente et de sommeil,
- sans qu'il y ait manifestation de la part du patient d'une conscience de soi et de son environnement,
- sans qu'il y ait réaction perceptible aux stimuli externes,
- les réflexes et les fonctions végétatives étant par ailleurs conservés.

La personne en état végétatif persistant présente les caractéristiques

³⁵ S.L.Kaureys, M.E.Faymonville, P.Maquet, Quelle conscience durant le coma?, Pour la Science, Décembre 2002, n°302, pp.122-128.

³⁶ B.Jennett, F.Plum, Persistent Vegetative State after Brain Damage. A Syndrome in Search of a Name, The Lancet, 1 April 1972, vol.I, n°7753, pp.734-737.

³⁷ B.Jennett, Persistent vegetative state after brain damage. A syndrome in search of a name, The Lancet, 1 April 1972, vol.I, n°7753, pp.734-737.

.B.A.Brody, Ethical Questions Raised by the Persistent Vegetative Patient, Hastings Center Report, February/March 1988, vol.18, n°1, pp.33-37.

.F.Danzé, Questionnement éthique des états végétatifs, Revue d'Ethique et de théologie morale, "Le Supplément", Août-Septembre 1997, n°202, pp.59-70.

.J.Torchia, Postmodernism and the Persistent Vegetative State, The National Catholic Bioethics Quarterly, Summer 2002, vol.2, n°2, pp.257-275.

.B.Jennett, The vegetative state, Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry, October 2002, vol.73, n°4, pp.355-357.

suivantes:

- elle ne témoigne d'aucune évidence de conscience d'elle-même ou de son environnement;
- elle ne présente aucun signe de compréhension ou d'expression du langage;
- elle n'offre aucune réponse significative ou volontaire lors de stimulations;
- elle conserve un cycle "veille-sommeil";
- elle conserve les réflexes neurovégétatifs (pupille)
- elle conserve une activité cérébrale qui commande les fonctions vitales de base (respiration, élimination, parfois déglutition, etc..)

Cet état est à bien distinguer du "locked-in syndrome"(conscience conservée mais pas de motricité), du coma (où il n'y a pas d'éveil), de la mort cérébrale ("coma dépassé")(abolition de certaines fonctions végétatives), ou de l'état de conscience minimal, pauci-relationnel (où persiste une certaine conscience de soi et de l'environnement, et des réponses à certains stimuli). Il ne peut non plus être assimilé à la "mort corticale", car chez les patients en état végétatif des îlots de tissu cortical continuent à fonctionner³⁸. Les erreurs de diagnostic à son sujet sont fréquentes, en particulier chez des malades qui ne peuvent communiquer à cause de lésions d'autre nature que corticale (personnes aveugles et handicapées sur le plan moteur en particulier)(43% d'erreur dans une statistique de 1996)³⁹. A l'inverse on peut aussi classer comme "mort cérébrale", avec persistance de certaines fonctions végétatives, ce qui est en réalité un état végétatif.

Dans le PVS, le cortex ne fonctionne pas, et le sujet n'est pas conscient. Mais le tronc cérébral, qui contrôle la vie végétative, c'est-à-dire les fonctions involontaires de l'organisme, fonctionne normalement. Ces sujets "vivent" biologiquement, mais leurs facultés supérieures sont détruites. Ils peuvent répondre à certaines excitations périphériques, douleur, bruit, mouvements, de façon non intentionnelle et non dirigée. La longévité moyenne de ces personnes est de deux à cinq ans, mais peut s'élever à 10, voire 20 ans⁴⁰.

³⁸ Joint statement on vegetative state, International Congress on "Life-sustaining treatments and vegetative state. Scientific and ethical dilemmas, Rome 10-17 March 2004, paragraphes 1 et 2.

³⁹ K.Andrews, Misdiagnosis of the vegetative state: retrospective in a rehabilitation unit, British Medical Journal, 6 July 1996, vol.313, n°7048, pp.13-16.

⁴⁰ Les personnes en état végétatif persistant sont-elles des "légumes", Les Dossiers de l'Institut Européen de Bioéthique, Octobre 2006, n°6.

On a montré la persistance fréquente d'une activité cérébrale chez ces patients en PVS, comateux à long terme⁴¹. Certains de ces patients, incapables de toute communication, montrent une réactivité cérébrale à l'appel de leur nom⁴². On a récemment montré, par la technique de l'imagerie par résonance magnétique (fMRI)(*functional magnetic resonance imaging*) qu'une patiente de 23 ans, en état végétatif à la suite d'un accident de circulation survenu en juin 2005, répondait à des injonctions verbales sous forme d'une activité cérébrale identique à celle trouvée chez des volontaires conscients répondant aux mêmes injonctions telles que "jouer au tennis" ou "marcher autour de la maison"⁴³. Ces résultats, confirmés depuis sur un autre patient, montrent que certains patients en PVS ont une conscience normale mais ne peuvent communiquer à cause d'altérations motrices périphériques⁴⁴.

D'une façon à vrai dire exceptionnelle, certains de ces patients, après des mois ou même des années de coma, émergent de cet état et peuvent même reprendre certaines activités⁴⁵. Ces cas de "réveil" de patients en état végétatif persistant correspondent, en général, mais non toujours, à ce que l'on appelle le "*minimally conscientious state*"⁴⁶. Ces patients

⁴¹ N.D.Schiff, U.Ribary, D.Rodriguez Moreno, B.Beastie, E.Kronberg, R.Blasberg, J.,Giacino, C.McCagg, J.J.fins, R.Llinás, F.Plum, Residual cerebral activity and behavioural fragments can remain in the persistently vegetative brain, *Brain*, June 2002, vol.125, n°6, pp.1210-1234.

⁴² F.Perrin, C.Schnakers, M.Schabus, C.Degueldre, S.Goldman, S.Brédart, M.E.Faymonville, M.Lamy, G.Moonen, A.Luxen, P.Maquet, S.Laureys, Brain Response to One's Own Name in Vegetative State, Minimally Conscious State, and Locked-in Syndrome, *Archives of Neurology*, April 2006, vol.63, n°4, pp.562-569.

⁴³ A.M.Owen, M.R.Coleman, M.Boly, M.H.Davis, S.Lauteys, J. D.Pickard, Detecting Awareness in the Vegetative State, *Science*, 8 September 2006, vol.313, n°5792, p.1402

⁴⁴ A.M.Owen, M.R.Coleman, M.Boly, M.H.Davis, S.Laureys, J.D.Pickard, Using functional magnetic resonance imaging to detect covert awareness in the vegetative state, *Archives of Neurology*, August 2007, vol.64, n°8, pp.1098-1102.

⁴⁵ Trois exemples récents:
 .S.Ertelt, Man Wakes From 19-Year Coma, Speaks to Family, *Lifenews.Com*, July 9 2003, <http://www.lifenews.com/bio8.html>.
 Kate Adamson, que l'on pensait être en état végétatif permanent à la suite d'un ictus vasculaire cérébrale, est sortie de son coma, et a repris ses activités. Elle a rapporté qu'elle était en fait consciente, mais incapable de communiquer, et qu'elle a souffert le martyre quand on l'a opérée sans anesthésie et lorsqu'on lui a enlevé son tube d'alimentation gastrique pour la laisser mourir par défaut d'alimentation et d'hydratation.
www.foxnews.com, She Recovered From A Persistent Vegetative State, Novemeber 5, 2003, <http://www.rense.com/general44/vege.htm>.
 .S.Ertelt, Chinese Man Speaks After 10 Years in Comatose State, *Lifenews.com*, 3 February 2004, <http://www.lifenews.com/nat321.html>.

⁴⁶ J.T.Giacino, S.Ashwal, N.Childs, R.Cranford, B.Jennett, D.I.Katz, J.P.Kelly, J.H.Rosenbe rg,

présentent un état de conscience inconsistant et inconstant mais certain, qui se vérifie dans un comportement de réaction aux stimuli (sourire volontaire, mouvement des yeux à la poursuite d'objets, saisissement d'objets en relation avec leur distance et leur forme). Ils présentent une activation cérébrale à l'appel de leur nom⁴⁷ et sont parfois capables de répondre à certaines injonctions. Leur pronostic de récupération à long terme est meilleur que celui des personnes en état végétatif persistant classique, où le patient peut montrer quelque activité musculaire, réflexe, mais ne répond pas aux injonctions. La stimulation thalamique pourrait aider au "réveil" de tels patients comme le montre un rapport récent publié sur le journal "Nature" (reprise de la communication, du langage et de l'alimentation volontaire, chez un homme de 38 ans après six ans d'état de conscience minimale" suivant un grave traumatisme crânien)⁴⁸.

Les personnes en état végétatif persistant respirent d'elles mêmes et leur état ne nécessite pas, en général, le recours à des moyens extraordinaires qui les maintiennent en vie. Il est simplement nécessaire de pourvoir à leur alimentation et à leur hydratation, ce qui est accompli par le moyen d'une sonde gastrique. Le degré de dépendance d'un patient en état végétatif est comparable à celui d'un nourrisson: il concerne les fonctions d'alimentation, d'hygiène et de prévention des maladies ou complications, notamment l'apparition d'escarres. Ces personnes peuvent de ce fait demeurer en vie durant des années, sans qu'il y ait espoir de les voir reprendre une conscience.

C'est dans ces cas d'état végétatif persistant que l'on a invoqué un "droit à mourir" de la part des patients. Comme la vie de ces patients ne dépend pas d'un traitement que l'on pourrait interrompre (en arrêtant par exemple une assistance respiratoire mécanique), on a proposé d'ôter à ces malades la sonde qui sert à les alimenter et donc à les maintenir en vie, en considérant cette sonde comme un "moyen extraordinaire" de survie, disproportionné. C'est à l'occasion du cas Nancy Cruzan que cette proposition a reçu aux Etats Unis un support légal, par la décision de la

J.Whyte, R.D.Zafonte, N.D.Zasler, The minimally conscious state: definition and diagnostic criteria, *Neurology*, 12 February 2002, vol.58, n°3, pp.349-353.

⁴⁷ H.B.Di, S.M.Yu, X.C.Weng, S.Laureys, D.Yu, J.Q.Li, P.M.Qin, Y.H.Zhu, S.Z.Zhang, Y.Z.Chen, Cerebral response to patient's own name in the vegetative and minimally conscious states, 20 March 2007, vol.68, n°12, pp.895-899.

⁴⁸ N.D.Schiff, J.T.Giacino, K.Kalmar, J.D.Victor, K.Baker, M.Gerber, B.Fritz, B.Eisenberg, J.O'Connor, E.J.Kobylarz, S.Farris, A.Machado, C.McCagg, F.Plum, J.J.Fins, A.R.Rezai, Behavioural improvements with thalamic stimulation after severe traumatic brain injury, *Nature*, 2 August 2007, vol.448, n°7153, pp.600-604.

Cour suprême des Etats Unis du 14 décembre 1990. Il s'ensuit que, dans ce pays, en cas de désaccord entre la famille et le médecin ou entre les membres de la famille quand à la suppression de la sonde d'alimentation qui maintient en vie une personne en état végétatif permanent, il appartient à la Cour de Justice Locale d'ordonner de retirer cette sonde (ou, au contraire, de la maintenir).

Le cas le plus récent d'une telle décision, largement publicisé par les médias, a été celui de Terri Schiavo, en Floride ⁴⁹. Le 25 février 1990, cette jeune femme, alors âgée de 27 ans, souffrit un arrêt cardiaque probablement en lien avec une profonde hypokaliémie due à une alimentation défectueuse. Après réanimation on se rendit compte que l'ischémie cérébrale qu'avait subie la patiente avait déterminé une encéphalopathie anoxique sévère, laissant la malade dans un état d'inconscience permanent, sans signe de fonction corticale. Elle demeura ainsi jusqu'à sa mort en 2005, maintenue en vie par une alimentation - hydratation donné au travers d'une sonde gastrique. Les scans montrèrent une atrophie sévère des hémisphères cérébraux. Ses électro encéphalogrammes étaient plats. La patiente présentait quelque réponse réflexe à la lumière et au bruit, et pouvait déglutir. Son mari demanda en 1998 à la Cour de Floride le droit de pouvoir retirer la sonde gastrique. Cela déclancha une bataille de procédure, la famille de Terry Schiavo s'opposant au retrait de la sonde. Finalement la Cour de Floride décida que la sonde devait être enlevée, ce qui fut fait le 18 mars 2005. Terry Schiavo mourut 13 jours plus tard, le 31 mars 2005. L'autopsie montra des dégâts cérébraux graves et irréversibles, avec rétraction des hémisphères, le cerveau ne pesant plus que 615 grammes ⁵⁰.

L'Eglise Catholique, pour sa part, considère que, quelque soit leur état de conscience, ces malades en PVS sont toujours des personnes, et qu'il ne doit pas être question de leur ôter la vie. Ces sujets, qui ne se trouvent pas en danger de mort immédiat et vivent de façon stable, doivent donc bénéficier des soins nécessaires à leur maintien en vie, dans des conditions conformes à leur dignité d'être humain.

Le pape Jean Paul II, s'adressant le 20 Mars 2004 aux participants d'un congrès médical sur l'état végétatif, a réaffirmé ainsi que les patients

⁴⁹ T.E.Quill, Terri Schiavo - a Tragedy compounded, *The New England Journal of Medicine*, 21 April 2005, vol.352, n°16, pp.1630-1633.
 .G.J.Annas, "Culture of Life" Politics at the Bedside - The Case of Terri Schiavo, *The New England Journal of Medicine*, 21 April 2005, vol.352, n°16, pp.1710-1715.

⁵⁰ Schiavo's Brain was Severely Deteriorated, Autopsy Says, *The New York Times*, June 15 2005.

en PVS conservaient leur dignité de personne et devaient être traités en rapport à cette dignité:

"Je ressens le devoir de réaffirmer avec vigueur que la valeur intrinsèque et la dignité personnelle de tout être humain ne changent pas, quelles que soient les conditions concrètes de sa vie. Un homme, même s'il est gravement malade, ou empêché dans l'exercice de ses fonctions les plus hautes, est et sera toujours un homme, et ne deviendra jamais un "végétal" ou un "animal". Nos frères et soeurs qui se trouvent dans l'état clinique d'"*état végétatif*" conservent eux aussi intacte leur dignité humaine...Le malade dans un état végétatif..a donc droit à une assistance médicale de base (alimentation, hydratation, hygiène, réchauffement, etc..) et à la prévention des complications dues à l'alimentation".

C'est pourquoi, et contrairement à l'opinion exprimée par la cour Suprême des Etats Unis, dans sa décision du 25 juin 1990, l'Eglise considère impératif le maintien de l'hydratation et de la nutrition des patients en PVS, car il s'agit là, pour elle, de soins indispensables à la vie et non d'une thérapeutique que l'on pourrait abandonner en la considérant inutile. Le récent texte délivré par la Congrégation pour la Doctrine de la Foi (15 septembre 2007), "*Réponse aux questions de la Conférence Episcopale des États Unis concernant l'alimentation et l'hydratation artificielles*" est très clair à ce sujet⁵¹. La Congrégation répond:

"L'administration de nourriture et d'eau, même par des voies artificielles, est en règle générale un moyen ordinaire et proportionné de maintien de la vie. Elle est donc obligatoire dans la mesure et jusqu'au moment où elle montre qu'elle atteint sa finalité propre, qui consiste à hydrater et à nourrir le patient...Un patient en "état végétatif permanent" est une personne, avec sa dignité humaine fondamentale, à laquelle on doit donc procurer les soins ordinaires et proportionnés, qui comprennent, en règle générale, l'administration d'eau et de nourriture, même par voies artificielles"

4) La mort cérébrale

Le développement de l'assistance respiratoire mécanique a eu une autre conséquence: celle de faire reconsidérer le concept même de la mort

⁵¹ Congregatio pro Doctrina Fidei, Responsa ad quaestiones ab Episcopali Conferentia Foederatorum Americae statuum propositas circa cibum et potum artificialiter praebenda, L'Osservatore Romano, 15 Septembre 2007, p.1, 5.

et d'introduire la notion de "mort cérébrale" (*brain death*)⁵². Avant que la ventilation pulmonaire mécanique ne soit devenue disponible dans les centres d'urgences médicales, la mort était facilement déterminée sur l'arrêt de l'activité cardiaque et respiratoire. L'introduction dans les années 50s des premiers "respirateurs" a permis de sauver quantité de vies humaines. Mais elle a aussi abouti à maintenir "en vie" des patients présentant des dégâts cérébraux graves, irréversibles, qui seraient morts par arrêt respiratoire, et qui, sous respiration artificielle, ont continué à avoir une activité cardiaque efficace. Ces patients ne présentaient aucun signe, clinique ou électroencéphalographique (EEG), de fonctionnement cérébral, mais leur coeur continuait à battre⁵³. Les publications sur de tels cas, et la discussion sur la conduite à tenir à leur endroit, commença en 1959: pouvait-on ou devait-on interrompre la respiration mécanique - arrêter le respirateur - chez ces patients ayant un cerveau détruit ("mort") et un coeur toujours en activité? Mollaret and Goulon⁵⁴ introduisirent alors l'expression de *coma dépassé* pour désigner l'état d'inconscience irréversible, vérifiée par la constatation d'un EEG isoélectrique ("plat"), chez des personnes dont le coeur continuait à battre⁵⁵. Cette expression de coma dépassé céda la place par la suite à celle, plus expressive, mais contestable, de "mort cérébrale". L'accord se fit sur le fait qu'il était licite de "débrancher" ces patients du respirateur, car ils étaient maintenus artificiellement dans un état qui ressemblait à la vie (coeur battant) mais qui n'était plus celui d'un organisme viable (le centre de coordination ayant disparu).

Cet accord sur la "mort cérébrale" avait des motifs pratiques: avec la détermination de la mort sur des critères cardiorespiratoires, il était bien difficile, dans les années 60s, d'obtenir des organes encore viables pour les transplantations, alors en plein développement. La demande toujours plus grande d'organes de donateurs, jointe à la perception du caractère futile du maintien en vie des patients dont le cerveau était détruit, portèrent les

⁵² G.Settergren, Brain death: an important paradigm shift in the 20th century, *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, October 2003, vol.47, n°9, pp.1053-1058.

⁵³ M.Y.Wang, P.Wallace, J.P.Gruen, Brain Death Documentation: Analysis and Issues, *Neurosurgery*, September 2002, vol.51, n°3, pp.731-736. See p.731.

⁵⁴ P.Mollaret, M.Goulon, Le coma dépassé (mémoire préliminaire), *Revue Neurologique (Paris)*, Juillet 1959, vol.101, p.3-15.

⁵⁵ Mollaret et Goulon décrivaient dans leur publication les cas de 23 patients qui avaient perdu conscience, réflexes du tronc cérébral, et respiration et dont les électroencéphalogrammes étaient plats. Ces patients étaient sans réaction aux stimuli, sans tonus musculaire, en paralysie flaccide. Leur EEG était linéaire. Ils avaient une activité cardiaque persistante, mais souvent peu efficace, nécessitant une assistance.

neurologues à fixer de façon précise les critères du diagnostic de la "mort cérébrale", qui permettaient de déclarer ces patients "morts" et de prélever leurs organes.

En 1968, un *comité constitué à Harvard Medical School* pour statuer sur ces critères de la mort cérébrale définit le "coma irréversible" comme "mort cérébrale": celle-ci devait être constatée sur la présence d'un coma lié à une destruction cérébrale de cause connue, avec non réponse aux stimuli, absence de mouvements, absence de respiration spontanée, abolition des réflexes du tronc cérébral, et examens confirmatifs (EEG plat). Le comité proposa de plus que l'absence irréversible des fonctions cérébrales serve de critère pour la détermination de la mort⁵⁶. A ces critères neurologiques on joint aujourd'hui un ou plusieurs tests de confirmation, si nécessaire: non seulement EEG, mais aussi angiographie cérébrale (qui montre une absence de circulation au niveau de l'encéphale), Doppler ultrasonographie transcranial, ou scintigraphie cérébrale.

Bien qu'elle soit communément en usage dans le monde entier, et souvent inscrite dans les lois concernant la déclaration de décès, la "mort cérébrale" reste un concept plutôt vague et mal défini, discuté depuis le départ, et que certains neurologues n'admettent pas. La présentation la plus claire de ce concept a été donnée par J.L.Bernat, C.M.Culver and B.Gert (1981)⁵⁷. Ces auteurs définissent très justement la mort comme *l'arrêt permanent du fonctionnement de l'organisme comme un tout*. Ils ajoutent "un patient sous ventilateur ayant un cerveau totalement détruit est simplement un groupe de sous-systèmes artificiellement maintenus en survie vu que l'organisme comme un tout a cessé de fonctionner". Puisque la fonction coordinatrice cérébrale crée l'unité de l'organisme et la maintient, la perte totale et irréversible de la fonction de la totalité du cerveau doit être retenue, pour ces auteurs, comme seul critère de mort.

D'autres auteurs, neurologues et réanimateurs (R.D Truog, A.Halevy, B.Brody, S.J.Youngner)⁵⁸, considèrent toutefois que ce concept

⁵⁶ Ad Hoc Committee of the Harvard Medical School to Examine the Definition of Brain Death, A Definition of Irreversible Coma, JAMA, August 5 1968, vol.205, n°6, pp.85-88.

⁵⁷ J.L.Bernat, C.M.Culver, B.Gert, On the Definition and Criterion of Death, Annals of Internal Medicine, March 1981, vol.94, n°3, pp.389-394.

⁵⁸ R.D.Truog, J.C.Fackler, Rethinking brain death, Critical Care Medicine, December 1992, vol.20, n°12, pp.1705-1713.
 .R.D.Truog, Is It Time to Abandon Brain Death?, Hastings Center Report, January-February 1997, vol.27, n°1, pp.29-37.
 .R.D.Truog, W.M.Robinson, The diagnosis of Brain Death, letter, The New England Journal of Medicine, August 23 2001, vol.345, n°8, p.617.
 .A.Halevy, B.Brody, Brain death. Reconciling Definitions, Criteria and Tests, Annals of Internal Medicine, 15 September 1993, vol.119, n°6, pp.519-525.
 .S.J.Youngner, C.S.Landefeld, C.J.Coulton, B.W.Juknialis, M.Leary, 'Brain death' and organ retrieval. A

de la "mort cérébrale" est fondamentalement déficient, parce qu'il correspond non pas à une constatation de mort prouvée par une destruction visible (seule l'autopsie du malade peut la montrer) mais à des critères de perte de fonction cérébrale. De plus, disent ces auteurs, le cerveau garde toujours une certaine fonction dans ces cas de "mort cérébrale", car tous les neurones sont loin d'être détruits, et que la fonction neuro-humorale (pituitaire) persiste en général. Enfin, comme le soulignent les critiques les plus récents (D.A.Shewmon, R.M.Taylor, M.Lavados, A.Serani, J.Seifert)⁵⁹, on peut difficilement qualifier de "mort" un organisme où le système circulatoire fonctionne encore, qui garde sa chaleur, sa couleur externe, et où la régulation du métabolisme et de l'équilibre endocrinien continue à se faire. Ces auteurs citent des cas de personnes en état de "mort cérébral" qui ont survécu sous respirateur des mois et même des années, en dépit d'une absence totale de fonction cérébrale.

Face à ces critiques, que penser de la validité de ce concept de "mort cérébrale"?

- il faut d'abord dire que, même si l'expression est sémantiquement incorrecte, elle est entrée dans le langage médical et tout le monde sait ce qu'elle signifie.

- La critique de D.A.Shewmon, pour qui le corps sans la fonction du cerveau, est certainement débilité, mais n'est pas mort, est grave car elle fait peser un doute sérieux sur la justesse morale des prélèvements d'organes sur les patients déclarés "en état de mort cérébrale". Toutefois les cas de longue survie avec "mort cérébrale" cités par Shewmon sont à vrai dire exceptionnels et de plus pauvrement documentés, ou bien simplement extrapolés de descriptions incontrôlables trouvées dans des articles de presse. La plupart des sujets en état de mort cérébrale, dit

cross-sectional survey of knowledge and concepts among health professionals, JAMA, 21 April 1989, vol.261, n°15, pp.2205-2210.

.S.J.Youngner, Defining death. A superficial and fragile consensus, Archives of Neurology, May 1992, vol.49, n°5, pp.570-572.

.S.J.Youngner, R.M.Arnold, M.A.DeVita, When is "dead"?, Hastings Center Report, November-December 1999, vol.29, n°6, pp.14-21.

.S.J.Youngner, R.M.Arnold, Philosophical debates about the definition of death: who cares?, Journal of Medicine and Philosophy, October 2001, vol.26, n°5, pp.527-537.

⁵⁹ J.Seifert, Is 'brain death' actually death?, The Monist, April 1993, vol.76, n°2, pp.175-202.
R.M.Taylor, Reexamining the definition and criteria of death, Seminar in Neurology, 1997, vol.17, n°3, pp.265-270.

.D.A.Shewmon, Recovery from "Brain Death": A Neurologist's Apologia, The Linacre Quarterly, February 1997, vol.64, n°1, pp.31-96.

D.A.Shewmon, Chronic "brain death": meta-analysis and conceptual consequences, Neurology, December 1998, vol.51, n°6, p.1538-1545.

E.F.M.Wijdicks,(1999)⁶⁰, présentent une détérioration rapide de leur état avec développement d'une hypotension réfractaire à la réanimation, quelque soit le traitement appliqué.

- en troisième lieu, la notion d'organisme avec ce qu'elle implique d'intégration des sous-systèmes, éclaire le débat et vient appuyer la thèse de la "mort cérébrale".

B - LE DÉVELOPPEMENT DE LA CONTRACEPTION

La contraception⁶¹ a connu un prodigieux développement depuis ses débuts, en 1958.

La pilule contraceptive oestro-progestative, avec son index de Pearl voisin de 1 (nombre de femmes tombant enceintes en une année sur un groupe de cent femmes), est très efficace. Elle a été saluée à ses débuts comme la clef de la libération féminine, délivrant la femme de la hantise et de la réalité des grossesses non désirées. Avec cinquante ans de recul, on peut faire aujourd'hui le bilan, de façon très objective, des transformations apportées dans nos sociétés par l'usage de la pilule.

- 1) L'usage de la pillule contraceptive et le développement de la mentalité associée à cet usage ont permis la révolution sexuelle des années soixante et ont profondément marqué la société, au moins dans les pays riches.
- 2) Elle a certainement rendu la femme plus indépendante socialement et sexuellement, en dissociant sexualité féminine et vocation maternelle.
- 3) Elle a aussi poussé nombre d'adolescentes et de femmes à vivre une promiscuité sexuelle temporaire ou chronique, source d'infections génitales et de stérilité féminine.
- 4) Elle est en partie responsable pour l'augmentation considérable des cas de cancers du sein observés dans les pays riches, à partir des années soixante.
- 5) Avec le refus de l'enfant - et de la vie - qui lui sont associés, elle est largement responsable de l'actuel "hiver démographique" qui caractérise

⁶⁰ E.F.M.Wijdicks, J.L.Bernat, "Chronic "brain death": meta-analysis and conceptual consequences, *Neurology*, 12 October 1999, vol.53, n°6, pp.1369-1372.

⁶¹ On entend par "contraceptifs" les divers moyens artificiels utilisés pour empêcher (contra), de façon plus ou moins temporaire, la conception (ception), c'est-à-dire la pénétration réussie d'un spermatozoïde dans un ovule (fécondation) au niveau de la trompe de Fallope. L'efficacité d'une technique contraceptive est exprimée par le nombre de grossesses observées au cours de l'année chez cent femmes utilisant la méthode, en tenant compte des mois (ou des cycles) d'usage. C'est ce qu'on appelle l'indice de Pearl. Plus l'indice est bas, et plus "efficace" est la technique contraceptive ou abortive.

les pays industrialisés, avec ses conséquences négatives pour le futur de ces pays.

6) Il est par contre moins sûr qu'elle ait réduit le nombre de grossesses non désirées ou diminué le nombre des avortements dans les pays développés, là où elle a été le plus en usage depuis près d'un demi-siècle.

1) Risques et complications

Disons tout de suite, pour ne plus avoir à y revenir, que, contrairement aux promesses des promoteurs de la pilule, celle-ci reste aujourd'hui comme hier un produit peu sûr, dont l'usage est grévé d'effets secondaires et de complications relativement fréquentes, en particulier thrombo-emboliques⁶², majorées par le tabagisme: thrombophlébites, thromboses veineuses profondes, et embolie pulmonaire. Les statistiques montrent un accroissement de la fréquence de ces désordres par un facteur de quatre avec la pilule classique, de "seconde génération"⁶³. Loin de réduire ce risque, les pilules minidosées dites de troisième génération⁶⁴ semblent même l'exagérer⁶⁵.

⁶² B.V.Stadel, Oral contraceptives and cardiovascular disease, *The New England Journal of Medicine*, September 10 1981, vol.305, n°11, pp.612-618.

Øjvind Lidegaard, I.Milsom, Oral Contraceptives and Thrombotic Diseases: Impact of New Epidemiological Studies, *Contraception*, March 1996, vol.53, n°3, pp.135-139.

M.Pini, U.Scoditti, F.Caliumi, C.Manotti, R.Quintavalla, C.Pattacini, T.Poli, A.Tagliaferri, M.Grazia di Iasio, F.Bernardi, Risk of venous thromboembolism and stroke associated with oral contraceptives. Role of congenital thrombophilias, *Recenti Progressi in Medicina*, Luglio-Agosto 1996, vol.87, n°7-8, pp.331-337.

B.R.Carr, H.Ory, Estrogen and Progestin components of Oral Contraceptives: Relationship to Vascular Disease, *Contraception*, May 1997, vol.55, n°5, pp.267-272.

⁶³ B.V.Stadel, Oral contraceptives and cardiovascular diseases (First of Two parts), *New England Journal of Medicine*, September 10 1981, vol.305, n°11, pp.612-618.

⁶⁴ J.Rosing et coll.(1997, 1999) expliquent cette propension des pilules de la troisième génération à donner des accidents thromboemboliques par une augmentation de la résistance à l'action anticoagulante de la protéine C activée, APC (activated protein C).

J.Rosing, G.Tans, G.A.F.Nicolaes, et al., Oral contraceptives and venous thrombosis: different sensitivities to activated protein C in women using second- and third-generation oral contraceptives, *British Journal of Haematology*, 1997, vol.97, pp.233-238.

J.Rosing, S.Middeldorp, J.Curvers, M.C.L.G.D.Thomassen, G.A.F.Nicolaes, J.C.M.Meijers, B.N.Bouma, H.R.Büller, M.H.Prins, G.Tans, Low-dose oral contraceptives and acquired resistance to activated protein C: a randomised cross-over study, *The Lancet*, December 11, 1999, vol.354, n°9195, pp.2046-2040.

⁶⁵ R.M.C.Herings, J.Urquhart, H.G.M.Leufkens, Venous thromboembolism among new users of different oral contraceptives, *The Lancet*, July 10, 1999, vol.354, n°9173, pp.127-128

H.Jick, J.A.Kaye, C.Vasilakis-Scaramozza, Risk of venous thromboembolism among users of third generation oral contraceptives compared with users of oral contraceptives with levogestrel before and after 1995: cohort and case-control analysis, *British Medical Journal*, 11 November 2000, vol.321, n°7270, pp.1190-1195.

J.P.Vallée, Le risque thromboembolique veineux des contraceptifs oraux de troisième génération, *La*

Une plus grande fréquence du **cancer du sein**⁶⁶ (risque relatif moyen de 1.3), a été signalée chez les utilisatrices des contraceptifs oraux combinés, en particulier si la pilule a commencé à être prise jeune (risque relatif:2)⁶⁷ et si elle a été prise longtemps. Le risque de cancer du sein serait majoré par 58% chez les femmes prenant la pilule, et par 144% si ces femmes ont plus de 45 ans.⁶⁸

La contraception est aussi une des raisons de l'augmentation actuelle de l'infertilité féminine: en facilitant les relations sexuelles pré et extra-matrimoniales, la "pillule" a favorisé la diffusion des infections génitales féminines sexuellement transmises, en particulier par Chlamydiae, dont elle double le risque⁶⁹. Ces infections, qui se font à bas bruit, de façon subaiguë et sont de ce fait souvent méconnues de la personne en cause, peuvent conduire à des altérations des trompes de Fallope, puis à leur obturation. Ce n'est le plus souvent que sur leurs éventuelles conséquences à distance (stérilité, grossesse extra-utérine) qu'on en vérifie l'existence.

1) Pillule contraceptive et prévention des avortements

Des divers arguments présentés dans les années soixante en faveur de l'usage de la pilule, c'est celui de la prévention des avortements qui a le mieux résisté à l'usure du temps, et qui continue d'être régulièrement présenté, en particulier dans les pays européens qui se trouvent confrontés avec le problème toujours plus préoccupant chez eux de la promiscuité juvénile. La diffusion de la connaissance et de l'emploi des contraceptifs sont ainsi présentés non seulement comme acceptables sur le plan moral et

Presse Médicale, 24 mars 2001, vol.30, n°11, pp.535-536.

⁶⁶ Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer, Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53,297 women with breast cancer and 100,239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies, *The Lancet*, 1996, vol.347, pp.1713-1727.
 .W.Burke, Oral Contraceptive and Breast Cancer. A Note of Caution for High-Risk Women, *JAMA*, October 11 2000, vol.284, n°14, pp.1837-1838.
 .C.L.Westhoff, Oral Contraceptives and Breast Cancer - Resolution Emerges, *Contraception*, September 1996, vol.54, n°3, suppl., pp.i-ii.

⁶⁷ L.Tryggvadottir, H.Tulinius, G.B.Gudmundsdottir, Oral contraceptive use at a young age and the risk of breast cancer: an Icelandic, population-based cohort study of the effect of birth year, *British Journal of Cancer*, 1997, vol.75, n°1, pp.139-143.

⁶⁸ Troisième Congrès Européen sur le Cancer du Sein (Barcelone, 22 Mars 2002). *ScienceDaily.com*, 3/26/2002, The Pill May Increase The Risk of Breast Cancer, According to A Large Study of Younger Woman.

⁶⁹ J.Cottingham, D.Hunter, Chlamydia trachomatis and oral contraceptive use: a quantitative review, *Genitourinary Medicine*, August 1992, vol.68, n°4, pp.209-216.

social - en dépit de leurs conséquences démographiques négatives - mais encore comme relevant d'un véritable impératif éthique. On demande toujours plus de contraception, soit chez les jeunes, dans les pays riches, soit chez les femmes en âge fécond, dans les pays en développement. On accuse l'Eglise d'insensibilité vis-à-vis des dilemmes moraux de notre époque, et même de favoriser l'avortement par son refus intransigent de la contraception hormonale

Cinquante ans après l'introduction de la première pilule contraceptive, la réalité des faits montre pourtant que l'usage de la contraception, loin de faire reculer l'avortement, a en fait amené, de façon, certes, indirecte, un accroissement de ces avortements dans tous les pays où cet usage est devenu important. Pour donner un exemple, bien documenté, prenons le cas de la France: le nombre des "interruptions volontaires de grossesse" n'a, en vingt ans, que très peu diminué en France, passant de 250.000 par an en 1976 (immédiatement après la libéralisation de l'avortement)⁷⁰ à 220.000 par an en 1994, l'essentiel de la diminution ayant été observé entre 1981 et 1988⁷¹. Or, entre 18 et 49 ans, près de 70% des femmes françaises utilisent un moyen contraceptif⁷². Mme Blayo, de l'Institut national d'Etudes Démographiques, interrogée à ce sujet⁷³, a déclaré: "*Le nombre des interventions diminue, mais cette diminution est lente; cette lenteur inquiète ceux qui pensaient que la diffusion de méthodes contraceptives médicalisées très efficaces aurait rapidement raison du phénomène*". Et la même personne d'ajouter: "*Dans une société malthusienne qui exerce une pression sociale très forte à ne pas concevoir, une grossesse refusée n'est pas forcément le fruit d'une conception involontaire...Inciter les couples à une maîtrise toujours plus grande de leur reproduction a évidemment pour effet de les déterminer à ne pas accepter les échecs*". En clair, l'accent mis sur la contraception aboutit

⁷⁰ En 1971, pour promouvoir la libéralisation des avortements en France, on n'avait pas hésité à parler d'un million d'avortements clandestins dans ce pays, par an (Appel des 343 femmes, Libération, 5 avril 1971). Interrogé par le ministre de la santé publique et de la population, Raymond Marcellin, l'Institut National d'Etudes Démographiques avait en fait, en 1966, avancé le chiffre de 250.000 avortements, sur la base des décès obstétricaux (!). Le directeur de l'INED lui-même devait reconnaître en 1974 les erreurs méthodologiques de cette estimation. Recalculée, l'estimation de 1966 tombe à 65.000 avortements clandestins par an. Les diverses évaluations aboutissent à un chiffre d'avortements clandestins compris en fait entre 50.000 et 100.000 à la veille de la loi Veil de 1975.

Nombre d'avortements avant la loi Veil: la preuve était cachée dans les statistiques, TransVIE-mag, n°98, 7 octobre 1996, pp.7-14.

⁷¹ J.Y.Nau, Le nombre des interruptions volontaires de grossesse ne cesse de diminuer", Le Monde, Mercredi 11 juin 1997, p.9

⁷² Journal International de Bioéthique, vol.7, n°2, 1996, p.135

⁷³ J.Y.Nau, Le nombre des interruptions volontaires de grossesse ne cesse de diminuer", op.cit.

finalement à faire encore davantage refuser l'enfant lorsque celui-ci ose se présenter sans y avoir été invité.

Si les avortements persistent, et de façon inquiétante, en dépit de la chute de la natalité largement au dessous du seuil de remplacement⁷⁴, dans des pays où les contraceptifs sont entrés dans les moeurs depuis près de trente ans, c'est que l'avortement s'est banalisé en se plaçant dans le prolongement de la contraception. Le fait que la plupart des avortements, dans ces pays développés, se voient aujourd'hui chez des femmes qui utilisent régulièrement un moyen contraceptif prouve qu'il n'y a pas opposition entre les deux, mais coexistence, et même continuité. On a désormais recours à l'avortement comme à un moyen de contraception "extraordinaire" lorsque le premier moyen, "ordinaire", a failli. C'est la même femme, avec la même mentalité contraceptive, qui pratiquera un jour la contraception chimique et le lendemain l'avortement. En Californie, 40% des 300.000 à 500.000 avortements annuels se font à la suite d'échecs de la contraception.

En fait, comme nous pouvons le constater aujourd'hui, contraception et avortement sont étroitement liés. Ils le sont dans leur réalité biologique, ainsi que nous allons le voir. Ils le sont dans la mentalité qui les présuppose. L'avortement refuse directement l'enfant, et le détruit. La contraception refuse aussi l'enfant, et utilise tous les moyens à sa disposition *contre* la venue de cet enfant. L'enfant, dans les deux cas, est l'ennemi. Lorsque l'enfant arrive, en dépit de la contraception, il n'est plus accepté, comme jadis, mais rejeté et avorté.

La mentalité contraceptive ne serait donc pas si éloignée de la mortalité abortive. C'est cette proximité des deux mentalités, la pratique de la contraception conduisant au recours à l'avortement, en cas d'échec de la contraception, que le Pape Jean Paul II a clairement mis en lumière au paragraphe 13 de l'Encyclique "*Evangelium Vitae*", lorsqu'il a écrit:

«Certes, du point de vue moral, la contraception et l'avortement sont des maux spécifiquement différents...Mais, même avec cette nature et ce poids moral différents, la contraception et l'avortement sont très souvent liés, comme des fruits d'une même plante...»⁷⁵.

⁷⁴ Le niveau de remplacement de la population correspond à un indice synthétique de fécondité (ISF) d'environ 2,1. Le taux de natalité en Europe est actuellement en moyenne de 1,5, selon les statistiques données par le Conseil de l'Europe. En 1996 les Etats-Unis ont enregistré 2,1 naissance par femme, le taux jugé nécessaire au renouvellement des générations, l'Irlande et la Norvège 1,87, la France 1,70, l'Allemagne et la Grèce 1,4, l'Italie n'a compté que 1,26 enfant par femme et l'Espagne 1,24. (Le Monde, Mardi 8 juillet 1997, p.5). On est donc loin, dans ces pays, de la "demographic timebomb" sur la peur de laquelle les partisans de la contraception ont appuyé leurs campagnes.

V.S.Raleigh, The demographic timebomb will not explode in Britain for the foreseeable future, British Medical Journal, vol.315, n°7106, 23 August 1997, pp.442-443.

⁷⁵ Jean-Paul II, Lettre Encyclique *Evangelium Vitae*, n°13, 25/3/1995.

2) la question de l'abortivité de la pilule combinée⁷⁶

Loin de faire reculer l'avortement, la contraception est devenue elle-même toujours davantage abortive⁷⁷.

L'inhibition de l'ovulation par les contraceptifs oraux oestro-progestatifs combinés est, en principe, très puissante. Les premières pilules contraceptives livrées sur le marché dans les années 60 contenaient de très fortes concentrations d'oestrogènes et de progestatifs et agissaient certainement en bloquant l'ovulation⁷⁸. Cependant, vue l'incidence des effets secondaires désagréables et des complications - thromboemboliques et hypertensives en particulier - entraînées par de tels dosages, la teneur en oestrogène et en progestatif des pilules contraceptives combinées a été progressivement réduite⁷⁹. Il a résulté de cet allègement des dosages un blocage plus relatif de la fonction gonadotrope hypophysaire⁸⁰, laissant des taux plasmatiques de FSH et de LH plus élevés⁸¹, donc une suppression

⁷⁶ B.Bayle, *L'activité antinidatoire des contraceptifs oraux*, Contraception, Fertilité, Sexualité, 1994, vol.2, n°6, pp.391-395.

⁷⁷ Plusieurs auteurs se sont intéressés en détail au rôle abortif de la pilule oestro-progestative. On consultera donc avec profit leurs travaux:

.R.Ehmann, *Problems in family planning*, Anthropotes, vol.7 n°1, Maggio 1991, pp.95-126.

.B.Bayle, *L'activité antinidatoire des contraceptifs oraux*, Contraception, Fertilité, Sexualité, vol.22, n°6, 1994, pp.391-395.

.N.Tonti-Filippini, *The Pill: Abortifacient or Contraceptive? A literature Review*, Linacre Quarterly, February 1995, pp.5-28.

.M.L.Di Pietro, R.Minacori, *Sull'abortività della pillola estroprogestinica e di altri "contraccettivi"*, Medicina e Morale, vol.46, n°5, Settembre-Ottobre 1996, pp.863-900.

⁷⁸ Les premières pilules contraceptives combinaient un oestrogène synthétique à forte dose et un dérivé de la 19 nortestosterone. La formulation originelle contenait 0,150 mg de mestranol et 9.85 mg de norethynodrel. On remplaça par la suite le mestranol par l'éthinyl oestradiol, jugé plus efficace, en réduisant la dose d'oestrogènes. Les pilules "classiques" ou normodosées contiennent 0,05 mg d'éthinyl estradiol (50µg) et 1mg d'un dérivé de la 19 nortestosterone (acétate de noréthisterone par exemple).

. P.Lechat et coll., «Pharmacologie Médicale», 5° ed., Masson, Paris, 1990, pp.633-634

. D.F.Hawkins, M.G.Elder, «Human Fertility Control. Theory and Practice», Butterworth, London, 1979, pp.49-51.

⁷⁹ Ph.C.Hannaford, *Combined Oral Contraceptives: Do We Know All of Their Effects?*, Contraception, vol.51, n°6, June 1995, pp.325-327.

⁸⁰ L'inhibition par les contraceptifs oraux combinés de la capacité de l'antéhypophyse à libérer LH et FSH en réponse à une stimulation par LH-RH (Luteinizing-Hormone-Releasing-Hormone) est nettement moins prononcée avec les contraceptifs à plus faible dose d'oestradiol qu'avec la pilule oestro-progestative.

. J.S.E.Dericks-Tan, W.Krög, K.Aktories, H.-D.Taubert, *Dose-dependent inhibition by oral contraceptives of the pituitary to release LH and FSH in response to stimulation with LH -RH+*, op.cit.

⁸¹ U.J.Gaspard, M.Dubois, D.Gillain, P.Franchimont, J.Duvivier, *Ovarian function is effectively*

moins complète de l'activité ovarienne ⁸². Dans au moins 5% des cycles sous contraception, il se produit ainsi un "échappement ovulatoire"⁸³ avec possibilité de fécondation. Comme ce chiffre de 5% dépasse largement le nombre de grossesses non désirées qui adviennent sous contraception orale oestro-progestative (une par an pour cent femmes), on doit admettre que la différence correspond à des avortements précoces, indétectables par la femme qui prend la pilule contraceptive, et provoqués par cette pilule. C'est l'action du contraceptif sur la muqueuse de l'utérus (endomètre) qui rend compte de cette différence, et donc de ces avortements précoces. Une femme prenant un tel contraceptif perdrait ainsi 1.3 embryons en quinze ans⁸⁴.

) les techniques interceptives

Le mécanisme d'action des abortifs est d'empêcher que l'embryon ne s'implante sur l'endomètre utérin ou que, une fois la nidation advenue, la grossesse se poursuive.

On appelle ces techniques **interceptives**, dans la mesure où elles interceptent l'embryon avant son implantation, ou **contragestatives**, si elles provoquent l'élimination de l'embryon à peine implanté. Parmi les **techniques interceptives** se placent les **progestatifs purs**, en pilules, injections ou implants, les **dispositifs intra-utérins** (stérilet ou IUD), et la **contraception d'urgence** ou **post-coitale**.

Les progestatifs purs ont pris une place progressivement croissante dans le contrôle de la fertilité féminine. Ils ont l'avantage de ne pas entraîner les malaises et les complications associés à l'usage de la pilule oestro-progestative. Qu'ils soient administrés par voie orale, par injection ou par implant, ils ne suppriment l'ovulation que dans 30 à 50% des

inhibited by a low-dose triphasic oral contraceptive containing ethinylestradiol and levonorgestrel, *Contraception*, vol.29, n°4, April 1984, pp.305-319.

. M.Elstein, P.G.Briston, M.Jenkins, D.Kirk, H.Miller, Effects of Low-oestrogen Oral Contraceptive on Urinary Excretion of Luteinizing Hormone and Ovarian Steroids, *British Medical Journal*, vol.I, n°5896, 5 January 1974, pp.11-13.

⁸² W.N.Spellacy, P.S.Kalra, W.C.Buhl, S.A.Birk, Pituitary and ovarian responsiveness to a graded gonadotropin releasing factor stimulation test in women using a low -estrogen or a regular type of oral contraceptive, *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, vol.137, n°1, May 1 1980, pp.109-115.

⁸³ R.A.Edgren, F.M.Sturtevant, Potencies of oral contraceptives, *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, vol.125, n°8, August 15 1976, pp.1029-1038.

⁸⁴ M.L.Di Pietro, R.Minacori, Sull'abortività della pillola estroprogestinica e di altri "contraccettivi", *Medicina e Morale*, Settembre-Ottobre 1996, vol.46, n°5, pp.863-900.

cycles⁸⁵. Leur capacité à empêcher la procréation passe donc par une autre voie.

Ils agissent certes comme des contraceptifs dans la mesure où ils rendent le mucus cervical rare et épais, bloquant la remontée des spermatozoïdes⁸⁶. Mais ce blocage n'est pas total⁸⁷, comme le prouve la survenue relativement fréquente de grossesses extra-utérines chez les femmes utilisant la mini-pill⁸⁸.

La motilité tubaire serait augmentée sous progestatifs⁸⁹, accélérant ainsi le transit de l'oeuf et laissant moins de temps à une possible fécondation ou au développement d'un oeuf fertilisé dans la trompe.

L'action principale des progestatifs s'exerce en fait au niveau de l'endomètre utérin dont ils perturbent le développement cyclique⁹⁰. La

⁸⁵ J.Zañartu, Long-term contraceptive effect of injectable progestagens: inhibition and reestablishment of fertility, *Int.J.Fert.*, 1968, vol.13, pp.415-426.

. J.Martinez-Manautou, J.Giner-Velasquez, V.Cortes-Gallegos, R.Aznar, B.Rojas, A.Gutierrez-Najar, H.W.Rudel, Daily Progestogen for Contraception, *British Medical Journal*, 17 June 1967, vol.2, n°5554, pp.730-732.

J.Zañartu, A.Dabancens, C.Oberti, R.Rodriguez-Bravo, M.Garcia-Huidobro, Low-Dosage Oral Progestogens to Control Fertility. I. Clinical Investigation, *Obstetrics and Gynecology*, January 1974, vol.43, n°1, pp.87-96.

. B.G.Molloy, K.A.Coulson, J.M.Lee, J.K.Watters, "Missed pill" conception: fact or fiction?, *British Medical Journal*, 18 May 1985, vol.290, n°6480, pp.1474-1475.

⁸⁶ K.S.Moghissi, C.Marks, Effects of microdose norgestrel on endogenous gonadotropic and steroid hormones, cervical mucus properties, vaginal cytology and endometrium, *Fertility and Sterility*, July 1971, vol.22, n°7, pp.424-434.

.I.Aref, F.Hefnawi, O.Kandil, M.T.Abdel Aziz, Effect of minipills on physiologic responses of human cervical mucus, endometrium and ovary, *Fertility and Sterility*, August 1973, vol.24, n°8, pp.578-583.

⁸⁷ S.Graham, I.S.Fraser, The progestogen-only mini-pill, *Contraception*, October 1982, vol.26, n°4, pp.373-388.

.Y.Gibor, M.R.Cohen, A.Scommegna, Effect of Continuous Administration of Small Doses of Chlormadinone Acetate on the Cervical Mucus and Post-coital Test, *Fertility and Sterility*, July-August 1969, vol.20, n°4, pp.572-580.

⁸⁸ P.Bergsjø, H.Langengen, J.Aas, Tubal pregnancies in women using progestagen-only contraception, *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, 1974, vol.53, n°4, pp.377-378.

.V.Beral, An epidemiological study of recent trends in ectopic pregnancy, *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*, October 1975, vol.82, n°10, pp.775-782.

.R.Zarcone, G., Vicinanza, E.Carfora, N.Colacurci, Gravidanza extrauterina: epidemiologia ed etiologia, *Minerva Ginecologia*, Luglio-Agosto 1996, vol.48, n°7/8, pp.283-286.

⁸⁹ E.M.Coutinho, H.Maia, R.Xavier Da Costa, The effect of a continuous low dose progestin on tubal and uterine motility, *Int.J.fertil.*, 1973, vol.18, n°3, pp.161-166.

⁹⁰ C.A.Maruffo, F.Casavilla, B.Van Nynatten, V.Perez, Modifications of the Human Endometrial Fine Structure Induced by Low-Dose Progestogen Therapy, *Fertility Sterility*, September 1974, vol.25, n°9, pp.778-787.

caractéristique des endomètres sous micro-progestatifs⁹¹ est de présenter une phase proliférative normale, avec activité mitotique soutenue, durant la première partie du cycle - correspondant à un ovaire actif -, suivie d'une phase -inconstante - de suppression, après nidation. Il s'agit là de modifications "secrétaires atypiques"⁹², attestant à la fois d'une ovulation et d'un effet anti-implantatoire avec maturation irrégulière des différentes cellules. L'étude de l'action des progestatifs sur la biochimie utérine⁹³, montre que l'utérus sous contraception progestative présente d'importantes perturbations qui témoignent d'une dépression générale de l'activité métabolique de l'utérus, avec diminution de la production d'énergie *in situ*. L'utérus sous progestatifs serait en quelque sorte "en sommeil", incapable de recevoir l'embryon.⁹⁴

Les nouvelles pilules - mini-pill, pilule du jour d'après (aussi appelée "contraception d'urgence"), les contraceptifs injectables (DMPA, NET -EN) ou implantables (NORPLANT) sont des progestatifs purs (à base de Levonorgestrel le plus souvent). Ils agissent tous en empêchant la nidation de l'embryon déjà formé. Ils rendent ainsi impossible à 84% l'implantation de l'embryon nouvellement formé (taux normal:22%), ce qui entraîne une défaillance à 100% des grossesses (taux normal d'échec: 32%)⁹⁵. Il s'agit donc de produits abortifs. En estimant que l'ovulation se produit dans 37% des cycles chez une femme utilisant un progestatif dans un but contraceptif, et qu'une fécondation peut advenir lors de 25% de ces ovulations, ce seraient près de 100 embryons pour 100 année-femmes qui pourraient être ainsi formés pour être éliminés par défaut d'implantation, quasiment un embryon par année. Ceci est loin d'être négligeable.

⁹¹ M.Maqueo, J.Gorodovsky, E.Rice-Wray, J.W.Goldzieher, Endometrial changes in women using hormonal contraceptives for periods up to ten years, *Contraception*, February 1970, vol.1, n°2, pp.115-129.

⁹² C.A.Maruffo, F.Casavilla, B.Van Nynatten, V.Perez, Modifications of the human endometrial fine structure induced by low-dose progestogen therapy, *Fertility and Sterility*, September 1974, vol.25, n°9, pp.778-787.

⁹³ A.Sen (Late), P.C.Sanwal, A.K.Srivastava, J.K.Pande, P.R.Dasgupta, A.B.Kar, Long-Term Effect of a Continuous Daily Microdose of Norgestrel on the Genital Organs and Fertility of Female Rats, *Contraception*, July 1970, vol.2, n°1, pp.59-67, voir pp.61-65.

⁹⁴ C.A.Maruffo, F.Casavilla, B.Van Nynatten, V.Perez, Modifications of the human endometrial fine structure induced by low-dose progestogen therapy, *op.cit.*, p.786.

⁹⁵ A.Sen (Late), P.C.Sanwal, A.K.Srivastava, J.K.Pande, P.R.Dasgupta, A.B.Kar, Long-Term Effect of a Continuous Daily Microdose of Norgestrel on the Genital Organs and Fertility of Female Rats, *Contraception*, July 1970, vol.2, n°1, pp.59-67, voir p.64, table III.

Le stérilet (*IUD*)(*intra-uterine device*)(*DIU*)(dispositif intra utérin) est le moyen contraceptif le plus utilisé dans les pays en voie de développement (19% des couples dans le monde, 24% pour les pays sous développés). 46% des couples chinois auraient aujourd'hui recours à ce dispositif (BBC online, 20 March 2002). L'indice de Pearl du stérilet est compris entre 1 et 3. Le stérilet est aussi utilisé comme "contraceptif d'urgence", tout de suite après un rapport sexuel, pour prévenir une grossesse non désirée ⁹⁶. Il offre l'avantage de rester effectif jusqu'à six jours après l'ovulation. De nombreuses études ont été faites pour essayer d'expliquer de façon exacte le mode d'action du stérilet. Le stérilet ne s'oppose pas à la fécondation. De fait, il introduit un risque élevé de grossesses tubaires⁹⁷ (10 fois plus fréquentes que pour les femmes sans stérilet) et ovariennes (4 fois plus fréquentes). Il provoque une endométrite chronique. Le port du stérilet entraîne des infections pelviennes⁹⁸, qui conduisent fréquemment à l'obstruction tubaire et à la stérilité. Selon la statistique de l'OMS, il y aurait un risque de trois infections pelviennes pour 100 femmes porteuses d'un stérilet durant un an. Il agit probablement par un effet mécanique, en provoquant des contractions utérines et une irritation de l'endomètre qui rend l'utérus inapte à la nidation. Il agit donc comme un abortif. Les stérilets contenant du cuivre ont un effet supplémentaire, du au métal, qui potentialise cet effet abortif.

La "pilule du jour d'après", dite de "contraception d'urgence"⁹⁹ ou "post-coitale" consiste en une charge hormonale donnée après un rapport sexuel, pour le rendre non fécondant (effet contraceptif), ou pour empêcher l'implantation de l'embryon déjà formé (effet abortif)¹⁰⁰.

⁹⁶ P.F.A.Van Look, H.von Herten, Emergency contraception, British Medical Bulletin, 1993, vol.49, n°1, pp.158-170, voir p.165.

⁹⁷ X.Xiong, P.Buekens, E.Wollast, IUD Use and the Risk of Ectopic Pregnancy: A Metaanalysis of Case-control Studies, Contraception, July 1995, vol.52, n°1, pp.23-34.

⁹⁸ B.J.Struthers, Sexually transmitted disease, infertility, IUDs and epidemiology, Advances in contraception, June 1987, vol.3, n°2, pp.82-96.
 .D.W.Kaufman, S.Shapiro, L.Rosenberg, R.R.Monson, O.S.Miettinen, P.D.Stolley, D.Slone, Intrauterine contraceptive device and pelvic inflammatory disease, American Journal of Obstetrics and Gynecology, January 15 1980, vol.136, n°2, pp.159-162.

. R.T.Burkman, Intrauterine device use and the risk of pelvic inflammatory disease, American Journal of Obstetrics and Gynecology, December 1 1980, vol.138, n°7, Part 2, pp.861-863.

⁹⁹ P.F.A.Van Look, H.von Herten, Emergency contraception, British Medical Bulletin, 1993, vol.49, n°1, pp.158-170, voir p.165.

.A.Glasier, Emergency contraception, British Medical Bulletin, 2000, vol.56, n°3, pp.729-738.

¹⁰⁰ La revue "The Annals of Pharmacotherapy" a publié en Mars 2002 une synthèse à partir des articles en langue anglaise traitant de la contraception d'urgence, publiés de 1966 à novembre 2001. Cette

Le "**régime de Yuzpe**" (Eugynon ou Preven)¹⁰¹ était proposé jusqu'à ces deux dernières années. Il consiste en deux prises successives d'une combinaison de 100µg d'ethinylestradiol associé à 0.5mg de levonorgestrel. La première dose doit être administré dans les 72 heures suivant le rapport. La seconde dose est prise 12 heures plus tard. Le taux d'échec de ce "régime" est seulement de 0.4%¹⁰². Les effets secondaires du régime de Yuzpe sont comparables à ceux observés après de hautes doses d'oestrogènes. A.A.Kuba et coll.(1986)¹⁰³ pensent que la haute dose de progestatif trouble de façon temporaire le développement de l'endomètre en le désynchronisant cytologiquement par rapport à l'ovulation. Ceci provoquerait un effet antinidatoire de courte durée et réversible. Le "régime de Yuzpe" pourrait par ailleurs interférer dans le délicat échange entre l'embryon et l'organisme naturel¹⁰⁴, perturbant le jeux des "facteurs de nidation" (*implantation factors*). On évoque aussi l'action dépressive connue de la pilule oestro-progestaive sur l'activité des intégrines qui favorisent l'adhésion cellulaire (S.C.Somkuti et coll., 1996)¹⁰⁵.

Le **Levonorgestrel** (Norlevo ou Plan B), à raison de deux tablettes de 0.75mg données en une fois a remplacé aujourd'hui ce régime de Yuzpe parcequ'il occasionne moins d'effets secondaires désagréables (moins de

revue confirme l'action "postfertilisation", c'est-à-dire abortive, de la contraception d'urgence, qu'il s'agisse du "régime de Yuzpe" (hautes doses d'ethinyl estradiol associé à hautes doses de levonorgestrel) ou du "Plan B" (levonorgestrel seul).

.C.Kahlenborn, J.B.Stanford, W.L.Larimore, Postfertilization Effect of Hormonal Emergency Contraception, *The Annals of Pharmacotherapy*, March 2002, vol.36, n°3, pp.465-470.

¹⁰¹ A.A.Yuzpe, H.J.Thurlow, I.Ramzy, J.I.Leyshon, Postcoital contraception - A pilot study, *Journal of Reproductive Medicine*, August 1974, vol.13, n°2, pp.53-58.

¹⁰² M.R.van Santen, A.A.Haspels, A comparison of high-dose estrogens versus low-dose ethinylestradiol and norgestrel combination in postcoital interception: a study in 493 women, *Fertility and Sterility*, February 1985, vol.43, n°2, pp.206-213.

¹⁰³ A.A.Kubba, J.O.white, J.Guillebaud, M.G.Elder, The biochemistry of human endometrium after two regimens of postcoital contraception: a dl-norgestrel/etinylestradiol combination or danazol, *Fertility and Sterility*, April 1986, vol.40, n°4, pp.512-516.

¹⁰⁴ S.J.Kimber, C.Spanswick, Blastocyst implantation: the adhesion cascade, *Seminar in Cell and Developmental Biology*, April 2000, vol.11, n°2, pp.77-92.

.A.W.Horne, J.O.White, E-N.Lalani, The endometrium and embryo implantation, *British Medical Journal*, 25 November 2000, vol.321, n°7272, pp.1301-1302.

.C.Simon, M.J.Gimeno, et al., Embryonic regulation of integrins beta 3, alpha 4 and alpha 1 in human endometrial epithelial cells in vitro, *Journal of Clinical Endocrinology Metabolism*, 1997, vol.82, n°8, pp.2607-2616.

¹⁰⁵ S.G.Somkuti, M.A.Fritz, J.Sun, B.A.Lessey, C.W.Yowell, The effect of oral contraceptive pill on markers of endometrial receptivity, *Fertility and sterility*, March 1996, vol.65, n°3, pp.484-488.

nausées, moins de vomissements, moins de sensation de fatigue)¹⁰⁶, tout en étant aussi efficace¹⁰⁷, à condition d'être pris dans les 48h suivant un rapport non protégé. Son mécanisme d'action est identique¹⁰⁸, avec une même interférence dans les facteurs d'implantation¹⁰⁹.

5) La contraceptation¹¹⁰

On désigne par "contragestation", ou encore "régulation menstruelle", un avortement précoce, induit par un agent chimique, une fois implanté l'embryon. Elle est effective jusqu'au 49^o jour.

Au groupe des **contragestifs** appartiennent les **vaccins antigonadotrophine chorionique** (*vaccin anti-hCG*), la **RU486** ou *mifepristone*, les **prostaglandines**.

Les vaccins dirigés contre certaines molécules agissant de façon spécifique dans la reproduction offrirait la possibilité d'une contraception efficace, à bas prix, de longue durée, bien adaptée aux conditions des pays en voie de développement. Ils sont encore à l'étude. Les vaccins anti-hCG, dirigés contre l'hormone gonadotrophin chorionique, hCG, nécessaire au maintien de la production de progestérone par le corps jaune, sont des abortifs. Ces vaccins nécessitent un support qui peut être fourni par un vaccin antitétanique. Leur efficacité est réduite dans le temps, ce qui limite jusqu'à aujourd'hui leur emploi. Ils ont été semble-t-il testés cliniquement dans différents pays en voie de développement d'une façon plus ou moins cachée ou déguisée, ce qui leur a donné mauvaise

¹⁰⁶ Task Force on Postovulatory Methods of Fertility Regulation, Randomized controlled trial of levonorgestrel versus the Yuzpe regimen of combined oral contraceptives for emergency contraceptions, The Lancet, August 8 1998, vol.352, n°9126, pp.428-433.

¹⁰⁷ P.C.Ho, M.S.Kwan, A prospective randomized comparison of levonorgestrel with the Yuzpe regimen in post-coital contraception, Human Reproduction, March 1993, vol.8, n°3, pp.389-392.

¹⁰⁸ A.A.Kubba, J.O.white, J.Guillebaud, M.G.Elder, The biochemistry of human endometrium after two regimens of postcoital contraception: a dl-norgestrel/etinylestradiol combination or danazol, Fertility and Sterility, April 1986, vol.40, n°4, pp.512-516. Voir p.515.

¹⁰⁹ Il y a une relation inverse entre les niveaux du LIF (leukemia inhibitory factor et le niveau de progestérone, ce qui fait qu'un excès de progestérone pourrait nuire à la nidation de l'embryon. S.M.Laird, E.M.Tuckerman, C.F.Dalton, B.C.Dunphy, T.C.Li, X.Zhang, The production of leukaemia inhibitory factor by human endometrium: presence in uterine flushings and production by cells in culture, Human Reproduction, March 1997, vol.12, n°3, pp.569-574.

¹¹⁰ S.Christin-Maitre, Ph.Bouchard, I.M.Spitz, Medical termination of Pregnancy, The New England Journal of Medicine, March 30 2000, vol.342, n°13, pp.946-956.

réputation.

Le plus connu et le plus utilisé des agents contraceptifs est la *mifepristone*, ou RU 486¹¹¹, vendue commercialement sous le nom de *mifegyne*. C'est le Pr.Etienne-Emile Beaulieu qui s'en est fait le promoteur¹¹². La RU 486 s'attache aux récepteurs pour la progestérone et empêche ainsi cette hormone d'exercer son action. Ceci entraîne un avortement dans 85% des cas.

Pour améliorer l'efficacité de la RU 486, on l'associe aujourd'hui à une prostaglandine (Misoprostol oral ou gemeprost vaginal)(P.C.Ho et coll., 1996)¹¹³ administrée 36 à 48h plus tard¹¹⁴. Cette association porte l'efficacité de la RU 486 à 95%¹¹⁵.

Le développement de ces produits abortifs à prise orale pose aujourd'hui un nouveau questionnement en bioéthique. Elle est désormais disponible dans la plupart des pays industrialisés. Elle permet de réaliser des avortements très précoces, chez soi, à moindres frais, et dans la discrétion la plus totale. La RU 486 occasionne, certes, quelques

¹¹¹ D.T.Baird, Antigestogens, British Medical Bulletin, January 1993, vol.49, n°1, pp.73-87.

.F.Cadepond, A.Ullmann, E-E.Baulieu, RU486 (MIFEPRISTONE): Mechanisms of Action and Clinical Uses, Annual Review of Medicine, 1997, vol.48, pp.129-156.

.D.K.Mahajan, S.N.London, Mifepristone (RU486): a review, Fertility and Sterility, December 1997, vol.68, n°6, pp.967-976.

.I.M.Spitz, C.W.Bardin, L.Benton, A.Robbins, Early pregnancy termination with mifepristone and misoprostol in the United States, The New England Journal of Medicine, April 30 1998, vol.338, n°18, pp.1241-1247.

¹¹² L.Silvestre, C.Dubois, M.Renault, Y.Rezvani, E-E.Baulieu, A.Ulmann, Voluntary interruption of pregnancy with mifepristone (RU 486) and a prostaglandin analogue. A Large -Scale French Experience, The New England Journal of Medicine, March 8 1990, vol.322, n°10, pp.645-648.

.R.Peyron, E.Aubény, V.Targosz, L.Silvestre, M.Renault, F.Elkik, Ph.Leclerc, A.Ulmann, E-E.Baulieu, Early termination of pregnancy with mifepristone (RU 486) and the orally active prostaglandine misoprostol, The New England Journal of Medicine. May 27 1993, vol.328, n°21, pp.1509-1513.

¹¹³ P.C.Ho, Y.F.Chan, W.Lau, Misoprostol is as Effective as Gemeprost in Termination of Second Trimester Pregnancy when Combined with Mifepristone: A Randomised Comparative Trial , Contraception, May 1996, vol.53, n°5, pp.281-283.

¹¹⁴ D.T.Baird, M.Rodger, I.T.Cameron, I.Roberts, Prostaglandins and antigestagens for the interruption of early pregnancy, Journal of Reproduction and Fertility, 1988, vol.36, suppl., pp.173-179.

¹¹⁵ D.T.Baird, M.Rodger, I.T.Cameron, I.Roberts, Prostaglandins and antigestagens for the interruption of early pregnancy, Journal of Reproduction and Fertility, 1988, vol.36, suppl., pp.173-179.

.D.R.Urquhart, A.A.Templeton, F.Shinewi, M.Chapman, K.Hawkins, J.McGarry, M.Rodger, D.T.Baird, S.Bjornsson, M.Macnaughton, C.B.Lunan, P.Macrow, M.Elstein, S.Killick, N.C.W.Hill, A.C.Turnbull, I.Z.MacKenzie, J.Radcliffe, M.Cohn, P.Stewart, F.Bryce, R.J.Lilford, N.Johnson, T.C.Li, I.D.Cooke, F.Olajide, T.Chard, B.Lim, D.A.R. Lees, V.Subramanian, J.G.Grudzinskas, A.Davey, The Efficacy and Tolerance of Mifepristone and Prostaglandin in Termination of Pregnancy of Less Than 63 Days Gestation; UK Multicentre Study - Final Results, Contraception, January 1997, vol.55, n°1, pp.1-5.

désagréments à celles qui ont recours à elle, avec même quelques accidents mortels enregistrés à son actif, mais son intérêt aux yeux de ceux qui appuient le "droit à l'avortement" fait que ces incidents sont passés sous silence. En 1997 on estimait que plus d'un million de femmes avaient eu recours à la RU486 dans le monde depuis son introduction ¹¹⁶. Le plus grand utilisateur de la RU 486 est aujourd'hui la Chine, où près de 20 millions d'avortements par mifépristone auraient été réalisés au cours de ces dernières années¹¹⁷. En France la part des avortements médicaux, par mifépristone (RU 486) ne cesse de croître: ils représentaient en 2006 42% des avortements. La grande Bretagne a rejoint la France dans la proportion des avortements réalisés au moyen de la RU 486: le nombre d'avortements par mifépristone est passé dans le Royaume Uni de 3,500 en 2003 à 5,000 en 2004 et à plus de 10,000 en 2005¹¹⁸. L'usage de la RU 486 se développe rapidement aux USA

C - LE DIAGNOSTIC PRÉ-IMPLANTATOIRE

Du "droit à l'enfant", on passe facilement au "droit à l'enfant parfait" ou à "l'enfant selon ce que je veux faire de lui". La FIV a ouvert la porte aux dérives de l'eugénisme. Ceci pouvait paraître théorique, et exagéré il y a quelques années. Malheureusement, la réalité a rejoint la fiction. Les techniques du "diagnostic pré-implantatoire"¹¹⁹ permettent de trier les embryons obtenus après FIV pour éliminer les embryons indésirables (porteurs d'un défaut génétique par exemple) et n'implanter qu'un embryon "parfait" ou correspondant à un désir particulier des parents (groupe tissulaire en prévision de transplantation de tissu ou d'organes, ou même simplement choix du sexe).

Le diagnostic pré-implantatoire a été utilisé depuis 1990 dans le

¹¹⁶ P.M.Maers, A.L.Lavelle, A.J.Evans, S.M.Bell, J.R.Rusden, D.L.Healy, Women's satisfaction with medical abortion with RU 486, The Medical Journal of Australia, 15 September 1997, vol.167, n°6, pp.316-317.

¹¹⁷ A.Ferriman. Medical abortion still not available in most countries, British Medical Journal, 23 October 1999, vol.319, n°7217, p.1091.

¹¹⁸ S.Ertfelt, British Use of Abortion Drug RU 486 Grows, Now One-Third of Abortions, Lifeneews.com, 30 May 2006.

¹¹⁹ L.Gianaroli, M.C.Magli, A.P.Ferraretti, Preimplantation genetic diagnosis, in "Current Practices and Controversies in Assisted Reproduction. Report of a meeting on "Medical, Ethical and Social Aspects of Assisted Reproduction", WHO headquarters, Geneva, Switzerland, 17-21 September 2001, WHO October 2002.

J.A.Robertson, Extending preimplantation genetic diagnosis: the ethical debate. Ethical issues in new uses of preimplantation genetic diagnosis, Human Reproduction, March 2003, vol.18, n°3, pp.465-471.

cadre des infertilités pour éliminer les embryons aneuploïdes, et les embryons porteurs de maladies génétiques liées à l'X dans les couples à risque¹²⁰. En juillet 2001 on estimait que, à l'échelle du monde entier, ce diagnostic avait été pratiqué dans près de 3000 cycles de traitement d'infertilité. Il avait conduit à un taux de grossesse de 24%, ce qui est comparable aux résultats des pratiques de reproduction assistée. Près de 1000 enfants étaient nés après diagnostic pré-implantatoire. Les données indiquent que le diagnostic préimplantatoire est exact à 97%.

Les indications du diagnostic pré-implantatoire se sont multipliées au cours de ces dernières années. Le diagnostic pré-implantatoire permettrait ainsi de détecter les mutations rendant l'individu susceptible de cancer ou d'affections comme la maladie d'Alzheimer¹²¹. Il permettrait aussi aux couples atteints de certaines maladies congénitales graves (Lesh-Nyhan, Huntington) d'avoir des enfants sans courir le risque qu'ils soient eux aussi porteurs de la tare génétique. Mais l'indication qui a pour l'instant reçu le plus d'attention regarde les familles ayant un enfant atteint d'une maladie grave, nécessitant des greffes de moelle osseuse pour sa survie, et ne trouvant pas dans ses proches un donneur de moelle immunologiquement compatible (HLA) avec l'enfant. Le diagnostic pré-implantatoire est utilisé en un tel cas pour rechercher, dans un groupe d'embryons produits *in vitro*, l'embryon qui serait d'un type HLA compatible avec celui de l'enfant à traiter¹²². On créerait ainsi des enfants capables de donner leurs cellules souches hématopoïétiques (médullaires) à un frère ou une soeur ne pouvant recevoir de greffe de moelle adéquate¹²³. Plusieurs enfants ont déjà été ainsi créés et sélectionnés¹²⁴. On les appelle

¹²⁰ P.Platteau, K.Sermon, S.Seneca, A.Van Steirteghem, P.Devroey, I.Liebaers, Preimplantation genetic diagnosis for fragile Xa syndrome: difficult but not impossible, *Human Reproduction*, November 2002, vol.17, n°11, pp.2807-2812.

¹²¹ M.Spriggs, Genetically selected baby free of inherited predisposition to early-onset Alzheimer's disease, *Journal of Medical Ethics*, October 2002, vol.28, n°5, p.290.

¹²² M.Spriggs, J.Savulescu, "Savior siblings", *Journal of Medical Ethics*, October 2002, vol.28, n°5, p.289.

¹²³ R.J.Boyle, Ethics of using preimplantation genetic diagnosis to select a stem cell donor for an existing person, *British Medical Journal*, 24 November 2001, vol.323, n°3723, pp.1240-1243.

¹²⁴ En octobre 2000 est né Adam Nash, le premier bébé "trié génétiquement" par diagnostic pré-implantatoire (DPI) pour sauver sa soeur, atteinte d'anémie de Fanconi. Le même généticien, Dr.Yuri Verlinski, de Chicago, USA, vient d'annoncer qu'il avait fait naître, il y a 18 mois, un autre enfant qui avait été sélectionné comme embryon parce qu'il ne portait pas le gène de la maladie d'Alzheimer dont sa mère était porteuse. En Angleterre, le 14/02/2002 est né un enfant sélectionné de la même façon par le Dr.M.Taranissi pour venir en aide à son frère leucémique âgé de cinq ans (*The Guardian*, 16/02/2002, Ananova, 16/02/2002). Ce médecin entend créer une clinique opérant spécialement à cet effet (*BBC News*,

en anglais des "*designer baby*", en français des "bébés médicaments". Pour la première fois dans l'histoire, des êtres humains ont donc été générés après sélection en vue d'être utilisés comme "moyen", contredisant les bases mêmes de la morale.

Il est certain que le diagnostic pré-implantatoire va être de plus en plus utilisé, pour sélectionner un embryon correspondant aux choix des parents¹²⁵. Tout indique que le diagnostic pré-implantatoire ne va plus simplement servir à diagnostiquer une pathologie préexistante dans l'embryon à implanter *in utero*, mais à identifier certaines caractéristiques génétiques considérées comme plus favorables que d'autres (à commencer par le sexe), voire donner lieu à des manipulations cherchant à "améliorer" la "qualité" des embryons destinés à voir le jour. Ces enfants ne seront plus reçus comme "un don" par les parents, mais comme le résultat d'une "commande". Cette dérive est particulièrement dangereuse.

D - LES CELLULES SOUCHES

Une véritable révolution biologique et thérapeutique a été réalisée par J.A.Thomson et collaborateurs lorsqu'ils ont réussi en 1998 à isoler et à cultiver en culture des cellules souches embryonnaires humaines, ces cellules peu différenciées qui, dans l'embryon et aussi chez l'adulte, donnent origine aux lignées cellulaires des différents tissus.

La capacité des cellules souches de générer des cellules différenciées est appelée "potentialité".

On dit qu'une cellule souche est "*totipotente*" (douée de *totipotence*) quand elle peut donner origine à tous les types de lignées cellulaires, y compris les cellules du trophoblaste d'où dérivent les annexes embryonnaires (placenta). Le zygote (ovocyte fécondé, embryon unicellulaire primordial) et les cellules de l'embryon pré-implantatoire humain (blastomères) jusqu'au stade de morula (16 cellules), 4-5 jours après la fertilisation, sont "totipotentes."

On dit qu'une cellule souche est "*pluripotente*" quand elle peut générer tous les types de cellule de l'organisme¹²⁶, mais pas les cellules du

CNS News, 11 December 2001).

J.E.Wagner, A.D.Auerbach, J.Kahn, Embryo selection To Create a Genotypic Identical Hematopoietic Stem Cell (HSC) Donor for a Child with Fanconi Anemia (FA): Transplant Outcome and Ethical Implications, *Blood*, November 16 2001, vol.98, n°11, abstract 3100, p.744a.

D.Josefson, Embryos screened for gene mutation linked to early Alzheimer's, *British Medical Journal*, 9 March 2002, vol.324, n°7337, p.564.

JAMA, 2002, vol.287, pp.1018-1021.

¹²⁵ J.-Y.Nau, Diagnostic préimplantatoire, dilemme éthique, *Le Monde*, 10 Mars 2003, p.13.

¹²⁶ M.F.Pera, B.Reubinoff, A.Trounson, Human embryonic stem cells, *Journal of Cell Science*,

trophoblaste (ne peuvent donner les annexes embryonnaires). Les cellules souches pluripotentes sont dérivées des cellules germinales¹²⁷ et des cellules de l'embryon des premiers jours, avant l'implantation¹²⁸.

On dit que les cellules souches sont "*multipotentes*", quand elles sont capables d'engendrer différents types de cellules différenciées. Les cellules souches dites "adultes" ou "somatiques" sont des cellules souches multipotentes (par exemple les cellules souches hématopoïétiques).

1) Classification des cellules souches

Les cellules souches se divisent en deux groupes principaux qui correspondent à deux origines fondamentalement différentes: les cellules souches embryonnaires et les cellules souches spécifiques de tissu, fœtales ou d'adultes.

- Le premier groupe se compose uniquement des *cellules souches embryonnaires*, (ES). Ces cellules pluripotentes sont dérivées de la masse cellulaire interne du blastocyste;

- elles sont diploïde d'une manière stable et maintiennent un caryotype normal;

- elles peuvent être propagées indéfiniment en culture, avec un auto-renouvellement indéfini;

- elles peuvent se différencier spontanément en de nombreux types cellulaires représentatifs de tous les feuilletts embryonnaires, et aussi en cellules de tératome, après transplantation, ou *in vitro* quand les conditions sont appropriées.

Il faut observer qu'il y a quelque abus de langage dans l'application du terme "souche" aux cellules ainsi recueillies: en effet, il s'agit, en toute rigueur de terme, de "blastomères", c'est-à-dire des éléments constitutifs de l'embryon précoce qui portent en eux la totalité du programme de développement de l'embryon.

- Le second groupe est fait des *cellules souches somatiques*, organe ou tissu-spécifiques. Ces cellules sont appelées "souches" de manière propre, parce qu'il s'agit de cellules multipotentes qui génèrent les différents types cellulaires constitutifs d'un tissu donné, dans l'organisme

January 2000, vol.113, n°1, pp.5-10. See p.6.

¹²⁷ Y.Matsui, K.Zsebo, B.L.Hogan, Derivation of pluripotential embryonic stem cells from murine primordial germ cells in culture, *Cell*, 4 September 1992, vol.70, n°5, pp.841-847.

¹²⁸ P.J.Donovan, J.Gearhart, The end of the beginning for pluripotent stem cells, *Nature*, November 2001, vol.414, n°6859, pp.92-97. See p.94.

foetal (cellules germinales en particulier), et dans l'organisme adulte. Des cellules souches somatiques d'un type très jeune sont trouvées dans le placenta, dans le liquide amniotique, dans le sang du cordon ombilical et dans la Gelée du Wharton (*Wharton's Jelly*) du cordon ombilical. Les cellules souches somatiques ne peuvent se différencier qu'en un nombre limité de types de cellules. Par exemple, les cellules souches hématopoïétiques de la moelle osseuse, (HSCs)¹²⁹, génèrent tous les types de cellules du sang et du système immunitaire, les cellules souches stromales de la moelle osseuse¹³⁰ sont cellules souches pour les tissus non hématopoïétiques, et les cellules souches neurales¹³¹ produisent neurones et cellules de la glia.

Chez l'homme, les sources de cellules souches identifiées à ce jour sont les suivantes:

- .l'embryon dans les premiers stades de son développement (masse cellulaire interne du blastocyste dite aussi "bouton embryonnaire")(cellule souches embryonnaires ou cellules ES),
- .le fœtus¹³² (en particulier les cellules germinales ou EGCs, *embryonic*

¹²⁹ S.J.Morrison, D.E.Wright, S.H.Cheshier, I.L.Weissman, Hematopoietic stem cells: challenges to expectation, *Current opinion in Immunology*, April 1997, vol.9, n°2, pp.216-221.

¹³⁰ Les cellules stromales de la moelle osseuse sont la source de cellules souches mésenchymateuses, qui, en cas de lésion tissulaire, génèrent des cellules non-hématopoïétiques, qui comprennent les myocytes cardiaques, les hépatocytes, les cellules endothéliales, et les cellules épithéliales du tractus gastrointestinal.

.D.J.Prockop, Marrow Stromal Cells as Stem Cells for Nonhematopoietic Tissues, *Science*, 4 April 1997, vol.276, n°5309, pp.71-74.

.R.Okamoto, T.Yajima, M.Yamazaki, T.Kanai, M.Mukai, S.Okamoto, Damages epithelia regenerated by bone marrow-derived cells in the human gastrointestinal tract, *Nature Medicine*, 2002, vol.8, pp.1011-1017.

¹³¹ R.McKay, Stem Cells in the Central Nervous System, *Science*, 4 April 1997, vol.276, n°5309, pp.66-71.

¹³² De nombreuses populations de cellules souches sont présentes dans le fœtus lors de la gestation et leurs rôles dans le développement normal a été étudié avec attention. Par contre la possibilité d'utiliser ces cellules souches fœtales en thérapeutique a été à peine explorée jusqu'à présent. L'identification de cellules souches mésenchymateuses fœtales dans la circulation maternelle, dès le premier trimestre de la grossesse (C.Campagnoli et al, 2000), a fait valoir la possibilité d'utiliser de telles cellules comme source alternative, moins controversée, de cellules souches pour la thérapie. La population de cellules souches mésenchymateuses extraites du sang foetal inclut des cellules adhérentes qui se divisent en culture avec doublement de la population pour 20 à 40 passages (C.Campagnoli et al., 2001). Ces cellules peuvent se différencier dans les différents types cellulaires de la lignée mésenchymateuse, comme le tissu osseux et le tissu cartilagineux, mais peuvent aussi former des oligodendrocytes et des cellules hématopoïétiques (M.Yu et al., 2004). On pourrait aussi recueillir ces cellules pour traiter le fœtus in utero. Ces cellules, qui ne peuvent être trouvées circulant dans le sang maternel que durant le premier trimestre de la grossesse sont en effet semblables aux cellules hématopoïétiques trouvées dans le foie foetal et la moelle osseuse foetale durant le premier trimestre de la grossesse. Ces caractéristiques leur permettraient d'être utilisées comme cellules cibles pour un transfert de gène suivi de greffe des cellules ainsi traitées, dans le cadre d'une

germ cells),

.le sang du cordon ombilical (UCB)(*umbilical cord blood*),

.et les différents tissus de l'organisme adulte (moelle épinière, muscle, tissu adipeux, peau, cerveau, dents, myocarde, tissu pancréatique et autres)("cellules souches adultes").

Les cellules souches germinales, dérivées des cellules germinales primordiales du fœtus (M.J.Schambloitt et al., 1998)¹³³ sont équivalentes fonctionnellement aux cellules souches embryonnaires, en terme de capacité de prolifération *in vitro* et de large différenciation cellulaire. Mais elles sont cependant plus difficiles à recueillir, et tendent à se différencier spontanément en culture¹³⁴.

thérapie génique intra-utérine faisant appel à des cellules de transport autologues (C.Campagnoli et al., 2002); J.Chan et al., 2005).

.C.Campagnoli, I.A.Roberts, S.Kumar, P.R.Bennett, I.Bellantuono, N.M.Fisk, Identification of mesenchymal stem/progenitor cells in human first-trimester blood, liver and bone marrow, *Blood*, 15 October 2001, vol.98, n°8, pp.2396-2402.

.C.Campagnoli, I.Bellantuono, S.Kumar, L.J.Fairbairn, I.Roberts, N.M.Fisk, High transduction efficiency of circulating first trimester fetal mesenchymal stem cell: potential targets for in utero ex vivo gene therapy, *BJOG*, August 2002, vol.109, n°8, pp.952-954.

.M.Yu, Z.Xiao, L.Shen, L.Li, Mid-trimester fetal blood-derived adherent cells share characteristics similar to mesenchymal cells but full-term umbilical cord does not, *British Journal of Haematology*, March 2004, vol.124, n°5, pp.666-675.

.J.Chan, K.O'Donoghue, J.de la Fuente, I.A.Roberts, S.Kumar, J.E.Morgan, N.M.Fisk, Human fetal mesenchymal stem cells as vehicles for gene delivery, *Stem Cells*, 2005, vol.23, n°1, pp.93-102.

¹³³ M.J.Schambloitt, J.Axelman, S.Wang, E.M.Bugg, J.W.Littlefield, P.J.Donovan, P.D.Blumenthal, G.R.Huggins, J.D.Gearhardt, Derivation of pluripotent stem cells from cultured human primordial germ cells, *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA*, 10 November 1998, vol.95, n°23, pp.13726-3731.

¹³⁴ Les cellules souches germinales, EGCs, dérivées des cellules germinales primordiales du fœtus, sont fonctionnellement équivalentes aux cellules souches embryonnaires (Y.Matsui et al., 1992), en termes de capacité de prolifération *in vitro* et d'ample différenciation. Elles sont cependant plus difficiles à recueillir. M.J.Schambloitt, J.D.Gearhardt et collègues (1998) ont isolés des cellules germinales humaines pluripotentes à partir de gonades embryonnaires et fœtales. Ces cellules EGs ont continué à se multiplier en culture pendant 9 mois. Les cellules humaines EG (hEGs) sont capables de robuste prolifération à long terme *in vitro* (plus de 70 doublements de population), ont un caryotype normale, et peuvent être cryoconservées, isolées de leur clone, et transfectées de façon stable. Leur capacité de différenciation *in vitro* ressemble à celle des cellules pluripotentes ES (J.Rohdewel et al., 1996). Il est cependant difficile de maintenir une population de cellules EG indifférenciées en culture prolongée, car elles tendent à se différencier de façon spontanée (L.Turnpenny et al., 2003). Ceci empêche l'isolement de lignées clonées pures et indifférenciées de cellules hEG.

.Y.Matsui, K.Zsebo, B.Hogan, Derivation of pluripotential embryonic stem cells from murine primordial germ cells in culture, *Cell*, 1992, vol.70, pp.841-847.

.J.Rohdewel, U.Sehlmeyer, J.Shan, A.Meister, A.M.Wobus, Primordial germ cell-derived mouse embryonic germ (EG) cells *in vitro* resemble undifferentiated stem cells with respect to differentiation capacity and cell cycle distribution, *Cell Biology International*, August 1996, vol.20, n°8, pp.579-587.

.M.J.Schambloitt, J.Axelman, S.Wang, E.M.Bugg, J.W.Littlefield, P.J.Donovan, P.D.Blumenthal,

2) Les cellules souches embryonnaires (ES)

Les premières lignées de cellules ES furent obtenues en 1965 chez le lapin (R.J.Cole *et al.*)¹³⁵. A.Bongso et collègues en 1994¹³⁶ ont effectué la première séparation réussie des cellules de la masse interne de blastocystes humains, suivie de leur culture *in vitro* pour deux passages. J.A.Thomson *et al.*,(1998)(University of Wisconsin)¹³⁷ obtinrent les premières lignées de cellules souches embryonnaires dérivées d'embryons humains (au stade de blastocyste) et prouvèrent qu'il était possible de les maintenir en culture et de les faire différencier à volonté. La même année, John Gearhardt et al. (M.J.Schamblott et al., 1998)¹³⁸ montrèrent qu'il était aussi possible d'isoler et de cultiver Les cellules souches humaines germinales, dérivées des cellules germinales primordiales du fœtus (M.J.Schamblott et al., 1998)¹³⁹.(Ces cellules sont équivalentes fonctionnellement aux cellules souches embryonnaires, en terme de capacité de prolifération *in vitro* et de large différenciation cellulaire).

Les cellules souches embryonnaires ont deux caractéristiques "fonctionnelles" (J.A.Thomson et al., 1998)¹⁴⁰:

G.R.Huggins, J.D.Gearhardt, Derivation of pluripotent stem cells from cultured human primordial germ cells, Proceedings of the National Academy of Sciences, USA, 10 November 1998, vol.95, n °23, pp.13726-13731.

.L.Turnpenny, S.Brickwood, C.M.Spalluto, K.Piper, I.T.Cameron, D.I.Wilson, N.A.Hanley, Derivation of Human Embryonic Germ Cells: An Alternative Source of Pluripotent Cells , Stem Cells, 2003, vol.21, n °5, pp.598-609, See p.607.

¹³⁵ R.J.Cole, R.G.Edwards, J.Paul, Cytodifferentiation in cell colonies and cell strains derived from ova and blastocyst of the rabbit, Experimental Cell Research, 1965, vol.37, pp.501 -504.

¹³⁶ A.Bongso, C-Y.Fong, S-C.Ng, S.Ratnam, Isolation and culture of inner cell mass from human blastocysts, Human Reproduction, November 1994, vol.9, n °11, pp.2110-2117.

¹³⁷ J.A.Thomson, J.Itskovitz-Eldor, S.S.Shapiro, M.A.Waknitz, J.J.Swiergiel, V.S.Marshall, J.M.Jones, Embryonic Stem Cell Lines Derived from Human Blastocytes , Science, 6 november 1998, vol.282, n°5391, pp.1145-1147.

¹³⁸ M.J.Schamblott, J.Axelmann, S.Wang, E.M.Bugg, J.W.Littlefield, P.J.Donovan, P.D.Blumenthal, G.R.Huggins, J.D.Gearhardt, Derivation of pluripotent stem cells from cultured human primordial germ cells, Proceedings of the National Academy of Sciences, USA, 10 November 1998, vol.95, n°23, pp.13726-3731.

¹³⁹ M.J.Schamblott, J.Axelmann, S.Wang, E.M.Bugg, J.W.Littlefield, P.J.Donovan, P.D.Blumenthal, G.R.Huggins, J.D.Gearhardt, Derivation of pluripotent stem cells from cultured human primordial germ cells, Proceedings of the National Academy of Sciences, USA, 10 November 1998, vol.95, n°23, pp.13726-3731.

¹⁴⁰ J.A.Thomson, J.Itskovitz-Eldor, S.S.Shapiro, M.A.Waknitz, J.J.Swiergiel, V.S.Marshall, J.M.Jones, Embryonic Stem Cell Lines Derived from Human Blastocytes, Science, 6 november 1998,

1) *Prolifération indifférenciée prolongée*: elles peuvent se humaines reproduire de façon quasi illimitée, durant une longue période de temps, sans se différencier;

2) *Potentiel stable de développement pour former les dérivés de chacune des trois couches germinales embryonnaires, même après un temps de culture prolongé*. Elles peuvent produire des cellules progénitrices, à la capacité de prolifération limitée, d'où dérivent différentes lignées de cellules hautement différenciées (cellules nerveuses, hépatiques, sanguines, etc..)

Les cellules ES pourraient être utilisées avec profit dans le cadre de la médecine régénérative, en particulier pour aider à la réparation des lésions de la moelle épinière (H.S.Keirstead *et al.*, 2005)¹⁴¹, et des lésions ischémiques myocardiques (T.Kofidis *et al.*, 2004¹⁴², D.M.Hodgson *et al.*, 2004¹⁴³, H.Naito *et al.*, 2004¹⁴⁴).

Mais l'utilisation de ces cellules souches embryonnaires pour la médecine dite "régénérative" se heurte à quatre obstacles:

.Le premier obstacle est biologique et tient à la capacité de prolifération indifférenciée des cellules ES: ces cellules, injectées telles quelles dans un organisme, forment des cancers (tératocarcinomas) au point d'injection. Elles ne peuvent donc pas être utilisées telles quelles en clinique, mais seulement une fois qu'elles ont commencé à se différencier.

.Le second obstacle est immunologique: puisque ces cellules "greffées"

vol.282, n°5391, pp.1145-1147. See p.1145.

¹⁴¹ H.S.Keirstead, G.Nistor, G.Bernal, M.Totoiu, F.Cloutier, K.Sharp, O.Steward, Human embryonic stem cell-derived oligodendrocyte progenitor cell transplants remyelinate and restore locomotion after spinal cord injury, *Journal of Neuroscience*, 11 May 2005, vol.25, n°19, pp.4694-4705.

¹⁴² T.Kofidis, J.L.de Bruin, T.Yamane, L.B.Balsam, D.R.Ieri, R.-J.Swijnenburg, M.Tanaka, I.L.Weissman, R.C.Robbins, Insulin-Like Growth Factor Promotes Engraftment, Differentiation, and Functional Improvement after Transfer of Embryonic Stem Cells for Myocardial Restoration, *Stem Cells*, 2004, vol.22, n°7, pp.1239-1245.

¹⁴³ D.M.Hodgson, A.Behfar, L.V.Zingman, G.C.Kane, C.Perez-Terzic, A.E.Alekseev, M.Puceat, A.Terzic, Stable benefit of embryonic stem cell therapy in myocardial infarction, *American Journal of Physiology, Heart and Circulatory Physiology*, August 2004, vol.287, n°2, pp.H471-H479.

¹⁴⁴ H.Naito, K.Nishizaki, M.Yoshikawa, T.Yamada, H.Satoh, S.Nagasaka, T.Kiji, S.Taniguchi, Xenogenic embryonic stem cell-derived cardiomyocyte transplantation, *Transplantation Proceedings*, October 2004, vol.36, n°8, pp.2507-2508.

dans un organisme de malade, subissent la loi de toutes les greffes et sont en grande partie rejetées.

.Le troisième obstacle est technique, car il s'agit de pouvoir contrôler de façon parfaite la différenciation de ces cellules vers le type cellulaire particulier que l'on désire, ce qui est encore bien difficile.

.Le quatrième obstacle est le plus important: c'est l'obstacle éthique, puisque l'obtention de ces cellules souches embryonnaires humaines suppose la destruction d'embryons au stade de blastocyste, ce qui est inacceptable.

Il s'en suit qu'aucune utilisation thérapeutique des cellules souches embryonnaires n'a encore été rapportée chez l'homme, en dépit des résultats encourageants obtenus chez l'animal.

3) Quelques solutions alternatives au problème éthique des cellules ES

Différentes solutions ont été proposées pour obtenir des cellules souches humaines embryonnaires sans avoir à détruire d'embryon humain:

.L'utilisation d'embryons créés lors d'IVF et rejetés, impropres au développement pour en extraire des cellules ES humaines¹⁴⁵

.Le transfert de noyau modifié pour obtenir des embryons non viables (*altered nuclear transfer*): ANT et OAR. Pour tourner le problème éthique qui grève le "clonage thérapeutique" par transfert de noyau, certains auteurs (W.B.Hurlbut, 2004)¹⁴⁶ ont proposé ce qu'ils appellent le transfert nucléaire "modifié"(ANT)(*altered nuclear transfer*): dans cette procédure ce qui serait produit par l'opération du transfert nucléaire serait un "embryon altéré"¹⁴⁷, c'est-à-dire un embryon inapte, défectueux, qui ne pourrait pas se développer correctement parce qu'il aurait été créé avec un défaut génétique ou épigénétique (absence du gène *Cdx2*), mais qui

¹⁴⁵ M.Mitalipova, J.Cahoun, S.Shin, D.Wininger, T.Schultz, S.Noggle, A.Venable, I.Lyons, A.Robins, S.Stice, Human Embryonic Stem Cell Lines from discarded Embryos, *Stem Cells*, 2003, vol.21, n°5, pp.521-526.

¹⁴⁶ W.B.Hurlbut, Altered Nuclear Transfer as a Morally Acceptable Means for the Procurement of Human Embryonic Stem Cells, Commissioned working paper discussed at the President's Council on Bioethics December 2004 meeting, <http://www.bioethics.gov/background/hurlbut.html>.
W.B.Hurlbut, Altered Nuclear Transfer, *The New England Journal of Medicine*, 17 March 2005, vol.352, n°11, pp.1153-1154.

¹⁴⁷ E.Check, Altered embryos offered as solution to stem-cell rift, *Nature*, 21 July 2005, vol.436, n°7049, p.308.

pourrait cependant donner des cellules souches embryonnaires de bonne qualité. Les auteurs de cette proposition pensent qu'il serait moralement acceptable de détruire de tels embryons "altérés", déprivés de tout potentiel de développement, et comparables sur ce point aux tératomes embryonnaires, pour tirer de leur masse cellulaire interne des cellules souches embryonnaires (W.B.Hurlbut, 2004)¹⁴⁸.

Par ailleurs, M.Grompe a proposé, sous le nom de "reprogrammation assistée d'ovocytes"(OAR)("oocyte assisted reprogramming") un autre type de "transfert nucléaire altéré"¹⁴⁹; il s'agirait là de modifier le statut épigénétique dans le noyau donneur somatique destiné au transfert, en sorte que le résultat du transfert de ce noyau dans un ovocyte énucléé ne soit pas un véritable embryon, promu au développement post-implantatoire, mais une masse de cellules totipotentiels comparables aux cellules de la masse interne du blastocyste. Pour mener à bien une telle opération, M.Grompe propose d'introduire dans le noyau donneur, avant son transfert, une surcharge en gène *Nanog*¹⁵⁰, qui est un gène qui ne s'exprime pas dans le zygote ni dans l'embryon précoce en phase de segmentation, mais devient activé à partir du stade de "*morula*".

.La parthénogénèse. La parthénogénèse est le processus par lequel un ovocyte peut se diviser de lui-même, sans fécondation, et se développer ainsi pour donner un embryon (monoparental, toujours de sexe féminin) sans qu'il soit fécondé¹⁵¹. Elle peut être provoquée artificiellement

¹⁴⁸ W.B.Hurlbut, Altered Nuclear Transfer, The New England Journal of Medicine, 17 March 2005, vol.352, n°11, pp.1153-1154.

¹⁴⁹ G.Vogel, Embryo-Free Techniques Gain Momentum, Science, 8 July 2005, vol.309, n°5732, pp.240-241.

¹⁵⁰ G.Pan, D.Pei, The stem cell pluripotency factor NANOG activates transcription with two unusual point subdomains at its C terminus, The Journal of Biological Chemistry, 14 January 2005, vol.280, n°2, pp.1401-1407.

¹⁵¹ A.R.Templeton, H.L.Carson, C.F.Sing, The population genetics of parthenogenetic strains of *Drosophila mercatorum*. II The capacity for parthenogenesis in a natural, bisexual population, Genetics, 25 March 1976, vol.82, n°3, pp.527-542.

.P.Bierzuchudek, Patterns in Plant Parthenogenesis, Cellular and Molecular Life Sciences, October 1985, vol.41, n°10, pp.1255-1264.

.D.Crews, M.Grassman, J.Linzey, Behavioral facilitation of reproduction in sexual and unisexual whiptail lizards, Proceedings of the National Academy of Sciences, USA, December 1986, vol.83, n°24, pp.9547-9550.

.C.J.Cole, C.R.Townsend, Parthenogenetic lizards as vertebrate systems, The Journal of Experimental Zoology, 1990, vol.4, pp.174-176.

.A.Gómez. G.R.Carvalho, Sex, parthenogenesis and genetic structure of rotifers: microsatellite analysis of contemporary and resting egg bank populations, Molecular Ecology, February 2000, vol.9, p.203.

.M.Pearcy, S.Aron, C.Doums, L.Keller, Conditional Use of Sex and Parthenogenesis for Worker and Queen Production in Ants, Science, 3 December 2004, vol.306, n°5702, pp.1780-1783.

chez les mammifères par manipulation chimique ou par décharge électrique. Chez les primates, les embryons créés de cette manière ne peuvent pas se développer correctement, et sont habituellement incapables de s'implanter¹⁵². Selon les chercheurs qui s'intéressent à cette question, un embryon ainsi créé par parthénogénèse ne devrait pas être considéré comme un véritable embryon, promis au développement, mais comme un "parthénote" de brève vie, d'où les cellules ES pourraient être extraites sans objections éthiques. Quoiqu'il en soit du statut moral des "parthénotes", cette proposition de la parthénogénèse comporte différents écueils techniques, dont le fait qu'elle n'intéresse que les sujets de sexe féminin et que l'absence des empreintes génomiques dans ces parthénotes entraîne de graves défauts épigénétiques qui pourraient se retrouver dans les cellules ES qui en seraient extraites.

.Cellules ES dérivées d'un unique blastomère recueilli par biopsie d'embryon. Y.Chung, R.Lanza *et al.*(2005)¹⁵³ ont proposé récemment de dériver des lignées de cellules souches embryonnaires d'un blastomère unique récolté *in vitro* d'un embryon humain en utilisant une technique de biopsie d'embryon semblable à celle qui est utilisée pour le diagnostic génétique pré-implantatoire, et qui n'interfère pas avec le développement de l'embryon. L'objection principale contre une telle proposition est qu'elle fait courir un risque non négligeable à l'embryon biopsié, sans procurer aucune contre partie bénéficielle à cet embryon.

.La reprogrammation. S.Yamanaka et collègues (Kyoto, 2006)¹⁵⁴ ont

.R.Nielsen, Evolution. Why Sex?, Science, 17 February 2006, vol.311, n°5763, pp.960-961.

¹⁵² M.A.H.Surani, S.C.Barton, Development of Gynogenetic Eggs in the Mouse: Implications for Parthenogenetic Embryos, Science, 2 December 1983, vol.222, n°4627, pp.1034-1036.

.S.Barton, A.C.Ferguson-Smith, R.Fundele, M.A.Surani, Influence of paternally imprinted genes on development, Development, October 1991, vol.113, n°2, pp.679-687.

.M.S.Bartolomei, S.M.Tilghman, Genomic imprinting in mammals, Annual Review of Genetics, 1997, vol.31, pp.493-525.

.M.A.Surani, Imprinting and the initiation of gene silencing in the germ line, Cell, 1 May 1998 May, vol.93, n°3, pp.309-312.

.T.Kono, Y.Obata, Q.Wu, K.Niwa, Y.Ono, Y.Yamamoto, E.Sung Park, J.-S.Seo, H.Ogawa, Birth of parthenogenetic mice that can develop to adulthood, Nature, 22 April 2004, vol.428, n°6985, pp.860-864.

.J.Hipp, A.Atala, Tissue engineering, stem cells, cloning, and parthenogenesis: new paradigms for therapy, Journal of Experimental and Clinical Assisted Reproduction, 8 December 2004, vol.1, n°1, pp.3-13.

.D.A.F.Loebel, P.P.L.Tam, Mice without a father, Nature, 22 April 2004, vol.428, n°6985, pp.809-811.

¹⁵³ Y.Chung, I.Klimanskaya, S.Becker, J.Marh, S.-J.Lu, J.Johnson, L.Meisner, R.Lanza, Embryonic and extraembryonic stem cell lines derived from single mouse blastomeres, Nature, Advanced online publications, 16 October 2005, doi:10.1038/nature04277

¹⁵⁴ K.Takahashi, S.Yamanaka, Induction of Pluripotent Stem Cells from Mouse Embryonic and Adult Fibroblast Cultures by defined Factors, Cell, 25 August 2006, vol.126, n°4, pp.663-676.

montré en 2006 qu'il était possible de "reprogrammer" à l'état de cellule souche pluripotente des cellules somatiques différenciées (fibroblastes), et ce grâce à l'action de quatre gènes (Oct3/4, Sox2, c-Myc, Klf4), "facteurs de transcription", qui interviennent tous les quatre dans la transformation des cellules embryonnaires en cellules pluripotentes. Cette possibilité a été récemment confirmée par trois faites aux Etats Unis (K.Okita *et al.*, M.Wernig *et al.*, N.Maherali *et al.*, June 2007)¹⁵⁵. Il serait ainsi possible de transformer de simples fibroblastes de la peau en cellules de type ES, utilisables directement chez le donneur .

4) Cellules souches adultes

La découverte plus récente que les cellules souches situées dans les tissus d'organismes adultes, de la moelle osseuse en particulier, pouvaient être isolées et multipliées *in vitro* (D.Colter et al., 2000)¹⁵⁶ a changé la prospective des cellules souches. On a alors constaté que ces cellules souches dites "adultes" étaient capables de générer des lignées cellulaires reconstituant n'importe quelle espèce de tissu, et pouvaient donc réparer des lésions musculaires, cardiaques ou neurologiques(A.L.Vescovi et coll.,1999)¹⁵⁷. De nombreux travaux ont depuis montré l'intérêt thérapeutique ces cellules souches adultes

Les cellules souches hématopoïétiques (HSCs)(*hematopoietic stem cells*) ont été les premières cellules souches à avoir été identifiées dans

¹⁵⁵ K.Okita, T.Ichisaka, S.Yamanaka, Generation of germline-competent induced pluripotent stem cells, *Nature*, 19 July 2007, vol.448, n°7151, pp.313-317.

.M.Wernig, A.Meissner, R.Foreman, T.Brambrink, M.Ku, K.Hochedlinger, B.E.Bernstein, R.Jaenisch, In vitro reprogramming of fibroblasts into a pluripotent ES-cell-like state, *Nature*, 18 July 2007, vol.448, n°7151, pp.318-324.

.N.Maherali, R.Sridharan, W.Xie, J.Utkal, S.Eminli, K.Arnold, M.Stadtfield, R.Yachechko, J.Tchieu, R.Jaenisch, K.Plath, K.Hochedlinger, Directly Reprogrammed Fibroblasts Show Global Epigenetic Remodeling and Widespread Tissue Contribution, *Cell Stem Cell*, July 2007, vol.1, n°1, pp.55-70.

¹⁵⁶ D.Colter, R.Class, C.M.Di Girolamo et al., Rapid expansion of recycling stem cells in cultures of plastic-adherent cells from human bone marrow, *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2000, vol.97, pp.3213-3218.

¹⁵⁷ A.L.Vescovi, E.A.Parati, A.Gritti, P.Poulin, M.Ferrario, E.Wanke, P.Frölichsthal-Schoeller, L.Cova, M.Arcellana-Panlilio, A.Colombo, R.Galli, Isolation and Cloning of Multipotential Stem Cells from the Embryonic Human CNS and Establishment of Transplantable Human Neural Stem Cell Lines by Epigenetic Stimulation, *Experimental Neurology*, March 1999, vol.156, n°1, pp.71-83.

.C.R.R.Bjornson, R.L.Rietze, B.A.Reynolds, M.C.Magli, A.L.Vescovi, Turning Brain into Blood: A Hematopoietic Fate Adopted by Adult Neural Stem Cells in Vivo, *Science*, 22 January 1999, vol.283, n°5401, pp.534-537.

l'organisme adulte (1961, J.Till and E.McCulloch)¹⁵⁸. Puis d'autres cellules souches, capables de reconstruire le tissu où elles se trouvent, furent mises en évidence dans l'épithélium gastro-intestinal¹⁵⁹, l'épiderme¹⁶⁰, le muscle squelettique (cellules satellites)¹⁶¹, le cartilage (chondroblastes)¹⁶², le foi (cellules ovales et petites cellules progénitrices semblables aux hépatocytes)(SHPCs)¹⁶³, le pancréas (cellule souches préductales)¹⁶⁴, les

¹⁵⁸ J.E.Till, E.A.McCulloch, A direct measurement of the radiation sensitivity of normal mouse bone marrow cells, *Radiation Research*, February 1961, vol.14, pp.213-222.

¹⁵⁹ C.S.Potten, M.Loeffler, Stem cells: attributes, cycles, spirals, pitfalls and uncertainties. Lessons for and from the crypt, *Development*, December 1990, vol.110, n°4, pp.1001-1020.
.C.S.Potten, Stem cells in gastrointestinal epithelium: numbers, characteristics and death, *Philosophical Transactions of the Royal society of London. Series B, biological Sciences*, 29 June 1998, vol.353, n°1370, pp.821-830.

¹⁶⁰ F.M.Watt, Epidermal stem cells: markers, patterning and the control of stem cell fate, *Philosophical Transactions of the Royal society of London. Series B, biological Sciences*, 29 June 1998, vol.353, n°1370, pp.831-837.
.L.Alonso, E.Fuchs, Stem cells in the skin: waste not, Wnt not, *Genes and Development*, 15 May 2003, vol.17, n°10, pp.1189-1200.

¹⁶¹ M.D.Grounds, Muscle regeneration: molecular aspects and therapeutic implications, *Current Opinion in Neurology*, October 1999, vol.12, n°5, pp.535-543.
.M.D.Grounds, J.D.White, N.Rosenthal, M.A.Bogoyevitch, The role of Stem Cells in Skeletal and Cardiac Muscle Repair, *The Journal of Histochemistry and Cytochemistry*, May 2002, vol.50, n°5, pp.589-610.
.R.J.Jankowski, B.m.Deasy, J.Huard, Muscle-derived stem cells, *Gene Therapy*, May 2002, vol.9, n°10, pp.642-647.
.R.J.Jankowski, B.M.Deasy, B.Cao, C.Gates, J.Huard, The role of CD34 expression and cellular fusion in the regeneration capacity of myogenic progenitor cells, *Journal of Cell Science*, 15 November 2002, vol.115, n°22, pp.4361-4374.

¹⁶² T.Yotsuyanagi, S.Urushidate, M.Watanabae, Y.Sawada, Reconstruction of a three-dimensional structure using cartilage regenerated from the perichondrium of rabbits, *Plastic and Reconstructive Surgery*, April 1999, vol.103, n°4, pp.1120-1123.

¹⁶³ G.J.Gordon, W.B.Coleman, D.C.Hixson, J.W.Grisham, Liver regeneration in rats with retrorsine-induced hepatocellular injury proceeds through a novel cellular response, *American Journal of Pathology*, February 2000, vol.156, n°2, pp.389-392.
.G.J.Gordon, W.B.Coleman, J.W.Grisham, Temporal analysis of hepatocyte differentiation by small hepatocyte-like progenitor cells during liver regeneration in retrorsine-exposed rats, *American Journal of Pathology*, September 2000, vol.157, n°3, pp.771-786.

¹⁶⁴ S.Bonner-Weir, M.Taneja, G.C.Weir, K.Tatarkiewicz, K.H.Song, A.Sharma, J.J.O'Neil, In vitro cultivation of human islets from expanded ductal tissue, *Proceedings of the National academy of Sciences, USA*, 5 July 2000, vol.97, n°14, pp.7999-8004.
.V.K.Ramiya, M.Maraist, K.E.Arfor, D.A.Schatz, A.B.Peck, J.G.Cornelius, Reversal of insulin-dependent diabetes using islets generated in vitro from pancreatic stem cells, *Nature Medicine*, March 2000, vol.6, n°3, pp.278-282.
.H.Zulewski, E.J.Abraham, M.J.Gerlach, P.B.Daniel, W.Moritz, B.Muller, M.Vallejo, M.K.Thomas, J.F.Habener, Multipotential nestin-positive stem cells isolated from adult pancreatic islets differentiate ex vivo into pancreatic endocrine, exocrine and hepatic phenotypes, *Diabetes*, March 2001, vol.50, n°3, pp.521-533.

épithéliums (cellules souches basales)¹⁶⁵. Jusqu'à une époque récente on pensait que les tissus dans lesquels les cellules ne se renouvellent pas durant la vie adulte, ou se renouvellent de façon rare et lente (muscle cardiaque, tissu nerveux) étaient privés de cellules souches. Mais les explorations plus récentes ont montré que l'on trouvait des cellules souches aussi dans ces tissus, par exemple dans le myocarde¹⁶⁶, et le tissu nerveux¹⁶⁷ et ceci a porté à penser que probablement tous les tissu adultes en sont dotés. On a ainsi mis en évidence, isolé et recueilli des cellules souches multipotentes dans la majorité des tissus: dans le stroma de la moelle osseuse (cellules mésenchymateuses)(MSCs)¹⁶⁸, dans l'endothélium vasculaire¹⁶⁹, dans l'épithélium gastro-intestinal¹⁷⁰, l'épiderme¹⁷¹, les follicules pileux¹⁷², le muscle squelettique (cellules satellites)¹⁷³, le

¹⁶⁵ J.M.W.Slack, Stem Cells in Epithelial Tissues, Science, 25 February 2000, vol.287, n°5457, pp.1431-1433.

¹⁶⁶ S.Hughes, Cardiac stem cells, Journal of Pathology, July 2002, vol.197, n°4, pp.468-478.
 .N.Rosenblatt-Velin, M.G.Lepore, C.Cartoni, F.Beermann, T.Pedrazzini, FGF-2 controls the differentiation of resident cardiac precursors into functional cardiomyocytes, The Journal of Clinical Investigation, July 2005, vol.115, n°7, pp.1724-1733.

¹⁶⁷ D.Bottai, R.Fiocco, F.Gelain, I.Defilippis, R.Galli, L.A.Vescovi, Neural stem cells in the adult nervous system, Journal of Hematotherapy and Stem Cell Research, December 2003, vol.12, n°6, pp.655-670.
 .D.L.Clarke, Neural stem cells, Bone Marrow Transplantation, August 2003, vol.32, suppl.1, pp.S13-S17.

¹⁶⁸ P.Bianco, M.Riminucci, S.Gronthos, P.Gehron Robey, Bone Marrow Stromal Stem Cells: Nature, Biology, and Potential Applications, Stem Cells, 2001, vol.19, n°3, pp.180-192.
 .J.J.Minguell, A.Erices, P.Conget, Mesenchymal Stem Cells, Experimental Biology and Medicine, June 2001, vol.226, n°6, pp.507-520.

¹⁶⁹ T.Asahara, T.Murohara, A.Sullivan, M.Silver, R.van der Zee, T.Li, B.Witzenbichler, G.Schatteman, J.M.Isner, Isolation of putative progenitor endothelial cells for angiogenesis, Science, 14 February 1997, vol.275, n°5302, pp.964-967.

¹⁷⁰ C.S.Potten, M.Loeffler, Stem cells: attributes, cycles, spirals, pitfalls and uncertainties. Lessons for and from the crypt, Development, December 1990, vol.110, n°4, pp.1001-1020.
 .C.S.Potten, Stem cells in gastrointestinal epithelium: numbers, characteristics and death, Philosophical Transactions of the Royal society of London. Series B, biological Sciences, 29 June 1998, vol.353, n°1370, pp.821-830.

¹⁷¹ F.M.Watt, Epidermal stem cells: markers, patterning and the control of stem cell fate, Philosophical Transactions of the Royal society of London. Series B, biological Sciences, 29 June 1998, vol.353, n°1370, pp.831-837.
 .L.Alonso, E.Fuchs, Stem cells in the skin: waste not, Wnt not, Genes and Development, 15 May 2003, vol.17, n°10, pp.1189-1200.

¹⁷² R.M.Lavker, T.T.Sun, Hair follicle stem cells: present concepts, The Journal of Investigative Dermatology, May 1995, vol.104, n°5, Suppl., pp.38S-39S.

¹⁷³ M.D.Grounds, Muscle regeneration: molecular aspects and therapeutic implications, Current

cartilage (chondroblastes)¹⁷⁴, le foi (cellules ovales et petites cellules progénitrices semblables aux hépatocytes)(SHPCs)¹⁷⁵, le pancréas¹⁷⁶, dans l'épithélium de la cornée¹⁷⁷, dans la rétine¹⁷⁸, dans la glande mammaire¹⁷⁹, dans le tissu adipeux¹⁸⁰, et dans le testicule¹⁸¹.

Opinion in Neurology, October 1999, vol.12, n°5, pp.535-543.

.M.D.Grounds, J.D.White, N.Rosenthal, M.A.Bogoyevitch, The role of Stem Cells in Skeletal and Cardiac Muscle Repair, The Journal of Histochemistry and Cytochemistry, May 2002, vol.50, n°5, pp.589-610.

.R.J.Jankowski, B.m.Deasy, J.Huard, Muscle-derived stem cells, Gene Therapy, May 2002, vol.9, n°10, pp.642-647.

.R.J.Jankowski, B.M.Deasy, B.Cao, C.Gates, J.Huard, The role of CD34 expression and cellular fusion in the regeneration capacity of myogenic progenitor cells, Journal of Cell Science, 15 November 2002, vol.115, n°22, pp.4361-4374.

¹⁷⁴ T.Yotsuyanagi, S.Urushidate, M.Watanabae, Y.Sawada, Reconstruction of a three-dimensional structure using cartilage regenerated from the perichondrium of rabbits, Plastic and Reconstructive Surgery, April 1999, vol.103, n°4, pp.1120-1123.

¹⁷⁵ M.Alison, C.Sarraf, Hepatic stem cells, Journal of Hepatology, October 1998, vol.29, n°4, pp.676-682.

.A.Suzuki, Y-W Zheng, S.Kaneko, M.Onodera, K.Fukao, H.Nakauchi, H.Taniguchi, Clonal identification and characterization of self-renewing pluripotent stem cells in the developing liver, Journal of Cell Biology, 7 January 2002, vol.156, n°1, pp.173-184.

¹⁷⁶ V.K.Ramiya, M.Maraist, K.E.Arfor, D.A.Schatz, A.B.Peck, J.G.Cornelius, Reversal of insulin-dependent diabetes using islets generated in vitro from pancreatic stem cells, Mature Medicine, March 2000, vol.6, n°3, pp.278-282.

.R.M.Seaberg, S.R.Smukler, T.J.Kieffer, G.Enikolopov, Z.Asgar, M.B.Wheeler, G.Korbitt, D.van der Kooy, Clonal identification of multipotent precursors from adult mouse pancreas that generate neural and pancreatic lineages, Nature Biotechnology, September 2004, vol.22, n°9, pp.1115-1124.

.M.Trucco, Regeneration of the pancreatic cell, The Journal of Clinical Investigation, January 2005, vol.115, n°1, pp.5-12.

¹⁷⁷ T.T.Sun, R.M.Lavker, Corneal epithelial stem cells: past, present, and future, The Journal of Investigative Dermatology, Symposium Proceedings, September 2004, vol.9, n°3, pp.202-207.

¹⁷⁸ B.L.Coles, B.Angenieux, T.Inoue, K.D.Rio-Tsonis, J.R.Spence, R.R.McInnes, Y.Arsenijevic, D.van der Kooy, Facile isolation and the characterization of human retinal stem cells, Proceedings of the National Academy of Sciences, U.S.A., 2 November 2004, vol.101, n°44, pp.15772-15777

¹⁷⁹ M.Shackelton, F.Vaillant, K.J.Simpson, J.Stingl, G.K.Smyth, M.L.Asselin-Labat, L.Wu, G.J.Lindeman, J.E.Visvader, Generation of a functional mammary gland from a single stem cell, Nature, 5 January 2006, vol.439, n°7072, pp.84-88.

.J.Stingl, P.Eirew, I.Ricketson, M.Shackleton, F.Vaillanmt, D.Choi, H.I.Li, C.J.Eaves, Purification and unique properties of mammary epithelial stem cells, Nature, 23 February 2006, vol.439, n°7079, pp.993-997.

¹⁸⁰ P.A.Zuk, M.Zhu, P.Ashjian, D.A.De Ugarte, J.I.Juang, H.Mizuno, Z.C.Alfonso, J.K.Fraser, P.Benhaim, M.H.Hedrick, Human adipose tissue is a source of multipotent stem cells, Molecular Biology of the Cell, December 2002, vol.13, n°12, pp.4279-4295.

¹⁸¹ K.Guan, K.Nayernia, L.S.Maier, S.Wagner, R.Dressel, J.H.lee, J.Nolte, F.Wolf, M.Li,

Les cellules souches hématopoïétiques (HSCs)(*hematopoietic stem cells*) sont douées d'un potentiel insolite pour la différenciation, et peuvent se différencier en cellules appartenant à toutes les lignées hématopoïétiques. Elles fournissent une source continue de progéniteurs pour les hématies, les plaquettes sanguines, les monocytes, les granulocytes et les lymphocytes. Elles sont capables de rétablir complètement le taux globulaire du sang chez des patients qui ont reçu des doses ablatives de radiations et de chimiothérapie.

C'est pourquoi les cellules souches hématopoïétiques sont utilisées en thérapie depuis de nombreuses années pour le traitement des *maladies hématologiques malignes*¹⁸², des désordres hématologiques tels que la thalassémie ou la drépanocytose¹⁸³, et des *immunodéficiences combinées graves (SCID)*¹⁸⁴. Elles sont aussi utiles dans le *traitement des maladies autoimmunes*¹⁸⁵ (maladie de Crohn, dermatite herpétiforme, le diabète sucré insulino-dépendent, lupus érythémateux¹⁸⁶, vasculite systémique, psoriasis,

W.Engel, G.Hasenfuss, Pluripotency of spermatogonial stem cells from adult mouse testis , Nature, 24 March 2006, Epub ahead of print, doi:10.1038/nature04697, pp.1 -5.

¹⁸² S.Fetscher, J.Finke, E.Engelhardt, R.Mertelsmann, W.Lange, High-dose chemotherapy and autologous hematopoietic stem cell transplantation in patients with second primary malignancies, Hematology and Cell Therapy, April 1997, vol.39, n°2, pp.79-83.

.M.Territo, The use of Autologous Transplantation in the Treatment of Malignant Disorders , The Journal of Rheumatology, May 1997, vol.24, suppl.48, pp.36-40.

¹⁸³ J.Gaziev, G.Lucarelli, Stem cell transplantation for hemoglobinopathies , Current Opinion in Pediatrics, February 2003, vol.15, n°1, pp.24-31.

J.Gaziev, G.Lucarelli, Stem cell transplantation and gene therapy for hemoglobinopathies , Current Hematology Reports, March 2005, vol.4, n°2, pp.126-131.

¹⁸⁴ R.A.Gatti, H.J.Meuwissen, H.D.Allen, R.Hong, R.A.Good, Immunological reconstitution of sex linked lymphopenic immunological deficiency, The Lancet, 28 December 1968, vol.2, n°7583, pp.1366-1369.

.F.H.Bach, R.J.Albertini, P.Joo, J.L.Anderson, M.M.Bortin, Bone-marrow transplantation in a patient with the Wiscott-Aldrich syndrome, The Lancet, 28 December 1968, vol.2, n°7583, pp.1364-1366.

¹⁸⁵ S.Ikehara, R.A.Good, T.Nakamura, K.Sekita, S.Inoue, M.M.Oo, E.Muso, K.Ogawa, Y.Hamashima, Rationale for bone marrow transplantation in the treatment of autoimmune diseases , Proceedings of the National Academy of Sciences, USA, April 1985, vol.82, n°8, pp.2483-2487.

.K.M.Sullivan, D.E.Furst, The evolving role of blood and marrow transplantation for the treatment of autoimmune diseases, The Journal of Rheumatology, Supplement, May 1997, vol.48, pp.1 -4.

.S.Ikehara, Autoimmune diseases as stem cell disorders: normal stem cell transplant for their treatment , International Journal of Molecular Medicine, January 1998, vol.1, n°1, pp.5-16.

¹⁸⁶ L.Statkute, A.Traynor, Y.Oyama, K.Yaung, L.Verda, N.Krosnjar, R.K.Burt, Antiphospholipid syndrome in patients with systemic lupus erythematosus treated by autologous hematopoietic stem cell transplantation, Blood, 15 October 2005, vol.106, n°8, pp.2700-2709.

.R.K.Burt, A.Traynor, L.Statkute, W.G.Barr, R.Rosa, J.Schroeder, L.Verda, N.Krosnjar, K.Quigley, K.Yaung, M.Villa Bs, M.Takahashi, B.Jovanovic, Y.Oyama, Nonmyeloablative hematopoietic stem cell transplantation for systemic lupus erythematosus, JAMA, 1 February 2006, vol.295, n°5, pp.527-535.

arthrite rhumatoïde, sclérose systémique et sclérose en plaques ¹⁸⁷).

En plus de ces applications cliniques bien connues des cellules souches hématopoïétiques liées à leurs propriétés hématologiques, des études plus récentes ont montré que les HSCs peuvent contribuer à la réparation et à la régénération de nombreux types de tissus dans l'organisme, qui n'ont pas de rapport avec le lignage hématopoïétique. C'est ainsi que, dans le champ des maladies démyélinisantes la transplantation de moelle osseuse s'est montrée bénéfique dans des cas d'adrénoleukodystrophie *X-linked* (X-ALD) (Shapiro *et al.*, 2000)¹⁸⁸ et a amélioré le cours de certains (maladie de Krabbe ou leukodystrophie à cellules globoides)(H.W.Krivit *et al.*, 1998)¹⁸⁹ des désordres lysosomiaux et peroxysomiaux ¹⁹⁰.

La moelle osseuse contient d'autres cellules qui répondent aux critères de cellules souches, et qui ne sont pas hématopoïétiques (A.J.Friedenstein *et al.*,1968)¹⁹¹. Ces cellules sont appelées "cellules

¹⁸⁷ A.Fassas, A.Anagnostopoulos, A.Kazis, K.Kapinas, I.Sakellari, V.Kimiskidis, A.Tsompanakou, Peripheral blood stem cell transplantation of progressive multiple sclerosis: first results of a pilot study, *Bone Marrow Transplantation*, October 1997, vol.20, n°8, pp.631-638.

.A.Fassas, A.Anagnostopoulos, A.Kazis, K.Kapinas, I.Sakellari, Y.Kimiskidis, C.Smias, N.Eleftheriadis, V.Tsimourtou, Autologous stem cell transplantation in progressive multiple sclerosis - an interim analysis of efficacy, *Journal of Clinical Immunology*, January 2000, vol.20, pp.24-30.

.E.Capello, R.Saccardi, A.Murialdo, F.Gualandi, F.Pagliari, A.Bacigalupo, A.Marmont, A.Uccelli, M.Inglese, P.Bruzzi, M.P.Sormani, E.Cocco, G.Meucci, L.Massacesi, A.Bertolotto, A.Lugaresi, E.Merelli, A.Solari, M.Filippi, G.L.Mancardi; and the Italian GITMO-Neuro Intergroup on ASCT for Multiple Sclerosis, Intense immunosuppression followed by autologous stem cell transplantation in severe multiple sclerosis,

Neurological Science, December 2005, vol.26, Supplement 4, pp.s200 -s203.

¹⁸⁸ E.Shapiro, W.Krivit, L.Lockman, I.Jambacque, C.Peters, M.Cowan, R.Harris, S.Blanche, P.Bordigni, D.Loes, R.Ziegler, M.Crittenden, D.Ris, B.Berg, C.Cox, H.Moser, A.Fischer, P.Aubourg, Long-term effect of bone-marrow transplantation for childhood-onset cerebral X-linked adrenoleukodystrophy, *The Lancet*, 26 August 2000, vol.356, n°9231, pp.713-718.

.C.Peters, L.R.Charnas, Y.Tan, R.S.Ziegler, E.G.Shapiro, T.DeFor, S.S.Grewal, P.J.Orchard, S.L.Abel, A.I.Goldman, N.K.Ramsay, K.E.Dusenbery, D.J.Loes, L.A.Lockman, S.Kato, P.R.Aubourg, H.W.Moser, W.Krivit, Cerebral X-linked adrenoleukodystrophy: the international hematopoietic cell transplantation experience from 1982 to 1999, *Blood*, August 2004, vol.104, n°3, pp.8881-888.

¹⁸⁹ W.Krivit, E.G.Shapiro, C.Peters, J.E.Wagner, G.Cornu, J.Kurtzberg, D.A.Wenger, E.H.Kolodny, M.T.Vanier, D.J.Loes, K.Dusenbery, L.A.Lockman, Hematopoietic stem-cell transplantation in globoid-cell leukodystrophy, *The New England Journal of Medicine*, 16 April 1998, vol.338, n°16, pp.1119-1126.

¹⁹⁰ E.G.Shapiro, L.A.Lockman, M.Balthazor, W.Krivit, Neuropsychological outcomes of several storage diseases with and without bone marrow transplantation, *Journal of Inherited Metabolic Diseases*, 1995, vol.18, n°4, pp.413-429.

¹⁹¹ A.J.Friedenstein, K.V.Petrakova, A.L.Kurolesova, G.P.Frolova, Heterotopic of bone marrow. Analysis of precursor cells for osteogenic and hematopoietic tissues, *Transplantation*, March 1968, vol.6, n°2, pp.230-247.

stromales de la moelle osseuse"(MSCs)(*marrow stromal cells*) ou BMSC (*bone marrow stromal cells*)¹⁹² ou "cellules souches mésenchymateuses"(*mesenchymal stem cells*)(MSCs)¹⁹³ ou "cellules mésenchymateuses dérivées de la moelle osseuse"(BMMCs)(*bone marrow-derived mesenchymal cells*). Catherine M.Verfaillie et collègues (Minneapolis) (2001, 2002) ont montré qu'il existe dans la moelle osseuse chez les rongeurs et chez l'homme une population rare de cellules souches mésenchymateuses qu'ils ont dénommé "*multipotent adult progenitor cell*", (MAPCs)¹⁹⁴, capables de se différencier *in vitro* non seulement en cellules mésenchymateuses mais aussi en cellules du mésoderme viscéral, du neuroectoderme et de l'endoderme¹⁹⁵, donc en cellules appartenant aux trois feuilletts germinatifs primitifs, comme le font les cellules souches embryonnaires.

Ces cellules souches mésenchymateuses se prêtent tout particulièrement aux besoins de la médecine génératrice à cause de leur importante capacité de prolifération *in vitro* et à cause de leur étonnante plasticité. Parce que les BMSCs ont la capacité de se loger dans de nombreux tissus non hématopoïétiques¹⁹⁶ et de s'y différencier dans le type

¹⁹² D.J.Prockop, Marrow Stromal Cells as Stem Cells for Nonhematopoietic Tissues , Science, 24 April 1997, vol.276, n°5309, pp.71-74. See p.72.

.D.J.Prockop, Marrow stromal cells as stem cells for continual renewal of nonhematopoietic tissues and as potential vectors for gene therapy, Journal of Cellular Biochemistry, 1998, suppl., n°30-31, pp.284-285.
.P.Bianco, P.Gehron Robey, Marrow stromal stem cells, The Journal of Clinical Investigation, June 2000. vol.105, n°12, pp.1663-1668.

¹⁹³ D.J.Prockop, Marrow stromal cells as stem cells for nonhematopoietic tissues , Science, 4 April 1997, vol.276, n°5309, pp.71-74.

.A.I.Caplan, Mesenchymal stem cells, Journal of Orthopedic Research, September 1991, vol.9, n°5, pp.641-650.

.A.I.Caplan, S.P.Bruder, Mesenchymal stem cells: building blocks for molecular medicine in the 21st century, Trends in Molecular Medicine, June 2001, vol.7, n°6, pp.259-264.

.J.J.Minguell, A.Erices, P.Conget, Mesenchymal Stem Cells, Experimental Biology and Medicine, June 2001, vol.226, n°6, pp.507-520.

¹⁹⁴ M.Reyes, T.Lund, T.Lenvik, D.Aguiar, L.Koodie, C.M.Verfaillie, Purification and ex vivo expansion of postnatal human marrow mesodermal progenitor cells , Blood, 1 November 2001, vol.98, n°9, pp.2615-2625.

.Y.Jiang, B.Jahagirdar, R.I.Reinhardt, R.E.Schwartz, C.D.Keene, X.R.Ortiz -Gonzalez, M.Reyes, T.Lenvik, T.Lund, M.Blackstad, S.Aldrich, A.Lisberg, W.C.Low, D.A.Largaespada, C.M.Verfaillie, Pluripotency of mesenchymal stem cells derived from adult marrow, Nature, 4 July 2002, vol.418, n°6893, pp.41-49.

¹⁹⁵ M.Reyes, A.Dudek, B.Jahagirdar, L.Koodie, P.H.Marker, C.M.Verfaillie, Origin of endothelial progenitors in human postnatal bone marrow , The Journal of Clinical Investigation, February 2002, vol.109, n°3, pp.337-346.

¹⁹⁶ D.J.Prockop, Marrow stromal cells as stem cells for nonhematopoietic tissues , Science, 4 April 1997, vol.276, n°5309, pp.71-74.

de cellule correspondant à ce tissu ¹⁹⁷, elles trouvent déjà de multiples applications cliniques pour les différentes nécessités thérapeutiques de la médecine régénérative. Il y a actuellement plus que 80 thérapies et environ 300 expérimentations cliniques basées sur l'utilisation de telles cellules ¹⁹⁸. Ces cellules, tirées de la moelle osseuse du patient intéressé, puis isolées et multipliées en culture, et injectées soit dans les coronaires soit dans le myocarde de ce même patient, sont principalement utilisées aujourd'hui pour la réparation du myocarde après infarction, où elles donnent des résultats statistiquement significatifs, en terme de réduction de la zone infarctée et d'augmentation de l'éjection ventriculaire ¹⁹⁹. Les cellules souches mésenchymateuses sont aussi utilisées chez les patients souffrant de maladie ischémique périphérique (artériopathie périphérique chronique et réfractaire) ²⁰⁰, en particulier dans la maladie de Buerger ²⁰¹, où elles permettent une revascularisation (angiogénèse thérapeutique). Une application importante de la recherche sur les cellules souches mésenchymateuses de la moelle osseuse se trouve dans l'ingénierie des tissus ²⁰² et plus particulièrement dans la fabrication *in vitro*, à partir des

¹⁹⁷ E.L.Herzog, L.Chai, D.S.Krause, Plasticity of marrow-derived stem cells, *Blood*, 15 November 2003, vol.102, n°10, pp.3483-3493.
J.E.Grove, E.Bruscia, D.S.Krause, Plasticity of Bone Marrow-Derived Stem Cells, *Stem Cells*, 2004, vol.22, n°4, pp.487-500.

¹⁹⁸ Proceed with caution, Editorial, *Nature Biotechnology*, July 2005, vol.23, n°7, p.763.

¹⁹⁹ B.E.Strauer, M.Brehm, T.Zeus, M.Köstering, A.Hernandez, R.V.Sorg, G.Kogler, P.Wernet, Repair of infarcted myocardium by autologous intracoronary mononuclear bone marrow cell transplantation in humans, *Circulation*, 8 October 2002, vol.106, n°15, pp.1913-1918.
.C.Stamm, B.Westphal, H.D.Kleine, M.Petzsch, C.Kittner, H.Klinge, C.Schumichen, C.A.Nienaber, M.Freund, G.Steinhoff, Autologous bone-marrow stem-cell transplantation for myocardial generation, *Lancet*, 4 January 2003, vol.361, n°9351, pp.45-46.
.M.B.Britten, N.D.Abolmaali, B.Assmus, R.Lehmann, J.Honold, J.Schmitt, T.J.Vogl, H.Martin, V.Schachinger, S.Dimmeler, A.M.Zeiher, Infarct remodeling after intracoronary progenitor cell treatment in patients with acute myocardial infarction (TOPCARE-AMI): mechanistic insights from serial contrast-enhanced magnetic resonance imaging, 4 November 2003, vol.108, n°18, pp.2212-2218.

²⁰⁰ E.Tateishi-Yuyama, H.Matsubara, T.Murohara, U.Ikeda, S.Shintani, H.Masaki, K.Amano, Y.Kishimoto, K.Yoshimoto, H.Akashi, K.Shimada, T.Iwasaka, T.Imaizumi, Therapeutic Angiogenesis using Cell Transplantation (TACT) Study Investigators, Therapeutic angiogenesis for patients with limb ischaemia by autologous transplantation of bone-marrow cells: a pilot study and a randomized controlled trial, *The Lancet*, 10 August 2002, vol.360, n°9331, pp.427-435.

²⁰¹ M.Miyamoto, M.Yasutake, H.Takano, H.Takagi, G.Takagi, H.Mizuno, S.Kumita, T.Takano, Therapeutic angiogenesis by autologous bone marrow cell implantation for refractory chronic peripheral arterial disease using assessment of neovascularization by 99mTc-tetrofosmin (TF) perfusion scintigraphy, *Cell Transplant*, 2004, vol.13, n°4, pp.429-437.

²⁰² P.Bianco, P.G.Robey, Stem cells in tissue engineering, *Nature*, 1 November 2001, vol.414, n°6859, pp.118-121.
J.Ringe, C.Kaps, G.R.Burgmester, M.Sittinger, Stem cells for regenerative medicine: advances in the

cellules souches autologues, de tissu osseux (A.Muraglia *et al.*, 2003; H.Ohgushi *et al.*, 2004; J.R.Mauney *et al.*, 2005)²⁰³ et de tissu cartilagineux (R.Tuli *et al.*, 2003, 2004; M.Sittinger *et al.*, 2004)²⁰⁴. Elles sont aussi largement utilisées en ingénierie biologique où elles assurent une couverture cellulaire efficace des prothèses (valves cardiaques par exemple)(T.E.Perry *et al.*, 2003; F.W.Sutherland *et al.*, 2005)²⁰⁵. Elles ont donné des résultats prometteurs pour le traitement des maladies neurodégénératives, de l'ictus, et des lésions traumatiques de la moelle épinière (H.C.Park *et al.*, 2005)²⁰⁶.

Les propriétés réparatrices et régénératives de bien d'autres types de cellules souches "adultes" ont été évaluées avec succès chez l'animal: cellules souches neurales (pour la maladie de Parkinson, la sclérose en plaques, la maladie d'Huntington, l'ictus, les traumatismes cérébraux, les lésions traumatiques de moelle épinière), les cellules souches musculaires (pour

engineering of tissues and organs, *Naturwissenschaften*, August 2002, vol.89, n°8, pp.338-351.

.R.S.Tuan, G.Boland, R.Tuli, Adult mesenchymal stem cells and cell-based tissue engineering, *Arthritis Research and Therapy*, 2003, vol.5, n°1, pp.32-45.

²⁰³ A.Muraglia, A.Corsi, M.Riminucci, M.Mastrogiacomo, R.Cancedda, P.Bianco, R.Quarto, Formation of a chondro-osseous rudiment in micromass cultures of human bone-marrow stromal cells, *Journal of Cell Science*, 15 July 2003, vol.116, part 14, pp.2949-2955.

.H.Ohgushi, S.Kitamura, N.Kotobuki, M.Jirose, H.Machida, K.MuraKi, Y.Takakura, Clinical Application of Marrow Mesenchymal Stem Cells for Hard Tissue Repair, *Yonsei Medical Journal*, 30 June 2004, vol.45, suppl., pp.61-67.

.J.R.Mauney, V.Volloch, D.L.Kaplan, Role of adult mesenchymal stem cells in bone tissue engineering applications: current status and future prospects, *Tissue Engineering*, May-June 2005, vol.11, n°5-6, pp.787-802.

²⁰⁴ R.Tuli, W.J.Li, R.S.Tuan, Current state of cartilage tissue engineering, *Arthritis Research and Therapy*, 2003, vol.5, n°5, pp.235-238.

.R.Tuli, S.Nandi, W.J.Li, S.Tuli, X.Huang, P.A.Manner, P.Laquerriere, U.Nothing, D.J.Hall, R.S.Tuan, Human mesenchymal progenitor cell-based tissue engineering of a single-unit osteochondral construct, *Tissue Engineering*, July-August 2004, vol.10, n°7-8, pp.1169-1179.

.M.Sittinger, D.W.Hutmacher, M.V.Risbud, Current strategies for cell delivery in cartilage and bone regeneration, *Current Opinion in Biotechnology*, October 2004, vol.15, n°5, pp.411-418.

²⁰⁵ T.E.Perry, S.Kaushal, F.W.Sutherland, K.J.Guleserian, J.Bischoff, M.Sacks, J.E.Mayer, Thoracic Surgery Directors Association Award. Bone marrow as a cell source for tissue engineering heart valves, *Annals of Thoracic Surgery*, March 2003, vol.75, n°3, pp.761-767.

.F.W.Sutherland, T.E.Perry, Y.Yu, M.C.Sherwood, E.Rabkin, Y.Masuda, G.A.Garcia, D.L.McLellan, G.C.Engelmayer Jr, M.S.Sacks, F.J.Schoen, J.E.Mayer Jr, From stem cells to viable autologous semilunar heart valve, *Circulation*, 31 May 2005, vol.111, n°21, pp.2783-2791.

²⁰⁶ H.C.Park, Y.S.Shim, Y.Ha, S.H.Yoon, S.R.Park, B.H.Choi, H.S.Park, Treatment of complete spinal cord injury patients by autologous bone marrow cell transplantation and administration of granulocyte-macrophage colony stimulating factor, *Tissue Engineering*, May-June 2005, vol.11, n°5-6, pp.913-922.

l'incontinence urinaire²⁰⁷, l'infarctus du myocarde²⁰⁸), les cellules souches endothéliales (pour l'ischémie aiguë des membres), les cellules souches cardiaques (pour la régénération du myocarde)²⁰⁹, les cellules souches adipeuses (thérapie musculaire, dystrophie musculaire de Duchenne)²¹⁰, les cellules souches de la rétine (pour la cure de la dégénérescence maculaire), les cellules souches du limbus de la cornée (pour les lésions de la cornée),.

5) Cellules souches du sang de cordon ombilical

Les cellules souches présentes dans le sang du cordon ombilical humain (UCB)(*human umbilical cord blood*) ont reçu une attention croissante ces dernières années car elles représentent une source prometteuse de cellules multipotentes pour la thérapie régénératrice. En effet:

.Ces cellules représentent une alternative valable aux cellules

²⁰⁷ A.Gosline, Stem cells rebuild bladder control, The New Scientist, 29 November 2004. www.newscientist.com/news.
Stem cells to cure incontinence, BBC News, 30 November 2004.

²⁰⁸ P.Menaché, A.A.Hagège, M.Scorsin, B.Pouzet, M.Desnos, D.Duboc, K.Schwartz, J-T.Vilquin, J-P.Marolleau, Myoblast transplantation for heart failure, The Lancet, 27 January 2001, vol.357, n°9252, pp.279-280.
.A.A.Hagege, C.Carrion, P.Menasche, J.T.Vilquin, D.Duboc, J.P.Marolleau, M.Desnos, P.Bruneval, Viability and differentiation of autologous skeletal myoblasts grafts in ischaemic cardiomyopathy, The Lancet, 8 February 2003, vol.361, n°9356, pp.491-492.
.P.Menasche, A.A.Hagege, J.T.Vilquin, M.Desnos, E.Abergel, B.Pouzet, A.Bel, S.Sarateau, M.Scorsin, K.Schwartz, P.Bruneval, M.Benbunan, J.P.Marolleau, D.Duboc, Autologous skeletal myoblast transplantation for severe postinfarction left ventricular dysfunction, Journal of the American College of Cardiology, 2 april 2003, vol.41, n°7, pp.1078-1083.

²⁰⁹ A.Beltrami, L.Barlucchi, D.Torella, M.Baker, F.Limana, S.Chimenti, H. Kasahara, M.Rota, E.Musso, K.Urbaneck, A.Leri, J.Kajstura, B.Nadal-Ginard, P.Anversa, Adult cardiac stem cells are multipotent and support myocardial regeneration, Cell, 19 September 2003, vol.114, n°6, pp.658-659.
.K.Urbaneck, F.Quaini, G.Tasca, D.Torella, C.Castaldo, B.Nadal-Ginard, A.Leri, J.Kajstura, E.Quaini, P.Anversa, Intense myocyte formation from cardiac stem cells in human cardiac hypertrophy, Proceedings of the New York Academy of Sciences, 2 September 2003, vol.100, n°18, pp.10440-10445.
.E.Messina, L.De Angelis, G.Frati, S.Morrone, S.Chimenti, F.Fiordaliso, M.Salio, M.Battaglia, M.V.Latronico, M.Coletta, E.Vivarelli, L.Frati, G.Cossu, A.Giacomello, Isolation and expansion of adult cardiac stem cells from human and murine hearts, Circulation Research, 29 October 2004, vol.95, n°9, pp.911-921.

²¹⁰ A.M.Rodriguez, D.Pisani, C.a.Dechesen, C.Turc-Carel, J.Y.Kurzenne, B.Wdziekonski, A.Villageois, C.Bagnis, J.P.Breittmayer, H.Groux, G.Ailhaud, C.Dani, Transplantation of a multipotent cell population from human adipose tissue induces dystrophine expression in the immunocompetent mdx mouse, Journal of Experimental Medicine, 2 May 2005, vol.201, n°9, pp.1397-1405.

embryonnaires (C.P.McGuckin *et al.*, 2005)²¹¹. En effet, il s'agit de cellules jeunes (leur longueur de télomères n'est relativement pas diminuée), immatures, avec des caractéristiques et des propriétés analogues à celles des cellules souches embryonnaires.

.Les cellules de sang de cordon ombilical peuvent être cryoconservées et peuvent être transférées dans un hôte après décongélation sans perdre leur capacité de repeuplement²¹². L'UCB peut de ce fait être emmagasiné en pleine sécurité dans une "banque de sang de cordon", pour toute la vie de l'individu donateur²¹³.

.Parce qu'elles sont immatures, les cellules souches de sang ombilical ne déclenchent qu'une réaction immunologique modérée lorsqu'elles sont transplantées dans l'organisme d'un sujet n'ayant pas de lien de parenté avec le donneur. Elles ne posent donc que peu ou pas de problèmes de rejet immunologique (J.Kurtzberg *et al.*, 1994)²¹⁴. Les "banques" de sang de cordon ombilical peuvent ainsi servir de façon universelle à toute personne qui en aurait besoin, dans la population générale.

Les cellules souches de sang de cordon offrent un grand potentiel d'application pour la médecine régénératrice, ce qui a d'ailleurs provoqué le développement d'initiatives commerciales, basées sur la création de banques privées de sang de cordon. Elles sont utilisées avec profit dès qu'il y a nécessité de cicatrisation, réparation ou régénération tissulaire. Les meilleurs résultats avec les UCBs ont été obtenus jusqu'à présent chez l'enfant, dans le traitement de la *maladie de Krabbe (X-linked*

²¹¹ C.P.McGuckin, N.Forraz, M.O.Baradez, S.Navran, J.Zhao, R.Urban, R.Tilton, L.Denner, Production of stem cells with embryonic characteristics from human umbilical cord, *Cell Proliferation*, August 2005, vol.38, n°4, pp.245-255.

²¹² P.Rubinstein, L.Dobrilá, R.E.Rosenfield, J.W.Adamson, G.Migliaccio, A.R.Migliaccio, P.E.Taylor, C.E.Stevens, Processing and cryopreservation of placental/umbilical cord blood for unrelated bone marrow reconstitution, *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA*, 24 October 1995, vol.92, n°22, pp.10119-10122.
.M.W.Lee, J.Choi, N.S.Yang, Y.J.Moon, J.S.Park, H.C.Kim, Y.J.Kim, Mesenchymal stem cells from cryopreserved human umbilical cord blood, *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 16 July 2004, vol.320, n°1, pp.273-278.

²¹³ There are now nearly 100 cord blood banks worldwide. It is estimated that over 200,000 cord blood units are held by private sector and over 160,000 are registered with the largest public cord blood registry. The ethics of private cord blood storage has been questioned. Up until now cord cells have been principally used in the treatment of paediatric blood and immune disorders.
J.Gunning, Umbilical cord cell banking - Implications for the future, *Toxicology and Applied Pharmacology*, 24 June 2004, Epub ahead of print.

²¹⁴ J.Kurtzberg, M.Graham, J.Casey, J.Olson, C.E.Stevens, P.Rubinstein, The use of umbilical cord blood in mismatched related and unrelated hemopoietic stem cell transplantation, *Blood Cells*, 1994, vol.20, n°2-3, pp.275-283.

adrenoleucodystrophie)(M.L.Escolar et al., 2005)²¹⁵. Certains patients souffrant de lésion traumatique de la moelle épinière ont vu leur condition améliorée à la suite d'une greffe de cellules souches de sang de cordon ombilical²¹⁶.

CONCLUSION

La grande question posée par tous ces développements, en particulier ceux issus des techniques de fertilisation *in vitro*, et ceux venant de la génétique, est celle-ci:

Tout ce qui est possible peut-il être permis?.

Or on constate que ce qui est rendu possible par le progrès scientifique devient un jour ou l'autre, sinon pratique licite, du moins pratique courante, en sorte que le moraliste a l'impression d'assister à un spectacle su lequel il n'a aucune prise: il a tout au plus le loisir de stigmatiser la folie humaine, en rappelant ce qu'on devrait faire et qu'on ne fait pas.

Par exemple: la condamnation répétée par l'Eglise Catholique des méthodes "artificielles" de contraception n'a guère empêché les femmes de prendre la pilule. Les mises en garde contre l'utilisation incontrôlée des techniques de fécondation *in-vitro* n'ont pas empêché celles-ci de se développer à grande allure, et n'a pas empêché les utilisateurs potentiels d'imaginer les combinaisons les plus folles.

Une fois qu'une technique devient disponible. elle est immédiatement mise sur le marché, et il ne faut pas compter sur la sagesse

²¹⁵ M.L.Escolar, M.D.Poe, J.M.Provenzale, K.C.Richards, J.Allison, S.Wood, D.A.Wenge r, D.Pietryga, D.Wall, M.Champagne, R.Morse, W.Krivot, J.Kurtzberg, Transplantation of umbilical-cord blood in babies with infantile Krabbe's disease, The New England Journal of Medicine, 19 May 2005, vol.352, n°20, pp.2069-2081.

²¹⁶ K-S.Kang, S.W.Kim, Y.H.Oh, J.W.Yu, K-Y.Kim, H.K.Park, C-H.Song, H.Han, A 37-year-old spinal cord-injured female patient, transplanted of multipotent stem cells from human UC blood, with improved sensory perception and mobility, both functionally and morph ologically: a case study, Cytotherapy, September 2005, vol.7, n°4, pp.368-373.

des producteurs et des utilisateurs pour un minimum de restreinte. Le seul barrage est celui du rapport coût/bénéfice (qui a amené le retrait du RU 486 en France).

"*On n'arrête pas le progrès*" disent les bonnes gens. Mais qu'est-ce que le progrès? On a trop vite mis ce mot à consonance positive à tout ce qui se faisait de nouveau, sans discernement, en particulier sans discernement moral. Sans parler de la question de l'avortement (pratiqué depuis la plus haute antiquité), ou de l'euthanasie (très en faveur dans l'antiquité, pratiquée sur les vieillards dans certaines populations primitives), on peut vraiment questionner la qualité morale de certaines "innovations" qui ne font que reprendre des actes anciennement pratiqués et abandonnés au fur et à mesure du mûrissement moral de l'humanité: par exemple les enfants malformés étaient "exposés" à Sparte, de même qu'à Rome; aujourd'hui on les élimine "in-utero" ou après la naissance (parfois en les laissant mourir de faim): où est le "progrès"?

Par exemple: on a souvent pratiqué l'infanticide des enfants de sexe féminin (en Chine par exemple); le diagnostic pré-natal permettra d'éliminer l'enfant du sexe non désiré avant la naissance: la seconde méthode est plus sophistiquée que la première, mais elle n'est pas moralement meilleure. (un meurtre est-il moins meurtrier avant qu'après la naissance?).

A l'inverse, il ne suffit pas qu'un moyen soit jugé moralement meilleur pour qu'il soit adopté: le développement des "méthodes naturelles", dont le développement est lié à une meilleure compréhension de la fertilité féminine, et qui sont "plus écologiques", plus équilibrantes pour le couple, moins chères, et plus respectueuses de la sexualité, n'a pas fait reculer la contraception chimique, dont on connaît pourtant tous les inconvénients, et celle-ci n'a pas fait reculer la stérilisation (irréversible) et l'avortement (que personne au monde ne peut qualifier de geste moral). La substitution, à des moyens rudimentaires, de moyens plus sophistiqués, se fait peut être plus irrésistiblement que celle, à des moyens moralement douteux, de moyens moins reprochables.

Notre époque a constaté le caractère explosif du développement scientifico-technologique: le volume de l'activité scientifique doublerait régulièrement tous les dix à quinze ans, près de 90% des découvertes faites depuis Galilée seraient dues à des hommes actuellement vivants. Elle a contesté l'idée (héritée du 19^e siècle) que ce "progrès" soit *per se*

bénéfique. Elle en a observé de près les revers: coût énergétique exorbitant, épuisement des ressources naturelles, pollution par les déchets.

"Halte à la croissance" disent certains (croissance zéro: club de Rome). Les mouvements écologistes tentent même de provoquer un renversement de la tendance. Emues par des affaires comme celles de la thalidomide (1950), ou de la dioxine (Vietnam, Niagara Falls, Seveso) les populations s'inquiètent d'une détérioration sournoise de l'environnement, se sentent victimes d'une expansion technologique incontrôlée. Des voix s'élèvent pour prêcher un "retour à la nature". Des malades exigent le droit de mourir, au lieu de subir des traitements qu'ils jugent attentatoires à leur dignité.

Mais il est aussi naïf de tenir le progrès technique pour intrinsèquement pervers que de le croire intrinsèquement bon. Le DDT a sauvé des millions de vies humaines avant que l'on s'inquiète de ses risques.. On déplore la pollution, la décimation des forêts; mais n'oublions pas que c'est la "nature" qui nous donne les maladies infectieuses, les virus du cancer, les tremblements de terre.

Faut-il restreindre la liberté de recherche?

C'est la question qui se pose. Henri Poincaré (1910) jugeait impensable qu'un parlement rendît un arrêt compétent sur un travail scientifique: "On doit s'en rapporter à sa conscience", disait-il, "toute intervention légale serait importune et un peu ridicule". Aujourd'hui on parle de *tribunal scientifique* pour trancher les controverses, on veut mettre par écrit un code de la recherche, on demande que les journaux scientifiques refusent de publier les résultats obtenus par des méthodes moralement contestables. L'idée qu'il y a des choses qu'il vaut mieux ne pas savoir resurgit en 1975 à propos de la recherche génétique, avec la controverse autour de l'ADN. Mais "*Tous les hommes, par nature, désirent savoir*" (Aristote): on ne peut faire entrer la valeur de la connaissance dans un calcul. C'est ici que doit intervenir le jugement de sagesse, un jugement que les scientifiques devraient être capables de porter eux-mêmes, en tant que personnes adultes et responsables. Il y a des directions de recherche qu'il vaut mieux ne pas prendre.:

"Nous devons nous interdire l'accès aux connaissances que nous n'avons pas la capacité morale d'absorber" (Nirenberg, Ramsey).

*"it may be that the highest wisdom is to recognize **that we are not wise enough** to know what we do not want to know"* (Cohen , 1977)

Peut-on vraiment faire confiance aux savants et aux médecins pour se lier eux-mêmes les mains? pour s'interdire de faire ce qu'ils désirent de tout leur coeur entreprendre? La réponse est "non": quel enfant résistera longtemps devant un pot de miel mis à portée de sa main, avec en plus une cuiller plongée dans ce pot? C'est pourquoi il revient à l'ensemble des hommes, tous concernés par les progrès scientifiques et médicaux, de donner leur avis, directement ou par l'intermédiaire des corps politiques formés à cet effet. Dans l'attente il revient aux Centres de Bioéthique d'informer les gens et de former les consciences.

Mgr Docteur Jacques SUAUDEAU
Académie pontificale pour la vie, Rome