Pour une philosophie clinique des greffes de mains et de visage : histoire, épistémologie, éthique

Martin Dumont

▶ **To cite this version:**

Martin Dumont. Pour une philosophie clinique des greffes de mains et de visage : histoire, épistémologie, éthique. Philosophie. Université Paris sciences et lettres, 2017. Français. NNT : 2017PSLEE084 . tel-02065955

HAL Id: tel-02065955
https://theses.hal.science/tel-02065955

Submitted on 13 Mar 2019

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

THÈSE DE DOCTORAT

de l'Université de recherche Paris Sciences et Lettres
PSL Research University

Préparée à l'Ecole normale supérieure

Pour une philosophie clinique des greffes de mains et de visage.
Histoire, épistémologie, éthique.

Ecole doctorale n°540

ECOLE DOCTORALE TRANSDISCIPLINAIRE LETTRES / SCIENCES

Spécialité Philosophie

COMPOSITION DU JURY :

Mme. MOULIN Anne-Marie
CNRS/SPHERE, Rapporteur

M. LE COZ Pierre
Université Aix-Marseille, Rapporteur, Président du jury

M. BAUDELOT Christian
ENS/Centre Maurice Halbwachs, Membre du jury

Mme. LEFEVE Céline
Université Paris Diderot, Membre du jury

M. MORELON Emmanuel
Hospices Civils de Lyon, Membre du jury

M. NANCY Jean-Luc
Université de Strasbourg, Membre du jury

M. WORMS Frédéric
Ecole normale supérieure, Membre du jury

Soutenue par Martin **DUMONT**
le 2 décembre 2017

Dirigée par **M. Frédéric WORMS**

Logo établissement

POUR UNE PHILOSOPHIE CLINIQUE DES GREFFES DE MAINS ET DE VISAGE. HISTOIRE, ÉPISTÉMOLOGIE, ÉTHIQUE.

Thèse de doctorat
de l'université de recherche Paris Sciences et Lettre
PSL Research University.

Préparée à l'Ecole normale supérieure
ED 540, Ecole doctorale transdisciplinaire Lettres / Sciences.
Spécialité Philosophie.

Soutenue par Martin Dumont le 2 décembre 2017.
Dirigée par M. Frédéric Worms.

Composition du jury :
Mme Anne-Marie Moulin, CNRS / Sphere, rapporteur
M. Pierre Le Coz, Université Aix-Marseille, rapporteur, président du jury
M. Christian Baudelot, ENS / Centre Maurice Halbwachs
Mme Céline Lefève, Université Paris Diderot
M. Emmanuel Morelon, Hospices Civils de Lyon
M. Jean-Luc Nancy, Université de Strasbourg

Sommaire

Introduction 6
Première partie. La découverte du rejet immunitaire comme obstacle fondamental (ou : La greffe impossible) 23
Chapitre 1. La surprise des premiers échecs 32
Chapitre 2. La reconnaissance progressive du phénomène du rejet et de ses causes 60
Chapitre 3. Le rejet normalisé dans le cadre de la pensée immunologique. 110
Deuxième partie. L'instauration des greffes comme pratique clinique 192
Chapitre 4. La reprise du projet des greffes par des essais cliniques 193
Chapitre 5. Le paradigme de la greffe 263
Chapitre 6. Le paradigme contesté : l'épistémologie critique de Thomas Starzl 367
Troisième partie : Éthique des greffes de mains et de visage 421
Chapitre 7. La situation actuelle du champ des greffes de tissus composites 426
Chapitre 8. Les questions éthiques auxquelles la clinique a apporté des éléments de réponse 482
Chapitre 9. Les questions éthiques des greffes de tissus composites 655
Bibliographie 859
Table des matières 885

Résumé

Notre travail s'efforce de poser les bases d'une philosophie clinique des greffes, particulièrement à travers le cas des greffes de tissus composites (greffes de mains et de visage). Une philosophie clinique se veut à l'écoute des réalités cliniques, pour être attentive aux problèmes, précis et inattendus parfois, qui en surgissent, ainsi qu'à leurs enseignements étonnants. Elle est également centrée sur l'expérience du soin et celle du patient, car c'est en elles que toutes les interrogations que soulèvent les greffes prennent naissance, et c'est à elles qu'il s'agit de confronter toutes les analyses.

Cette philosophie clinique est constituée dans un premier temps par un examen approfondi de l'histoire des greffes au cours du vingtième siècle. On y décrit les écueils, inattendus au départ, qu'il a fallu franchir pour parvenir à instaurer les greffes comme soin efficace : la surprise des premiers échecs, la compréhension progressive du rejet immunitaire et de ses mécanismes avec l'œuvre de Peter Medawar, les tâtonnements ayant permis de franchir ces obstacles après la seconde guerre mondiale. Cette histoire montre toute la difficulté de la réalisation des greffes, les conditions de possibilité (conceptuelles comme pratiques) très précises qu'il a fallu réunir et qui sont autant de facteurs limitants de la pratique, pourtant désormais étendue, des greffes. A travers ce parcours, sont examinées les relations entre le désir de soigner et la recherche scientifique qu'il a nourrie, relations de collaboration étroite et de tension également. Une épistémologie critique des greffes est ici dessinée, le parcours se terminant par la tentative de remise en cause dans les années 1990 du modèle épistémologique sur lequel les greffes reposent par Thomas Starzl, un des chirurgiens qui a permis leur instauration dans les années 1960.

Adossé à cette épistémologie critique, qui montre déjà dans toute son ampleur les questions soulevées par les greffes, le travail aborde ensuite les questions éthiques soulevées par les greffes de tissus composites, qui étendent depuis peu la procédure de la greffe au traitement de handicaps sévères (1998 pour la première greffe de mains, 2005 pour la première greffe de visage). Ces greffes ont suscité un intense débat éthique, qui est examiné de manière critique. On souligne que l'expérience clinique a permis de répondre à certaines des objections soulevées à ces greffes – particulièrement sur la question de l'appropriation par les patients de greffes de parties visibles et éminemment personnelles du corps. Elle a également permis de mieux cerner les questions qui se posent réellement cependant encore, dont est témoin le faible développement de ces greffes encore aujourd'hui. On cherche alors à décrire l'expérience que représente les affections graves (défiguration, amputation) que ces greffes prétendent traiter, ses ramifications profondes et complexes. Si la greffe est un soin impressionnant de ces affections, il n'est pas le seul possible néanmoins, et on interroge les normes qui justifient ce soin. La greffe fait courir des risques importants au patient : on examine alors la légitimité d'un tel choix, de la part des équipes comme du patient.

Summary

Our work aims at laying the grounds for a clinical philosophy of transplantation, particularly in regards to composite tissue allografts (hands and face). A clinical philosophy wants to be attentive to the clinic, in order to pay close attention to the specific and sometimes unexpected problems that originate from it, and to its surprising teachings. It also focuses on the very experience of care and that of the patients, since all the questions raised by transplantation stem from it and all the analyses have to be confronted to it.

This clinical philosophy is first built on a thorough examination of the history of transplantation throughout the twentieth century. The initially unexpected challenges that had to be met to establish transplantation as common practice are described: the surprising first failures, the progressive understanding of immune rejection and its mechanisms through the work of Peter Medawar, the process of trial and error to overcome these obstacles after the Second World War. This narrative highlights the difficulty of achieving transplantations, and the very precise conditions determining their realization, limiting their use – however common today. Throughout this narrative, the relations, both of collaboration and tension, between the desire to cure and the scientific research it has fueled, are examined. A critical epistemology of transplantation is thus outlined, ending with the attempt in the 1990s to challenge the epistemological paradigm on which transplantations are grounded by Thomas Starzl, one of those who established it in the 1960s.

Based on this critical epistemology, which in itself shows the breadth of the issues raised by transplantation, our work then tackles the ethical questions raised by composite tissue allotransplantations, which have lately extended transplantation to the treatment of severe handicaps – with the first hand transplantation in 1998 and the first face transplantation in 2005. These grafts have given birth to an intense ethical debate, which is critically examined. It is highlighted that the clinic has already allowed to answer some of the objections raised against these procedures – particularly the question of the appropriation by the patients of these grafts of visible and deeply personal body parts. It has also led to a better delimitation of the real problems that still have to be addressed – as shown by the limited development of these procedures even today. We then try to describe the severe affection experience (disfigurement, loss of a limb) that these transplantations intend to treat, and its deep and complex ramifications. Transplantation is an impressive treatment for these affections but it is not the only one possible, however, and the norms justifying the procedure are examined. Transplantation exposes patients to significant risks: the legitimacy of such a choice, by the medical team as by the patients, is evaluated.

Remerciements

Je remercie vivement en premier lieu mon directeur de thèse M. Frédéric Worms pour l'accompagnement confiant et stimulant qui a été le sien pendant ces années de doctorat.

Je remercie également les nombreux soignants qui ont accepté de me faire part de leur expérience, m'ont fait rencontrer des patients, m'ont ouvert très largement les portes de leurs lieux de travail. En tout premier lieu le Dr. Aram Gazarian, à la rencontre duquel je dois de m'être intéressé aux greffes de tissus composites. Je remercie également le Prof. Jean-Pierre Jouet, qui m'a accueilli plusieurs semaines dans le service des maladies du sang du CHRU de Lille. Je remercie encore le Dr. Emmanuel Morelon, du service de transplantation du CHRU de Lyon, qui m'a fait rencontrer des patients greffés ; et le Dr. Dominique Rigal qui nous a accueilli au CTS de Lyon. Je remercie enfin les Dr. Bernard Devauchelle, Jean-Michel Dubernard, Benoît Averland, Sébastien Dharancy, François-René Pruvot, Sophie Cremades, pour les discussions que nous avons pu avoir.

Je remercie très vivement parents, famille et amis qui m'ont soutenu tout au long de ces années, ainsi que la famille Terrien (et Arsène) ; et j'ai de la gratitude en particulier pour leur aide précieuse envers Frédéric Aubert, Jean-Baptiste Bertin, Nicolas Bouchard, Olivier Broutin, Stefan Catheline, Benoit Caudoux, Guillaume Dezaunay, Jean-Noël et Dominique Dumont, Tristan Garcia, Armel Mazeron, Elise Minet, Carine Morand et Anne Waeles.

Je remercie enfin en tout particulier Caroline ; avec Hugo et Jules elle a vécu au quotidien mon travail, en me soutenant sans aucune restriction et en m'accompagnant sans cesse de sa présence heureuse.

INTRODUCTION

Le travail que nous présentons ici a sa source dans une collaboration sur plusieurs années avec l'équipe de greffes de tissus composites de Lyon, et plus particulièrement d'interrogations de son actuel directeur le Dr Aram Gazarian. Là se trouve l'occasion qui a enclenché notre recherche : les interrogations éthiques, délicates et complexes, posées par les greffes de mains dans un premier temps et de visage dans un second. Celles-ci proposent un soin risqué de pathologies qui ne mettent pas en jeu la survie du patient, à la différence de nombreuses greffes d'organes, mais qui représentent pour lui un handicap sévère, et posent donc la question de savoir si les risques qui sont pris à travers ces procédures sont raisonnables et légitimes. Tel est bien l'horizon de notre travail, qui se trouve développé dans sa troisième et dernière partie ; c'est là ce qui nous a saisi d'emblée comme représentant un ensemble de questions à la fois extrêmement précises et, malgré leur caractère apparemment limité, profondes.

1. La nécessité d'une épistémologie critique et historique

Mais il nous est rapidement apparu nécessaire, pour parvenir à traiter ces questions délicates sans naïveté ni faire preuve d'imprécision, sans être en porte-à-faux vis-à-vis de la clinique réelle de ces patients, de nous immerger profondément dans la passionnante réalité médicale concrète que représentent ces greffes, et les greffes en général dont elles sont les dernières venues – la première greffe de main ayant eu lieu en 1998 et la première greffe de visage en 2005. Il y avait là toute une page de l'histoire récente de la médecine à examiner, qui a comme on le verra des relations immédiates bien que tendues avec l'immunologie et sa progression au cours du vingtième siècle.

Le lecteur pourra alors s'étonner que notre travail s'ouvre par deux premières parties qui restituent l'histoire des greffes et des difficultés qu'il y eut à les établir comme un soin performant, de la reconnaissance sinueuse du rejet immunitaire dans le cadre de l'allogreffe, depuis les premières tentatives de greffes d'organes au début du vingtième siècle jusqu'à l'œuvre du biologiste anglais Peter Medawar durant la seconde guerre mondiale ; puis de cette reconnaissance pleinement établie du rejet, qui semblait barrer la possibilité d'un jour pouvoir réaliser des allogreffes d'organes, à son progressif contournement jusqu'à l'établissement du paradigme de la greffe » au milieu des années 1960. Ce long détour nous a semblé nécessaire pour pleinement comprendre ce dont il s'agit quand on entreprend de greffer un organe, ou encore plus récemment des tissus composites - c'est-à-dire un ensemble anatomiquement et fonctionnellement significatif de différents tissus : peau, muscles, nerfs,

tendons, os, là où les organes sont constitués d'un seul type de tissu. Examiner la lente constitution du paradigme de la greffe, les difficultés importantes – obstacles matériels et épistémologiques - qu'il a fallu pour cela surmonter, c'est mieux prendre conscience encore de ce que la greffe représente. Il s'agit pour nous surtout de dessiner grâce à cela les conditions de possibilité, extrêmement précises, qui ont rendu ce geste possible – qui lui existe bel et bien, dans sa réussite également éclatante, impressionnante -. Le grand public n'a pas manqué d'ailleurs, tout au long de l'histoire des greffes, de saluer le caractère étonnant de ces procédures, les greffes ayant reçu un écho, notamment médiatique, important, à la surprise même des praticiens ; et ce tout au long de leur histoire, jusqu'aux dernières que sont les greffes de mains et de visage qui ont reçu un accueil contrasté en étant également très discutées quant à leur légitimité.

Le but d'une telle enquête historique longue sur la constitution des greffes comme soin opérant est d'abord à notre sens tout simplement instructif : il y a une histoire en cours d'écriture encore des allogreffes au vingtième siècle, qui a d'abord été l'œuvre des acteurs eux-mêmes, des « pionniers » des greffes comme ils aiment à s'appeler, qui sont revenus sur leur œuvre patiente, collective souvent, dans des ouvrages ou articles réflexifs, prenant souvent la forme de mémoires, ayant conscience du pas décisif qu'ils ont réussi à franchir, et aussi des difficultés importantes qu'il a fallu dépasser pour y parvenir. Cette histoire est aujourd'hui entreprise également de manière plus systématique, notamment par des historiens de métier, si bien qu'il est possible aujourd'hui de commencer à avoir une vue plus complète de cette histoire.[1] Notre but de ce point de vue-là a été de proposer notre propre agencement en un récit de cette histoire, autour des deux moments pivots de la prise de conscience de leur difficulté – qui étonna les premiers praticiens – avec la découverte du phénomène du rejet immunitaire, puis de la découverte des moyens pratiques de le contourner et de parvenir à la faisabilité des greffes. Par ce trajet nous souhaitons faire œuvre de passeur entre les spécialistes s'intéressant à l'histoire des greffes et un public, notamment philosophique, qui connaît souvent encore mal ces réalités dans leur détail, pour attirer son attention sur le champ extrêmement stimulant qu'elles représentent pour qui s'intéresse à la biologie, à l'immunologie plus particulièrement, et au soin.

A travers ce parcours, c'est aussi une meilleure compréhension de ce que représente une greffe qui nous semble pouvoir être gagnée. Ce geste qui est donné parce que présent aujourd'hui de manière importante dans la pratique médicale contemporaine, et qui est comme tel largement accepté par les consciences, gagne à être médité dans toute sa profondeur, et c'est ce que nous cherchons à entreprendre à travers un tel parcours historique. Car faire l'histoire des greffes, des échecs qui ont été rencontrés, des erreurs d'interprétation qui ont été faites tout en dessinant déjà une meilleure

[1] David Hamilton, lui-même ancien praticien des greffes, a récemment publié une volumineuse histoire des greffes : David Hamilton, *A History of Organ Transplantation. Ancient Legends to Modern Practice*, Pittsburgh, University of Pittsburgh Press, 2012 ; l'historien de la médecine Thomas Schlich a publié récemment également une impressionnante histoire des tout débuts de la greffe : Thomas Schlich, *The Origins of Organ Transplantation. Surgery and Laboratory Science, 1880-1930*, University of Rochester Press, Rochester Studies in Medical History, 2013² [2010].

compréhension, des voies étonnantes qui ont été trouvées pour contourner les difficultés, de la créativité (et aussi de la ténacité) qui ont été nécessaires pour les surmonter, c'est mieux comprendre les réalités de la greffe comme répondant à des problèmes qu'on ne soupçonne parfois pas. Cela permet aussi de mieux comprendre le sens des concepts élaborés pour penser les greffes, et des procédures pratiques qui ont été mises en place, en dégageant leur dimension de réponse à autant de problèmes pratiques et théoriques ; leur intelligibilité s'en trouve alors accrue.

Par là c'est encore une épistémologie critique des greffes que nous nous efforçons de dégager. Nous rejoignons ici Jean-François Braunstein qui souligne qu'il convient pour aborder les questions éthiques soulevées par des procédures médicales de se doter d'une telle épistémologie critique[2], pour ne pas être prisonnier dans le traitement des questions éthiques de la manière dont les médecins ont l'habitude de les formuler – ceux-ci pouvant obéir par là à une perspective qui manque de profondeur historique et critique sur leur propre discipline -. En constituant une telle épistémologie critique, nous entendons donc également apporter aux médecins eux-mêmes des éléments de réflexion sur leur propre pratique. Une épistémologie critique ici s'efforcera de percevoir les limites de la compréhension actuelle des greffes, en soulignant les points qui restent obscurs – la possibilité ou non de la tolérance, les raisons réelles du rejet chronique par exemple. Il s'agira donc de tenter le vrai du faux, qui sont toujours inextricablement dans la marche de l'activité scientifique selon Canguilhem. Il s'agira encore de souligner les conditions de possibilité extrêmement précises qui rendent possibles l'exercice des greffes ; en termes de conflit immunologique inéluctable, imposant donc un traitement immunosuppresseur aux conséquences importantes ; en termes de procuration des greffons nécessaires à l'opération, ainsi que leur appariement nécessaire au receveur ; en termes de suivi médical intense qu'imposent les greffes une fois réalisées ; en termes d'organisation des soins, qui fait apparaître aussi une nouvelle forme de la clinique au sein de la clinique contemporaine. Les greffes reposent en effet sur des conditions éminemment pratiques, concrètes, en plus d'élaborations théoriques qui sont encore discutées ; de ce fait, elles ont des facteurs limitants importants à leur extension. Dégager ces conditions de possibilité, c'est alors à la fois fonder en raison une réussite scientifique admirable et en donner toute l'intelligibilité, mais aussi d'un même geste en critiquer la portée. Il s'agit alors de creuser l'étonnement que les greffes représentent : comment est-il possible de transférer une partie d'un organisme dans un autre pour le soigner ? Et cela néanmoins contre le discours qui prétendrait que les greffes sont si difficiles à réaliser qu'il vaudrait mieux s'en abstenir, comme cela a pu être dit lors des annonces de projets des greffes de tissus composites. Mais c'est aussi critiquer un possible usage idéologique de ces résultats réels et impressionnants, en s'efforçant d'y établir des garde-fous : celui notamment qui postulerait leur évidence, leur facilité, et qui

[2] Jean-François Braunstein, « Anthropologues et sociologues face aux transplantations d'organes : du *Courage d'échouer* aux *Pièces détachées* », in *Transplanter. Une approche transdisciplinaire : art, médecine, histoire et biologie*, François Delaporte, Bernard Devauchelle, Emmanuel Fournier (dir.), Paris, Hermann, 2015.

promettrait que les greffes puissent à terme être réalisées comme une opération banale, sans conséquences importantes – pour le patient, mais aussi pour la société dans son ensemble - ; ou encore celle qui verrait dans les greffes l'avènement d'un homme nouveau, hybride ou chimère malléable en tout sens dans une vertigineuse production artistique de soi. Ainsi la greffe ne peut pas apparaître comme une panacée, malgré son principe d'apparence extrêmement simple et naturel – remplacer le même par le même, l'organique défaillant par de l'organique sain provenant d'un organisme comparable, et ce sans avoir à recourir à des éléments artificiels de nature mécanique nécessairement imparfaits, qui reproduisent seulement grossièrement la matérialité et les fonctions de l'organe ou des tissus défaillants. Il s'agit de percevoir les limites au contraire de ce soin, à partir encore de ses réussites indéniables, limitent qui obligent à se poser des questions d'indication très précises ; de lui restituer sa pleine dimension médicale, qui interdit en pratique d'en faire une procédure permettant de reconfigurer à volonté les corps. Les greffes ne promettent pas de ce point de vue une plasticité illimitée ; au contraire, leur difficile et lente constitution a fait apparaître une plasticité réelle mais très limitée du corps humain quant à son acceptation d'un greffon étranger. Ainsi l'extension des greffes connaît des facteurs limitants importants, si bien qu'elles peinent à s'étendre en nombre – du fait notamment de la pénurie de greffons dans les greffes d'organes – comme en nature des affections traitées – on verra combien l'extension de la procédure à des parties du corps « non vitales » comme la main et le visage pose problème -. Ainsi les greffes ne nous promettent-elles pas une interchangeabilité potentiellement infinie des parties du corps ni une capacité à guérir toute affection aisément, comme le vocable malheureux de la « pièce de rechange » inciterait à le croire. Il s'agira donc par là de cerner précisément leur usage possible, qui existe bel et bien.

2. Des conditions de possibilité très strictes.

Discerner les conditions de possibilité délicates et précises qui sont à la racine des réussites des greffes, c'est alors dégager le fait qu'il reste bien des questions éthiques qu'elles convoquent, et sur lesquelles nous nous pencherons dans la troisième partie de notre parcours quant au cas si particulier des greffes de tissus composites. En effet le geste de greffer suppose un prélèvement, qui lui-même n'a rien d'évident dans son principe ni dans sa réalisation concrète ; il suppose un traitement immunosuppresseur à vie, qui a des conséquences non négligeables et demandent donc un examen approfondi des gains de la greffe en rapport avec leurs risques, surtout dans les greffes de tissus composites qui ne portent pas sur des organes vitaux ; il suppose un soin au long cours de patients qui sont fragilisés par la procédure même qui les soigne et par là un accompagnement d'un type nouveau ; il suppose l'appropriation et l'acceptation du greffon par le patient qui eux aussi ont leurs

conditions précises ; il a comme contrepartie la possibilité toujours présente, et à peu près inéluctable à long terme, du rejet qu'il est encore impossible de contrer de manière indéfinie, et par là soulève la question du devenir du patient dans la perspective d'un tel rejet à long terme.

Il s'agira donc de ne pas négliger la part d'idéologie qui peut traverser les différents discours sur les greffes ; tant ceux des praticiens eux-mêmes, que des commentateurs de ces greffes (particulièrement dans les greffes de tissus composites qui ont donné naissance à des débats nourris lors de leur réalisation), que des sciences sociales qui ont pris les greffes pour objet d'étude, et que des patients eux-mêmes, tous ces discours n'étant pas étanches les uns des autres. De ce point de vue, nous nous placerons encore dans l'héritage de la démarche de Canguilhem, qui a souligné combien les sciences, et plus particulièrement les sciences du vivant, qui portent en elles la question de la finalité et sont intrinsèquement liées à ses yeux à la question du soin qui est à la source de l'impulsion à connaître les mécanismes du vivant, sont susceptibles d'une telle dérive idéologique. L'examen des questions éthiques doit par une étude fine des procédures en question, des impasses aussi et des limites des discours qu'elles ont fait émerger, reposer sur une telle vision critique.

S'attacher aux conditions précises qui permettent bien la réussite des greffes, qu'il convient de ne pas minorer, mais aussi leurs limites, c'est percevoir toute la complexité inhérente à un geste d'apparence simple, voire évident en son principe, consistant à « remplacer le même par le même ». L'apparition progressive de ce geste, à travers toute une série d'obstacles, montre qu'il n'a pourtant rien d'évident. Ainsi c'est toute une série d'étonnements que soulèvent les greffes qu'il convient de restituer, pour leur reconnaître toute leur importance qui risque d'être dissimulée par le fait même de leur existence, impressionnant et qui risque d'en occulter les conditions de possibilité. Si la philosophie, depuis Platon et Aristote, commence par l'étonnement, le philosophe ne peut qu'être impressionné par les étonnements qu'il y a à rencontrer dans l'histoire et la réalité des greffes – en y percevant matière à sa méditation. Comment a-t-on pu ne pas penser immédiatement à de telles procédures, tant le principe de « remplacer le même par le même » semble évident ? On verra que le geste de la greffe a bien été parfois envisagé, mais en réalité de manière très limitée, avant la fin du dix-neuvième siècle. L'historien Thomas Schlich a admirablement montré combien le principe même de la greffe ne pouvait pas en fait réellement émerger avant l'établissement définitif du paradigme anatomo-physiologique au cours du dix-neuvième siècle[3] ; car greffer un organe (ou des glandes comme la thyroïde au départ) suppose une conception totalement nouvelle de la maladie, la rapportant à un dysfonctionnement d'un organe intérieur précis, et non plus à un ensemble de facteurs extérieurs (l'environnement, le climat, les « miasmes ») et intérieurs très globaux et relativement indéterminés (le déséquilibre des humeurs, le régime de vie du patient). Contre le souhait des praticiens qui aimeraient faire remonter aux temps les plus anciens le concept de la greffe en prétendant que

[3] Thomas Schlich, *The Origins of Organ Transplantation, op.cit.*, chapitres 3 et 4.

l'humanité a toujours rêvé de pouvoir en pratiquer, Thomas Schlich montre au contraire que le concept même de la greffe a une origine historique extrêmement précise et datable. Le deuxième étonnement est celui de l'impossibilité apparente du geste une fois qu'il fut tenté : les praticiens ne tardèrent pas à remarquer – mais la compréhension de cette découverte fut elle-même progressive et le fruit d'une longue prise de conscience, avec des fluctuations – que la partie d'un corps insérée dans un autre par des procédés chirurgicaux ne peut pas y survivre naturellement, quelle que soit la perfection atteinte par le geste chirurgical en lui-même. Ce qui étonne alors au contraire, au vu de nos connaissances actuelles, c'est justement ce postulat d'origine d'une interchangeabilité aisée des parties d'organismes différentes entre elles. C'est, à travers la découverte du phénomène du rejet, et de ses mécanismes, toute une part de l'immunologie au vingtième siècle qui se trouve alors convoquée pour comprendre les mécanismes sous-jacents aux greffes ; et par là une nouvelle dimension de l'organisme qui est mise à jour – son pouvoir de rejeter tout corps étranger greffé -, invitant à méditer à nouveaux frais les mécanismes de l'immunité et leur rôle pour un organisme, et l'inscription très matérielle et profonde de l'individualité biologique à laquelle ils correspondent. L'étonnement encore sera alors que le mécanisme si puissant, jusque-là inconnu, du rejet, parvienne finalement à être contourné et que les greffes soient néanmoins possibles ; et encore par des voies elles-mêmes étonnantes et créatives, et qui coïncident mal avec les voies qu'on avait anticipées – tout particulièrement, la possibilité qui fut d'abord envisagée de pouvoir apparier un donneur et un receveur immunologiquement compatibles, sur le modèle des transfusions sanguines -.

3. Une épistémologie locale

A travers ces étonnements, c'est une épistémologie résolument locale, concernant les greffes en tant que telles comme champ relativement circonscrit et cohérent – et se constituant de plus en plus de manière indépendante – qu'il nous faut entreprendre. Les greffes ont en effet rencontré dans leur constitution progressive une série d'obstacles épistémologiques propres obligeant à une créativité conceptuelle : le rejet ; la tolérance comme exception à ce mécanisme général[4] ; l'appariement du donneur et du receveur et ses limites, la découverte du système HLA qui est responsable du rejet de la greffe. Par ces obstacles, la greffe rencontre la nécessité de clarifications conceptuelles essentielles, entre conception vitaliste et mécaniste de l'organisme et du système immunitaire, caractère naturel ou artificiel des procédures de transplantation, holisme et réductionnisme des phénomènes

[4] La tolérance est la situation dans laquelle un organisme se trouve ne pas rejeter une partie d'un corps étranger donné qu'il devrait habituellement rejeter tout en restant capable de rejeter tout autre corps étranger et compétent immunitairement contre les infections.

immunitaires, conception de la guérison obtenue par les greffes étant donnée la situation précaire des patients greffés. C'est tout l'enjeu également du rapport entre la dimension pratique, irréductiblement empirique et tâtonnante des procédures médicales, et leur fondement scientifique qui se trouve posé. Nous nous efforcerons de souligner la complexité des liens, à la fois très réels et néanmoins aussi conflictuels, entre clinique et biologie fondamentale, plus particulièrement l'immunologie, qui se sont tissés à travers cette histoire des greffes.[5] A travers cette histoire ce sont encore toute les questions éthiques, existentielles, anthropologiques, mais aussi sociales et même politiques des greffes qui seront rencontrées dans leur mise à jour progressive dans la marche vers leur réalisation clinique, les greffes posant de ce point de vue des questions absolument singulières et jusqu'ici jamais rencontrées, comme la place du donneur vivant dans certaines procédures, la définition de la mort pour le prélèvement auprès de personnes décédées, la question de l'allocation des greffons aux patients en attente de greffe. C'est aussi l'expérience même, unique, de la greffe, pour les praticiens qui les élaborent comme pour les patients, qu'il s'agit alors de faire partager.

Il s'agit d'assumer une consistance propre de l'objet que représentent les greffes, dans une épistémologie résolument locale, qui sera là encore nous le souhaitons critique. Il convient en effet d'être attentif à travers l'histoire des greffes aux impasses dans lesquelles la recherche à leur égard a pu se fourvoyer ; aux découvertes qui ont lieu mais ne furent pendant longtemps pas reconnues faisant subir à la recherche des retards étonnants ; aux voies peut-être prometteuses qui ont été abandonnées sans raison suffisante. Car une telle histoire ne se veut pas seulement une histoire irénique des succès successifs du champ des transplantations ; mais bien aussi une histoire soulignant les erreurs qui ont pu avoir lieu, là encore pour dessiner les contours mais aussi les limites encore présentes du « paradigme des greffes ». Comme le souligne Canguilhem de manière admirable dans son histoire du concept de réflexe, certaines découvertes le concernant ont pu être ignorées car elles ont été faites dans un cadre épistémologique vitaliste qui ne correspondait plus au cadre de compréhension mécaniste qui a vu triompher le concept de réflexe – avant d'être lui-même abondamment remis en cause.[6] Nous verrons de la même manière que certaines découvertes quant aux greffes sont ainsi restées sans écho ; et également que le « paradigme de la greffe », instauré dans les années 1960 et qui a amené au développement pratique impressionnant qu'on connaît, a pu lui-même être récemment remis en cause comme reposant en fait sur une compréhension inadéquate des phénomènes fondamentaux de l'allogreffe – et ce, ce qui est particulièrement intéressant, par un des grands « pionniers » de la greffe, le chirurgien américain Thomas Starzl, qui a lui-même puissamment contribué à l'instauration de ce « paradigme de la greffe »-. Notre but est ici d'élaborer encore une

[5] Nous nous permettons de renvoyer le lecteur, pour cette dimension de notre étude, à l'article à paraître dans le *Bulletin d'histoire et d'épistémologie des sciences de la vie*, « Collaboration et tensions entre clinique et biologie fondamentale dans l'histoire des greffes ».

[6] Georges Canguilhem, *La formation du concept de réflexe aux XVIIème et XVIIIème siècles*, Paris, PUF, 1955.

fois une épistémologie critique, mais en un autre sens, de la greffe : de remonter à ses conditions de possibilité, certes, pour en montrer les exigences très précises, mais aussi pour tenter d'instruire une discussion de ces conditions de possibilité et leur pertinence. Si les greffes ont irrigué comme nous le verrons des champs de recherche qui lui sont proches, particulièrement l'immunologie, elles ont aussi une histoire propre qui a sa consistance sans la ramener à d'autres champs supposés plus prestigieux du savoir ou du soin. Il nous faudra bien prendre ces liens en compte néanmoins pour restituer la trajectoire propre aux greffes ; tant, comme le souligne Ludwik Fleck,

> il est difficile, voire impossible, de décrire de manière juste l'histoire d'un domaine du savoir. Elle est composée de nombreuses lignes de développement de pensée qui se croisent les unes les autres et qui s'influencent mutuellement. Ces lignes devraient être décrites premièrement en tant que lignes de développement continues et deuxièmement dans chacun des liens qu'elles entretiennent les unes avec les autres. Troisièmement, on devrait dans le même temps montrer séparément la direction principale de développement, qui est une ligne moyenne idéalisée. C'est comme si nous voulions transcrire fidèlement par écrit le cours naturel d'une discussion agitée, dans laquelle plusieurs personnes parleraient en même temps les unes avec les autres, chacune d'elle cherchant à se faire entendre, et dont il résulterait cependant une pensée commune. Nous serions en permanence obligés d'interrompre la continuité temporelle des lignes de pensée décrites afin d'introduire d'autres lignes de développement, de faire une pause dans le développement afin d'expliquer les liens, de laisser de côté un grand nombre d'éléments afin de conserver la ligne directrice idéalisée.[7]

Nous nous efforcerons d'être attentif aux différentes voix qui se mêlent au concert[8] de l'histoire des greffes : celles des différentes greffes dans leurs rapports réciproques, selon des spécialités médicales différentes en cours d'émergence ; celle de l'immunologie naissante elle aussi puis constituée ; celle de la pharmaceutique avec l'établissement et l'amélioration des traitements immunosuppresseurs ; celle de la chirurgie et de ses progrès parallèles ; celle de la prothèse et des instruments médicaux indispensables à de tels soins.

Il s'agit alors encore une fois d'assumer le caractère local de cette enquête historique, tant il nous semble que les greffes se suffisent à elle-même pour constituer un objet à part entière. Il faut à notre sens de se garder d'une pulsion à la globalisation qui prétendrait voir dans les greffes un

---

[7] Ludwik Fleck, *Genèse et développement d'un fait scientifique*, Paris, Champs Flammarion, 2008 [1935], p. 33.

[8] La notion de « concert » est aussi proposée par Ludwik Fleck pour éclairer la démarche essentiellement collective qu'est la recherche scientifique – lui pour qui les innovations scientifiques sont portées essentiellement non par des individus mais par des « collectifs de pensée » indispensables à leur croissance et à leur progrès - : ce travail communautaire n'est pas pour lui « une simple addition » mais « un véritable travail collectif, non pas simplement la somme de travaux individuels mais la mise en place d'une configuration spéciale, comparable à un match de football, une conversation ou le jeu d'un orchestre. » (*Ibid.*, p. 172) Même le « toucher sérologique » qu'exige une réaction supposée objective comme le test de Wassermann suppose dans l'équipe qui le réalise un tel travail collectif : « L'ajustement de tous les cinq réactifs requis de manière à ce que les effets de la réaction soient les plus importants possibles et les résultats les plus clairs possible nécessite de l'expérience, et même une sorte de *pratique orchestrale* lorsque, comme cela est généralement le cas, la réaction est réalisée en équipe. Un changement dans le personnel amène souvent une perturbation du déroulement de la réaction, même lorsque le nouveau membre de l'équipe travaillait bien dans un autre groupe. » (*Ibid.*, p. 169. Sauf indication contraire de notre part, c'est l'auteur qui souligne.).

changement majeur de vision de l'homme, en cherchant à en faire dire trop à son objet. Ainsi nous nous placerons là encore dans l'héritage de Canguilhem, dans la discussion discrète qu'il fit (dans une admiration mutuelle) de Foucault.[9] Il ne s'agira pas pour nous de rechercher dans les greffes les indices d'une nouvelle *épistémè* globale ; mais d'en accepter le caractère local, de manière sobre, ce qui ne signifie pas qu'aucun enseignement ne s'y trouve à tirer. Canguilhem lui-même refusait de constituer une épistémologie qui soit générale, n'en dessinant une qu'adaptée à chacun des objets dont il s'est saisi :

> Nous savons que ce n'est ni par hasard, ni par manque de temps ou d'occasion, une telle « épistémologie » [générale] est précisément ce que Canguilhem s'est toujours refusé à produire dans la forme d'un discours *séparé*. […] Les énoncés *philosophiques* de Canguilhem, et ils ne sont pas rares (qu'il s'agisse de la connaissance, de la vie, de l'histoire, ou de la technique), sont toujours *enchâssés* dans un contexte de critique et d'histoire bien spécifié, et par conséquent perdent leur sens dès qu'on tente de les en séparer.[10]

C'est cette perspective qui guide aussi notre travail d'enquête historique sur la constitution du « paradigme de la greffe » : il nous semble exagéré d'y voir une mutation complète du regard de l'humanité sur elle-même ou un basculement majeur de la conception de la médecine – l'allogreffe reste particulièrement ancrée, et en est peut-être les derniers feux, dans le paradigme anatomo-physiologique et la position d'éminence de la chirurgie dans le champ médical ; c'est encore un soin relativement « cru » - ; mais il convient d'en souligner la portée ontologique réelle néanmoins, sur le soin, les affections qu'il est amené à traiter de cette manière, les conceptions de l'organisme qu'il est possible d'en dégager.

Ainsi notre travail se situera aux deux bouts de l'histoire des greffes : d'un côté, par l'enquête historique, nous irons jusqu'au seuil du « boom » de la transplantation[11] au début des années 1980, moment où, avec l'invention d'un traitement immunosuppresseur extrêmement efficace, la ciclosporine, la procédure des greffes allait pouvoir se répandre de manière extrêmement courante car devenue bien plus fiable ; dans le questionnement éthique, nous repartirons au contraire des développement les plus contemporains des greffes, ces vingt dernières années, à travers le nouveau champ des greffes de tissus composites (mains, visage). Nous éviterons ainsi la période de maturité des greffes d'organe, des années 1980 à nos jours, tant il est impossible à partir de cette période de suivre la production médicale, devenue extrêmement abondante, sur les greffes dans leur totalité. Notre analyse éthique des greffes se concentrera donc au contraire sur les dernières d'entre elles, les

[9] Georges Canguilhem, « Mort de l'homme ou épuisement du cogito? », *Critique*, juillet 1967, p. 599-618.

[10] Etienne Balibar, *Lieux et noms de la vérité*, « Etre dans le vrai ? Science et vérité dans la philosophie de Georges Canguilhem », L'Aube, 1994, p. 169-70.

[11] Renée Fox et Judith Swazey, *Spare Parts: Organ Replacement in American Society*, New York, Oxford University Press, 1992, p. xvi.

greffes de tissus composites, champ en cours de constitution seulement et dont l'activité est donc encore relativement circonscrite (on compte une trentaine de greffes de visage à ce jour, et une centaine de greffes de mains).

4. Le questionnement éthique

Nous examinerons, et nous efforcerons d'instruire le plus précisément possible, les questionnements éthiques particuliers que soulèvent les greffes de tissus composites ; en étant également attentif au fait que la clinique naissante de ce champ a elle-même déjà répondu à certaines de ces questions – ces réponses devant alors elles aussi être méditées pour être mieux comprises. Les greffes de tissus composites ont parfois été dénommées « greffes non vitales », par opposition aux greffes plus habituelles désormais d'organes vitaux – rein, foie, cœur, poumons, intestin, pancréas -. Ce qualificatif de non vital, qui sera discuté, pose la question de savoir dans quelle mesure les greffes de tissus composites représentent un virage des procédures de greffe, un changement de nature pour elles, ou doivent au contraire être situées dans la continuité des procédures mieux connues car plus anciennes. Nous verrons que les greffes de tissus composites déplacent en effet les questionnements sur les greffes quand celles-ci se voient appliquées au traitement d'affections sévères qui entrent dans la catégorie de handicaps ; mais aussi qu'on y retrouve, bien que transformées encore, les questions les plus classiques soulevées par la transplantation, en leur rendant une urgence qu'elles peuvent avoir parfois perdues dans la banalisation de la greffe d'organes. Ainsi la greffe de tissus composites est à la fois un champ spécifique, qui apporte ses questions propres, et un champ capable de renouveler notre regard sur les questions déjà balisées des greffes, et peut-être leur apporter des esquisses de réponse qui pourraient y être transposées. C'est tout l'intérêt à notre sens en tout cas d'étudier ces procédures les plus récentes : on y voit les hésitations des équipes médicales et des patients sur la légitimité d'y recourir ; les discussions autour des indications pertinentes pour ces soins risqués ; une réflexion donc sur les apports réels de ces greffes, et un nouveau regard sur les affections, parfois relativement méconnues jusqu'à elles, qu'elles entendent soulager. Ilana Löwy souligne à juste titre qu'il y a une tendance dommageable des chercheurs en sciences humaines sur la médecine à se pencher essentiellement sur les procédures les plus innovantes, qui se voient trop hâtivement reconnaître la capacité à dévoiler les toutes dernières mutations de la médecine, et ce au détriment de l'analyse de procédures beaucoup plus répandues, qui font le quotidien de la pratique médicale et de

ce fait n'attirent plus l'attention alors qu'elles pourraient être très instructives.[12] Nous reconnaissons tout à fait les limites de ce point de vue de notre objet d'étude qu'est la greffe de tissus composites, dont nous ne prétendons pas qu'elle donne la figure totale des dernières mutations de la médecine contemporaine. Néanmoins leur caractère nouveau en fait un objet d'étude encore relativement circonscrit et de ce fait relativement maîtrisable ; le fait qu'elles soient en cours de constitution permet de voir se dessiner et déjà évoluer les questionnements à leur égard. Par l'écho public important qu'elles ont rencontré, elles ont été également abondamment commentées, ce qui permet d'instruire un débat riche à leur propos, tout en critiquant en partie la manière dont les termes du débat ont pu être posés. Enfin, comme nous venons de le suggérer, il nous semble que les questions qu'elles soulèvent peuvent indirectement éclairer les procédures désormais plus traditionnelles mais qui gardent aussi, pour les patients comme pour les équipes médicales et le grand public, les greffes d'organes solides.[13] C'est en effet nous semble-t-il en entrant dans la zone grise, aux enjeux moins évidents à trancher, du soin de handicaps importants mais qui ne mettent pas immédiatement en jeu la survie du patient, que les greffes révèlent paradoxalement encore mieux toute la portée de leurs problèmes.

Dans le traitement des questions soulevées par les greffes de tissus composites, nous voulons, en continuité de notre enquête historique, partir du plus près des réalités cliniques réelles. Notamment en ce que celles-ci forment une pierre de touche indispensable à la manière dont l'interrogation éthique : elles aident à discriminer entre des questions très réelles et d'autres quelque peu fantasmées que ces procédures impressionnantes peuvent faire surgir. Là encore, il y a une expérience à respecter premièrement ; l'éthique peut même y trouver matière à se critiquer elle-même, tant les objections qu'elle peut soulever à un soin nouveau – et que les équipes, les patients et le public peuvent eux-mêmes relayer tant ils ne sont pas étanches de l'esprit d'une époque et de discours ambiants – peuvent parfois apparaître rétrospectivement comme infondées ; tout particulièrement la question qui a été posée comme insurmontable dans ces greffes de « vivre avec les mains / le visage d'un autre » - qui plus est d'un mort. Il y a là une dimension critique, à l'égard de l'éthique, de la clinique elle-même. A partir de cette discrimination peuvent au contraire mieux apparaître, là encore grâce à un examen

[12] « Une recherche sur l'utilisation des médicaments sur le marché est aussi un sujet moins « porteur » pour les sociologues, anthropologues ou politologues qui étudient la production des connaissances scientifiques et médicales. Les chercheurs en sciences sociales s'intéressent avant tout à l'innovation. Ils ont tendance à suivre des domaines nouveaux ou en transformations, plutôt que des activités bien établies, ils s'intéressent davantage aux disciplines médicales de pointe (e.g. la cancérologie ou traitement du sida) qu'aux spécialités médicales peu innovantes, telles que la médecine de ville ou la gériatrie1. En outre, quand les sociologues se penchent sur des domaines d'activité médicale de routine, ils mettent plus souvent l'accent sur les aspects sociaux du travail médical (relations médecin-malade, inégalité d'accès aux soins, division du travail médical) que sur le « contenu » des soins et des choix thérapeutiques. Un acte « banal » - une prescription pour une pathologie courante - peut ainsi devenir invisible pour les sciences sociales. » Ilana Löwy, « Conclusion. Notes sur standardisation et régulation de la médecine », in Virginie Tournay, *La gouvernance des innovations médicales*, Presses Universitaires de France « La Politique éclatée », 2007, p. 303-324, ici p. 320.

[13] « Greffes d'organes solides » est un des termes qui a émergé pour désigner, par opposition aux « greffes de tissus composites » naissantes, les greffes d'organes connues depuis longtemps.

attentif de la clinique, les questions réelles que portent néanmoins ces procédures ; des questions qui ont mis du temps à apparaître pleinement, en partie dissimulées par les fausses questions, en partie révélées au fur et à mesure de l'avancée de la clinique ; qui sont décevantes au premier abord tant elles paraissent plus mineures, moins massives, moins directement « philosophiques », mais à nos yeux qui en sont d'autant plus intéressantes, et réellement fécondes.

Ainsi notre perspective se voudra être celle d'une éthique clinique ; mais pas au sens donné habituellement à ce terme, qui revient souvent à refuser de donner une portée à ses conclusions plus large que celle des cas, très particuliers, par elle étudiés. Il s'agit bien en revanche de partir des situations elles-mêmes, tant l'interrogation éthique ne surgit que d'elles et ne peut être valable qu'en se voyant émerger de ces situations, ne pouvant être posée de manière abstraite, comme si c'était la tâche de l' « éthicien » de révéler lui-même les questions éthiques aux soignants. Il y a donc bien un patient travail de repérage, de formulation aussi des questions telles qu'elles surgissent de la clinique, mais dès ce moment-là avec une perspective critique également, adossée notamment à l'épistémologie critique que nous pensons avoir constituée. Surtout, il s'agit à notre sens de construire à partir de ces questionnements issus de la clinique un véritable questionnement philosophique, qui permette d'élaborer pleinement ces questions, leur donner toute leur ampleur, leur portée la plus générale, leur profondeur la plus grande. Il s'agira alors de nous efforcer de discerner les principes qui guident l'action médicale et le choix des patients dans les procédures de greffes de tissus composites ; mais pas seulement pour les recueillir tels quels – ce qui est déjà instructif -, comme le ferait peut-être une « éthique clinique » dans son acception courante, s'interdisant méthodologiquement de poser des principes généraux et surplombants ; au contraire, ces principes nous voulons eux-mêmes les discuter, les critiquer, en évaluer la portée et la légitimité ; et cela encore avec comme pierre de touche la réalité clinique, dans toute sa richesse, sa diversité, les interprétations contrastées dont elle est susceptible.

5. Un questionnement philosophique

A cette occasion, nous aurons l'occasion de confronter l'expérience clinique et les interrogations éthiques qu'elles soulèvent avec un certain nombre d'analyses de la tradition philosophique, parfois apparemment éloignées du sujet direct des greffes de tissus composites – qui en tout cas n'ont pas été formulées à leur occasion certainement, étant donné le caractère très récent de ces procédures. Nous voudrions montrer par là comment un véritable travail philosophique, non surplombant mais néanmoins distinct par nature du seul examen de la clinique, peut être entrepris en matière d'éthique médicale. Il nous semble que les analyses philosophiques, si on accepte le détour

qu'elles opèrent par rapport au contenu immédiat des questions médicales, permettent d'éclairer ces questions ; de les formuler dans toute leur portée la plus générale ; de critiquer certaines manières de les poser. En retour, il y a là un gain extrêmement riche possible pour la philosophie elle-même, un test pour elle : saura-t-elle éclairer de manière pertinente les réalités cliniques les plus concrètes? Ainsi nous avons vu avec étonnement, et de manière réjouissante, des analyses apparemment très lointaines des réalités dont nous traitons être capables de leur apporter un éclairage ; par là, c'est aussi la lecture de certaines œuvres classiques qui gagne une nouvelle vigueur à être mises en relation avec des réalités qui leur sont apparemment si éloignées (par exemple, l'œuvre de Biran ou de Condillac avec la question de l'appropriation de la greffe par le patient). Ainsi nous espérons révéler une nouvelle fécondité possible de ces œuvres ; sans prétendre en faire une interprétation nouvelle, puisque nous nous tenons essentiellement à les utiliser comme moyens d'éclairage, nous proposons par là de nouvelles raisons de les lire et peut-être des angles nouveaux, insoupçonnés, pour y entrer. Ainsi leur lecture gagne une nouvelle actualité, qui dévoile en retour une fécondité supplémentaire dont elles étaient porteuses.

Mais la philosophie trouve encore par là une manière d'éprouver ses limites, et par là de se relancer, de trouver une nouvelle urgence : car les analyses que nous confrontons à la question de la greffe montrent aussi en partie leurs limites, en ce qu'elles ne parviennent pas toujours à ressaisir correctement la totalité du phénomène (biologique, existentiel, social) en question. Ainsi la philosophie gagne à cette confrontation de voir se dessiner pour elle de nouveaux chantiers ; de prendre conscience de ses limites, peut-être de ses apories, ce qui invite, par le biais même limité qui est le nôtre avec la greffe, à relancer et approfondir un projet très présent aujourd'hui d'une authentique philosophie du soin à construire.[14] Il y a là une voie très singulière à emprunter, qui est loin d'être la seule possible mais qui ne saurait être négligée pour autant, pour poursuivre le projet philosophique d'interrogation de la condition humaine et de ses paradoxes, ses « tours et détours » dirait Pascal. Ainsi la philosophie se révèle encore et toujours, selon l'intuition déjà de Canguilhem, nourrie dans ses questionnements par des réalités extérieures. L'interrogation philosophique ne se justifie pas en effet à nos yeux par elle-même, comme s'il était d'emblée légitime de s'interroger sur ses concepts et principes. C'est toujours d'autre chose qu'elle que lui vient son impulsion la plus sincère – au contraire, une philosophie qui se trouverait d'emblée légitime, n'ayant pas à s'interroger sur cette pratique étrange qu'elle représente, nous apparaîtrait plutôt elle-même comme une étrangeté, une pratique compacte reposant sur sa seule légitimation universitaire ou scolaire et sans urgence réelle. C'est bien par des questions extérieures à elle qu'elle est toujours convoquée – celles de la foi, de l'art, des sciences, de l'action ou de la politique par exemple -, et par là stimulée à se mettre en œuvre et à s'examiner elle-même également.

[14] Voir par exemple Frédéric Worms, *Soin et politique*, Paris, PUF, « Questions de soin », 2012.

6. La nécessaire dimension existentielle de l'éthique

Il nous semble alors nécessaire, nous nous en justifierons plus avant au début du chapitre consacré spécifiquement aux questions éthiques, de donner à celles-ci toute leur portée existentielle – ne serait-ce que par une description attentive et minutieuse de l'expérience singulière qu'est le fait d'être greffé, pour des affections elles-mêmes très significatives comme le sont l'amputation ou la défiguration, et selon un soin qui est lui-même déstabilisant comme la greffe, qui pose de nombreuses questions sur le statut du patient greffé (est-il guéri ou encore malade ? est-il encore lui-même ? quels gains réels trouve-t-il à la greffe ?). A travers ces figures très particulières de la maladie et du soin, ce sont néanmoins des problèmes d'une anthropologie la plus générale, elle-même paradoxale, qui peuvent être soulevés ; avoir un visage, des mains, et ce que cela implique, dans leur bon fonctionnement ou dans leurs incapacités, cela concerne notre condition commune, notre humanité conjointement « souffrante et agissante » comme dirait Ricoeur. De la même manière, vivre en étant greffé, éprouver les ressources étonnantes du corps dans l'acceptation de la greffe mais aussi ses limites, révèle des aspects de l'incarnation qui nous concernent tous, de la manière la plus générale, en plus de notre statut commun de donneurs potentiels – ou en tout cas de personnes convoquées à se positionner à cet égard -, de membres d'une société qui pratique de telles greffes, de possibles proches de donneurs ou de patients greffés.

C'est pourquoi nous nous attacherons tout particulièrement, pour fonder notre questionnement éthique et l'instruire, à nous appuyer sur la force des témoignages, qui abondent en la matière dans les greffes, et encore dans celles de tissus composites. Nous nous appuierons aussi sur la rencontre de certains patients greffés que nous avons pu faire grâce à l'équipe lyonnaise avec laquelle nous avons collaboré. Pour qui travaille sur les greffes, il y a là une manne à explorer, tant abondent les témoignages de patients greffés, mais aussi de médecins eux-mêmes qui restituent leur expérience médicale. Cette littérature n'est pas toujours de la grande littérature, et elle n'est pas toujours exempte de distorsions, ce qui rend nécessaire son usage critique également ; mais elle n'échappe jamais à la sincérité et à l'urgence ; elle permet de resituer les interrogations à même leur expérience la plus vive et leur surgissement parfois inattendu, rarement ordonné de manière systématique. Cette perspective sera complétée et confrontée aux données plus objectives – mais aussi empreintes de subjectivité, d'interprétation déjà – de la littérature médicale plus scientifique. Nous chercherons d'ailleurs à déceler, et ce dès notre enquête historique, la manière dont même dans les descriptions scientifiques, confrontées là encore aux mémoires des praticiens, ce sont encore des voix singulières toujours qui se font entendre, et qui seules sont capables de faire entendre l'urgence d'un questionnement et la

singularité d'une recherche, même la plus objective. C'est pourquoi nous nous attacherons également, par de nombreuses citations, à faire entendre ces voix singulières. La force du témoignage sera encore confrontée aux représentations artistiques qui ont été abondamment faites des greffes, avec là encore des distorsions possibles que le recours à la clinique aidera à élucider, ces distorsions étant elles-mêmes instructives d'une réception spontanée de ces procédures. La littérature sera également convoquée par la mise en forme éminemment acérée et éclairante qu'elle peut faire de certaines expériences de l'affection, ou de situations éthiques extrêmement fortes. Ainsi l'éthique doit-elle s'adosser à une épistémologie critique qui sera constituée au préalable ; mais en retour elle vient encore éclairer et approfondir notre compréhension de ce qui est réellement en jeu dans ces procédures des greffes, l'éthique ayant même une influence sur l'épistémologie ici.

7. Pour une philosophie clinique

A travers cela c'est bien une histoire et une philosophie clinique des greffes, et particulièrement des greffes de tissus composites, que nous souhaitons élaborer. Une philosophie clinique (et une histoire, une épistémologie cliniques également qui lui servent de point d'appui) est à notre sens une philosophie qui garde constamment la clinique comme point focal de ses analyses, de ses observations et des questionnements. Car c'est bien de la clinique elle-même que surgissent les questions, y compris scientifiques – on verra combien l'urgence clinique, la volonté de parvenir à faire des greffes, a pu être un stimulant puissant pour les recherches fondamentales en immunologie, dans une relation de collaboration et de conflit à la fois, avec une communauté d'intérêts et aussi des divergences, et en partie des impasses créées par chaque perspective à l'autre. La clinique est également ce qui ramène constamment à l'unité d'un objet singulier, dans sa complexité, les différentes perspectives qu'on peut adopter à son égard ; c'est aussi bien cette perspective qui permet de suivre à partir d'elle les développements des problèmes dans toutes leurs ramifications. C'est ainsi que les greffes ont déjà beaucoup intéressé la psychologie, la sociologie, l'anthropologie, le droit, l'économie, l'histoire des sciences, l'éthique. Mais ces disciplines, si elles ont apporté des éclairages indéniables et sans lequel notre travail lui-même n'aurait pas été possible, ont tendance à privilégier leurs intérêts spécifiques qui les ont amenées à l'objet. La perspective clinique, à travers l'expérience humaine de la maladie et du soin qu'elle oblige à garder comme perspective, oblige elle à garder constamment en vue l'unité que cette expérience représente. Par là, les discours des différentes spécialités se voient obligés les uns aux autres, de percevoir leurs limites comme celles des autres. La clinique oblige à coordonner ces différents discours ou à reconnaître leur caractère parfois inconciliable, et donc à relancer la réflexion. La perspective clinique oblige à ne pas mutiler l'objet

en l'abordant par une vue partielle ou en s'intéressant à un seul des aspects des procédures de greffe – par exemple en décrivant les problèmes que pose le prélèvement sans le relier à sa finalité dans le soin d'un patient.

La perspective clinique ne correspond pas pour autant, précisons-le d'emblée, à une vue qui elle serait complète de l'objet qu'est la greffe. Elle a d'abord une valeur critique, en invitant constamment à rouvrir le spectre du questionnement. C'est d'ailleurs la force des témoignages eux-mêmes que de montrer le surgissement depuis une même expérience, dans sa continuité et sa durée, de toutes les questions, de manière non coordonnée pour autant ni harmonieuse. Cette perspective unitaire de la clinique oblige donc aussi à ne pas se cacher les tensions que peuvent entretenir entre eux les différents éléments de la greffe, et même leurs paradoxes – par exemple le caractère réfléchi du choix de la greffe par le patient et son caractère d'aventure risquée néanmoins ; la dimension de colloque singulier de la relation médicale dans les greffes et sa dimension d'expérimentation à valeur scientifique ; l'acceptation du greffon par le patient qu'on rencontre bien souvent et le caractère d'étrangeté de celui-ci néanmoins, etc. Le point focal pris constamment dans la clinique invite à ne pas dissimuler ces tensions, ces divergences de vue, ces disparités : elles constituent aussi bien la réalité même de la greffe dans sa nature paradoxale. Par réalité clinique nous entendons donc celle qui repose sur ou a pour horizon l'expérience même de la greffe vécue par les patients, mais aussi par les équipes médicales et jusqu'au public qui en prend connaissance ; cette expérience, qui a une dimension existentielle que nous voulons souligner, est un lieu d'intenses contradictions (par exemple, entre le sentiment d'être guéri grâce à la greffe et celui d'être encore soumis à cause d'elle à des soins encore intenses, prolongés). Nous distinguerons donc la dimension médicale, en ce qu'elle se consacre méthodologiquement aux mécanismes en jeu dans la greffe et le soin, en mettant entre parenthèses l'expérience vécue du patient ou une part de celle-ci (même dans la perspective de la psychologie par exemple), de la dimension clinique que nous voulons ici garder comme fil directeur constant. Encore une fois, cette perspective clinique n'est pas un point de vue supérieur qui provoquerait une harmonisation miraculeuse des différents discours possibles sur les greffes et en lisserait les contradictions ; elle représente plutôt au contraire un point de vue encore plus terre-à-terre, plus au ras de l'expérience même, que les constructions déjà nécessairement abstraites de chaque spécialité. Loin de proposer une expérience pacifiée de la greffe, une compréhension apaisée en donnant la clé, elle invite à en complexifier la description et en avive les tensions et les contradictions – mais, nous l'espérons, pour permettre néanmoins de les traverser avec plus de lucidité, sans se voiler à soi-même l'expérience que cela représente. Il est alors difficile d'accéder, et peut-être même impossible de le faire complètement, à cette expérience clinique même, jusque dans les témoignages qui en proposent la restitution par un récit – qui permet cependant de laisser émerger les contradictions par la force de la succession temporelle capable de présenter dans une continuité des aspects contradictoires - ; car l'expérience clinique, des patients comme des praticiens, a encore

du mal à accéder à elle-même, elle risque toujours d'être dissimulée à elle-même, notamment d'ailleurs par les discours, partiels, ou les préjugés occultants, qui fleurissent autour des greffes. Cette expérience est encore objet de dissensions entre les soignants, ou entre soignants et patients, qui ne la restituent pas de la même manière. En est témoin la résistance d'Isabelle Dinoire, première greffée du visage, par laquelle elle contesta les comptes-rendus que donnaient ses soignants de sa greffe. Là où les soignants avaient tendance à insister sur le fait que le greffon lui avait rendu *son* visage, en tout cas un visage qui pouvait être considéré comme *le sien* (ce qui n'est pas tout à fait la même chose que son visage précédemment connu), Isabelle Dinoire insistait sur le fait qu'elle avait *un* visage, mais que celui-ci n'était pas pour autant *le sien* (au sens pour elle de son visage d'origine *et* d'un visage entièrement approprié, la donneuse restant très présente à son esprit).[15] Ainsi nous aurons aussi à relever ces tensions dans la manière dont l'expérience peut être restituée, tensions qui à notre sens la constituent tout autant.

C'est à une telle expérience fondamentale, le mieux possible restituée, dans sa complexité et ses contradictions qui soulèvent autant d'interrogations aux ramifications multiples pour les comprendre et les traverser, que nous souhaitons introduire le lecteur dans les pages qui suivent.

[15] Voir Noëlle Châtelet, *Le baiser d'Isabelle. L'aventure de la première greffe de visage*, Paris, Seuil, 2007. Voir dès l'exergue, les paroles d'I. Dinoire : « Aujourd'hui, deux ans et demi après l'opération, je me sens bien avec mon nouveau visage. […] Chaque jour, je pense à ma donneuse. » Elle redisait encore en 2015 contester « l'idée des médecins » que le visage « ressemble à qui elle est », redisant qu'il s'agit d' « un visage, pas mon visage ». (I. D., entretien avec l'auteur).

PREMIÈRE PARTIE. LA DÉCOUVERTE DU REJET IMMUNITAIRE COMME OBSTACLE FONDAMENTAL (OU : LA GREFFE IMPOSSIBLE)

Un édifice de connaissance vit finalement le jour ;
édifice que personne n'avait vraiment pressenti ni voulu,
et qui, en fait, émergea véritablement contre l'intuition et la volonté des individus.
Car il advint à Wassermann et ses collègues ce qu'il était advenu à Christophe Colomb :
ils cherchaient les Indes et étaient convaincus de se trouver sur le chemin qui y menait –
ils trouvèrent cependant l'Amérique. Bien plus, leur voyage ne fut pas une navigation
conséquente dans une direction choisie, mais une odyssée pleine de changements de direction ;
et ce qu'ils atteignirent ne fut pas leur but […].[16]

[16] Ludwik Fleck, *Genèse et développement d'un fait scientifique, op.cit*., p. 123.

Introduction

L'objet de cette première partie sera de retracer l'histoire de la découverte du phénomène du rejet - qui sera en réalité plusieurs fois redécouvert, tant les découvertes une fois faites peuvent ensuite se perdre - jusqu'aux expériences de Peter Medawar pendant la Seconde guerre mondiale qui établissent cette fois-ci de manière définitive son existence, sa nature immunologique, et mettent en pleine lumière la difficulté d'opérer des greffes. Il s'agira donc de montrer comment le phénomène du rejet a eu du mal à être reconnu comme tel : on le contestait, d'autres causes de l'échec des premières tentatives d'allogreffe semblant possibles. On en contestait également, une fois celui-ci plus reconnu comme tel, la nature immunitaire. A travers cette histoire, on sera attentif à la progressive prise de conscience que l'histoire du rejet représente ; celle-ci n'aura pas progressé de manière linéaire : de nombreuses trouvailles sont faites dès l'époque qui va jusqu'à la seconde guerre mondiale, mais celles-ci seront peu entendues, et même contestées. Ce sont aussi les flux et reflux du projet des greffes qui sont par là perceptibles : jusqu'à la première guerre mondiale, de nombreuses tentatives – surtout expérimentales pour les greffes d'organes en sont faites -, mais leur échec de plus en plus constaté fait qu'entre les deux guerres le projet est pratiquement abandonné par tous, et l'étude de la réaction d'allogreffe progresse par d'autres champs (notamment, l'étude des tumeurs ou de l'individualité). La pleine prise de conscience du rejet grâce à l'œuvre élégante et décisive de Peter Medawar permettra au contraire à la fois de reconnaître toute sa rigueur inflexible au phénomène, et paradoxalement d'en faire un projet de recherche cohérent pour ceux qui veulent pratiquer les allogreffes du point de vue clinique. Il s'agira donc ici de retracer la lente émergence du concept de rejet immunitaire, à travers ses tours et détours, ses retours en arrière et ses compréhensions partielles, selon l'intuition de Canguilhem qu'une histoire des sciences est toujours une histoire du vrai et du faux à la fois, tant les deux sont entrelacés dans la recherche scientifique, qui comme telle est bien une activité, évolutive, qui s'appuie sur des intuitions encore grossières et parfois fautives pour s'en extraire, jamais parfaitement. Par là sera gagnée pour nous une meilleure compréhension des allogreffes en tant que telles, et des concepts qui furent mis en place pour les penser ; car en se plongeant dans la littérature scientifique ancienne on gagne une meilleure compréhension de concepts qui sont au départ formulés de manière encore imprécise, donc peu technique et mieux compréhensible par tout en chacun, tout en les voyant se préciser au fur et à mesure. C'est ce que soulignait Kuhn : une science en train de se créer est obligée de se formuler de manière exotérique pour devenir compréhensible et convaincre, et les premiers textes de cette science sont donc plus faciles d'accès au profane que les textes plus techniques, qui ne rendent pas compte du vocabulaire qu'elles utilisent car celui-ci est tenu pour acquis, de la « science normale ». Ludwik Fleck souligne aussi la valeur pédagogique de l'histoire d'une discipline :

> La pédagogie utilise le cheminement historique de la science, car les concepts plus anciens ont l'avantage d'une moindre spécificité de pensée : ils sont donc plus facilement compréhensibles pour le novice. En outre ils ont déjà du crédit auprès du grand public, et donc auprès de nombreux novices. […] Ce dernier devient capable de voir ce que, jusqu'alors, il était incapable de voir. Ceci est le résultat de l'assimilation d'un style de pensée.[17]

1. Une histoire sinueuse

Il est fréquent dans l'histoire de la médecine que des découvertes passent inaperçues, comme l'a montré François Delaporte pour la technique de la greffe cutanée au nez mise au point par Tagliacozzi.[18] Hamilton s'appuie sur ce même constat pour souligner que l'histoire des greffes est loin d'être une accumulation linéaire et sans perte de connaissances qui viennent se compléter pacifiquement les unes les autres :

> Progress in transplantation has not evolved steadily. There have been gaps and hesitations, and during these times the earlier lessons were forgotten. Tagliacozzi's sensible plastic surgery, though widely known in Europe through his elegant Latin publication in Italy in 1597, was forgotten for 200 years[19].

Hamilton appelle ainsi la première époque des greffes d'organes "the lost era", tant les concepts essentiels à sa compréhension y ont été mis au jour, publiés dans des journaux scientifiques de renommée internationale, avant de tomber dans l'oubli[20].

> Indeed there was a "Lost Era" of transplantation immunology in the early 20th century when many of our recent concepts, including cellular immunology, immunosuppression, immunopotentiation, privileged sites and graft-versus-host responses were described carefully by established investigators working in major institutions. Any diligent reading of the older literature would have led to earlier revival of these sound ideas: the older literature is not necessarily quaint, or mistaken[21].

On est donc face à une histoire fondamentalement discontinuiste, faite de compréhension incomplète de premiers résultats qu'il faudra alors retrouver et mieux comprendre ; faite d'oublis aussi, et de ruptures épistémologiques. On est ici loin du modèle continuiste du progrès proposé par Pascal dans la *Préface au traité du vide* (pour des raisons stratégiques propres, dans sa volonté de faire accepter

[17] Ludwik Fleck, *Genèse et développement d'un fait scientifique*, *op.cit.*, p. 181-2.
[18] François Delaporte, *Figures de la médecine*, Paris, Cerf, coll. « Passages », 2009 ; ch. 2 : « La fabrique du nez ».
[19] David Hamilton, "Lessons from the history of transplantation", *Journal of Nephrology* 26 (22), 2013, S153-S155, ici S154.
[20] David Hamilton, *A History of Organ Transplantation*, *op.cit.*, ch. 6, "The "Lost Era" of Transplantation Immunology".
[21] David Hamilton, "Lessons from the history of transplantation", *art. cit.*, p.154.

une science des Modernes qui s'oppose en fait à celle des Anciens mais en cherchant à gommer leur conflit) :

> [L'homme] est dans l'ignorance au premier âge de sa vie ; mais il s'instruit sans cesse dans son progrès : car il tire avantage non seulement de sa propre expérience, mais encore de celle de ses prédécesseurs, parce qu'il conserve toujours dans sa mémoire les connaissances qu'il s'est une fois acquises, et que celles des Anciens lui sont toujours présentes dans les livres qu'ils en ont laissés. Et comme il conserve ces connaissances, il peut aussi les augmenter facilement ; de sorte que les hommes sont aujourd'hui dans le même état où se trouveraient ces anciens philosophes, s'ils pouvaient avoir vieilli jusques à présent, en ajoutant aux connaissances qu'ils avaient celles que leurs études leur auraient pu acquérir à la faveur de tant de siècles. De là vient que, par une prérogative particulière, non seulement chacun des hommes s'avance de jour en jour dans les sciences, mais que tous les hommes ensemble y font un continuel progrès à mesure que l'univers vieillit, parce que la même chose arrive dans la succession des hommes que dans les âges différents d'un particulier. De sorte que toute la suite des hommes, pendant le cours de tant de siècles, doit être considérée comme un même homme qui subsiste toujours et qui apprend continuellement […].[22]

2. Une histoire en cours d'écriture

Cette histoire est encore en cours d'écriture, notamment depuis que l'intérêt premier des praticiens pour la généalogie de leur propre discipline, leurs témoignages de première main sur leur pratique pionnière, ont été relayés par l'intérêt d'historiens professionnels comme Anne-Marie Moulin**[23]**, Ilana Löwy[24], Thomas Schlich[25] ; ou encore par des praticiens se muant en historiens de leur propre discipline, selon un spectre plus large que leurs propres centres d'intérêt ou leur activité, comme Nicholas Tilney[26] et David Hamilton. Elle est passée de ce que Hegel appelle « l'histoire originale », qui est bien représentée par exemple par les mémoires de « pionniers » de la greffe rassemblés par l'un d'entre eux, Paul Terasaki[27], à « l'histoire réfléchie ». Dans sa distinction de différents types d'historiographie, Hegel décrit l'histoire originale comme celle qui est le fait « d'historiens qui ont surtout décrit les actions, les événements et les situations qu'ils ont vécus[28] ».

---

[22] Blaise Pascal, *Préface au traité du vide*, in *Œuvres complètes*, Paris, Gallimard, Pléiade, vol. I., 1998 [1651 ?], pp. 452-8, ici p. 456.

[23] Anne-Marie Moulin, *Le dernier langage de la médecine. Histoire de l'immunologie de Pasteur au Sida*, Paris, PUF, 1991. Cet ouvrage s'intéresse aux greffes à partir d'un intérêt principal pour l'histoire de l'immunologie.

[24] Voir les nombreux articles d'Ilana Löwy en bibliographie. Ilana Löwy s'intéresse principalement aux liens entre immunologie et transplantation, et donc biologie et clinique, avec là aussi un intérêt premier pour l'histoire de l'immunologie.

[25] Le point d'intérêt premier de Thomas Schlich est l'histoire de la chirurgie, dans sa dimension sociale.

[26] Nicholas L. Tilney, *Transplant. From Myth to Reality*, New Haven, London, Yale University Press, 2003.

[27] Paul I. Terasaki (ed.), *History of Transplantation: Thirty-Five Recollections*, Los Angeles, UCLA Tissue Typing Laboratory, 1991. Ce volume regroupe de courtes mémoires sous forme d'articles des grands pionniers de la transplantation à partir de P. Medawar.

[28] Georg W. F. Hegel, *La Raison dans l'Histoire. Introduction à la philosophie de l'histoire*, Paris, 10/18, 1965, p. 24.

Leur tâche est d'abord de sauver ce passé vécu de l'oubli à travers une première reconfiguration : « L'historien compose en en tout ce qui appartient au passé, ce qui s'est éparpillé dans le souvenir subjectif et contingent en ne se maintient que dans la fluidité de la mémoire ; il le dépose dans le temple de Mnémosyne et lui confère une durée immortelle.[29] »

> Il en résulte que : *a)* le contenu de ces histoires est nécessairement limité : leur matière essentielle est ce qui est vivant dans la propre expérience de l'historien et dans les intérêts actuels des hommes, ce qui est vivant et actuel dans leur milieu.
> L'auteur décrit ce à quoi il a plus ou moins participé, tout au moins ce qu'il a vécu : des époques peu étendues, des figures individuelles d'hommes et des faits. Ce qu'il élabore est sa propre expérience vécue […].
> *b)* Un autre trait caractéristique de ces histoires, c'est l'unité d'esprit, la communauté de culture qui existe entre l'écrivain et les actions qu'il raconte […]. Il est dispensé de la réflexion car il vit dans l'esprit même de l'événement […].[30]

Ce type d'histoire participe donc à faire connaître l'esprit d'une époque à celui qui ne l'a pas connue :

> Si l'on veut connaître l'histoire substantielle et saisir l'esprit des nations, si l'on veut participer à leur vie, il faut étudier à fond ces historiens originaux et s'attarder auprès d'eux – et l'on ne s'y attardera jamais trop. Si l'on ne veut pas devenir un historien de métier, mais tirer plaisir de l'histoire, on peut largement se limiter à cette lecture.[31]

L'histoire « réfléchie », elle, est « une forme d'histoire qui transcende l'*actualité* dans laquelle vit l'historien et qui traite le passé le plus reculé comme *actuel en esprit*. […] Ces œuvres n'ont plus le caractère du témoignage ; leur source n'est ni l'intuition ni le langage de l'intuition.[32] » Cette histoire réfléchie a l'avantage de chercher à tirer une intelligibilité des événements que les acteurs ne soupçonnaient pas. Ainsi elle peut amener à une connaissance renouvelée de l'actualité : « Le récit qui fait revivre le passé est en même temps appel à la vie présente. […] Quand nous avons affaire au passé, que nous nous occupons d'un monde lointain, l'esprit obtient, en récompense de sa peine, une certaine ouverture sur sa réalité actuelle.[33] » L'esprit humain peut par là ressaisir sa marche et mieux comprendre les contenus qu'il a lui-même produits. Mais le grand risque de l'histoire réflexive, qu'il nous faut avoir en tête au moment de l'entreprendre, est pour Hegel le suivant : « ce que l'historien présente comme l'esprit de l'époque risque d'être son propre esprit érigé en maître.[34] » Ainsi, en plus

[29] *Id.*
[30] *Ibid.*, p. 25-6.
[31] *Ibid.*, p. 27.
[32] *Ibid.*, p. 29-30.
[33] *Ibid.*, p. 34.
[34] *Ibid.*, p. 30.

de l'anachronisme, le risque à notre sens est de ne lire les contenus du passé qu'en fonction d'une vérité mieux établie aujourd'hui, et de juger également de manière facile les recherches anciennes en fonction de leur approximation plus ou moins grande des théories mieux établies depuis. Au contraire, nous chercherons à être attentif à la singularité de chaque vue ; à l'entrelacement encore une fois toujours présent de vrai et de faux dans chacune d'entre elle, le faux ayant pu être à la fois obstacle et stimulant également pour la recherche d'une meilleure compréhension, par des anticipations parfois erronées mais suggestives.

L'histoire des greffes s'est considérablement étoffée, les réussites des greffes sortant de l'oubli des précurseurs qui seraient sans cela restés méconnus. Elle a gagné en extension : on a repéré de plus en plus d'intuitions menant aux (re)découvertes fondamentales de Medawar durant la Seconde Guerre mondiale ; mais aussi en profondeur temporelle : on a voulu remonter de plus en plus loin dans le temps pour trouver des précurseurs aux démarches pionnières des greffes. Cette volonté de remonter aux origines pose problème en ce qu'elle ne semble pouvoir trouver à aucun moment un précurseur absolu, et en ce qu'elle se constitue parfois abusivement une généalogie parfois incertaine. On retrouve ici un problème que pointait déjà Canguilhem[35] : comment l'historien des sciences va-t-il sélectionner ce qu'il fait entrer dans les prémices d'une science qui s'est constituée progressivement tout en errant ? Le problème est comparable quand on étudie la formation progressive d'une nouvelle procédure clinique comme les greffes. L'historien risque d'exagérer la cohérence et la continuité d'une discipline qui est aussi bien traversée de « ruptures épistémologiques » (Bachelard)[36]. Qu'est-ce qui comptera alors comme ancêtre de la science étudiée ? Ce que les savants de l'époque décrivent comme appartenant à telle science ? Mais un mot commun ne suffit pas à garantir qu'on parle réellement de la même chose. Ce que nous décidons être un ancêtre de l'activité actuelle de cette science ? Ou de son futur souhaitable ?[37] Canguilhem conclut alors que l'historien a la liberté d'aller rechercher les ancêtres qu'il souhaite à ce qu'il décrit ; mais que l'épistémologue en lui peut être celui qui fixe les cadres d'une liberté[38].

Il faut également souligner que l'histoire des greffes pionnières rend très difficile de discerner, comme Kuhn l'a montré dans d'autres domaines de la science, le moment précis de l'invention d'un nouveau fait scientifique comme celui du rejet. Les premiers historiens des greffes, eux-mêmes médecins, se sont en effet attachés, dans le cadre d'une histoire valorisant les « pionniers », à cerner

[35] Georges Canguilhem, *Idéologie et rationalité dans l'histoire des sciences de la vie*, Paris, Vrin, 1981² [1977], Introduction.
[36] *Ibid.*, p. 15.
[37] *Ibid*., p. 14.
[38] *Id*.

qui avait le premier mis au jour le phénomène du rejet, compris sa nature immunitaire, eu l'intuition des différentes composantes de son mécanisme : l'identification du greffon comme étranger via ce qui sera à terme identifié comme le système HLA, sa destruction progressive par les lymphocytes. Or ces différents éléments ont sans cesse été contestés, redécouverts, réexaminés, jusqu'à la mise au point définitive par Medawar à la fin de la Seconde guerre mondiale, dans une ignorance relative des travaux qui l'avaient précédé. Medawar lui-même a commencé par voir dans le rejet un phénomène immunitaire certes, mais effectué uniquement par les anticorps, déconsidérant l'hypothèse d'une réponse immunitaire cellulaire effectuée par les lymphocytes avant de s'y rallier. Comme le souligne Kuhn, et l'histoire des premières greffes en est un exemple particulièrement probant, il est fort rare

> qu'une découverte […] puisse sans équivoque être attribuée à un individu et située à un moment exact du temps. Le malheur est qu'il est presque toujours impossible de préciser le moment de la découverte et bien souvent son auteur. […] Toute tentative pour dater plus précisément se heurte inévitablement à l'arbitraire parce que la découverte d'un type nouveau de phénomènes est forcément un événement complexe, qui implique le fait de reconnaître à la fois qu'il y a quelque chose et ce que c'est. […] Si les deux aspects du problème, observation et conceptualisation, fait et assimilation à une théorie, sont inséparablement liés dans la découverte, il nous faut considérer celle-ci comme un processus qui demande du temps.[39]

Cette impossibilité d'une datation précise est perceptible dans les controverses qui entourent l'attribution des prix Nobel, particulièrement en médecine et dans l'histoire des greffes. Les prix Nobel relativement consensuels dans les greffes (Carrel, Medawar, Murray, Donnall Thomas) viennent d'ailleurs couronner une carrière au service de la recherche et de la clinique plutôt qu'une invention ponctuelle. Les découvertes sont par ailleurs fréquemment collectives, et ont lieu en plusieurs lieux de recherche en même temps.

> Le fait même qu'une nouveauté scientifique émerge si souvent simultanément de plusieurs laboratoires prouve d'une part la nature fortement traditionnelle de la science normale [en ce que chacun opère des recherches assez semblables dans le cadre du paradigme en cours], et d'autre part le fait que cette entreprise traditionnelle prépare parfaitement la voie de son propre changement.[40]

Ainsi la science normale a-t-elle une valeur proprement dialectique, même si les formulations de Kuhn tendent exagérément à présenter le changement de paradigme comme une nécessité inéluctable

[39] Thomas Kuhn, *La structure des révolutions scientifiques*, Paris, Champs Flammarion, 2008 [1962], ch. V, « Anomalie et apparition des découvertes scientifiques » p. 86-7. Ludwik Fleck déjà soulignait qu'une découverte scientifique ne peut être attribuée qu'à un « collectif de pensée » ; qu'elle demande du temps pour être déployée et voir sa compréhension affinée. Ainsi, dans ce travail éminemment collectif qu'est la science, les individus « sont plus les porte-drapeau d'une découverte que [leur] seul et unique concepteur. » (*Genèse et développement d'un fait scientifique, op.cit.*, p. 78).

[40] Thomas Kuhn, *La structure des révolutions scientifiques, op.cit..*, p. 99.

plutôt que comme le fruit d'une créativité. C'est pourquoi encore une fois les découvertes ne peuvent être strictement datées : du fait des résistances aux découvertes, des difficultés à les comprendre réellement pour ceux mêmes qui commencent à les percevoir, elles « ne sont pas des événements isolés, mais des épisodes prolongés.[41] » Pascal soulignait déjà, défendant Descartes face à l'accusation d'avoir emprunté le *cogito* à saint Augustin, qu'il y a une grande distance entre le fait d'employer le mot et le fait d'en avoir la pleine compréhension :

> Tous ceux qui disent les mêmes choses ne les possèdent pas de la même sorte […]
> Je voudrais demander à des personnes équitables si ce principe : *La matière est dans une incapacité naturelle, invincible de penser*, et celui-ci : *Je pense, donc je suis*, sont en effet une même chose dans l'esprit de Descartes et dans l'esprit de saint Augustin, qui a dit la même chose douze cents ans auparavant.
> En vérité, je suis bien éloigné de dire que Descartes n'en soit pas le véritable auteur, quand même il ne l'aurait appris que dans la lecture de ce grand saint. Car je sais combien il y a de différence entre écrire un mot à l'aventure, sans y faire une réflexion plus longue et plus étendue, et apercevoir dans ce mot une suite admirable de conséquences, qui prouve la distinction des natures matérielle et spirituelle, et en faire un principe ferme et soutenu d'une physique entière, comme Descartes a prétendu faire. Car, sans examiner s'il a réussi efficacement dans sa prétention, je suppose qu'il l'ait fait, et c'est dans cette supposition que je dis que ce mot est aussi différent dans ses écrits d'avec le même mot dans les autres qui l'ont dit en passant, qu'un homme mort d'avec un homme plein de vie et de force.[42]

C'est d'une telle compréhension progressive de l'idée de rejet et de ses mécanismes, devenus à terme « plein[e] de vie et de force » par la perception par eux d'« une suite admirable de conséquences », que nous voulons ici retracer l'histoire.

Quel est alors ce processus par lequel s'opère insensiblement un basculement qui paraîtra ensuite irréversible, par lequel un phénomène devient désormais incontestable ? Voici comment le décrit Kuhn :

> La nouveauté scientifique n'apparaît qu'avec difficulté (ce qui se manifeste par une résistance) sur un fond constitué par les résultats attendus. Au début, on ne perçoit que ces résultats attendus et habituels, même si les conditions de l'observation sont celles même où l'on remarquera plus tard une anomalie.[43]

C'est ainsi, comme on le verra au cours de ce chapitre, que la réalité du rejet a pu parfois ne pas être perçue par certains opérateurs, comme Reverdin à la fin du dix-neuvième siècle dans les greffes cutanées ; elle a été contestée et a dû faire l'objet d'incessantes réaffirmations. Puis

[41] *Ibid.*, p. 83.
[42] Blaise Pascal, *De l'esprit géométrique*, section « De l'art de persuader », in *Œuvres complètes*, *op.cit.*, tome II, p. 179-80.
[43] *Ibid.*, p. 98.

> une meilleure connaissance du sujet permet cependant de réaliser que quelque chose ne va pas, ou de rattacher l'effet à quelque chose qui déjà n'allait pas auparavant. Cette prise de conscience de l'anomalie ouvre une période durant laquelle les catégories conceptuelles sont réajustées jusqu'à ce que ce qui était à l'origine anormal devienne le résultat attendu. A ce moment, la découverte est achevée.[44]

On peut suggérer que c'est bien avec Medawar que le rejet sera compris dans un cadre théorique, celui de l'immunologie naissante, qui bien que discuté dans ses fondements théoriques fera l'objet d'un consensus. C'est à ce moment, où le rejet sera pleinement intégré à la science normale, que la greffe apparaîtra à la fois dans sa plus grande difficulté, et que les obstacles commenceront cependant à être surmontés par la clinique. On cherchera alors à être attentif au long de ce chapitre au basculement de paradigme qui a fait apparaître le rejet d'abord comme impensable puis comme tout autant inéluctable. A cette nuance près par rapport à la description classique de Kuhn que la résistance à la reconnaissance du rejet ne semble pas venir d'un paradigme précédent qui le rendrait impensable : le phénomène du rejet apparaît plutôt sur le fond d'une vacuité théorique, aucun cadre conceptuel vraiment précis ne venant à notre connaissance s'opposer à la reconnaissance de ce phénomène.

[44] *Id.*

CHAPITRE 1. LA SURPRISE DES PREMIERS ÉCHECS

I. La résistance rencontrée dans les essais de Carrel

Il est traditionnel de faire remonter les premières tentatives de greffe d'organes à l'œuvre d'Alexis Carrel, auréolé de la gloire du prix Nobel qui lui fut décerné en 1912 pour l'invention de la technique des anastomoses[45] et les premières expérimentations systématiques de greffes d'organes – à l'heure même où il avait abandonné l'étude des greffes du fait de leur impossibilité, se tournant entre autres vers l'étude de la conservation des tissus. Il est aujourd'hui reconnu qu'il ne fut réellement le premier dans aucun de ces deux domaines, même si ses publications nombreuses firent de lui un contributeur essentiel des recherches en question :

> Alexis Carrel is commonly credited with originating both vascular suturing and its use in organ transplantation. Although the award of the 1912 Nobel Prize for his development of these techniques was well deserved, he was actually not the first in either endeavour. Mathieu Jaboulay, the Chief of Surgery in Lyon, where Carrel trained, and the German surgeon Julius Dörfler introduced the full-thickness blood vessel suturing technique. [..] Technically successful kidney transplants were accomplished first not by Carrel but by Emerich Ullman, who in 1902 performed a dog autotransplant and a dog-to-goat xenograft.[46]

Carrel n'est pas dénué pour autant de tout mérite, car, émigré aux Etats-Unis peu de temps après sa première publication en France, il enchaîna les expériences à Chicago puis New York selon un programme scientifique établi.[47] "Carrel's success with organ grafts was not dependent on a new method of suturing but on his use of fine needles and suture material, his exceptional technical skills, and his obsession with strict asepsis.[48]" Carrel reconnaît d'ailleurs en introduction de sa conférence de réception du prix Nobel que l'idée de la transplantation comme celle de l'anastomose ne lui sont pas propres, mais qu'il a perfectionné ces techniques. Jusqu'ici, seule la peau (Reverdin) et des glandes comme la thyroïde (Kocher) avaient pu être greffées avec succès, ne demandant pas de revascularisation du greffon mais seulement le rattachement du greffon aux tissus du receveur. La suture des vaisseaux représente un pas technique considérable qui ouvre de nouvelles perspectives à

[45] C'est-à-dire le raccordement chirurgical des vaisseaux sanguins.

[46] Clyde F. Barker, James F. Markmann, "Historical Overview of Transplantation", *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine* 3(4), 2013, pp. 1-18, ici p. 3.

[47] David Hamilton, *A History of Organ Transplantation*, *op.cit.*, p. 101 : Carrel et Guthrie furent les premiers à travailler sur un seul objet de manière approfondie en chirurgie, au lieu de maintenir une multiplicité de thèmes à la fois.

[48] Clyde F. Barker, James F. Markmann, "Historical Overview of Transplantation", *art.cit.*, p. 3.

la chirurgie de l'époque, et pas seulement celle de réaliser des greffes d'organes. En effet jusque-là « tout acte sur les vaisseaux en dehors de la ligature était jugé impossible.[49] » La suture ou anastomose des vaisseaux supposait de remplir trois conditions : « le rétablissement du courant sanguin, l'absence d'hémorragie au niveau de la suture, l'absence de caillot et de lésion de l'endartère.[50] » Ce pas crucial accompli, il devenait possible de tenter des greffes d'organes, ce qui fut immédiatement entrepris, par Jaboulay comme par Carrel mais par d'autres également. Carrel est d'une prudence extrême quant aux greffes d'organes dans son article *princeps* présentant sa technique d'anastomose :

> Ces recherches doivent rester longtemps encore dans le domaine de l'expérimentation. Elles n'en sortiront peut-être jamais. Mais cependant il n'est pas impossible d'espérer qu'elles seront un jour le point de départ d'opérations nouvelles et d'une thérapeutique féconde.[51]

Carrel ne tardera pas à reconnaître qu'une fois la technique opératoire perfectionnée, il se heurte à un obstacle d'une tout autre nature. Dans un article de 1907, il envisage de nombreux facteurs qui pourraient conduire à l'échec qu'il constate :

> Many factors may come into play during and after the transplantation for injuring the kidneys. […] In the transplantation, the renal tissue is not only deprived of circulation for one hour at least, but is also subjected to a perfusion with a fluid which exerts probably its own harmful influence.[52]

Une fois transplantés chez le receveur, les organes sont encore soumis à des influences possiblement néfastes : "Possibly, the serum of the host is injurious, in some cases, to the new organs. Generally, however, the serum of an animal has no cytolytic action on the cells of another animal of the same species".[53] L'article, dans lequel Carrel souligne qu'il est le premier à s'intéresser non seulement à la faisabilité de la greffe, mais à une étude précise du fonctionnement de l'organe une fois greffé, conclut encore à une méconnaissance des causes de l'échec et à la possibilité que l'amélioration de la technique chirurgicale seule puisse ouvrir la voie de la réussite.

> Among so many etiological factors, it is impossible to discriminate which are responsible for the complications which took place in our experiments. An attempt to explain the occurrence of nephritis, oedema or calcification

[49]Alain Bouchet, « Les pionniers lyonnais de la chirurgie vasculaire M. Jaboulay, A. Carrel, E. Villard et R. Leriche », *Histoire des sciences médicales* 18, 3, 1994, pp. 223-238, ici p.225.

[50] Jaboulay M., Briau E., « Recherches expérimentales sur la suture et la greffe artérielle », *Lyon Médical* 57, 1896, pp. 97-99, cité in Alain Bouchet, *art. cit.*, p. 225.

[51]Alexis Carrel, « La technique opératoire des anastomoses vasculaires et la transplantation des viscères », *Lyon Médical* 98, 1902, pp. 859-864, ici p. 864.

[52] Alexis Carrel, "Transplantation in mass of the kidneys", *Journal of Experimental Medicine 10, 1, 1908,* pp. 98-140, ici p. 136.

[53] *Ibid.*, p. 138.

> of the arterial system, for instance, will not be made, but the technique of the operations will be modified in order to suppress as much as possible the causes which may originate these secondary changes.[54]

Dans la conférence que donne Carrel en 1912 lors de la réception de son prix Nobel, l'identification du rejet est en revanche beaucoup plus nette. Dans cette conférence il sépare nettement l'aspect chirurgical et l'aspect qu'il nomme « biologique » de la transplantation, et identifie l'échec de la greffe à une réaction de l'organisme contre le greffon : "In no case did the lesions appear to have been caused by a defect of the circulation, which was apparently normal. It is therefore safe to assume that they resulted from the reaction of the host against the transplanted anatomic region."[55] Il pense cependant encore que le rejet peut parfois ne pas intervenir, dans sa description de tentatives de greffes de membres : "In certain rare instances these phenomena did not occur and the limb seemed to adapt itself to its new conditions of life." Les greffes de rein apparaissent elles aussi comme faisables du point de vue purement chirurgical malgré les nombreux obstacles qui s'y opposent, tout en étant vouées à l'échec à terme du fait de la réaction de l'organisme :

> These experiments [des autogreffes réussies] thus served to show that the extirpation of a kidney, its perfusion in Locke's solution, the complete interruption of the circulation for a period of 50 minutes and the subsequent suturing of its vessels and of its ureter did not occasion any interference with its functions, even after a considerable interval of time. It was thus shown that from a purely surgical point of view the *grafting* of an organ is possible.[56]

Ainsi la conclusion sur la non faisabilité des allogreffes est elle néanmoins sans détour :

> Thus, while the problem of the transplantation of organs has been solved from a surgical point of view, we see that this by no means suffices to render such operations of definite surgical practicability, and it will only be through a more fundamental study of the biological relationships existing between living tissues.[57]

C'est ainsi qu'on peut reconnaître que Carrel admit bien vite que le problème des greffes d'organes, de tissus et de membres appelait à d'autres solutions que seulement chirurgicales. « Carrel a très vite compris que le problème fondamental n'est pas la technique chirurgicale mais un problème biologique.[58] » Carrel insiste peut-être sur la perfection de la technique chirurgicale pour mieux dégager la réalité du problème biologique posé par les greffes, contre les prétentions de Paul Bert qui

---

[54] *Ibid.*, p. 140.

[55] Alexis Carrel, *Discours de réception du prix Nobel*, s. p. (disponible sur https://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1912/carrel-lecture.html, consulté le 25 novembre 2016.)

[56] *Id.*

[57] *Id.*

[58] Pr. Pierre Lépine, cité in Robert Soupault, « Carrel et la chirurgie cardio-vasculaire », *Histoire des Sciences médicales* 8, 3, 1974, pp. 417-423, ici p. 419.

ramenait les échecs de greffes à leur seule dimension technique. Paul Bert refusait en effet l'explication biologique du rejet : « plutôt qu'une origine biologique, c'est à des causes techniques qu'il fallait attribuer ces échecs » ; il incriminait « l'indocilité d'animaux peu portés à fraterniser naturellement, comme le serait un rat greffé en parabiose sur le dos d'un chat, et dont les contorsions de l'un et les cris de l'autre avaient fait échouer l'expérience. »[59] Le constat est le même chez Thomas Schlich :

> Carrel had perfected his surgical technique to such an extent that he was able to notice that the successful transplantation between individuals was blocked by a problem that could not be solved by surgical means. While experimenting with all kinds of organs and body parts, he observed that transplants could survive and function for an unlimited period of time, but only as long as they were transplanted within the same animal. If he did exactly the same thing between different animals, the organ invariably perished. Living tissues, he concluded, must possess some kind of biological individuality.[60]

Avec l'expérience étendue de Carrel en matière d'essais de transplantation, le rejet devenait bien cerné, bien que non encore nommé, comme un phénomène fondamental et nouveau ; et d'abord sous la forme d'une résistance inattendue. Cela rejoint la définition d'un « fait » scientifique par L. Fleck : « Dans le domaine de l'élaboration du savoir, […] *une résistance* qui s'oppose à l'exercice libre et arbitraire de la pensée s'appelle : « *fait* ». […] La résistance n'est possible que là où existe une quête.[61] » On voit ici poindre une telle résistance imprévue, encore impossible à comprendre, à systématiser. L'expérience qui en est faite est alors d'abord confuse :

> On peut […] distinguer trois étapes [pour une découverte] : 1. La perception visuelle peu claire et la première observation inadéquate ; 2. Un état irrationnel de formation de l'expérience qui façonne des concepts et transforme un style ; 3. La perception visuelle de forme, perception qui est développée, reproductible et conforme à un style.
>
> Cette présentation montre comment une connaissance émerge […]. La première observation, qui n'est conforme à aucun style, ressemble à un ensemble chaotique de sentiments : étonnement, recherche de similitudes, tentatives expérimentales, rétractation, espoir et désenchantement. […] Le chercheur palpe en tâtonnant : tout s'écroule, on ne trouve nulle part un support solide. Tout est ressenti comme étant un effet artificiel répondant à sa propre volonté : chaque formulation se dissout lors de l'expérience suivante. Le chercheur cherche la résistance, la contrainte de pensée, vis-à-vis de laquelle il puisse se sentir passif. […] Le travail du chercheur signifie : distinguer dans l'agrégat compliqué, dans le chaos auquel il fait face, ce qui obéit à sa volonté de ce qui advient de soi-même et qui s'oppose à sa volonté.[62]

---

[59] René Küss, Pierre Bourget, *Une histoire illustrée de la greffe d'organes. La grande aventure du siècle*, Sandoz, 1992, p. 20.
[60] Thomas Schlich, "The Origins of Transplantation", *The Lancet* 378, 15 octobre 2011, pp. 1372-3, ici p. 1373.
[61] Ludwik Fleck, *Genèse et développement d'un fait scientifique, op.cit*., p. 176.
[62] *Ibid.*, p. 164-5.

S'enclenche par là la recherche d'un concept, d'une forme qui permette de rendre compte de l'expérience qui résiste et de la rendre lisible ; cette recherche sera aussi un approfondissement vers une plus grande précision conceptuelle :

> Cette forme [celle de la syphilis] était donc déjà vaguement indiquée, mais les détails ne sont venus que bien plus tard. Elle était pour ainsi dire à la recherche de sa réalisation, elle était même essayée sur des cas où elle ne pouvait être satisfaite. Était-ce une simple erreur ? Ou bien la naissance d'un concept synthétique semble-t-elle toujours se dérouler de la façon qui suit : une forme qui au départ est vague et trop large, et qui, par la suite, s'enrichit dans son contenu et qui, par là, devient délimitée plus étroitement ?[63]

Une fois sa forme déterminée, le fait pour Fleck perd d'ailleurs ensuite son caractère de scientificité, jusqu'à être intégré à la vision commune – on verra au contraire que le concept de rejet est constamment soumis à nouveau à discussion dans son histoire - :

> Si l'on comprend sous « fait » quelque chose de fixe, de prouvé, alors on ne trouve de faits que dans la science des manuels : avant, au stade des avisos[64] de résistance disjoints de la science des périodiques, ce que l'on appelle ensuite fait n'est véritablement qu'une disposition pour un fait. Après, au stade de la science populaire du quotidien, le fait s'est incarné : il est devenu une chose directement perceptible, une réalité.[65]

Il est alors nécessaire, avant de décrire sa compréhension progressive, de comprendre pourquoi cette impossibilité de la greffe, bien que suggérée par des expériences passées, a été si peu anticipée et si difficile à cerner lors des premières tentatives, avant que cet échec devienne lui-même compris comme une découverte importante et qui valait d'être explorée en elle-même. Il nous faut pour cela comprendre à la fois le cadre de pensée qui permettait de croire les greffes réalisables, et ce qui rendait leur échec difficile à anticiper.

[63] *Ibid.*, p. 178.
[64] Un aviso est un navire militaire léger.
[65] *Ibid.*, p. 217.

II. La pensée de la faisabilité de la greffe

A. Le cadre de l'anatomo-physiologie

Les greffes ont d'abord été pensées comme pouvant concerner les membres - on en trouve une attestation dans la légende de saints Côme et Damien rapportée au 14ème siècle par Jacque de Voragine dans la *Légende dorée* réputés avoir greffé une jambe à un individu victime de gangrène , la peau (Tagliacozzi), les os, les dents (Hunter au 18ème siècle) : tout ce qui dans une anatomie encore balbutiante semblait évidemment remplaçable et était identifié comme remplissant une fonction dont il fallait suppléer la défaillance, ou plutôt l'absence du fait d'un traumatisme. Carrel lui-même dans sa conférence de réception du prix Nobel parle dans un même mouvement de ses tentatives de greffes d'organes et de membres. Pourtant, les greffes de membres seront les dernières à être tentées historiquement, alors que la voie royale vers les greffes sera tracée par la volonté de greffer les reins, l'organe le moins aisément identifié du corps par la conscience commune,[66] qui sera seulement ensuite suivi d'organes plus facilement identifiés comme le foie et surtout le cœur, mais aussi les poumons, les intestins. La peau sera elle un objet d'attention précoce, notamment du fait de la volonté de soigner les brûlures étendues, mais les résultats seront longtemps mal interprétés.

La volonté même de greffer des organes, des glandes principalement à la fin du dix-neuvième siècle et encore au début du vingtième siècle, suppose en réalité comme l'a montré Thomas Schlich l'essor de la pensée anatomo-physiologique. Seul un cadre de pensée qui relie les fonctions du corps à des organes relativement précis peut envisager le remplacement d'un organe interne caché à la vue pour éliminer des symptômes fonctionnels visibles. Michel Foucault a insisté sur cette constitution de la clinique comme anatomo-pathologie au 19ème siècle, consistant à rapporter un ensemble de symptômes de cause mal connue à une lésion organique ou tissulaire précise, via l'autopsie *postmortem*, qui permet de rendre visible par l'ouverture des corps des processus invisibles, ou plutôt leurs résultats, dans une pensée qui accepte de passer par la mort pour dévoiler les processus, normaux comme pathologiques, de la vie[67].

Cette nouvelle conception du corps est, de manière indissociable, une nouvelle conception de la maladie, qui n'est plus comprise selon le modèle antique humoral comme un déséquilibre du tout de l'organisme dû aussi à son rapport à son environnement, mais comme une affection due à des lésions

[66] Canguilhem rapporte dans *Le normal et le pathologique* le mot d'un médecin déclarant qu'un patient qui se plaint des reins est un patient qui n'a rien aux reins, ceux-ci étant en général très mal localisés.

[67] Michel Foucault, *Naissance de la clinique*, Paris, Puf, 1963 ; particulièrement les chap. vii, viii et ix (« Voir, savoir » ; « Ouvrez quelques cadavres » ; « L'invisible visible »).

localisées qui ont un impact fonctionnel. S'ouvre alors à la possibilité de greffer, non seulement les parties du corps manquantes ou abîmées suite au traumatisme (peau, membres, os), mais les parties internes, les organes. C'est alors tout le champ des maladies chroniques, silencieuses et apparemment irréversibles, qui devient susceptible d'être soigné. Le paradigme anatomo-physiologique « ouvre une voie prometteuse à la chirurgie ; celle de s'attaquer à la racine locale, matérielle, de la maladie.[68] » Cela est permis parallèlement par les progrès de la chirurgie au 19ème siècle, particulièrement ceux de l'asepsie (et antisepsie) et de l'anesthésie. Il devient possible alors d'accéder à l'intérieur du corps vivant, et plus seulement à l'intérieur du cadavre par l'autopsie *postmortem* – c'est également le moment où la chirurgie, de discipline longtemps méprisée, devient le fleuron de la médecine moderne et le chirurgien le héros d'une médecine enfin efficace[69]. Chirurgie et paradigme anatomo-physiologique sont en effet intrinsèquement liés : la chirurgie découpe le corps pour soigner, extirper le mal, selon les lignes qui ont été tracées par le modèle anatomique, et elle apporte en retour ses enseignements, issus de l'exploration des corps, pour affiner le paradigme. La pratique de la chirurgie et le modèle de l'anatomo-physiologie sont ainsi solidaires, ils sont comme les deux faces d'une même médaille même si leurs perspectives sont également diamétralement opposées - mais c'est cette opposition qui permet à chacune d'être féconde pour l'autre. En effet, comme le souligne François Delaporte, chirurgie et anatomie sont très proches tout en étant d'esprit presque opposé : la chirurgie répare, refait et unit, là où l'anatomie sépare, défait et isole[70].

Cette solidarité du projet de réaliser des greffes avec le basculement du paradigme humoral[71] au paradigme anatomo-physiologique est parfaitement résumée par Thomas Schlich :

> Until well into the 1800s, the body was seen as an individual and functional unit, interacting with its environment. Diseases were thought to be caused by disruptions in the balance of the body's fluids and the result of the sick person's way of life or some other environmental factor. Accordingly, treatment would focus on rebalancing the body's fluids through procedures such as vomiting, purging, and bloodletting. Within such a framework replacing an organ wouldn't have made much sense. But in the second half of the 19th century, surgeons began to view the body as a composite of organs and tissues with specific functions and realised that surgery could be used to remove diseased tissues or restore function[72].

[68] David Hamilton, *A History of Organ Transplantation*, *op. cit.*, p. 62.

[69] Anne-Laure Boch, « Une éthique pour la chirurgie », *Traité de bioéthique II* (Martin Hirsch éd.), Paris, Eres, 2010, p. 434.

[70] François Delaporte, *Visages de la médecine*, *op. cit.*, p. 51.

[71] Le paradigme humoral, de l'équilibre des « humeurs » issu de la médecine antique, reste présent dans le vocabulaire de l'immunologie qui décrit la réponse immunologique effectuée par les anticorps circulant dans le sang, par opposition à la réponse cellulaire effectuée par les lymphocytes, comme « humorale ». Les lymphocytes ont longtemps été conçus comme ne circulant pas dans l'organisme. Mais une fois intégré à la description des mécanismes de la science biomédicale moderne, la nuance ancienne du terme « humoral » devient imperceptible.

[72] Thomas Schlich, "The Origins of Transplantation", *art. cit.*, p. 1372. Voir aussi Thomas Schlich, *The Origins of Organ Transplantation*, chap. 3 à 7, pour une admirable description de cette mutation à partir de l'oeuvre de Kocher.

Schlich souligne l'importance du chirurgien suisse Theodor Kocher comme un des pionniers de l'application et de l'enrichissement de ce nouveau paradigme.

> The Swiss surgeon Theodor Kocher (1841–1917) was an early exponent of this new type of surgery. In his hands the goitre operation became such a safe procedure that he started removing the whole organ to prevent recidivism, which was a common problem at a time when neither thyroid function nor the aetiology of goitre was known. It took years until Kocher noticed that patients who had undergone radical thyroidectomy developed a particular syndrome showing the signs of what we now know is hypothyroidism and, in children, cretinism. In response to this unexpected complication, Kocher tried to reverse the procedure. In July, 1883, he transplanted thyroid tissue into a patient who had undergone radical thyroidectomy. As an attempt at curing a complex internal disease by replacing an organ this operation constitutes the first organ transplant in the modern sense[73].

Le paradigme anatomo-physiologique est ici solidaire de l'invention du paradigme hormonal, et de l'essor de la chirurgie plastique reconstructrice. Les procédures de Kocher correspondent particulièrement au paradigme, constitutif de l'anatomo-physiologie, de la médecine expérimentale de Claude Bernard, avec le vœu d'être capable à volonté d'infliger et supprimer ensuite une affection. Ici, les thérapeutiques ont bien également une valeur expérimentale, en ce qu'elles démontrent le lien nécessaire et suffisant entre l'organe (la glande thyroïde) et la fonction. C'est pourquoi, on y reviendra plus longuement, les cliniciens, et Kocher en l'occurrence le soulignera vigoureusement, ne font pas ici qu'appliquer des découvertes de la science biomédicale, mais la font également progresser, accompagnant leur activité clinique d'une activité d'expérimentation réglée en laboratoire. Claude Bernard lui-même préconisait le passage du clinicien au laboratoire, et fut constamment soucieux du lien entre clinique et biologie fondamentale[74]. Ainsi les cliniciens ne faisaient-ils pas progresser que la thérapeutique, empiriquement ou en application de la science constituée de l'époque, mais d'un même geste la compréhension de la physiologie normale ainsi que de l'étiologie des pathologies.

> Surgeons and physiologists removed the thyroid of animals and meticulously documented the effects; they cross-checked their observations by reinserting the organ as a transplant. Researchers were thus able to elicit and stop disease symptoms at will, using experimental animals under the controlled conditions of the laboratory. Other organs were then investigated in the same way, starting with endocrine glands such as the pancreas, but soon surgeons turned to non-endocrine organs, for example the kidney. Organ deficiency was identified as the cause of hitherto mysterious diseases. To determine the cause of these illnesses, researchers literally separated organs from their bodily context. Experimental removal and transplantation of the pancreas in dogs, for example, played a key part in redefining the disease as a result of the failure of the islets of Langerhans in the organ. In due course, Kocher became the first surgeon to win the Nobel Prize for Physiology or Medicine […].[75]

[73] Id.
[74] David Hamilton, *A History of Organ Transplantation*, *op. cit.*, ch. 5 : "Clinical and Academic Transplantation in Paris".
[75] Thomas Schlich, "The Origins of Transplantation", *art. cit.*, p. 1372.

Ce nouveau paradigme de l'anatomo-physiologie permet également de soutenir l'idée qu'un organe séparé de son corps d'origine peut rester fonctionnel pendant un certain laps de temps (le temps d'ischémie), dont on découvrira qu'il doit être le plus bref possible si on veut le transplanter avec succès. Hunter déjà au dix-huitième siècle avait entrepris des recherches pour explorer les capacités de différentes parties du corps à conserver leur « principe vital » une fois séparées du corps, percevant déjà une inertie relative des processus physiologiques dans les parties du corps après la mort ou après séparation du tout de l'organisme.[76] Paul Bert également, au dix-neuvième siècle, avait recherché les conditions optimales assurant la survie d'un greffon.[77] Cette intuition d'une relative indépendance des organes et parties du corps à l'égard du tout dont ils peuvent brièvement être séparés sert de fondement à l'entreprise des greffes, qui viendra en retour conforter l'intuition. Ullman rappelle ce réquisit fondamental dans un article de 1914 présentant ses différentes expériences de transplantation :

> If one removes a portion of tissue from the body, it does not die at once, it retains its viability for a variable length of time. The viability of this removed tissue varies according to the nature of the source and the type of the tissue, the duration of its life depends upon its environment, as the temperature, etc. Plant grafts survive their removal for a long period of time; animal tissues a shorter period, and tissue from the more highly differentiated and organized animals dies sooner than that from the lower species.[78]

Ce réquisit est également souligné par Lexer :

> The solution of the problem to obtain a successful result lies in the study of the properties of the tissue to be transplanted. […] The life of some tissues survives the life of the body as a whole. It is thus possible to transplant successfully such tissue from a corpse to a living organism[79].

Cette attestation d'une survie des tissus hors du corps qui avait été anticipée selon la pensée anatomo-physiologique allait lancer les recherches sur la conservation optimale des greffons durant l'ischémie. Cette conservation oscillera pendant toute l'histoire des greffes entre deux options techniques concurrentes : celle de la préservation à température normale ou la préservation à froid. La préservation à une température normale semble plus naturelle ; elle favorise le maintien de la vitalité des tissus mais les processus de dégradation des tissus et possiblement le développement d'infection s'y opèrent plus rapidement. Le stockage à froid au contraire permet de ralentir les processus

[76] David Hamilton, *A History of Organ Transplantation, op. cit.*, p. 41.
[77] *Ibid*., p. 70.
[78] Emerich Ullman, "Tissue and Organ Transplantation", *Annals of Surgery* 60(2), Aug 1914, pp. 195-219, ici p. 195.
[79] Erich Lexer, "Free transplantation", *Annals of Surgery* 60(2), Aug 1914, pp. 166-194, ici p. 168.

physiologiques qui ont cours dans le greffon pendant l'ischémie, et c'est cette option, préconisée déjà par Paul Bert, qui aura le plus de succès. La question de la conservation des organes prélevés restera cependant longtemps discutée, entre stockage à froid ou à température physiologique. Alexis Carrel, lui-même adepte du « *cold storage* », entreprendra à la fin de sa vie avec la collaboration de l'aviateur Charles Lindbergh une série d'expérimentations sur la conservation des organes dans un appareil imitant les conditions physiologiques normales, l'organe séparé du corps restant alimenté en permanence par une circulation sanguine mécanisée.

B. L'impulsion de l'imaginaire

Ce n'est cependant pas le seul paradigme scientifique de l'anatomo-physiologie qui alimenta les tentatives de greffes. On n'a pas attendu en effet l'établissement de ce paradigme au fur et à mesure du 19ème siècle pour rêver à la greffe, et même pour commencer à la pratiquer expérimentalement, au moins en ce qui concerne les parties non vitales comme la peau, les os, les dents. Comme le souligne Gaston Bachelard, il y a une rêverie symbolique, poétique, à la racine des entreprises scientifiques les plus rationnelles et précises. Cette rêverie première est l'aliment indispensable de l'enquête, mais cette impulsion, d'initiatrice de la recherche, constituera ensuite un obstacle à surmonter : « On ne peut étudier que ce qu'on a d'abord rêvé. La science se forme plutôt sur une rêverie que sur une expérience, et il faut bien des expériences pour effacer les brumes du songe. » Il faudra ensuite purifier l'imaginaire scientifique de cette rêverie première, image motrice et image écran à la fois, au fur et à mesure des expériences, pour accéder à un amour plus vrai de l'objet choisi et libérer l'imagination pour des expériences réellement scientifiques. Mais dans la critique même de l'image initiale celle-ci perdurera ; tant « on ne résiste jamais complètement à un préjugé qu'on perd beaucoup de temps à attaquer.[80] » C'est ainsi que la greffe a aussi été rêvée par l'humanité avant d'être entreprise de manière méthodique.

La greffe a pu être pensée également selon les paradigmes médicaux anciens, comme le montre Delaporte dans son étude des débuts de la transfusion – la transfusion étant bien une sorte de greffe, bien que temporaire. On cherchait ainsi par la transfusion à équilibrer un caractère donné, en transfusant par exemple un sang chaud à celui qui a le sang trop froid et peu dynamique.[81] De même, Paracelse pensait la maladie comme une plante qu'on pouvait transplanter ; dans la pensée des transfusions, il s'agissait au contraire de transplanter la bonne santé.[82] L'article « Greffe » de

[80] *Id.*, p. 116.
[81] François Delaporte, *Visages de la médecine*, *op. cit.*, p. 25.
[82] François Delaporte, *Visages de la médecine*, *op. cit.*, p. 36.

l'*Encyclopédie* suppose même que la transplantation peut avoir l'effet de rajeunir les personnes âgées.[83] Cet usage des greffes sera proposé dans les années 1920 par Voronoff qui prétendait redonner une vitalité déclinante par des greffes de testicules de singe et qui rencontra longtemps un immense succès avant d'être décrédibilisé[84], s'appuyant lui sur les promesses des hormones nouvellement découvertes. On voit donc que les greffes ont aussi pu être entreprises du fait d'une persistance d'éléments symboliques du paradigme médical précédant celui de l'anatomo-physiologie.

Ce qui soutint également l'impulsion, ce fut sans doute également l'assimilation au paradigme de la greffe végétale, procédure à la fois impressionnante, poétique, et bien établie. On trouve déjà le parallèle chez Tagliacozzi, même si celui-ci reste prudent quant à la réelle faisabilité de la greffe chez les animaux ; en droit, celle-ci doit être tout autant possible que la greffe horticole :

> En fait, le lambeau de peau peut provenir du corps d'un autre. Nous pouvons le prouver et par l'autorité des Anciens et par la raison. Si on considère la chaleur naturelle et innée du corps humain, aussi bien que la nature des tempéraments et leurs affinités, on comprendra qu'il n'est pas absurde de penser que le greffon puisse être séparé et pris du corps d'un autre. […] Caton nous dit que des plantes diverses par leur propriété, et non par leur nature, comme l'est un noble cépage avec un plus commun, peuvent être greffées ensemble. Columelle démontre que l'union de différentes espèces, comme l'olivier et le figuier, peut être effectuée avec succès. En effet, la partie greffée transforme et assimile la sève du végétal qui le reçoit. A plus forte raison, la peau d'un individu peut convenir à son semblable. Pourquoi la peau d'une personne ne pourrait-elle pas servir de greffon pour une autre ?[85]

En droit, rien ne semble empêcher la possibilité de la greffe, fondée sur une analogie qui s'avérera abusive entre végétal et animal. Hamilton souligne que dans ses techniques chirurgicales Tagliacozzi s'inspire directement des techniques horticoles[86]. Il cite également un chirurgien anglais du 17ème siècle, Read, qui se fonde sur la même analogie pour justifier la possibilité de la greffe humaine : "what should hinder a piece of one man's body from being ingrafted into another's, seeing both are of the same kind, and nothing near as different as one kind of tree is from another ?"[87] C'est ainsi que Hunter voit dans la capacité d'adhérence des tissus greffés dans un autre organisme une qualité universelle du vivant, bien que d'intensité variable selon les règnes :

---

[83] *Id.*

[84] Thomas Schlich, *The Origins of Organ Transplantation, op. cit.*, chap. 11, et David Hamilton, *The Monkey Gland Affair*, Londres, Chatto & Windus, 1986.

[85] G. Tagliacozzi, *De curtorum chirurgia per insitionem*, Venetiis, apud G. Bindonum, jun. 1597, 6-I, xiii, p. 59-60, cité in François Delaporte, *Visages de la médecine, op. cit.*, p. 45.

[86] David Hamilton, *A History of Organ Transplantation, op. cit.*, p. 17.

[87] *Ibid.*, p. 24.

> The success of the [grafting] operation is founded on a disposition in all living substances to unite when brought into contact with one another, although they are of different structure, and even although the circulation is only carried on in one of them. This disposition is not so considerable in the more perfect animals, such as quadrupeds, as it is in the more simple or imperfect, nor in old animals, as in the young.[88]

Une telle « disposition », bien qu'incitant à la greffe, reste bien peu délimitée, et l'on peut penser que Hunter serait bien en peine de la caractériser précisément, malgré la prétention qu'il en a de la classifier de manière quantitative, du plus au moins, à travers l'échelle des vivants.

Ainsi, en croisant l'impulsion du paradigme anatamo-physiologique nouveau et les rêveries anciennes sur la greffe végétale, tout semblait pouvoir mener, avec l'élaboration de techniques nouvelles, à la faisabilité des greffes au tournant du vingtième siècle, qui ne prendront pourtant leur essor réel dans la clinique qu'à partir des années 1960 :

> With the general acceptance of the idea of organ replacement around 1900, it seemed to be only a matter of time until all diseased organs and tissues could be replaced by healthy ones, and surgeons were busy developing techniques to make that possible.[89]

C'est bien la rencontre inattendue du phénomène du rejet immunitaire, qui demandera d'être reconnu, expliqué et contourné, qui mènera à l'abandon progressif mais presque total des tentatives de greffes après la première guerre mondiale et à leur reprise seulement après la seconde guerre mondiale. Il reste alors à expliquer pourquoi le rejet représenta une telle surprise, révélant *a posteriori* des attentes implicites qui s'avérèrent déçues.

[88] Cité in David Hamilton, *A History of Organ Transplantation*, *op. cit.*, p. 39. Cette confiance de Hunter vient d'une généralisation abusive à partir de ses célèbres expériences de greffes de griffes autologues puis de dents humaines sur la tête de coqs. Voir aussi Nicholas Tilney, *Transplant*, *op. cit.*, p. 22.

[89] Thomas Schlich, "The Origins of Transplantation", *art. cit.*, p. 1273.

III. Pourquoi l'existence du rejet a-t-elle suscité l'étonnement ?

Il nous semble qu'il y a plusieurs raisons à un tel étonnement, qui peut lui-même nous étonner. Le rejet a suscité la perplexité tout d'abord parce qu'il n'apparaît pas immédiatement après la greffe, la réaction immunitaire contre le greffon se déclenchant pleinement après un certain temps seulement : on a ainsi cru que les greffes réussissaient dans un premier temps, une fois la technique mise au point, et leur échec au bout de plusieurs jours semblait inexplicable. De plus, les causes anticipées de l'échec étaient situées ailleurs : dans une incapacité du greffon à se « nourrir » dans son nouvel environnement- il y a un paradigme « nourricier » très présent dans la pensée des médecins de l'époque -, à s'y « adapter », et non dans une réaction immunitaire. Troisièmement, le paradigme végétal de la greffe, qui a stimulé l'imaginaire des praticiens, faisait aussi écran à la pleine reconnaissance du rejet, car celui-ci n'existe pas chez les végétaux – chez qui on rencontre l'absence de prise de la greffe, mais non son rejet après un laps de temps. Enfin, on peut penser que ce sont des conceptions relativement frustes de l'unité et de l'individualité organiques qui amenaient à postuler une échangeabilité de principe des parties des corps entre eux ; les expériences de la greffe firent éclater les insuffisances de ce cadre de pensée et obligèrent à le renouveler.

A. Le rejet, phénomène retardé et complexe

L'échec des tentatives de greffes était anticipé par les premiers opérateurs, pour des raisons qui seront exposées dans la section suivante et qui s'avéreront erronées. Ce qui rendit le rejet immunitaire difficile à comprendre et même à percevoir, ce fut donc paradoxalement la réussite inattendue des greffes dans un premier temps, et leur échec seulement constatable plus tard, une fois la réaction de rejet immunitaire mise en place dans l'organisme receveur. En effet, une fois les techniques chirurgicales affinées, et en dehors des xénogreffes qui subissent un rejet à la fois brutal et immédiat dû à une réponse immunitaire principalement humorale, les allogreffes montrèrent d'abord une réussite temporaire, de quelques heures à quelques jours. Dans le cadre de l'allogreffe, la réponse immunitaire, qui est dans ce cas là une réponse cellulaire, suppose la reconnaissance préalable par les lymphocytes des cellules du greffon comme étrangères, puis le recrutement des cellules compétentes qui opèrent une lésion relativement progressive du greffon, là où la réponse humorale, effectuée dans le cas de la xénogreffe par les anticorps qui circulent constamment dans l'organisme, est beaucoup plus rapide et manifeste.

C’est ainsi que de nombreux opérateurs des premiers temps rapportent des réussites partielles, temporaires, dont l’échec à plus long terme paraît difficile à déchiffrer. Ullman rapporte par exemple une réussite temporaire de Carrel et Guthrie de greffe cardiaque.

> Carrel and Guthrie have performed transplantation of the heart. They transplanted the heart of a small dog to the neck of a larger one […]. The transplanted heart after a short time again began to beat vigorously. At first the auricles, finally also the ventricles, began to beat at the rate of 88 to the minute, while the heart of the recipient beat 100 to the minute. Two hours later thrombosis set in so that the observation terminated.[90]

L’organe greffé est bel et bien fonctionnel pendant un certain temps. Carrel lui-même le soulignait dans sa conférence de réception du prix Nobel : “I found that an entire anatomic region could be transplanted from one animal to another.” Voici comment Carrel décrit les résultats immédiats d’expériences de transplantation de l’oreille chez le chien.

> A few minutes after the establishment of the circulation the ear and the scalp assumed the normal appearance of the internal auditory canal. […] During the days following the operation oedema of the auricle occurred, but the circulation remained excellent. The temperature of the transplanted ear was much higher than that of the normal ear. The cutaneous wounds united by first intention, but subsequently a voluminous abscess appeared under the scalp and had to be drained eight days after the operation. The oedema of the auricle diminished and disappeared, but the animal had some fever and a secondary abscess appeared in the left leg. The animal developed a slow form of pyaemia. Nevertheless, the local condition became excellent. The temperatures of both auricles, normal and transplanted, were about the same. The transplanted ear was as thin and glossy as the normal one and its circulation was normal. The animal finally died, three weeks after the operation, of pyaemia. The transplanted parts were normal. I performed several other operations similar in character, without any infection arising. The transplanted ear remained normal for from six to eight days. After that the transplanted tissues became oedematous and in every case necrosis of the skin developed.[91]

Cette description souligne donc des signes de réussite de la transplantation : une circulation normale, une cicatrisation qui s’opère ; mais aussi, au bout de six à huit jours, des symptômes de ce qui sera ensuite identifié comme le rejet : œdème, nécrose de la peau du greffon.

Dans sa conférence de 1912, Carrel pointe déjà le phénomène du rejet, mais ne parvient pas à le voir comme systématique, croyant que la première des greffes réalisées y aurait échappé.

[90] Emerich Ullman, “Tissue and Organ Transplantation”, *art. cit.*, p. 199. Il est probable que l’échec ici rapporté ne soit pas dû au processus du rejet.
[91] Alexis Carrel, Discours de réception du prix Nobel, *art.cit*. (s.p.).

> In no case did the lesions appear to have been caused by a defect of the circulation, which was apparently normal. It is therefore safe to assume that they resulted from the reaction of the host against the transplanted anatomic region, a reaction which failed to take place in the first experiment.[92]

De la même manière Carrel analyse ses expériences de transplantation de membres chez l'animal comme donnant lieu à un rejet après un certain temps de fonctionnement de l'allogreffe, et croit que ce phénomène est susceptible d'heureuses exceptions.

> During the first few days there was no sign of oedema, the animal suffered no pain, ate in a normal manner, walked about and remained in excellent health. But after seven or eight days a difference was apparent, which produced very marked results. In nearly every case the oedema appeared at the level of the toes, ascended to the leg and thigh and stopped at the line of suture. […] Next, the oedema became harder and the skin became bluish in places. […] After several days the skin became necrosed, although the inner circulation remained normal. […] It seems that this necrosis of the epithelium was not produced by the circulation but by a reaction of the organism against its new limb. *In certain rare instances these phenomena did not occur and the limb seemed to adapt itself to its new conditions of life.*[93]

Là encore Carrel identifie correctement le phénomène du rejet, mais incomplètement, croyant que certains cas peuvent y échapper. C'est que l'identification du rejet, non seulement ne peut avoir lieu qu'au bout d'un certain temps après la greffe, mais est liée à des signes cliniques ou histologiques mal délimités à l'époque. Le rejet reste encore aujourd'hui difficile à identifier pour les cliniciens, qui cherchent à en percevoir les signes de plus en plus tôt pour le traiter le plus rapidement possible, ce qui permet d'améliorer la survie du greffon. L'identification du rejet a grandement progressé, selon des signes cliniques désormais bien classifiés, mais son identification la plus précoce possible, via des investigations utilisant les moyens les plus récents de la médecine, reste un enjeu des allogreffes ; notamment pour ne pas en rester aux signes cliniques visibles du rejet avéré, pour être capable de repérer la réponse immunitaire en train de se préparer.

Cette reconnaissance du rejet seulement après quelques jours est particulièrement marquée dans le compte-rendu par Carrel de ses expériences d'allogreffes chez le chat. Dans ce cas, Carrel opère une véritable greffe, en retirant à l'animal ses deux reins d'origine et en les remplaçant par les organes d'un autre animal : ainsi seuls les reins greffés entrent en ligne de compte, ne pouvant être suppléés par un rein d'origine qui continuerait à fonctionner en plus d'un rein greffé d'origine extérieure.

[92] *Id.*
[93] *Id.* C'est nous qui soulignons.

> In every case the reestablishment of the renal functions was observed. The secretion of urine began as soon as the arterial circulation was reestablished. In several cases clear urine flowed from the ureters while the flap of the bladder was being grafted on to the host. Oftener no urine was seen flowing from the ureters immediately after completion of the operation, but the secretion always began during the first twenty-four hours. […] Some of the animals were able to live in an excellent condition of health for 15 or 25 days and more after a double nephrectomy had been performed and they excreted every 24 hours from 120 to 160 cc of urine through their new kidneys. Nevertheless, all the animals died less than 40 days after the operation. The histological examination of the transplanted kidneys showed that the organs presented some lesions, very slight in some cases and more marked in others. The lesions were of diffuse nephritis. It is very probable that in the transplantation of the kidneys, as in the transplantation of the limbs, a reaction of the organism against the new organ takes place after a few days.

Carrel souligne qu'il ne s'est pas contenté d'observer la réussite immédiate des greffes mais qu'il a poursuivi son observation sur le long terme pour examiner la fonctionnalité du greffon transplanté dans le temps. On trouve le même souci chez Lexer en 1914 :

> The question, What is meant by a success in free transplantation? may be answered in a different manner by the clinician and the pathologist. Thus the histologist may describe as a result of his microscopic examination failure in the healing process, in a case in which the surgeon has obtained a successful result, clinically[94].

C'est la réussite technique de ses opérations et la comparaison systématique des allogreffes avec des autogreffes comparables qui permirent à Carrel de déceler le phénomène du rejet après quelques jours de fonctionnement normal du greffon. Mais sa description du rejet reste incomplète : il semble le concevoir comme un phénomène capricieux, mal défini, aléatoire puisque susceptible de certaines exceptions.

Le rejet présente en effet un tableau clinique de premier abord confus, mêlé dans les premières expériences de greffe d'autres phénomènes (infections, insuffisances de la technique chirurgicale). Depuis les débuts de la greffe, particulièrement dans les greffes de peau, certains opérateurs prétendent avoir réussi des allogreffes permanentes. En effet dans la greffe de peau, il arrive que la peau du sujet lui-même repousse dans le temps où le greffon prend avant de commencer à être rejeté, pouvant amener à l'illusion que c'est bien le greffon qui s'est maintenu ; son rejet se confond avec la repousse de tissus autologues. Cette proclamation erronée a contribué à compliquer la perception du phénomène du rejet. C'est bien sans doute le mérite de Medawar, dans ses expériences lors de la seconde guerre mondiale, que d'avoir établi au contraire de manière extrêmement nette le caractère inéluctable du rejet dans le cadre de l'allogreffe. La fonctionnalité du greffon dans les premiers temps de la greffe restera une question jusque lors de la reprise des tentatives à la sortie de la seconde guerre

[94] Erich Lexer, "Free transplantation", *art. cit.*, p. 166.

mondiale, avec la même surprise quant aux bons résultats des premiers temps avant que le rejet ne fasse effet. On le voit par exemple encore dans l'article de David Hume en 1955 rapportant ses expériences de transplantation rénale chez l'homme au Peter Bent Brigham Hospital de Boston, qui furent toutes des échecs à cause de l'absence d'immunosuppression efficace : « In several instances the function of the transplant was maintained for a surprisingly long period of time », note Hume, qui reconnaît à la fois l'impraticabilité des greffes à court terme et leur potentielle très grande utilité[95].

De plus le rejet est aussi un phénomène complexe, que le mérite de Medawar sera de ramener à une explication simple et unique :

> The rejection of a graft is a complex phenomenon, with many pathological manifestations, and, as is often the case with such complex biological phenomena, it has a highly individual pattern. The complexity of the events related to rejection of grafts was an important cause of confusion of biologists dealing with this subject before Dr Medawar. The crucial innovation in his approach was his ability to extract simple general rules from the maze of varying clinical manifestations and complex clinical images. He made transplantation accessible to biological research by proposing a schema of analysis that enabled one to ask well-defined questions and plan experiments with interpretable results. The price to be paid was the reductionism which subjected a multiplicity of pathological phenomena to a single explanation. Such a model was not immediately accepted by the physicians attempting to deal with the complexities of graft-rejection patterns. They had a tendency to stick to older, less reductive explanations, like those proposed by Dr Loeb. The biologists who tried to promote the new immunological approach stressed the unifying features of all graft-rejections--specificity, accelerated rejection of a second graft from the same donor--and not the eventual variation among the individual reactions. Insistence on the existence of individual differences could be intrerpreted as an attempt to return to the older, more confused ideas.[96]

B. L'anticipation d'autres causes d'échec des greffes

En plus du caractère retardé et parfois confus présenté par le rejet, ce qui en compliqua la reconnaissance fut l'attente d'autres complications pouvant mener à l'échec des greffes par les expérimentateurs. Il semble en effet que les opérateurs s'attendaient à ce que les greffes échouent, non pour des raisons immunitaires jusqu'ici méconnues, mais pour des raisons qu'on pourrait qualifier de physiologiques. Particulièrement, ce qui paraissait difficile à envisager était que le greffon parvienne, pour fonctionner réellement, à se « nourrir » des fluides qui lui seraient fournis par

[95] David Hume, John Merill, *al.*, "Experiences with renal homotransplantations in the human: report of nine cases", *Journal of Clinical Investigation* 34(2), 1955, pp. 327–382, ici p. 327. Hume note immédiatement après : "All of the patients ultimately succumbed to their disease".

[96] Ilana Löwy, "The Impact of Medical Practice on Biomedical Research: The Case of Human Leucocyte Antigens Studies", *Minerva* 15, 1-2, 1987, pp. 171-200, ici 175-6.

l'organisme receveur. On a ainsi pu penser que le greffon n'était pas lésé par une réaction de l'organisme receveur, mais qu'il dépérissait lui-même faute de trouver la nourriture nécessaire dans son nouvel « environnement », auquel il ne parvenait pas à s'« adapter ». Il faudra alors comprendre que le rejet est bien dû à une action du receveur – ce qui était peut-être difficile à concevoir du fait de l'utilité pour le receveur du greffon -, et non au simple dépérissement d'un greffon déraciné de son sol d'origine.

1. Le paradigme nourricier

C'est ainsi que Lexer utilise un vocabulaire nourricier pour exprimer ce qui peut permettre à un greffon de survivre ou au contraire le faire dépérir une fois transplanté, mêlé d'un vocabulaire qui emprunte également à l'analogie végétale :

> The solution of the problem to obtain a successful result lies in the study of the properties of the tissue to be transplanted.
> 1. It must have the ability, when it is transplanted, to *grow upon the foreign soil*. […]
> 2. The transplant must be endowed with the capacity for *extracting nutrition from the soil into which it has been planted.* […]
> As important as the properties of the transplant are the qualities of *the "wound soil"* which serves the function of supplying as quickly as possible *nutrition* to the graft[97].

On peut souligner avec Canguilhem que tout vocabulaire ne doit pas cependant être pris au pied de la lettre en médecine et biologie ; ce que montre Lexer lui-même en mettant entre guillemets l'expression, issue de la greffe végétale, de « sol de la blessure (*wound soil*) » ; on voit au moins que la métaphore nourricière et végétale permet ici de formuler un problème encore mal identifié ; par le biais de la métaphore, on cherche à penser, à travers des mots anciens, une réalité peut-être autre encore mal explorée, mal délimitée. Il nous semble néanmoins que si Lexer exprime une distance à l'égard du vocabulaire végétal, il prend plus au sérieux le vocabulaire de la nutrition.

On trouve chez Loeb cette même préoccupation pour la capacité du greffon à s'alimenter à partir de la substance, conçue comme étrangère, que pourra lui fournir le receveur une fois les anastomoses pratiquées ; il fait de cette nature différente des « fluides » une des causes de la détérioration du greffon :

[97] Erich Lexer, "Free Transplantation", *art. cit.*, p. 168-9. C'est nous qui soulignons. Lexer note que les tumeurs ont tout particulièrement cette capacité à coloniser un organisme étranger, ce qui justifiera la procédure consistant à transplanter des tumeurs pour en étudier les propriétés.

We may again assume that in the strange host the body fluids are not completely adapted to the transplanted gland structures [ici, la thyroïde]. In consequence their metabolism is to a certain extent altered[98].

Par là Loeb semble placer l'individualité de l'organisme bien plus dans la constitution de son « milieu intérieur », qui serait propre à chaque individu, que dans la constitution de ses organes et ultimement de chacune de ses cellules, comme le montrera la découverte du système HLA. Néanmoins, Loeb relativise immédiatement l'importance de cette incompatibilité des « fluides corporels » entre eux, qui, si elle altère le fonctionnement du greffon, n'est pas suffisante pour expliquer sa dégradation : " This alteration, however, is not of sufficient intensity to cause a direct destruction of the transplanted glandular structures[99]." Car Loeb a auparavant parfaitement marqué l'intervention des lymphocytes dans le rejet du greffon :

> The direct destruction of the graft by the host is a very characteristic feature after homoiotransplantation [le terme de Loeb pour "homograft", plus tard renommée comme on le verra "allograft"]. It is however, not so much the activity of the fibroblasts as of the lymphocytes which bring about this result. While in the autotransplant the lymphocytes are practically absent, in the homoiotransplant they begin to appear as early as five and seven days after transplantation. However, they become more prominent only about nine or ten days after transplantation, and from then on they rapidly increase in number in many cases. They approach the transplant mainly by the way of the lymph vessels, and in consequence in the homoiotransplant the lymph vessels may become as prominent as if they had been injected[100].

On peut donc voir dans cet article de 1930 une certaine permanence du paradigme nourricier alors même que le paradigme immunitaire est en train de s'instaurer. Cette idée de nutrition vient lointainement du paradigme de la physiologie bernardienne[101] ; il est présent déjà chez Paul Ehrlich qui postule dans les xénogreffes de tumeur une « immunité athreptique » "which stated that a transplant necrotized in a foreign organism because it was unable to assimilate the nutrients contained in the host's tissue fluids."[102]

Ce paradigme est également encore visible chez Schwind, en 1936, même si celui-ci va de manière impressionnante être capable de réinterpréter ses résultats presque trente ans plus tard dans le cadre du paradigme immunitaire définitivement installé. Schwind décrit en 1936 une allogreffe

[98] Leo Loeb, "Transplantation and individuality", *Physiological reviews* 10, 1930, pp. 547-616, ici p. 549.
[99] *Id.*
[100] *Ibid.*, p. 548.
[101] Anne-Marie Moulin, *Le dernier langage de la médecine. Histoire de l'immunologie de Pasteur au Sida*, Paris, PUF, 1991, p. 187.
[102] Thomas Schlich, *The Origins of Organ Transplantation*, *op.cit.*, p. 211.

réussie de membre inférieur chez le rat. A la différence des greffes de membre décrites par Carrel, non seulement la greffe est chirurgicalement un succès, mais l'animal fait preuve d'un contrôle moteur du membre et d'une sensibilité, ce que Carrel n'avait pas obtenu. L'originalité de Schwind fut de réaliser la greffe par une parabiose temporaire entre le donneur et le receveur, le donneur restant relié au membre greffé pendant quelque temps avant d'en être définitivement séparé ; le greffon ne vient d'ailleurs pas remplacer un membre amputé préalablement, mais est ajouté, comme troisième membre, au corps du receveur.

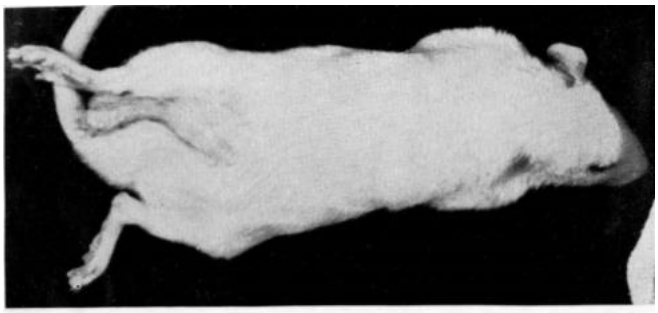


Fig. 8 Fifth leg on back.

Tiré de *Transplantation in Rats*, thèse de J. Schwind, Loyola University School of Medicine, 1938, s.p.

Schwind attribue à cette parabiose, qui avait déjà été envisagée par Tagliacozzi mais repoussée car trop exigeante pour les deux individus[103], ainsi que par d'autres praticiens ensuite, la réussite du retour de la fonction et surtout du maintien du greffon sans rejet – Schwind rapportant un greffon qui reste fonctionnel plus de trois mois après le retour de l'activité motrice -. Mais il exprime les vertus de la parabiose selon un paradigme encore nourricier, et non immunitaire : "While the new circulatory connections were being made, the limb received its nutrition from its original owner by way of the medial half of the leg which had not been cut in the partial amputation."[104] Par la suite, a lieu le « développement d'une relation nutritionnelle adéquate entre la jambe et son nouvel hôte[105] », ce qui une fois testé permet de procéder à la séparation définitive du greffon et de son corps d'origine.

Schwind semble donc attribuer le succès de l'opération à une « nutrition » constante du membre greffé, d'autant que cette nutrition est pendant un temps double, provenant à la fois du

[103] « Si le chirurgien essayait de prendre le greffon chez une autre personne, l'issue de l'opération serait risquée. Le lambeau de peau doit être fermement suturé au nez mutilé ou aux lèvres jusqu'à ce que les parties se cicatrisent. Il y a plus : nous devons restreindre les mouvements autant que possible de crainte que l'union délicate des parties ne s'accomplisse. Est-ce que deux personnes consentiraient à rester ainsi liées ensemble pour une période aussi longue ? Assurément, j'ai du mal à l'envisager. J'en serais moi-même bien incapable. Comment pourrions-nous réaliser la greffe pour que s'accomplisse l'union nécessaire des parties ? Il serait bien difficile, pour les sujets, de se nourrir, de dormir, de s'asseoir, d'être debout ou de remplir n'importe quelle autre nécessité vitale ! » Tagliacozzi, *De curtorum chirurgia per insitionem*, *op. cit.*, p. 59-60 ; cité in François Delaporte, *Visages de la médecine*, *op. cit.*, p. 46.

[104] Justin Schwind, "Successful transplantation of a leg in albino rats with reestablishment of muscular control", *Science* 84, 1936, p. 355.

[105] *Id.* : "Development of an adequate nutritional relationship between the leg and its new host".

donneur et de l'hôte. En réalité, la réussite de l'opération tient plutôt au très jeune âge des animaux sur lesquels l'expérience est conduite (de huit jours à trois semaines), profitant de la tolérance néonatale qui sera plus tard mise à jour par Billingham, Brent et Medawar ; alors la parabiose permet l'échange de lymphocytes entre les deux sujets dont la relative immaturité du système immunitaire leur aura permis de se rendre mutuellement tolérants. Ce qui est impressionnant est justement que Schwind va plus tard analyser ses propres expériences selon le paradigme immunitaire désormais bien établi, qui va lui apporter une nouvelle compréhension des phénomènes sous-jacents à sa réussite. C'est là un phénomène de re-traduction spontanée de premiers résultats qui est fréquent dans la marche de la science, comme le relève Ludwik Fleck :

> Les idées circulent d'un individu à l'autre, en se transformant un peu à chaque fois puisque chacun des individus les enrichit d'autres associations. […] Après une série de telles circulations, il ne reste presque plus rien de leur contenu initial. […] Que les connaissances soient vraies ou fausses d'un point de vue individuel, qu'elles soient bien ou mal comprises, elles circulent à l'intérieur de la communauté, sont taillées, transformées, renforcées ou affaiblies, influencent d'autres connaissances, l'élaboration de concepts, de conceptions et d'habitudes de pensée. Après une série de tours dans la société, une connaissance revient souvent complètement transformée vers le premier auteur – et lui aussi, il la perçoit alors totalement différemment, ne la reconnaît plus comme sienne ou (comme cela arrive souvent) croit l'avoir vue à l'origine sous sa forme actuelle.[106]

C'est à une telle opération de retraduction spontanée que se livre J. Schwind dans un article de 1962, "Homotransplantation of Extremities by Parabiosis"[107]. Voici comment il réinterprète ses résultats, selon le nouveau paradigme :

> Permanent survival of a homograft as large as an entire leg depends not only on the establishment of an adequate blood supply but also on rendering the host tolerant to the acceptance of the homografted tissue. Both of these conditions can be met in transplantation of a rat extremity by parabiotic union of the donor to the host at an early age. The partially amputated leg of the donor is attached to the recipient, and for a period of 10 days or more the leg has a double blood supply, one from its new attachment to the host, and the other through its remaining connection to the donor. During this period of parabiosis there is a free *exchange of blood, transplantation antigens, and other substances* between the host and donor. By the time the transferring leg is adequately attached to its new host, *the immunological mechanism of the host has become conditioned to the tissue substances of the donor* and no longer recognizes the donor cells as foreign. At this time the remaining connection to the donor is severed, and the leg now depends entirely on the blood supply which it has established from its new host. This technique of transfer of large blocks of tissue by the employment of parabiosis was developed in 1936 on inbred,

[106] Ludwik Fleck, *Genèse et développement d'un fait scientifique*, *op.cit.*, p. 79. Voir aussi Ilana Löwy, "Variances in Meaning in Discovery Accounts: The Case of Contemporary Biology", *Historical Studies in the Physical and Biological Sciences* 21, 1, 1990, pp. 87-121, qui étudie sur le même modèle tiré de L. Fleck de nombreux cas de retraductions de résultats scientifiques.

[107] Justin Schwind, "Homotransplantation of Extremities by Parabiosis", *Annals of the New York Academy of Sciences* 99, 1962, pp. 933-42.

> litter-mate white rats. In 1957 Gifford and Crossfield reported unsuccessful attempts at transplanting skin in mature rats by parabiosis. […] In normal healthy individuals permanent survival of homotransplanted tissue (other than cornea or cartilage) has not been considered possible except between identical twins or in the extremely rare cases of fraternal twins that had fused placentas. However, it is possible to inhibit the capacity for homograft rejection in the prospective host by exposing the host at an early age to living cells from the donor. The immunologically immature animal is thus rendered tolerant to the tissues of the donor and remains incapable of reacting against these donor tissues when antibody production begins in the more mature state.[108]

Il est possible que ce que croit observer ici Schwind ne soit pas réellement ce dont il rend compte : si les rats employés sont de lignée pure, ils sont génétiquement identiques et ce qu'accomplit Schwind n'est alors pas une allogreffe mais une isogreffe, comme entre jumeaux monozygotes, les « jumeaux identiques » auxquels il fait référence lui-même. Ce qui nous intéresse ici néanmoins est sa capacité à traduire ses premiers résultats d'un paradigme à un autre, du paradigme nourricier de la symbiose des « fluides corporels » à celui de l'immunologie et de ses mécanismes. En ce sens l'imaginaire nourricier aura ici été, comme le suggère Bachelard, à la fois un obstacle à la compréhension immédiate et un puissant stimulant à la réalisation d'expériences dont la compréhension est corrigée au fil du temps.

On trouve déjà des doutes sur la capacité d'un organisme de se nourrir de la « substance » propre d'un autre dans les critiques qui furent exprimées à propos des premiers essais de transfusion sanguine, en comparaison avec les greffes végétales dont la réussite est indubitable. Comme le souligne François Delaporte, on a pu douter que le sang d'un autre sujet puisse être fonctionnel une fois transfusé : il fallait d'abord qu'il soit digéré par le receveur pour lui être « propre et naturel », transformé en vrai sang.[109] Dans le langage aristotélicien des « lieux naturels », on a pu penser que le sang transfusé se corromprait nécessairement en quittant son « lieu naturel ». La « substance » intime de chaque corps individuel est ainsi comprise comme absolument propre à l'individu qui l'a élaborée. Si les plantes sont capables de se nourrir du suc d'une autre plante qu'elle-même dans la greffe, c'est parce que les plantes tirent toutes de la terre une même alimentation grossière, commune ; le sang, lui, ne serait assimilable que par l'organisme qui l'a lui-même produit. Il nous semble qu'une partie de ce paradigme se maintient dans les débuts des greffes via la question de la nutrition du greffon transplanté : si les organes sont pensés, étrangement, comme interchangeables en principe, le point de distinction entre deux individualités biologiques est plutôt situé dans les « substances » les plus intimes du corps, sang, lymphe, etc : les « fluides corporels ». Kant soulignait déjà qu'une des propriétés caractéristiques du vivant est celle, par la succession de l'analyse et de la synthèse, de se

[108] *Ibid.*, p. 933. Schwind garde un certain flou dans ce qui est échangé et parlant d'« antigènes de transplantation et autres substances ». Il croit que la réaction immunitaire est de type humorale, en parlant de production d'anticorps. Il cerne le fait que c'est ici l'hôte qui peut s'être adapté au greffon, alors qu'on croyait que l'inverse devait se faire : « le mécanisme immunologique du receveur est devenu conditionné aux substances tissulaires du donneur ».

[109] François Delaporte, *Visages de la médecine*, *op. cit.*, p. 29.

produire soi-même, de produire sa propre matière à partir d'une matière extérieure. Il y a là dans la digestion comme une métamorphose de la substance corporelle, qui devient assimilée à l'individualité irréductible de l'organisme, par la déliaison de ses configurations originelles qui prennent la configuration singulière de la substance de l'individu : « Un arbre se produit lui-même comme *individu*. […] La plante donne […] à la matière qu'elle assimile une qualité spécifique et particulière […], et elle continue ainsi à se former au moyen *d'une substance qui est dans sa composition son produit propre* », ce qui se fait par « l'analyse et la synthèse de [la] matière brute. »[110] Ainsi la perception de plus en plus précise du phénomène du rejet a-t-elle amené à abandonner une conception de l'individualité biologique que Kant qualifie de non mécanique, résidant dans la substance considérée comme la plus fondamentale du corps, pour une conception qui repose en partie sur les mécanismes de l'identité et de la reconnaissance immunitaire.

2. D'autres causes possibles d'échec

Le tableau confus du rejet ne permettait pas de savoir où porter le regard, et l'action, pour comprendre et peut-être surmonter les causes de l'échec. C'est ainsi que pendant longtemps on espéra que le perfectionnement des techniques opératoires pourrait conduire au succès – c'est en cela que Carrel sera décisif : menant une étude poussée des différentes manières d'opérer des greffes, il conclut, en comparant systématiquement avec les autogreffes réussies, que les allogreffes échouent pour des raisons qui ne sont pas dues à la technique opératoire. Mais le constat fut long à établir : d'autres causes d'échec apparaissaient plausibles, qui masquaient la réalité du rejet, d'autres paraissaient pensables bien qu'encore inconnues. C'est ainsi que Payr déclare que les causes de la réussite des greffes sont nécessairement très nombreuses – un peu comme le mouvement hygiéniste déclarait que les causes des maladies infectieuses étaient nécessairement très complexes, avant l'apparition du paradigme pastorien[111] et celui des défaillances d'organe, particulièrement de glandes sécrétrices d'hormones décisives avec Kocher[112]. Payr déclare ainsi :

[110] Emmanuel Kant, *Critique de la faculté de juger*, §64, Gallimard, Pléiade, t. II, p. 1162, AK V 371. C'est nous qui soulignons.

[111] Voir Bruno Latour, *Pasteur : guerre et paix des microbes*, Paris, La Découverte, 2001 [1984].

[112] Voir Thomas Schlich, *The Origins of Organ Transplantation*, *op.cit.*, chap. 3 ("Before Organ Replacement: A Natural History Approach to Disease").

> The circumstances that have to concur favorably are so numerous in their nature and in part probably still unknown that everyone has to be content with a certain percentage of successful cases. However, I maintain that with enhanced technique the results will improve.[113]

Cette déclaration consonne avec les déclarations des hygiénistes au milieu du dix-neuvième siècle qui se représentent les causes des maladies comme foisonnantes, dépendant du contexte dans toute sa diversité, des particularités innombrables de chaque patient, etc.

Schlich étudie de manière précise les causes d'échec autres que le rejet qu'on a pu chercher à identifier. On a ainsi cherché à varier le site d'implantation du greffon, pour trouver celui où sa prise serait la meilleure, où il trouverait les conditions physiologiques les plus adéquates. Le site d'implantation le plus évident semble orthotopique, quand on transplante le greffon dans la même localisation que celle normalement attendue dans le corps. On verra que le choix sera différent pour le rein – placé par commodité dans la cavité abdominale des patients, selon la découverte de Küss, après des essais orthotopiques et d'autres à des sites proches de la peau : au cou, au bras, à la cuisse ; mais pour le foie on découvrira la nécessité d'une greffe orthotopique, pour des raisons trophiques pour l'organe (Starzl), tout comme pour le cœur pour des raisons anatomiques évidentes. En réalité, « il n'y a presque aucun endroit du corps (au moins chez l'animal) où l'on n'ait tenté d'implanter une quelconque forme de tissu. »[114] Selon une impulsion baconienne à diversifier l'expérience, on essayait un peu tout pour tenter de gagner en expérience et voir si un heureux hasard ne se présenterait pas – à la manière aussi dont la Royal Society au dix-septième siècle chercha à élargir, de manière foisonnante et parfois non cadrée, l'expérience humaine dans tous les domaines scientifiques possibles.

On pensait également que la réussite ou l'échec de la greffe dépendrait du « besoin » que l'organisme avait de l'organe greffé. Il fallait que ce besoin soit réel, mais pas trop fort non plus pour ne pas solliciter exagérément l'organe lors de son implantation – d'où le fait de donner des extraits de thyroïde avant les greffes de thyroïde pour que le « besoin » de l'organe, la « faim » de l'organisme à son égard soit présente mais non excessive. Ce principe fut attribué à Halsted ou à Roux, embryologiste, qui supposait que la réussite de la greffe dépendait d'une double connexion du greffon « à la circulation sanguine et au stimulus »[115].

---

[113] Erwin Payr, "Transplantation von Schildddrüsengewebe in die Milz, experimentelle und klinische Beiträge", *VDGC* 35, 1906, pp. 503-99, ici p. 530 ; cité in Thomas Schlich, *The Origins of Organ Transplantation*, *op. cit.*, p. 193.

[114] Thomas Schlich, *The Origins of Organ Transplantation*, *op. cit.*, p. 193.

[115] Ces analyses sont celles de Schlich, *Ibid.*, p. 204. Cette « loi de Halsted » est encore discutée par Dempster, pour être réfutée, en 1951 : W. J. Dempster, "Problems Involved In The Homotransplantation Of Tissues, With Particular Reference To Skin", *The British Medical Journal* 2, 4739, 3 nov. 1951, pp. 1041-9, ici 1048.

A cette résistance de paradigmes anciens à la difficile reconnaissance du phénomène du rejet viennent s'ajouter deux métaphores qui feront obstacle ; celle qui conçoit la greffe chez l'animal par analogie avec la greffe végétale, et celle, empruntée vaguement au vocabulaire de l'évolution, qui croit en la possibilité pour le greffon de s'« adapter », une fois greffé, à son nouvel « environnement ».

C. Le paradigme végétal comme obstacle à la perception du rejet

La greffe a été conçue comme on l'a vu en continuité avec l'opération ancestrale de la greffe dans le règne végétal. En témoignent des expressions dans les textes que nous venons de citer, où est posé le problème de la « croissance » du greffon sur un « sol étranger ». Il ne faut pas là encore s'exagérer l'importance de la métaphore, qui peut correspondre à une commodité de langage consciente de ne pas être un vocabulaire précis ; il reste néanmoins que ce vocabulaire contribue à colorer la greffe chez l'animal d'une parenté avec la greffe végétale. Or dans la greffe végétale, il n'existe pas de rejet : là encore, l'imaginaire végétal à la fois nourrit le projet des greffes d'organes et de tissus en le rendant plausible et fait obstacle à la compréhension fine des mécanismes qui s'y déroulent.

L'impossibilité de la greffe animale va en réalité augmenter le fossé qui sépare le règne végétal du monde animal, et mieux faire prendre conscience de cette différence irréductible – qui avait été pressentie de bien des manières - ; l'analogie révélera alors ses limites. La greffe végétale demande un savoir-faire délicat, mais elle est relativement facile à obtenir. C'est que, comme le souligne Fabre, « un végétal […] n'est pas un être simple, mais un être collectif, une association d'individus.[116] » De ce fait la plante est « un organisme à caractère répétitif, peu intégré[117] », ce qui permet aisément d'en séparer une partie pour la transférer à un autre organisme ; cette partie transférée est elle-même potentiellement un tout complet. La plante n'est pas un tout indivisible et elle est dépourvue de ce qui pourrait être considéré comme des organes vitaux ; elle n'a pas une réelle homogénéité génétique, et bien que capable de discriminer le soi du non-soi elle n'a pas de système immunitaire[118]. Enfin, là où les animaux ont des organes très nombreux, chacun présents en très petits nombre (un ou deux le plus souvent), la plante n'a elle que trois organes, « la racine, la tige et la feuille[119] ». Elle a par ailleurs le

[116] Jean-Henri Fabre, *La plante. Leçons à mon fils sur la botanique*, Privat, 1996 [1876] ; cité dans Francis Hallé, *Eloge de la plante. Pour une nouvelle biologie*, Paris, Seuil, 1999, p. 113. François Dagognet parle de la plante comme « une sériation » : François Dagognet, *La maîtrise du vivant*, Paris, Hachette, 1988, chap. 4, « L'usine végétale », pp. 109-141.
[117] Francis Hallé, *Eloge de la plante, op. cit.*, p. 229.
[118] *Ibid.*, p. 118-9.
[119] *Ibid.*, p. 98.

pouvoir de se régénérer puissamment, étant constituée de cellules totipotentes[120]. Pour toutes ces raisons la greffe végétale est bien plus aisée à pratiquer que la greffe animale ; elle le fut d'ailleurs bien avant cette dernière. C'est pourquoi le paradigme végétal de la greffe préparait mal à percevoir les échecs que connurent les premières tentatives de greffe chez l'animal et l'homme.

On peut également soupçonner qu'un quatrième obstacle empêchait une reconnaissance aisée du phénomène du rejet : les opérateurs semblent s'être attendus à ce que l'échange de parties d'animaux entre eux soit relativement aisée une fois la technique de l'anastomose acquise.

D. Le postulat inconscient d'une échangeabilité de principe des parties des organismes

Il est difficile de comprendre comment on a pu penser une échangeabilité de principe des parties des organismes animaux. Il nous semble que cette échangeabilité pouvait reposer sur trois principes au moins, dont les preuves dans les textes ne sont pas toujours présentes, mais qu'il nous semble plausible d'imaginer. Dempster, par exemple, parle encore en 1951 de l'« étrange incompatibilité » que représente le phénomène du rejet, supposant que son attente était encore celle d'une échangeabilité de principe :

> Over the last 40 years many attempts have been made to homotransplant kidneys in dogs and cats, but the time of survival of these transplants has been limited. Even with modern antibiotics the same position obtains. There is no doubt that some strange biological incompatibility is the cause of failure.[121]

Hamilton fait état d'une croyance ancienne en une interchangeabilité des parties du corps, particulièrement des tissus :

> When successful splitskin grafting emerged in the mid-1800s, the theorists of the day taught that all human tissue was interchangeable and encouraged the view that allografting by skillful surgeons would succeed without need for additional conditioning.[122]

[120] *Ibid.*, p. 148.
[121] W. J. Dempster, "Problems Involved In The Homotransplantation Of Tissues, With Particular Reference To Skin", *art.cit.*, p. 1047.
[122] David Hamilton, "Lessons from the history of transplantation", *art. cit.*, S153.

Le premier fondement de cette échangeabilité semble être une conception des organes comme n'étant pas porteurs de l'individuation profonde de l'organisme, comme n'étant pas l'échelon où cette individualité s'exprime fondamentalement. Comme on l'a vu, il semblait plus facile d'envisager que les « fluides » de l'organisme soient propres à chaque individu que les organes eux-mêmes, conçus eux comme relativement interchangeables. Ceci peut être dû au caractère apparemment inertes, massifs, animés seulement mécaniquement, des organes, par comparaison aux « fluides », plus déliés, fluides justement, circulant à travers tout l'organisme et l'animant. Le caractère vivant, et partant individualisé, semble plus facile à faire reposer dans ces « fluides » que dans les organes compacts et immobiles.

Plus profondément, c'est peut-être l'idée même d'une individuation s'expriment de manière matérielle qui manquait, les greffes participant au contraire à la mettre en lumière. Canguilhem souligne qu'avant l'apparition de la théorie cellulaire, les corps étaient conçus comme individualisés seulement par la forme, et non par la matière, qui paraissait commune à tous les vivants.

> « Quand les plantes et les animaux pourrissent ils deviennent de l'humus, l'humus devient ensuite l'aliment des plantes qui y sont semées et enracinées. De la sorte, le chêne le plus puissant et la plus vilaine ortie sont faits des mêmes éléments, c'est-à-dire des particules les plus fines de l'humus, par la nature ou par une pierre philosophale que le Créateur a déposée dans chaque graine pour changer et transformer l'humus selon l'espèce propre à chaque plante. » Il s'agit en somme de ce que Linné lui-même appelle plus loin une *metempsychosis corporum*. La matière demeure et la forme se perd. Selon cette vision cosmique, la vie est dans la forme et non dans la matière élémentaire.[123]

Il n'est pas impensable que cette conception d'une matière au fond indifférente, informe, partant interchangeable, se soit maintenue jusqu'à l'époque à laquelle nous nous intéressons. Notons par ailleurs que cette conception est bien éloignée de la matière aristotélicienne, qui n'est jamais matière informe justement, mais toujours déjà informée, *materia secunda*, la *materia prima* n'étant pour Aristote qu'un être de raison qui ne peut se trouver dans la réalité. Il est bien possible qu'au tournant du vingtième siècle un matérialisme grossier répandu, considérant la matière comme indifférenciée, purement malléable et interchangeable – et partant pouvant se soumettre à toutes nos prises – ait pu venir soutenir le postulat d'une interchangeabilité de principe des parties de l'organisme.[124]

Mais on peut tout autant chercher du côté de la théorie holiste de l'organisme, vulgarisée et simplifiée, une autre raison de penser *a priori* une interchangeabilité des parties que l'expérience

[123] Georges Canguilhem, « La théorie cellulaire », *La connaissance de la vie*, *op. cit.*, p. 51.
[124] Anne-Marie Moulin, *Le dernier langage de la médecine*, *op.cit.*, p. 180.

viendra infirmer. En effet, si l'organisme est d'abord un tout dont la force vitale est capable de s'imposer aux parties pour en faire l'unité dans un fonctionnement global, il est aisé de penser qu'une partie d'un corps étranger soit incapable de s'opposer, le rapport de taille lui étant particulièrement défavorable, au tout étranger dans lequel elle se trouve insérée lors de la greffe. Le tout aurait alors le pouvoir d'imposer à des parties étrangères de se subordonner à l'entité organique globale, ce que semblaient prouver d'ailleurs les expériences d'hybridation par la greffe chez les fœtus d'animaux.[125] Pourtant les tentatives de greffe vont démontrer une résistance inattendue des parties greffées à s'intégrer au tout du receveur, et la différence entre le fœtus en développement capable d'intégrer un corps étranger et l'adulte qui le rejette sera rapidement reconnue.

La troisième raison de penser l'interchangeabilité de principe des parties de l'organisme tenait à une exagération des capacités d'adaptation de l'organe greffé. On pensait qu'après un temps peut-être d'étrangeté celui-ci pourrait s'adapter à son nouvel environnement, les médecins cherchant à s'appuyer sur la *vis medicatrix naturae*. L'essor de la pensée darwinienne venait de donner une nouvelle force au schème de l'adaptation, à l'échelle des espèces ; une transposition de ce schème à l'échelle de l'organisme pouvait naturellement tenter. Tout comme la théorie de l'évolution a dû comprendre que, si l'adaptation est un moteur de l'évolution, cela ne signifie pas que *tout* dans un organisme soit bien adapté car il y a une part de contingence, de même les tentatives de transplantation ont montré que, s'il y a dans l'organisme une réelle plasticité, une capacité d'adaptation à de nouvelles conditions physiologiques, toute adaptation n'est pas non plus possible. Carrel comme Lexer parlent de la capacité supposée d'un organe à s'« adapter » à ses nouvelles conditions de vie. Carrel réalisa des greffes de vaisseaux, transférant des veines en lieu et place d'artères et voyant les capacités d'adaptation des tissus à de nouvelles fonctions, un nouvel environnement : les veines prennent une taille qui n'est pas la leur habituellement et se révèlent capables de supporter une pression sanguine différente. Son étonnement vient donc de l'incapacité des organes transplantés à réaliser une semblable adaptation. De la même manière, Lexer imagine différents moyens pour rendre le greffon capable de s'adapter à l'organisme qui le reçoit : des essais d'immunisation réciproque, d'injection de sérum à proximité du greffon, de manière à ce qu'il « ait l'occasion […] de s'accommoder aux nouvelles conditions.[126] » Pourtant à la même époque Ullman est catégorique. "The statement of Roux which he made in 1895 that a part of an organism will accustom itself to the surroundings in another organism cannot in this era be accepted.[127]"

[125] *Ibid.*, p. 188.

[126] Erich Lexer, "Free transplantation", *art. cit.*, p. 175 ("so that […] it had a chance […] to accommodate itself to the changed conditions.")

[127] Emerich Ullman, "Tissue and Organ Transplantation", *art. cit.*, p. 219.

CHAPITRE 2. LA RECONNAISSANCE PROGRESSIVE DU PHÉNOMÈNE DU REJET ET DE SES CAUSES

Le rejet, phénomène inconnu, difficile à cerner, parfois contesté parmi d'autres causes possibles d'échec, fut néanmoins reconnu de manière de plus en plus claire, malgré des retours en arrière fréquents au début du vingtième siècle. La recherche clinique et biologique sut même forger les concepts nécessaires pour en comprendre certains des mécanismes, avant que ces découvertes, un temps oubliées, soient retrouvées de manière définitive sous l'impulsion de Peter Medawar à la sortie de la seconde guerre mondiale. C'est ainsi que le problème de la greffe put se resserrer autour de la question précise du rejet, ce qui amena au découragement face à la possibilité de réellement un jour opérer des greffes mais établit un programme de recherche délimité. "The question of organ transplantation had narrowed down to the control of allotransplant since the time of World War I"[128]. Le rejet, de phénomène inconnu voire ignoré, devenait un problème en soi, le pas décisif à gagner pour aller vers les greffes, elles-mêmes resserrées après un foisonnement premier anarchique autour de l'allogreffe et de la greffe d'organes, plus particulièrement encore la greffe de rein comme on le verra à la sortie de la seconde guerre mondiale. Ce problème pratique devenait aussi un problème théorique : comment expliquer le rejet et ses mécanismes ? Pour le bénéfice possible de la clinique, la compréhension du rejet soulevait des questions scientifiques nouvelles qui auront des retombées dans d'autres champs que la clinique de la transplantation, tant en clinique qu'en biologie.

Le rejet, sa compréhension et son éventuel enjeu, devenait ainsi ce que Bruno Latour appelle un « point de passage obligé ». Le « point de passage obligé » est la notion qu'il propose pour expliquer l'alliance qui s'est nouée à la fin du dix-neuvième siècle entre le mouvement hygiéniste et Pasteur. Celui-ci leur fournissait, avec l'invention des microbes, le point décisif par lequel ils pourraient gagner en efficacité dans la perspective d'une société plus saine, leur projet à plus long terme, mais mené de manière extrêmement foisonnante jusque là et de ce fait avec des résultats décevants. Ce terme est emprunté par Bruno Latour au vocabulaire militaire : « Que leur [aux hygiénistes] apporte la définition du microbe […] ? Très exactement ce que l'on appelle à l'armée des P.P.O., des points de passage obligés. L'ennemi, selon son équipement, ne peut passer partout mais seulement en quelques endroits. Il suffit alors de concentrer les forces en ces points pour

[128] Thomas Schlich, *The Origins of Organ Transplantation, op. cit.,* p. 224.

qu'aussitôt la faiblesse se change en force. L'ennemi peut se trouver alors écrasé. »[129] Alors l'action peut être menée de manière systématique : « Le microbe permet de mettre de l'ordre dans les problèmes épidémiologiques où il semblait que le nombre de causes défiait à tout jamais l'analyse. […] Avant, il fallait *tout* prendre en compte, mais dans le désordre, maintenant on peut aussi tout prendre en compte mais *dans l'ordre* de ce que le microbe peut faire. »[130] Si le projet d'allogreffe n'a pas, comme ce fut le cas de l'œuvre de Pasteur aux yeux de Latour, été instrumentalisé à un autre projet – qui a pour Latour été un vecteur décisif pour la diffusion si rapide de ses idées -, il nous semble néanmoins que le resserrement autour de la question du rejet a été un moyen de concentrer les forces dans le projet de réaliser des greffes autour d'un problème central, difficile à cerner et à contourner mais relativement circonscrit ; par ce biais les autres interrogations que soulèvent les greffes pour leur praticabilité (trouver des greffons et les conserver ; assurer le fonctionnement de la greffe à long terme) ont été un temps relégués au second plan, pour réapparaître une fois que le rejet commençait à être contourné et que la complexité de la clinique des greffes apparaissait.

I. Le rejet comme problème central

Le rejet fut ainsi progressivement constitué comme phénomène et comme problème à part entière. Il a pourtant longtemps encore été nié, certains chercheurs refusant l'idée d'un obstacle biochimique et prédisant un avenir glorieux à la greffe à court terme[131]. Jusqu'en 1924 encore, certains professent que « presque tout » pourrait être transplanté[132]. Cette absence de prise en compte de la différence biochimique entre organismes individuels était proclamée par Roux à la fin du dix-neuvième siècle : "Wherever a part of an organism finds familiar conditions, it can survive regardless of which individual it is in"[133].

Le changement d'attitude est particulièrement visible chez Alexis Carrel, qui fit beaucoup pour le promouvoir par ses études précises, fournies, et établies selon un programme de recherche cohérent. En 1908, Carrel pense encore qu'il est impossible de déterminer pourquoi certaines greffes échouent et d'autres réussissent[134]. Mais il constate de plus en plus, en opérant ses expérimentations, la différence de résultats entre les autogreffes, dont il parvient à démontrer la praticabilité, et les

[129] Bruno Latour, *Pasteur*, *op.cit.*, p. 76-7.
[130] *Ibid.*, p. 78-9.
[131] Thomas Schlich, *The Origins of Organ Transplantation*, *op. cit.*, p. 207.
[132] *Id.*
[133] cité par Borst et Enderlen en 1909, *in* Thomas Schlich, *The Origins of Organ Transplantation*, *op. cit.*, p. 210.
[134] *Id.*

allogreffes, qui échouent régulièrement. On trouve le même constat de l'importance décisive de Carrel chez l'historien de la médecine Clyde Barker :

> Carrel's extensive experience with organ transplants in animals left no doubt that, although autografts could be consistently successful, homografts never were. In view of the stubborn ongoing claims of successful skin homografts, this was one of Carrel's most important findings, in itself a landmark[135].

Carrel en conclut à la différence biochimique entre les organismes, qui sera reconnue également par les expériences des années vingt à la Mayo Clinic qui documentent précisément les effets du rejet, présents même quand le rein greffé commence par fonctionner[136]. Il appelle alors à une étude spécifique du phénomène du rejet dans le cadre de l'allogreffe[137]. Cette étude doit faire appel, comme le reconnaît Franklin Martin en 1922, à la collaboration de nombreuses spécialités médicales, « sérologistes, endocrinologues, hématologues et chirurgiens »[138].

Cette nécessité de l'étude du rejet découle d'un impératif clinique : l'utilité des seules allogreffes d'organes ; d'une reconnaissance de plus en plus claire de la distinction entre auto, allo et xénogreffes, et par là de la reconnaissance du rejet comme phénomène indubitable.

A. L'utilité clinique des seules allogreffes d'organes

Comme l'a montré Thomas Schlich, les greffes ont pris leur essor, à la fin du dix-neuvième siècle, avec la tentative de greffer des glandes, particulièrement la thyroïde, pour traiter des maladies dont on reconnaît par là même qu'elles sont dues à des insuffisances d'organes et non à des facteurs très nombreux et de nature variée comme le soutenait le mouvement hygiéniste. C'est ainsi que triomphe selon Schlich le concept de transplantation, qui va de manière anarchique s'étendre à de très nombreux organes ou glandes, comme les ovaires ou les testicules, contre les apports mêmes de la science fondamentale de l'époque. Mais le concept de transplantation amène aussi à la découverte des obstacles concrets qui semblent en retarder voire en interdire la réalisation ; par ailleurs les greffes de glandes voient leur essor rapidement s'effacer devant d'autres moyens de pallier les insuffisances

[135] Clyde Barker et James Markmann, "Historical Overview of Transplantation", *art.cit.*, ici p. 3.
[136] Thomas Schlich, *The History of Organ Transplantation*, *op. cit.*, p. 216.
[137] *Ibid.*, p. 209.
[138] Cité par Thomas Schlich, *Ibid..*, p. 209.

de ces organes. C'est ainsi que le problème des greffes se centre progressivement sur ses indications les plus prometteuses, les plus réalistes, mais aussi les plus difficiles, les allogreffes d'organes solides.

Les greffes de glandes ont en effet longtemps semblé pouvoir être une panacée. Mais elles subissent le rejet comme les autres, et sont rapidement remplacées dans la pratique par la prescription aux patients d'ingérer des morceaux de l'organe (les sandwichs de thyroïde de Kocher !), puis des extraits préparés à partir d'organes prélevés lors d'opérations ou de décès, et enfin la fabrication de synthèse des hormones secrétées par les organes en question[139]. Pour Kocher lui-même la greffe de thyroïde apparaît longtemps comme la solution idéale, car l'organe transplanté serait capable de manière naturelle, physiologique, de réguler lui-même la sécrétion d'hormone nécessaire chez le receveur. Mais le traitement hormonal apparaît rapidement, une fois acquis le savoir nécessaire quant au dosage, comme bien plus facile à manipuler que la greffe dont la survie est en fait très courte, ce qui fait que même Kocher lui-même se rallie à cette dernière option qu'il a d'ailleurs participé à développer[140].

Dans le même temps fleurissent des greffes fantaisistes de glandes sexuelles, dont les finalités sont confuses aux opérateurs eux-mêmes, menées de manière peu scientifique avec des cas de fraude retentissants[141] – Voronoff prétendra longtemps obtenir des réussites réelles pour rajeunir des patients avec des xénogreffes de testicules de chimpanzés, mais sera de plus en plus nettement décrédibilisé dans le milieu médical scientifique, dont il refusait par ailleurs le contrôle[142]. Ces tentatives empêcheront d'apporter tout leur crédit aux projets de greffes d'organes, les faisant verser dans l'imagination débridée et les déconsidérant en partie, mais aideront également la recherche à se centrer sur les indications réellement importantes, celles de l'allogreffe d'organes solides, et plus particulièrement de rein.

Les greffes de glandes apparaissant soit non nécessaires en vue des progrès du traitement hormonal, soit comme un projet décrédibilisé, seules les allogreffes d'organes restaient en question, auxquelles il faut inclure également la peau, qui peut être considéré comme un organe à part entière.[143]

---

[139] *Ibid.*, ch. 4, 5 et 6.

[140] *Ibid.*, p.183-4.

[141] David Hume encore en 1955, en reparcourant la littérature sur les allogreffes expérimentales de rein, regrettera le peu de rigueur scientifique de certains comptes-rendus : "It is difficult to evaluate much of the earlier work because details of urinary secretion and composition, experimental protocol, and studies of pathology are often wanting. The period of homograft survival is sometimes considered to be the time of stoppage of urinary secretion (accurate collections have seldom been achieved), and sometimes the death of the animal, if bilateral nephrectomy was carried out at, or subsequent to, the transplantation". David Hume, John Merill, "Experiences with renal homotransplantations", *art.cit.*, p. 328.

[142] Cf. Thomas Schlich, *The History of Organ Transplantation*, *op.cit.*, chap. 10 et 11.

[143] C'est ce que défend James Barett Brown, du fait entre autres que la peau est rejetée tout autant que les organes quand elle est greffée : "Skin is an organ and not just the epithelial element, so that it probably cannot be grown in a foreign body any more than any other organ and persist.", James B. Brown, Frank McDowell. "Epithelial Healing and the Transplantation of Skin", *Annals of Surgery* 115, 6, 1942, pp. 1166-81, ici p. 1178. François Dagognet défend aussi la valeur capitale de la peau, à ses yeux trop déconsidérée comme simple surface : voir son article « Peau », in *Dictionnaire*

Les autogreffes d'organes n'ont en effet aucune utilité clinique,[144] même si elles ont une valeur expérimentale que Carrel explore : celle de montrer qu'un organe séparé du corps un temps peut être replanté au même site et fonctionner, faisant apparaître par contraste le phénomène du rejet dans toute allogreffe et encore plus dans les xénogreffes. Seules les autogreffes de peau continuent à être promues dans le traitement des brûlures, des traumatismes ou des défauts congénitaux, même si leur application reste limitée – le corps même du patient ne pouvant pas fournir en quantité très importante de la peau pour d'autres endroits du corps. Les autogreffes de membres ne seront développées que sous la forme de l'étude, qui a une portée clinique réelle, de la replantation des membres après une amputation. L'autogreffe appartient désormais au champ de la chirurgie plastique plus que de la chirurgie de transplantation – même si les deux spécialités connaissent des intersections récurrentes, dès le départ et selon un fil rouge peu apparent mais qui sera révélé par les greffes de tissus composites (main, visage) qui éclosent à la toute fin du vingtième siècle. Ainsi les chirurgiens considèrent de plus en plus les autogreffes comme n'étant pas de véritables greffes, le terme étant progressivement accaparé par les allogreffes. Ils parlent même pour les autogreffes de « pseudo-transplantation », de « dislocation » en anglais ; d'« ectopies » ou « scions », par opposition aux « vraies transplantations »[145].

C'est ainsi que la clinique aide à cerner l'utilité réelle de la procédure de greffe, et que seul apparaît désormais intéressant le remplacement d'organes solides complexes, dont l'action ne peut être suppléée chimiquement comme c'est le cas des glandes sécrétrices d'hormones.

B. Le caractère distinctif de l'allogreffe

Pendant longtemps la distinction n'était cependant pas faite entre auto, allo et xénogreffe, et elle ne paraissait même pas essentielle dans l'explication des échecs et des réussites. "For a long time the great variation in the outcomes of organ transplants was explained mainly by factors that did not take into consideration the difference between allogenic and autogenous transplantation"[146]. Georg Schöne, en 1912, note éberlué que de nombreux auteurs décrivent dans le même article des auto et allogreffes mais ne tiennent pas compte de la différence entre les deux procédures dans l'analyse de

de la pensée médicale, D. Lecourt ed., Paris, PUF, 2004, pp. 851-3 ; et François Dagognet, *La Peau. Découverte*, Paris, Les Empêcheurs de penser en rond, 1993.

[144] Thomas Schlich, *The Origins of Organ Transplantation*, *op.cit.*, p. 189.

[145] *Ibid.*, p. 187.

[146] *Ibid.*, p. 203.

leurs résultats[147]. Christiani, en 1906, infère de ses autogreffes de thyroïde réussies la possibilité de la réussite de toutes les greffes[148].

Il devint pourtant essentiel de distinguer, au vu de leurs résultas extrêmement différents, entre les greffes où le greffon provenait du donneur lui-même, d'un donneur autre de la même espèce, ou d'un donneur d'une espèce différente. Ullmann exprime cette distinction essentielle avec la plus grande netteté en 1914 :

> Should the removed portion of tissue be replanted into the body from which it was taken, regardless of whether it is replaced on the same site or in a more remote location, it is called autoplastic transplantation. If the tissue is planted into an individual of a like species, it is termed homoplastic transplantation; if into one of another species, heteroplastic transplantation has been performed[149].

L'article conclut à la différence radicale entre les procédures d'auto et d'allogreffe :

> In homoplasty inherent biochemical characteristics interfere with healing. On this ground only can be explained the unsuccessful results of these types of transplantation as compared to the more favourable and more permanent results in autotransplantation[150].

Cependant la différence est plus exprimée comme une différence quantitative (« the more favourable and more permanent results in autotransplantation ») plutôt que de nature. De plus le mécanisme réel du rejet n'est pas encore exactement identifié, puisque les « caractéristiques biochimiques » de chaque individu sont dites seulement « interférer avec la cicatrisation » ; néanmoins la différence entre auto et allogreffe est nettement perçue, au point qu'elle justifie l'établissement d'une typologie et de noms précis dévolus à chaque type d'opération. Il en va de même chez Carrel.

> If the transplanted segment is from the same animal, or from another animal of the same kind, or from a different kind of animal, the transplantations are autoplastic, homoplastic or heteroplastic respectively[151].

Dans la présentation de ses résultats de greffes expérimentales de rein également il distingue nettement entre les autogreffes et les homogreffes.

---

[147] *Ibid.*, p. 187.
[148] *Id*.
[149] Emerich Ullmann, "Tissue and Organ Transplantation", *art.cit.*, p. 195.
[150] *Ibid.*, p. 218.
[151] Alexis Carrel, "Suture of Blood-Vessels and Transplantation of Organs", conférence de réception du prix Nobel, *art.cit.*

Lexer est tout aussi net dans son article de 1914, "Free Transplantation" : "It is common knowledge that the best results are obtained by means of autoplasty, in which method the transplanted tissue is grafted into the body from which it has been obtained"[152]. Les résultats de l'homoplastie, par contraste, sont décevants.

> In homoplasty, *i. e.*, the transplantation of tissues from one animal to another of a like species, success has been achieved only when the transplanted tissue was homologous to the mother tissues in the following types of tissues, connective tissue, fat, bone, etc.; never with nerves, muscle and organs, in which instance rapid degeneration and cicatrisation occur. […] This is probably due to the irritation of a foreign proteid[153].

Mais cette distinction, désormais renommée comme la différence entre auto et homotransplantation, doit encore être rappelée même en 1953 par Simonsen dans le compte-rendu de ses expériences chez l'animal, même si ce sera désormais comme un résultat établi au fil du temps.

> The spontaneous course of a homotransplantation was compared at first with the course of an autotransplantation. As in all previous studies it appeared that these two forms of renal transplantation showed great functional and morphological differences within a few days of operation.[154]

L'homoplastie, c'est-à-dire l'allogreffe, paraît donc à Lexer une procédure qui ne peut être prometteuse à court terme :

> I am compelled to say that homoplasty does not yield good results[155]. […] I regard the usefulness of homoplasty in extreme doubt[156]. […] Borst and Enderlen have established the fact that only those organs are preserved which have been removed from an animal and replanted into the same animal shortly after. Our knowledge of to-day emphasizes the difficulties of homoplasty in general […] The clinician will be wise not to count upon prematurely awakened hopes for some time to come[157].

L'idée de rejet est de plus en plus acceptée, il restera à la défendre contre ses détracteurs qui se maintiennent étonnamment longtemps. Billingham, en 1963, soulignera combien l'idée de rejet mit de temps à être acceptée :

---

[152] Erich Lexer, "Free transplantation", *art. cit.*, p. 167.
[153] *Ibid.*, p. 168.
[154] M. Simonsen, J. Buemann, *al.*, "Biological Incompatibility in Kidney Transplantation in Dogs I. Experimental and Morphological Investigations", *Acta Pathologica et Microbiologica Scandinaivia* 32, 1, 1953, pp.1-35, ici p.3.
[155] *Id.*, p. 172.
[156] *Id.*, p. 174.
[157] *Id.*, p. 194.

> Apparently, in these early days of free skin grafting [à la fin du 19ème siècle], even in the case of autografts, no one really knew, or probably cared, whether the grafted tissue grew or not so long as complete epithelialization took place. Some authors, including Reverdin himself, actually believed that the grafts simply promoted a sort of epithelial "transformation" on the part of the granulation tissue. No one resorted to histology to settle the matter on account of a reluctance to compromise the fruits of their labors by removal of biopsy specimens. Although we now know that none of these heterografts could possibly have survived for more than a day or two at most, the possibility cannot be entirely discounted that, in some way or another, they did sometimes facilitate epithelialization. Rather surprisingly, as recently as 1957, the possible benefits of bovine embryonic skin as a temporary form of biologic dressing still attracted the attention of some investigators.
>
> The early pioneers of human skin transplantation made no distinction between the behavior of grafts of a patient's own skin (i.e., autografts) and those derived from the bodies of other individuals (i.e., which we call homografts). George Lawson, of London, undoubtedly voiced the naive opinion of his times when he predicted in 1870 that " the time will come when we shall beg portions of skin from a parent or friend who is willing to give of his abundance for the relief of a suffering child or of a neighbor". Little did he realize that in addition to public spirited generosity, fulfillment of this prediction requires the solution of a formidable biological obstacle which is still the central problem of transplantation research.
>
> Following the popularization of plastic surgery, about 70 years were required before the widespread belief that skin from one individual would form a permanent graft on the body of another received its long overdue burial. This tenacious adherence to a fallacy occurred in the face of compelling evidence and declarations to the contrary by some of the early investigators such as Erich Lexer and Georg Schöne.
>
> In an autobiography of 1930, Sir Winston Churchill narrates how, in 1899, he donated a skin graft to a brother officer, wounded in battle against the Dervishes in Egypt. After describing his sensations as the doctor's razor sawed slowly to and fro, Churchill says, "I managed to hold out until he had cut a beautiful piece of skin with a thin layer of flesh attached to it. This precious fragment was then grafted onto my friend's wound." Always an optimist, the Statesman added, "It remains there to this day and did him lasting good in many ways".[158]

C. Le rejet, phénomène incontesté ?

Le rejet de toute allogreffe est ainsi perçu de plus en plus clairement, affirmé de façon nette, mais devra être cependant sans cesse réaffirmé face à des proclamations hasardeuses de résultats inespérés. S'il est facile chez l'animal de vérifier la survie du greffon, il est en effet plus difficile de le faire chez l'homme, ce qui supposerait une inspection invasive. Les symptômes du rejet sont parfois pris pour des signes de prise du greffon : le toucher des glandes greffées atteste pense-t-on de leur présence plusieurs semaines encore après la greffe alors qu'il s'agit de tissu cicatriciel ; la vascularisation apparente parfois autour du greffon est comprise comme un signe de prise de la greffe alors qu'elle est une étape qui mènera au rejet par le receveur[159]. Les résultats sont de plus encore peu

[158] Rupert E. Billingham, "Transplantation: past, present and future", *Journal of Investigative Dermatology* 41 (4), 1963, pp. 165-180, ici p. 166.

[159] Thomas Schlich, *A History of Organ Transplantation*, *op. cit.*, ch. 16 : "Methods of Monitoring the Success of Transplants".

établis de manière scientifique : c'est l'adoption par la médecine au cours des débuts du vingtième siècle de la rigueur du laboratoire qui amènera à des comptes-rendus de plus en plus précis et qui établissent la réalité du rejet. Pourtant, aussi tardivement qu'en 1930, Voronoff, qui se situe délibérément hors de la médecine scientifique naissante, prétendra que ses xénogreffes de testicules ne sont pas rejetées, qu'elles connaissent une période de latence de deux à trois mois sur laquelle se fonde ceux qui l'accusent d'échec alors que la greffe ensuite s'adapte et a des effets pendant plusieurs années[160].

La prétention à l'absence de rejet existe dès les origines, avec les greffes de peau mises en place par Reverdin à la fin du dix-neuvième siècle – et qui feront grandement progresser le soin des brûlures et ulcères, la greffe, même l'allogreffe, aidant à la cicatrisation par le patient lui-même. L'originalité de Reverdin fut d'opérer des greffes qui ne prélèvent que la partie la plus superficielle de la peau, ce qui en facilite la prise ; le rejet n'est pas observé par lui, car il est difficile de discerner le supposé maintien du greffon de la repousse de tissus du donneur lui-même – on hésitait d'ailleurs à pratiquer des biopsies sur des tissus greffés fragiles, précieux et en pleine cicatrisation. La technique de Reverdin sera reprise par George Pollock à Londres qui lui sera attentif au rejet des allogreffes – tout en percevant leur valeur thérapeutique indéniable[161]. En plus d'autogreffes prélevées sur une de ses patientes, Pollock réalise sur elle en effet deux allogreffes, à partir d'un donneur noir et de lui-même :

> He noted an ulceration in the wound which gradually destroyed the black man's skin as well as the skin taken from his own arm. Pollock was observing the first known homograft rejection in a burned patient, and was also observing the delayed rejection of homografts often seen in burned patients. He further noted that these homografts seemed to stimulate spontaneous healing in the wound, and seemed to increase the size of the autografts[162].

Reverdin, l'inventeur de la technique reprise par Pollock, est lui moins perspicace quant à la réussite des greffes qu'il entreprend.

> Dans mes premières greffes, j'avais pris le tégument du sujet lui-même, mais je me suis bientôt assuré que le résultat était le même en transportant des greffes d'un sujet sur un autre ; ce fait a été surabondamment démontré. On peut même se servir de lambeaux pris sur des membres amputés récemment, comme cela a été mis en pratique dans plusieurs hôpitaux de Londres (Guy's H. Saint-Barthélémy), à Belfort par M. Prudhomme, par M. Aubert à Lyon, et M. Hofmolk à Vienne. M. Prudhomme a même pris des greffes sur des cadavres peu de temps après la

[160] *Id.*, p. 177.
[161] Felix Freshwater, Thomas J. Krizek, "Skin Grafting of Burns: a Centennial. A Tribute to George David Pollock", *The Journal of Trauma* 11, 10, 1971, pp. 862-5.
[162] *Ibid.*, p. 863.

> mort. Si j'indique ici ces faits c'est qu'ils peuvent avoir un intérêt dans quelques cas. J'ai bien souvent coupé les lambeaux sur moi-même pour les greffer à des malades qui se refusaient à l'opération, la croyant douloureuse. […] J'ajouterai que les lambeaux greffés ont pu être pris par moi et par d'autres sur des nègres ; qu'on peut aussi greffer des lambeaux provenant de différents animaux. […] J'ai dit qu'on peut transporter les greffes d'un sujet sur un autre, d'un nègre sur un blanc, et réciproquement. Je crois être le premier à avoir fait ces expériences, que j'ai répétées bien des fois, et dont la seconde a été depuis faite par MM. Pollock et Johnson Smith. […] On peut greffer sur l'homme ou sur un animal des lambeaux provenant d'un autre animal d'espèce différente. C'est ainsi que, par exemple, j'ai greffé sur l'homme des lambeaux empruntés au lapin, Hofmolk, la peau du chien, Philippe, la peau du chien et du lapin, etc. Sur le lapin, j'ai greffé des lambeaux pris sur l'homme et sur le chat, sur le mouton, des lambeaux pris sur l'homme. Un médecin russe a greffé sur le chien un lambeau pris sur lui-même, et M. Czerny la peau du lézard sur la grenouille. Il ressort de ces expériences, qui pourront, on le comprend, être multipliées et variées à l'infini, que la greffe peut se faire non seulement d'un animal à un animal voisin, mais même franchir les limites de l'espèce et de la famille. Ce n'est pas certes un des résultats les moins curieux de nos recherches[163].

Lexer – bien plus tard - est au contraire très ferme contre ces prétentions d'avoir pratiqué des allogreffes de peau réussies ; il accuse ceux qui soutiennent avoir obtenu de tels résultats de mauvaise interprétation :

> The reports in the literature of fortunate healing of transplanted skin or epidermis form the dead body or from animals, are the result of erroneous observation. […] Healing has been accomplished by replacement of the flap with normal skin […]: this has been interpreted as successful transplantation. […] I […] believe that the above mentioned conclusions are the results of faulty observations[164].

Carrel est lui aussi sans ambiguïté dans la description du résultat de ses greffes de rein chez l'animal. Maintenant un rein fonctionnel chez le receveur, il en greffe un autre venu d'un autre individu de la même espèce. L'animal survit grâce à son rein autologue, mais l'autopsie pratiquée deux ans après est sans contestation possible : "The anatomical examination performed a year or two after the operation showed that the transplanted kidneys had become completely atrophied.[165]"

Mais ça n'est qu'avec les expériences décisives de Medawar à partir de 1943 que le rejet sera définitivement établi : "consensus on the fate of homografts would not be reached for another 50

[163] Jacques-Louis Reverdin, *De la greffe épidermique*, Paris, 1872, p. 8, 9 et 64.

[164] Erich Lexer, "Free transplantation", *art. cit.*, p. 172-3-4.

[165] Alexis Carrel, conférence de réception du prix Nobel, *art.cit.*. David Hamilton souligne qu'il est plus difficile d'observer le rejet dans le cas des greffes de peau que dans celui des greffes d'organe, où la fonction cesse quand il y a rejet ; David Hamilton, *A History of Organ Transplantation*, *op.cit.*, p. 81.

years"[166]. En 1942 il faudra encore à Brown réitérer la réfutation des prétentions à la prise des allogreffes de peau :

> These [homo]grafts will take almost universally even without regard to blood grouping. […] However, they will not persist in place over 10 to 11 weeks, and usually begin to disappear at the third week by a sort of solution of the graft […]. It would appear that the proteins in the homograft are antigenic and that the host requires about three weeks to build up a maximal allergic response to them. If a second crop of hemografts [*sic*] from the same donor were applied to the patient at this time, one would expect almost complete failure to take. […] Any previous attempts to "desensitize" the patient to the donor's skin proteins would probably decrease the chances of take. […] The emergency "dressing" of wounds in homografts is employed occasionally as al life-saving measure and in intractable children. Large sheets are taken from the donor and applied quickly, about as a dressing of the wound. The effect is stopping of pain; and the necessity of care, improvement generally, cleaning up locally, so much that there may be a marked stimulus in the patient's own epithelization, have been misinterpreted by some observers as a permament [*sic*] survival of the homograft. According to Dr. Leo Loeb, no two individuals are exactly alike, and with our present knowledge, there is no use to expect a homograft to survive. Much work has been done along these lines, and if the problem could be solved, one of the greatest possible advances would have been accomplished.[167]

Le retard d'une telle reconnaissance étonne également Loeb en 1930 – qui lui s'émerveille de ce pouvoir de discrimination du corps et en fait son objet d'étude comme facteur permettant d'en comprendre « l'individualité » :

> Carried on […] in a more or less hapazared way the study of transplantation dates back a considerable number of years. […] It is, however, only recently that the difference in the result of auto and homoiotransplantation has been more generally recognized. On the other hand, that heterotransplantation does usually not succeed has been established considerably earlier[168].

De telles prétentions à des réussites d'allogreffes se trouvaient déjà à l'époque des premières rhinoplasties par Tagliacozzi. C'est selon François Delaporte une des causes de l'abandon de la procédure pourtant efficace de l'autogreffe de Tagliacozzi par utilisation d'un lambeau brachial pour reconstruire le nez : on a assisté à la « substitution du fantasme de l'allogreffe avec donneur au procédé de l'autogreffe »[169]. Ce recours fantasmé à l'allogreffe a nourri, par ses échecs, un discours antiscientifique et fait perdre l'usage de la procédure de Tagliacozzi[170].

---

[166] Barker C, Markmann JF, "Historical Overview of Transplantation", *art. cit.*, p. 2.
[167] James B. Brown, Franck McDowell, "Epithelial Healing and the Transplantation of Skin", *art.cit.*, p. 1176-7-8.
[168] Leo Leob, "Transplantation and individuality", *Biological Bulletin* 40 (3), 1921, pp. 143-80, ici p. 145.
[169] François Delaporte, *Visages de la médecine, op. cit.*, p. 64.
[170] *Ibid.*, p. 65.

Pourtant, à l'époque de Tagliacozzi, un discours déjà anticipait la possibilité du rejet – comme les échecs de transfusion sanguine avaient pu être anticipés[171]. Tagliacozzi lui-même argumente ainsi contre la possibilité de l'allogreffe :

> The singular character of the individual entirely dissuades us from attempting this work on another person. For such is the force and the power of individuality, that if anyone should believe that he could accelerate and increase the beauty of union, nay more, achieve even the least part of the operation, we consider him plainly superstitious and badly grounded in physical sciences[172].

Ce qui fera barrière selon Tagliacozzi, c'est un "singularem illum individui characterem". De la même manière Manuzzi, à qui on demande de prendre la peau de quelqu'un d'autre pour réaliser la technique de la rhinoplastie, décline la demande : "it would be of no avail, for being another's flesh it would not unite"[173].

Mais ces raisons anciennes d'anticiper le rejet peuvent à peine être considérées comme de véritables ancêtres des théories du rejet qui émergent à partir du début du vingtième siècle, tant elles sont formulées dans un langage nébuleux qui ne permet aucune vérification précise. C'est ainsi que Fleck souligne que, si les anciennes théories restent présentes dans la formulation des plus récentes, il est très difficile de les faire correspondre, de les traduire l'une dans l'autre et de trouver des prédécesseurs. Ce que montre cette lente reconnaissance du rejet, c'est bien que les nouvelles théories, comme le dit Fleck également, prennent du temps avant de pleinement se saisir de leurs propres intuitions, qui sont le développement, parfois non linéaire, d'intuitions balbutiantes, encore mal explicitées. C'est avec Medawar, c'est-à-dire avec la formulation d'une explication immunologique précise du phénomène du rejet, que celui-ci sera pleinement reconnu comme un fait. Tant nos capacités d'observation dépendent de nos théories, comme Alain l'avait déjà souligné.

La reconnaissance encore incomplètement partagée de l'existence du rejet dans le cadre de l'allogreffe n'empêcha pas néanmoins d'en proposer des explications déjà, qui seront là encore oubliées un temps, et manquaient sans doute d'un cadre théorique affermi pour être pleinement audibles et convaincantes ; et même des ébauches de traitement, qui bien qu'inefficaces étaient prometteuses.

[171] *Ibid.*, ch. 1, « Le sang des bêtes ».
[172] David Hamilton, *A History of Organ Transplantation*, *op. cit.*, p. 18.
[173] Cité in *Ibid.*, p. 19.

II. La nature du rejet

La greffe, après avoir été établie théoriquement, par le biais des greffes de glandes, comme un concept prometteur, bute désormais, en se resserrant sur son application aux allogreffes d'organes solides, sur le phénomène du rejet. Si comme on l'a vu les recherches plus ou moins fantaisistes continuent autour des greffes de glande sexuelles, la médecine liée à la science la mieux validée de l'époque abandonne la recherche d'une application clinique à court terme des procédures de greffe. La greffe s'éloigne ainsi de la clinique : après le début du vingtième siècle (Ullmann, Jaboulay), et ceci dès Carrel, les greffes de rein par exemple ne seront plus qu'expérimentales, en laboratoire, sur des modèles animaux – à l'exception d'une tentative chez l'homme par Voronoy en 1936 en Ukraine. Loin de l'application clinique, la greffe se cantonne alors au laboratoire, devient un objet de recherche théorique, pour mieux comprendre le rejet, et également un moyen d'enquête scientifique pour d'autres questions, comme on le décrira plus loin. L'esprit de l'époque est à favoriser les recherches théoriques plutôt qu'appliquées, considérées comme moins scientifiques[174]. Les médecins sont découragés d'entreprendre des recherches pour la clinique ; on postule une séparation stricte entre activité scientifique et activité pratique visant la guérison : "medical science is a contradiction in terms. There is no such thing. You should begin with chemistry of proteins."[175] Des concepts essentiels sont pourtant alors mis en place, même si, oubliés, ils auront à être redécouverts quand la perspective de la clinique sera ranimée à l'issue de la seconde guerre mondiale.

Trois découvertes seront faites quant à la nature du rejet : sa nature immunologique ; son effectuation, dans le cadre de l'allogreffe, principalement par les lymphocytes – à une époque où l'immunologie est centrée, et pour longtemps encore, sur les anticorps, c'est-à-dire la réponse immunitaire humorale ; son déclenchement par la reconnaissance de marqueurs d'une individualité étrangère sur les cellules du greffon. Ce qui impressionne donc ici à nouveau c'est combien tous les éléments nécessaires à la compréhension des mécanismes de l'allogreffe étaient déjà présents, mais de manière éparse, et sans se voir donner la cohérence d'un cadre capable de les penser ensemble.

A. La nature immunitaire du phénomène de rejet discutée

[174] David Hamilton, *A History of Organ Transplantation*, *op. cit.*, p. 117.
[175] Cité in *Ibid.*, p. 118.

C'est à Georg Schöne qu'on doit la première formulation explicite de la nature immunologique du rejet d'allogreffe[176]. Schöne établit fermement que les allogreffes échouent presque constamment alors que les autogreffes réussissent régulièrement.

> It is now generally recognised that whereas skin grafts replanted on to the individual from which they were taken (autoplastic transplantation) succeed with ease those planted on to a different individual of the same species (homoioplastic transplantation) are exceedingly rarely, if ever, successful […]. Schöne working with mice found that homoioplastic transplantation failed almost as regularly as autoplastic transplantation succeeded.[177]

Surtout, Schöne établit qu'une deuxième allogreffe chez un même receveur à partir d'un même donneur est rejetée beaucoup plus rapidement, ce qui démontre une mémoire immunitaire chez le receveur, capable de monter plus rapidement une réponse à un greffon étranger déjà rencontré, sur le modèle de l'immunisation dans le cadre des maladies infectieuses qui donna lieu aux premières formes de vaccination (Jenner, Pasteur).

Le caractère immunologique de la réaction de rejet est pourtant refusé par certains enquêteurs, et aura du mal à s'imposer.

1. La théorie de l' « immunité athreptique » d'Ehrlich

Paul Ehrlich considère par exemple comme on l'a vu le rejet comme représentant une autre forme d'immunité que l'immunité habituelle, qu'il nomme « immunité athreptique » : le greffon se nécroserait du fait de l'incompatibilité des fluides du donneur et du receveur, dans le cadre de la xénogreffe qu'il étudie, le greffon étant incapable de se « nourrir » sur son nouveau site. Ainsi « la notion de différence biochimique n'avait au départ rien à voir avec l'immunité.[178] » Dempster en 1951, dans une section intitulée de manière significative "Review of Past Theories of Homotransplant Failures", décrit ainsi la théorie d'Ehrlich : "Ehrlich postulated a lack of nutriment in the host after having observed an increase in the percentage of takes in successive transfers of certain homotransplantable tumours."[179] La théorie d'Ehrlich est également rappelée – en même temps que celle de son contradicteur Bashford – par Murphy, sur l'oeuvre duquel on reviendra, au début d'un de ses premiers articles :

---

[176] Georg Schöne, « Über Transplantationsimmunität », *MMW* 59, 1912, pp. 457-8.
[177] Charles Todd, "On the Recognition of the Individual by Haemolytic Methods", *Journal of Genetics* 3 (2), sept. 1913, pp. 123-30, ici p. 129.
[178] Thomas Schlich, *The Origins of Organ Transplantation*, *op. cit.*, p. 211.
[179] W. J. Dempster, "Problems Involved In The Homotransplantation Of Tissues", *art.cit.*, p. 1042.

> Previous observations have tended to show conclusively that tissues cannot be transplanted from one species to another, even though these be closely related. Two theories have been brought forward to explain this failure in heteroplastic grafting. The two schools are still at variance and neither has been able to produce evidence conclusive enough to convince the other. The first and most prominent theory is that of Ehrlich, termed athrepsia. The experimental foundation for this hypothesis is the so called zigzag transplantation of tumors between rats and mice. It was observed that a mouse tumor when grafted into a rat, or vice versa, would survive and proliferate for six to eight days, but would later fail rapidly and be absorbed. If, however, the mouse tumor was removed during the proliferating stage and reinoculated into a mouse it continued to grow actively. After a period of six or eight days' active growth in the mouse it could again be grafted into a rat. This zigzag grafting could be carried on indefinitely with no apparent effect on the tumor tissue or in lessening its activity of growth. The interpretation, suggested by Ehrlich, is that each species provides its tissues with a specific food substance (X) which is necessary for its maintenance and growth. The temporary survival of the mouse tissue in the rat is due to the amount of this specific food carried over with the graft. When this is exhausted the graft dies unless returned to its native species, where it will accumulate a fresh supply of the specific food and again be able to survive for a time in a foreign species.[180]

Au contraire, son opposant Bashford en propose une explication de nature nettement immunologique – mais en en faisant lui aussi une forme particulière de l'immunité, ne parvenant donc pas à la rattacher au cadre plus général de l'immunité - :

> The chief opponent of this theory is Bashford who rests his objection on the findings in an experiment in which rats were inoculated a second time with mouse tumor. Under these conditions the second graft, although containing an equal amount of the hypothetical food substance, would survive only two to three days. From this fact he concludes that there is an active immunity developed against the cancer cell as a foreign proteid. The time of survival of the first graft he considers the time required for the development of the active immunity. Bashford claims that the immunity to homoplastic grafting is an entirely different process and that it depends entirely on the blood vessel and stroma reactions.[181]

2. La théorie du rejet non immunitaire de Loeb

Leo Loeb, qui reconnaît pourtant l'action des lymphocytes dans le rejet d'allogreffe, voit dans la différence biochimique entre donneur et receveur, et non dans un processus de reconnaissance immunitaire du greffon comme étranger, la cause de l'échec de l'allogreffe. C'est pourquoi il aura du mal à faire entendre l'importance du rôle des lymphocytes dans la réaction de rejet ; ce mécanisme

[180] James B. Murphy, "Factors of Resistance to Heteroplastic Tissue-grafting, Studies in Tissue Specificity III" *Journal of Experimental Medicine* 19 (5), 1914, pp. 513-522, ici p. 513. On trouve sans doute dans l'œuvre d'Ehrlich une des sources du paradigme « nourricier » de la pensée de la greffe.
[181] *Ibid.*, p. 514.

de rejet est plutôt pour lui une occasion, non de chercher à rendre les greffes praticables, mais de méditer sur l'« individualité » de l'organisme. Ses méditations s'efforceront de comparer l'individualité en tant que singularité d'une conscience et d'une existence avec l'individualité présente dans le corps et la jusque dans chacune de ses cellules ; sa perspective métaphysique l'empêchera de gagner une audience reconnue – en tout cas à voir sa place reconnue rétrospectivement dans l'histoire des allogreffes. Il sera pourtant célèbre de son vivant, et ses théories sont reprises par son collègue Brown, qui tente des greffes de peau.

En excluant la nature immunitaire du rejet, il sera obligé de construire une explication compliquée d'une telle réaction. Loeb pense que ainsi les lymphocytes sont recrutés par des « substances de contact » diffusées par les cellules étrangères du greffon.

> Transplantations reveal the presence of an individuality differential, either directly through the interaction of tissues and of tissues and body fluids, or in certain cases indirectly through the immunity which follows such transplantations […].[182]

Loeb pense d'ailleurs que le receveur réagit à la nature de l'organe transplanté, et non à une individualité biologique différente – il distinguera plus nettement plus tard ce qu'il appelle des « organ differentials » et des « organismic differentials ». Il tente ainsi de transplanter chez le même receveur plusieurs fois le même organe (par exemple la thyroïde), mais de donneurs différents, chez un même receveur, et observe que la réaction est toujours la même. Il en conclut à la nature purement locale de la réaction - l'organisme réagissant à chaque fois à des « toxines » diffusées par les cellules -, et sans mémoire ; comme la réponse immunitaire est elle globale, et non locale, et démontre une mémoire, il en conclut à la nature non immunitaire du phénomène. Loeb repère pourtant l'action des lymphocytes dans la destruction du greffon, mais leur dénie eux aussi tout caractère immunitaire. Il est obligé de postuler des entités invérifiables, les « homoiotoxines », censées être responsables du déclenchement de la réponse du receveur. Ces homoiotoxines sont la modification, sous l'effet des « fluides » étrangers du receveur, d'un métabolisme cellulaire normal dans le greffon, métabolisme qui devient pathologique pour Loeb dans la situation de l'allogreffe. Toute cellule normale, selon Loeb, produit des « substances de contact » qui régulent son rapport à son environnement direct ; ces « substances de contact » portent chacune les « différentiels d'individualité » spécifiques de chaque organisme. Ce sont ces « substances de contact » qui soit sont toxiques dans le cadre de l'allogreffe pour le nouvel environnement et provoquent l'attraction des lymphocytes qui vont détruire la cellule qui les émet, soit sont influencées par le receveur et ses « fluides » étrangers, ce qui modifie son métabolisme, le rend pathologique et lui fait produire des « homoiotoxines », qui jouent le même rôle

[182] Leo Loeb, "Transplantation and individuality", *art. cit.*, p. 145.

d'attraction des lymphocytes. Loeb est donc contraint, en l'absence de reconnaissance du mécanisme immunitaire de la réaction de rejet, de postuler différentes entités ou mécanismes invérifiables en l'état, et formulés d'une manière assez vague : chaque organe, tissu, cellule produirait des « substances de contact » ; celles-ci porteraient des « différentiels d'individualité » spécifiques de chaque individu ; soumis à des « flux » légèrement différents, ceux du receveur, les cellules du greffon produiraient des « substances de contact » de nature pathologique, des « homoiotoxines » qui ont un effet toxique pour l'organisme, et provoquent de ce fait sa réaction.

Loeb rompt alors ici avec le principe bernardien de la continuité entre les phénomènes physiologiques et les phénomènes pathologiques, au niveau des mécanismes biologiques sous-jacents ; il introduit un virage, un changement de fonctionnement des cellules greffées dans les conditions de l'allogreffe. Il nous semble qu'il y a une raison à cela : en comprenant toutes les réactions du corps, ici le rejet, comme une réaction face à quelque chose de *mauvais* pour le corps, qui est à rejeter, il faut bien comprendre comment le greffon, qui dans la perspective de la clinique est favorable à la survie de l'organisme, est pourtant rejeté. Il semble alors qu'il faille bien pour Loeb que le greffon produise quelque chose de *pathologique* pour expliquer un tel rejet de quelque chose d'utile. D'où l'idée du passage d'un fonctionnement normal de la cellule sécrétant des « substances de contact » dans son environnement normal à une cellule sécrétant des « homoiotoxines » une fois greffée.

Loeb envisage pourtant l'hypothèse que les cellules du greffon produisent des substances normales, qui suffiraient à provoquer l'attraction des lymphocytes, mais la refuse sans raison probante.

> It is as yet doubtful, how far these disturbing substances are those given off in the normal metabolism of the transplanted cells - substances which are toxic merely because they act on a strange host - and how far they are the product of an abnormal metabolism of the introduced cells, the pathological change being due to the action of the body fluids of the new host upon the strange cells. It is probable that the second alternative holds good at least in many cases[183].

L'hypothèse d'un fonctionnement physiologique des cellules du greffon ne sera plus envisagée par Loeb dans la suite de l'article. On le verra, ce fut une question importante de l'étude des greffes de savoir si le greffon allait se comporter, une fois greffé, de manière normale ou pathologique.

Le virage des cellules greffées d'un fonctionnement normal à pathologique est d'ailleurs pour Loeb fonction de l'éloignement des « différentiels d'individualité » entre les deux organismes qui entrent en contact. Pour Loeb, la réactivité des lymphocytes est un indicateur quantifiable de cet

[183] *Ibid.*, p. 153.

éloignement entre deux individus, qui permettrait d'étudier l'individualité biologique de manière objective, quantifiée. Voici donc comment Loeb explique le rejet d'allogreffe :

> As a result of this incompatibility between body fluid of the host and the transplant changes take place in the metabolism of the latter which cause the deficient healing in of the transplant and which later attract the lymphocytes[184].

Quel est ce changement de métabolisme qui a lieu lors de la transplantation? C'est la production d'homoiotoxines.

> We find as the result of those abnormal substances which form after homoiotransplantation, - we may call these substances homoiotoxius - an attraction of lymphocytes and an altered behavior of connective tissue cells[185].

Loeb en tire la conclusion suivante, dans la section "Mechanism of the Reactions » de l'article :

> These experiments prove that the introduction of parts of organs or tissues which originated in a strange individual causes disturbances which lead to changes similar to those found as the result of the action of toxic substances. These substances act not unlike those given off by certain microorganisms, as for instance the tubercle bacillus, which cause changes of a not acute character. Lymphocytes are attracted and besides the relations between various tissues are quite markedly altered. We have every reason to assume that these disturbances are due to products of metabolism given off by the introduced tissue, which act as homoiotoxins. We have learned that the action of these substances is graded in accordance with the relationship between donor and host. […] An interaction takes place between a constituent of the body fluids of the host and the strange cells and this interaction leads to the formation of toxic substances. […] This alteration in metabolism sets into motion secondary processes, in consequence of which lymphocytes, vessels and fibroblasts show an altered relation to the transplanted epithelium and these tissue reactions lead secondarily to the death of the transplant. […] The substances which are characteristic of the individual and which call forth the reactions which we have described, pass into the surrounding medium as the result of the metabolism of the tissue. […][186]

Ces « différentiels d'individualité » qui, une fois transplantés, acquièrent un caractère toxique, sont généraux (présents dans tous les tissus de l'organisme), et permanents au cours de la vie de l'organisme.

> These homoiodifferentials are as far as we know, common to all the active tissues of an organism. They are the same in the different organs of the same animal. As we stated above, we could show this fact in the rat by multiple simultaneous transplantation of different organs of an individual into the same host. Under this condition all the

[184] *Ibid.*, p. 146-7.
[185] *Ibid.*, p. 152.
[186] *Ibid.*, p. 153-4.

> organs elicit proportionately the same individuality reaction, because the relation between the individuality differentials of host and donor is everywhere the same. Particularly the lymphocytic reaction allows us to estimate this relationship of the individuality differentials in an approximately quantitative way […][187].
> This individuality differential is a relatively constant factor that varies not at all or at least to a very limited extent in the same individual after the animal has reached the age, when it is able to obtain its nourishment independently of its mother. Such conditions as pregnancy, temporary undernourishment, certain infections do not suspend the function of the individuality differential[188].

C'est donc leur action qui justifie la description du rejet comme un phénomène non immunologique :

> We can demonstrate this fact also by multiple simultaneous transplantations of the same kind of organ, for instance, the thyroid from different individuals into the same host. The lobes of thyroid taken from the same animal behave then in an approximately similar manner, while the lobes taken from different animals may behave very differently, each calling forth a lymphocytic reaction in a quantitative way in accordance with the relationship between host and donor. One piece can call forth a marked reaction, while at the same time and in the same host another piece proves rather indifferent. This indicates that the reaction is of an entirely local character, called forth by the substances diffusing from the transplanted cells into the neighbouring tissue. It is not primarily a general reaction of the character of an immune reaction, which would depend mainly on the presence of substances originating in response to the inoculation of the tissue and carried through the circulation equally to all parts of the body. The local character of the reaction we could prove still in another way, namely by carrying out successive transplantations of the same kind of organ into the same host. Under these conditions the latent period of the lymphocytic and connective tissue reaction was approximately the same after the first and second transplantation. An immune substance which could have accelerated the second reaction had, therefore, not been formed[189].

Loeb ici dénie donc le caractère immunitaire de la réaction à l'allogreffe. Il ne parvient pas à identifier le phénomène que Medawar et Gibson, retrouvant Schöne, décriront pendant la guerre comme 'second set reaction', une réaction plus forte à la greffe d'une partie d'un organisme dont l'hôte a déjà reçu une première greffe au préalable, démontrant une mémoire immunitaire chez le receveur. En effet, Loeb croit que le receveur réagit à l'organe spécifiquement greffé plus qu'à l'individualité du donneur : il regreffe donc « le même genre d'organe chez le même receveur », sans apparemment que cet organe provienne du même donneur, et ne perçoit donc pas de rejet plus fort. Il croit par ailleurs, selon les traits dominants de l'époque, que les anticorps qui réagissent lors de la réponse immunitaire sont « produits en réponse à l'inoculation du tissu »[190]. Ce n'est que bien plus tard qu'on comprendra

[187] *Ibid.*, p. 154.

[188] *Ibid.*, p. 156.

[189] *Ibid.*, p. 155.

[190] Une théorie du système immunitaire doit en effet, souligne Francisco Varela, être capable de rendre compte de ce fait à première vue très étonnant qu'un organisme est capable de réagir à une diversité innombrable d'antigènes, y compris des substances qui n'existent pas naturellement et qui ont été produites par l'homme contre lesquelles le système immunitaire est pourtant capable de réagir. Il faut pour cela que le système immunitaire soit doté d'une prodigieuse diversité d'anticorps. Une première manière de rendre compte de cette diversité fut donc de postuler qu'elle n'est pas

avec Burnet que le répertoire immense des anticorps et lymphocytes contenus dans l'organisme, capable de réagir à n'importe quel antigène rencontré, est préformé dans l'organisme, chaque type d'anticorps ou lymphocyte étant présent en très petite quantité, la réaction immunitaire ne consistant qu'à les multiplier quand l'antigène auquel ils sont adaptés est rencontré, pour ensuite les stocker en quantité plus importante pour une réaction ultérieure plus efficace. Ainsi Loeb, qui voit pourtant l'action des lymphocytes dans la destruction du greffon – ils s'infiltrent dans le greffon en grand nombre – ne voit pas qu'ils jouent un rôle immunitaire, sans doute à cause de la dominance de la réponse humorale, par les anticorps, dans la pensée immunologique l'époque. Pour lui une réponse proprement immunitaire doit en effet être effectuée, dans le passage qu'on vient de citer, par « des substances […] transportées également par la circulation dans toutes les parties du corps ». Lisant la réponse à la greffe comme seulement locale, il échoue à concevoir que les lymphocytes circulent bien eux aussi dans l'organisme, comme le font les anticorps transportés eux par la circulation sanguine. Ce sont là les concepts mêmes – réponse immunitaire dans le rejet, de caractère global et non local, avec une mémoire immunitaire démontrée par la 'second set reaction' - que Medawar établira définitivement. De ce fait, Loeb ne conçoit pas les lymphocytes comme des agents de l'immunité, il manque leur spécificité et conçoit leur action comme beaucoup plus générale, bien que peu définie :

> The function of the lymphocytes has been misinterpreted in the case of tumor inoculations. It is believed that they are solely concerned in the production of immunity against tumor growth. Our observations on the action of lymphocytes in the case of transplantation of ordinary tissues, which date back a considerable number of years, clearly prove that the role of lymphocytes is a much more general one, namely, a direct and local, quantitatively graded response to the homoio and syngenesiotoxins[191]. The immunity reaction in certain cases of tumor transplantation is merely a special case in a set of phenomena of much wider biological significance[192].

Loeb donne un rôle central aux "substances de contact" qu'il postule, émises par toutes les cellules de l'organisme et qui régulent leur relation à leur environnement direct. C'est pour lui ce qui explique qu'il soit nécessaire de faire une physiologie des cellules, et pas seulement des tissus, pour comprendre l'unité d'un organisme, sa cohésion et son indivisibilité profondes.

---

présente d'emblée dans l'organisme (ce qui est en réalité le cas), mais que l'anticorps est produit en réponse à l'apparition de l'antigène. L'antigène, ou substance capable de produire une réaction immunitaire, tient de là son nom, de sa capacité semblait-il à générer un anticorps approprié pour l'organisme. Face à la prodigieuse diversité des réponses à apporter par le système immunitaire, il semblait « littéralement inconcevable que le système puisse contenir tout cela. Pareil gaspillage passait les bornes. […] On imaginait que les antigènes pouvaient jouer le rôle d' « instructions » pour former leurs propres anticorps, les façonnant comme une sorte de pâte à modeler moléculaire. » Mark R. Anspach, Francisco Varela, « Le système immunitaire : un « soi » cognitif autonome », *in* Danial Andler (dir.), *Introduction aux sciences cognitives*, Paris, Folio Essais, 1992, pp. 489-509, ici p. 491.

[191] « Homoitransplantation » désigne chez Loeb la greffe entre individus de même espèce non apparentés, « syngenesiotransplantation » désignant celle entre individus de même espèce ayant un lien de parenté. Cette distinction sémantique ne s'est pas imposée par la suite.

[192] *Ibid.*, p. 155.

> Our results are best understandable, if we assume that the cells in their metabolism give off a series of substances which regulate the relation with certain other kinds of cells, and in particular the relation of parenchyma (epithelial, glandular, special kinds of connective tissue cells and unstriated muscle) to the surrounding connective tissue, blood and lymph vessels and lymphocytes. We must conclude that the cells living under what we might call "autocondition," give off another substance or another set of substances from those living under "syngenesio," "homoio," "hetero" conditions. […] They [ces dernières : syngenesio, homoio et hetero toxines] stimulate the surrounding tissues to reactions which are pathological and which in the end lead to the destruction of the cells which produce these substances and call forth these reactions. We have therefore called these substances "syngenesio," "homoio," "hetero" toxins. Conversely we may designate those substances which are given off by the normally functioning cells under "auto" surroundings as "auto" substances. They regulate the action of connective tissue cells, vessels and lymphocytes in the most adequate way, and in a manner peculiar to each organ, in a way which keeps away lymphocytes, which limits the activity of fibroblasts which under those conditions cannot invade the tissue of another kind and merely enter in such relations with these tissues as are demanded by the normal structure and function of the organ. The auto substances thus bring about the restitution of the normal structure in an at first disorganized organ, just as these substances maintain the normal structure and function in the normal organ. […] Substances which in general we may designate as "contact substances" are given off and regulate the relations of various kinds of tissue to each other[193].

Ces "contact substances" doivent être distinguées des hormones.

> These contact substances are contrasted with the hormones, for instance those given off by the corpus luteum which regulates the activity of the mucosa of the uterus and probably of certain other organs. They are given off by certain organs, and carried through the circulation to distant organs. They have a specific distant action. In contradistinction to some of the contact substances these distance substances do not possess an individuality or even a species differential[194].

Les "contact substances" sont ainsi porteuses des « différentiels d'individualité » ; elles agissent de manière non spécifique et locale, sans passer nécessairement par la circulation sanguine. Elles semblent dans l'esprit de Loeb, même s'il ne le dit pas ici explicitement, devoir permettre de fonder une nouvelle physiologie, sur des bases entièrement nouvelles. Loeb maintiendra cette revendication de l'existence de « différentiels d'individualité », rebaptisés « différentiels organismiques » (par opposition à de supposés « différentiels d'organes ») jusqu'au début des années 1950, après les premières publications de Medawar[195]. Loeb accepte néanmoins de qualifier la réaction de rejet

[193] *Ibid.*, p. 159-60.
[194] *Ibid.*, p. 161.
[195] Leo Loeb, "Organismal Differentials and Organ Differentials", *Proceedings of the National Academy of Sciences* 39, 1953, pp. 127-34.

d'allogreffe dans cet article de 1953 de réaction immunitaire[196], et prétend que ce caractère immunitaire était l'objet de ses premières recherches. On voit là encore le phénomène de retraduction de ses propres résultats décrit par Fleck, par lequel les chercheurs prétendent souvent rétrospectivement et sans doute en toute bonne foi à une cohérence de leur recherche qui est seulement due au fait que leurs premières interprétations étaient vagues, peu déterminées, et leur sont devenues inintelligibles.

3. Le soutien de la sérologie à l'hypothèse immunitaire

Ce qui aidera à la reconnaissance progressive du caractère immunitaire du phénomène du rejet, c'est aussi l'essor de la compréhension de la réaction lors de la transfusion sanguine.

La transfusion sanguine a longtemps été un processus hasardeux, mal maîtrisé ; elle sera mieux établie à partir de la découverte des groupes sanguins par Landsteiner en 1904 – qui lui valent le prix Nobel en 1930. Cliniquement, les transfusions sanguines prennent leur essor au début du vingtième siècle, notamment à cause de la pression des conflits mondiaux. La praticabilité à grande échelle des transfusions pose des problèmes techniques (conservation du sang, assurance quant à sa sécurité) et organisationnels (prélèvement, transport) qui ont une analogie avec ceux que poseront les greffes. Les transfusions peuvent en effet être considérées comme parentes des greffes : elles sont bien le transfert de parties de vivants chez d'autres, pour leur bénéfice, même si elles sont seulement temporaires, les cellules sanguines ayant un cycle de vie relativement court d'environ trente jours. Les chercheurs en sérologie, qui auront leur importance dans l'histoire ultérieure des greffes – découverte du système HLA avec Gorer, Snell, Dausset ; de l'appariement tissulaire avec Dausset, Rapaport, Terasaki, et de son importance relative pour la réussite des transplantations -, sont d'emblée attentifs à cette parenté et soutiennent la reconnaissance du caractère immunitaire du rejet de leur connaissance nouvelle des réactions immunologiques lors des transfusions. C'est le constat que font au moins deux chercheurs en sérologie, Todd en 1913 et Landsteiner dans sa conférence de réception du prix Nobel en 1930.

Todd, en 1913, souligne que l'étude de l'immunité a pu sortir de la seule pathologie des maladies infectieuses pour avoir une portée beaucoup plus générale, notamment dans l'étude de la physiologie animale normale.

[196] *Ibid.* p. 130.

> The discovery and elaboration of the so-called "Immunity Reactions" show signs of proving one of the greatest advances made by biological science during recent years, and though discovered originally by bacteriologists in connection with the study of disease, and for a time practically limited to bacteriological research, the significance of these reactions has since overflowed into other fields, and they now constitute our most valuable method for the identification of the proteins[197].

Le constat d'un élargissement du but de l'étude des réactions immunitaires se trouve aussi chez Landsteiner au début de sa conférence de réception du prix Nobel en 1930. Car les réactions sérologiques permettent une connaissance indirecte, mais jusqu'ici inatteignable, des constituants ultimes du vivant que sont les protéines[198]. Landsteiner souligne que les réactions sérologiques ont permis de découvrir que les protéines sont spécifiques aux différentes espèces vivantes, ainsi qu'aux différents organes en eux, et que ses travaux ont eu pour but de rechercher s'il y avait des protéines spécifiques de chaque individu, en se penchant sur le matériel commode à manipuler qu'est le sang. En réalité Landsteiner découvrira quatre groupes sanguins principaux, même s'il en existe d'autres.

> Owing to the difficulty of dealing with substances of high molecular weight we are still a long way from having determined the chemical characteristics and the constitution of proteins, which are regarded as the principal constituents of living organisms. Thus it was not the usual chemical methods but the use of serological reagents which led to an important general result in protein chemistry, namely to the knowledge that the proteins in individual animal and plant species differ and are characteristic of each species. The diversity is increased still further by the fact that the different organs contain special proteins, and it therefore appears that in living organisms specific building materials are necessary for each particular form and function, whereas man-made machines, performing a wide variety of operations, can be produced from a limited number of substances.
>
> The problem raised by the discovery of biochemical specificity peculiar to a species - the subject of the investigations which we are about to discuss - was to establish whether the differentiation extends beyond the species and whether the individuals within a species show similar though smaller differences. Since no observations whatever had been made in this direction, I selected the simplest experimental arrangements available and the material which offered the best prospects. Accordingly, my experiment consisted of causing the blood serum and erythrocytes of different human subjects to react with one another.
>
> The result was only to some extent as expected. With many samples there was no perceptible alteration, in other words the result was exactly the same as if the blood cells had been mixed with their own serum, but frequently a phenomenon known as agglutination - in which the serum causes the cells of the alien individual to group into clusters - occurred.

[197] Charles Todd, "On the Recognition of the Individual by Haemolytic Methods", *Journal of Genetics* 3 (2), 1913, pp. 123-130, ici p. 123.

[198] Cf. aussi Jacques Monod, Le hasard et la nécessité. Essai sur la philosophie naturelle de la biologie moderne, Seuil, 1970, ch. 3.

> The surprising thing was that agglutination, when it occurred at all, was just as pronounced as the already familiar reactions which take place during the interaction between serum and cells of different animal species whereas in the other cases there seemed to be no difference between the bloods of different persons[199].

La surprise de Landsteiner tient donc au fait que, concernant le sang, il n'y a pas une incompatibilité totale entre les sangs de différents individus, même si l'incompatibilité apparaît parfois et qu'elle est dans ces cas là aussi prononcée qu'entre deux espèces (et de nature dramatique, comme on le sait depuis le 17ème siècle). Cependant, Landsteiner montre également qu'il existe d'autres groupes sanguins que les quatre dont il faut tenir compte en pratique dans la transfusion, et qu'ils sont peut-être spécifiques de l'individu d'une manière qui est encore inconnue. Il s'appuie sur la communauté de résultats avec la transplantation, et particulièrement les expériences de Leo Loeb, pour justifier l'idée que la réaction sérologique et le rejet sont fondamentalement de même nature. Cela justifie l'idée que le sang humain est peut-être plus spécifique de chaque individu que l'analyse en quatre groupes sanguins, bientôt rejoints par d'autres groupes sanguins mineurs, ne le laissait penser jusque là, puisque les marqueurs qui provoquent le rejet ont eux montré qu'ils étaient très spécifiques d'un individu. Pourtant, les essais de combiner les transplantations en fonction de groupes sanguins compatibles entre donneur et receveur n'ont pas fait échapper au phénomène du rejet. Il reste la possibilité que d'autres déterminants du sang soient les mêmes que ceux de la transplantation – ce que la recherche ultérieure validera quand on montrera l'existence d'une combinaison strictement individuelle d'antigènes portés par les leucocytes, c'est-à-dire les globules blancs du sang, et toutes les autres cellules nucléées du corps ensuite. Alors reste l'espoir que l'analyse sérologique et la transplantation, reposant sur les mêmes mécanismes en partie inconnus, puissent progresser ensemble.

> The agreement between results obtained by two independent methods [la transfusion et l'allogreffe expérimentale] is so striking that the immediate assumption is that the differences which give rise, on the one hand, to the individual differences detectable by serum reactions and, on the other, to the individual-specific behaviour of grafted tissues are substantially of the same type. […] The possibility of using the serum reactions for the important work of graft therapy can certainly not be ruled out, but existing knowledge justifies no more than a hope[200].

Todd souligne de la même manière la communauté de nature entre la réaction sérologique et le phénomène du rejet. Todd montre que la réaction immunitaire quand on injecte le sang d'une autre espèce à un animal est extraordinairement sensible (une quantité infime d'antigène suffit à provoquer

[199] Karl Landsteiner, "On individual differences in human blood", *Nobel Lecture, December 11, 1930*, p. 1 (234).
[200] *Ibid.*, p. 4 (237).

la réaction) et spécifique (la réaction à une espèce ne permet pas au sérum de reconnaître une quelconque autre espèce, même très légèrement différente). Cette réaction a lieu, non seulement entre espèces, mais également entre individus. Cela amène Todd à l'idée que le mécanisme est peut-être plus universel que s'il concernait les seules cellules sanguines, ce dont il trouve une confirmation dans les travaux de Schöne sur le caractère immunitaire et très spécifique du rejet d'allogreffes.

> The corpuscles of one individual when introduced in the blood-stream of another individual are regarded by their new host as foreign bodies and are treated as such. A consideration of this very striking fact at once leads to speculation as to whether this is not merely one example of a general law holding for all the cells of the body. Unfortunately the other cells present much greater experimental difficulties than the red blood cell, whose delicate stroma renders it accessible to the quite extraordinarily sensitive methods of haemolysis; we have, however, a considerable amount of indirect evidence in favour of this view, derived mainly from the results of transplantation of the various tissues in man and other warm-blooded animals[201].

B. La découverte des lymphocytes comme agents du rejet et l'œuvre de James B. Murphy

Il fut rapidement noté que le greffon, dans le cadre de l'allogreffe, est progressivement infiltré par les lymphocytes du receveur, qui en opèrent la destruction. Carrel avait noté le phénomène. Loeb le décrit encore plus nettement.

> The direct destruction of the graft by the host is a very characteristic feature after homoiotransplantation. It is however, not so much the activity of the fibroblasts as of the lymphocytes which brings about this result. They begin to appear as early as five and seven days after transplantation. However, they become more prominent only about nine or ten days after transplantation, and from then on they rapidly increase in number in many cases. They approach the transplant mainly by way of the lymph vessels, and in consequence in the homoiotransplant the lymph vessels may become as prominent as if they had been injected. All these lymphocytes surround, invade and destroy the thyroid tissue directly after homoiotransplantation and they are, therefore, the chief agent of destruction. In the strange host the body fluids are not completely adapted to the transplanted gland structures. In consequence their metabolism is to a certain extent altered. This alteration, however, is not of sufficient intensity to cause a direct destruction of the transplanted glandular structures. This alteration in metabolism attracts the lymphocytes, diminishes the vascularization of the transplant and increases the invasion of the graft by fibroblasts[202].

[201] Charles Todd, "On the Recognition of the Individual by Haemolytic Methods", *op. cit.*, 129.
[202] Leo Loeb, "Transplantation and individuality"; *art. cit.*, p. 147-9.

On peut néanmoins douter qu'ici les lymphocytes se voient reconnaître un rôle fondamental déjà, et de nature pleinement immunologique. Medawar à l'issue de la seconde guerre mondiale interprétera encore en premier le rejet de greffe comme un phénomène dû aux anticorps de la réponse immunitaire humorale, les infiltrats dans le greffon n'étant pour lui qu'une forme d' « anaphylaxie »[203].

On fait traditionnellement remonter la reconnaissance la plus complète du rôle des lymphocytes dans le processus du rejet de l'allogreffe au travail de James B. Murphy, de 1911 à 1926 au Rockfeller Institute où il fut donc le collègue de Carrel[204]. L'œuvre de Murphy pose néanmoins deux questions : a-t-il perçu pleinement la fonction immunitaire des lymphocytes, ou les a-t-il seulement perçus comme un « facteur » nécessaire de « résistance » à la prolifération des tumeurs cancéreuses qu'il greffe ? Et s'il a véritablement découvert leur fonction immunologique, pourquoi a-t-il été si peu entendu, au point que la fonction immunitaire des lymphocytes n'a été pleinement établie que dans les années 1960 ? Comme le souligne Fleck, il convient pour faire une contribution réelle à la science d'être entendu, et pour cela de faire partie d'un collectif de pensée ; c'est peut-être ce qui manquera à Murphy, d'autant que les intérêts premiers de celui-ci ne sont pas la transplantation et qu'il considérera lui-même cette découverte comme anecdotique.

> A vrai dire l'histoire de la science décrit aussi des actions héroïques autonomes, pour ainsi dire personnelle. […] L'inutilité d'un travail dénué de connexions est démontré de manière frappante par Léonard de Vinci, le grand annonciateur d'idées excellentes, qui, cependant, n'a laissé aucune contribution positive à la science.[205]

La pleine reconnaissance de la fonction immunologique des lymphocytes par Murphy est contestée par Löwy[206], Miller[207] et Simonsen[208]. Elle est soutenue au contraire par Silverstein[209]. L'argument de Löwy est que Murphy, en parlant de « résistance » par les lymphocytes, ne parlait pas un langage strictement immunologique[210]. Pour Miller, seule une lecture rétrospective de l'œuvre de Murphy permet de lui attribuer une reconnaissance de la fonction immunologique des lymphocytes qu'il n'avait pas à l'époque, eu égard à ses résultats et surtout aux questions qui se posaient alors sur le lymphocyte[211]. Voir en Murphy un précurseur reviendrait pour Miller à commettre la faute la plus

---

[203] Arthur M. Silverstein, "The lymphocyte in immunology: from James B. Murphy to James L. Gowans", *Nature Immunology* 2 (7), 2001, p. 569-571.

[204] Thomas Schlich, *The Origins of Organ Transplantation*, *op. cit.*, p. 221-2.

[205] Ludwik Fleck, *Genèse et développement d'un fait scientifique, op.cit*., p. 83.

[206] Ilana Löwy, "Biomedical research and the constraints of medical practice: James Bumgardner Murphy and the early discovery of the role of lymphocytes in immune reactions", *Bulletin of the History of Medicine* 63, 1989, p. 356-391.

[207] Jacques Miller, "How important was Murphy ?", *Nature Immunology* 2 (11), 2001, p. 981 (l'article est une lettre en réponse au premier article de Silverstein cité).

[208] Morten Simonsen, 'Graft-versus-Host-Reactions: The History that never Was, and the Way Things Happened to Happen', *Immunological Reviews* 8, 1985, pp. 5-23.

[209] Silverstein, *art. cit.* et "Response [to Miller] ", *Nature Immunology* 2 (11), 2001, p.981.

[210] Silverstein, "The Lymphocyte in Immunology…", *art. cit.*

[211] Miller, , "How important was Murphy ?", *art. cit.*

grave, mais aussi la plus tentante, pour l'historien, celle de l'anachronisme, qui consiste à lire le passé comme exprimant déjà notre manière contemporaine de comprendre les choses. "Viewing the past armed with present knowledge may not be the ideal way to evaluate such work."[212] Faire de l'histoire des sciences suppose au contraire de restituer la manière dont les questions se posaient à l'époque, à quels problèmes les expérimentations cherchaient à répondre, qui ne sont plus tout à fait les nôtres.

> The crucial question is: if we did not know what we know now, but only had Murphy's work to go on, would we be any wiser about the function of small lymphocytes? To evaluate Murphy's work critically, one should first explain what the problem was in understanding the lymphocyte at the time and then evaluate Murphy's data[213].

Il n'est pas certain en effet qu'on puisse traduire les découvertes les plus anciennes dans les concepts modernes, car il y a une redéfinition de l'objet même de la recherche au cours des découvertes (Canguilhem). On peut même douter que les textes anciens nous soient compréhensibles (Fleck), parlant d'un monde qui n'est plus le nôtre. Pourtant, faire de l'histoire consiste bien à s'efforcer de raconter une histoire relativement continue, même à travers ses ruptures, dans une intention à la fois continue et qui se révèle aussi de plus en plus à elle-même et par là se trouve modifiée, réorientée. Ce danger de l'anachronisme est solidaire du deuxième défaut majeur possible de l'historien, celui du raisonnement téléologique, qui comprend les réalités passées comme des prémisses d'une suite que nous seuls connaissons et qui était ignorée bien sûr des contemporains. On risque alors de présenter l'évolution historique comme le déploiement strictement nécessaire d'une réalité contenant en elle-même tous ses développements futurs, oblitérant les réaménagements réels qui ont eu lieu au cours du temps. C'est ce danger que souligne avec une grande netteté l'historienne Arlette Jouanna à propos de « l'énigme du surgissement de la monarchie absolue en France »[214] :

> Une opinion reçue chez beaucoup d'historiens voudrait que les germes de l'évolution de la royauté française vers une forme absolue soient perceptibles dès le Moyen Âge et déjà clairement repérables sous François Ier ; les guerres de Religion ne seraient alors qu'une parenthèse malencontreuse qui n'aurait fait que retarder la réalisation inéluctable d'un système dont la perfection surviendrait sous Louis XIV.
>
> Pour se prémunir contre cette tendance à lire l'histoire de façon téléologique, qui suppose inévitable ce que l'on sait être arrivé, il est nécessaire de se poser cette question : l'avènement de l'absolutisme était-il fatal en France ? Y avait-il la possibilité d'une autre issue, c'est-à-dire d'une monarchie limitée constitutionnellement ? Si oui, pourquoi cette autre issue s'est-elle fermée alors que dans des pays voisins, qui ont connu eux aussi des troubles

[212] *Id*.

[213] *Id*.

[214] Arlette Jouanna, « Expliquer l'absolutisme français », *Commentaire*, n° 148, Hiver 2014-2015, p. 908 (l'article est une présentation de son ouvrage *Le pouvoir absolu. Naissance de l'imaginaire politique de la royauté*, Gallimard, 2013).

> de religion – comme les Provinces-Unies ou l'Angleterre -, c'est une république qui se fit jour ou une monarchie tempérée par le Parlement ?
>
> Si l'on tente de répondre à ces interrogations, si l'on refuse la lecture déterministe qui consisterait à voir en quelque sorte l'absolutisme inscrit dans les gènes de la monarchie française, alors il faut interpréter les guerres de Religion comme une véritable rupture, la rupture d'un idéal politique prédominant au Moyen Âge et encore bien vivant dans la première moitié du XVIe siècle[215].

Pour faire de l'histoire des sciences il faut de la même manière se garder de voir constamment chez les précurseurs des formulations approchées de ce que nous savons depuis, des promesses uniquement dans la bonne direction. Il faut comprendre ainsi que leurs découvertes étaient aussi en partie des impasses, ou riches d'autres potentialités que celles qui ont été exploitées depuis – et qui ne sont peut-être pas elles-mêmes les pistes les plus prometteuses. C'est ce que nous semble suggérer Miller en refusant de faire de Murphy un prophète qui aurait vu bien avant son temps ce qui sera établi définitivement seulement au début des années 1960. Simonsen, qui découvrira la réaction du greffon contre l'hôte (*Graft-versus-Host-Disease*) en parallèle des collaborateurs de Medawar, Brent et Billingham, à l'issue de la seconde guerre mondiale, souligne que Murphy fut le premier à décrire le phénomène en implantant des cellules immunocompétentes matures, extraites de l'adulte, chez des embryons et nouveaux-nés dont le système immunitaire immature est non seulement incapable de détruire le greffon, mais se trouve même attaqué par ces mêmes cellules immunocompétentes. Murphy décrit ce phénomène immunologique capital qu'on retrouve dans les greffes de cellules souches hématopoïétiques (ou greffe de moelle osseuse), mais ne parvient pas à en trouver la cause dans l'action des lymphocytes eux-mêmes, qu'il voit pourtant à l'œuvre dans le phénomène inverse de rejet du greffon par un receveur au système immunitaire mature[216].

Silverstein de son côté défend l'œuvre de Murphy. Pour lui il est certain que Murphy, tout en l'exprimant dans un vocabulaire qui n'est pas encore fixé selon les normes de l'immunologie actuelle, a bien l'idée qu'il étudie avec les lymphocytes et leur action face au greffon, dans la GvHD ou contre la tuberculose, un phénomène de nature immunitaire.

> […] To imply that if Murphy had spoken "real immunology", as Löwy does, or to suggest that if Murphy had realized the significance of the GVH reaction, as Simonsen does, the field might have changed and been farther along at the time is overstating the case. In the 1920s immunology was not prepared to integrate the findings of a Murphy […].
>
> It is difficult not to believe that Murphy knew that he was studying the immunological factors that account for the resistance of the host to tumor (and other tissue) grafts. He would use the terms "resistance" and "immunity" almost interchangeably in many of his papers. Finally, in the grand summary of his work on the role of

[215] *Id.*

[216] Arthur Silverstein, "The lymphocyte in immunology", *art. cit.*, p. 570.

> lymphocytes, he could say: "It has been suggested that the cellular reaction [of lymphocytes] is in the nature of an associated phenomenon and not the primary resisting force, but until some other efficient factor is shown to operate this opinion does not seem justified in view of the experimental facts presented above."[217]

Il reste alors à comprendre pourquoi Murphy n'a pas été entendu par les immunologistes de l'époque dans sa découverte de la fonction immunitaire des lymphocytes. A tel point qu'Arnold Rich peut s'étonner de cette ignorance encore en 1951. "The lack of more adequate information regarding the function of the lymphocyte is one of the most lamentable gaps in medical knowledge.[218]" L'hypothèse de l'existence d'une immunité cellulaire en plus de l'immunité humorale a été objet de controverse dès la naissance de l'immunologie. Les travaux de Loeb, qui comme Murphy souligne l'importance des lymphocytes dans le rejet d'allogreffe, ont longtemps été déconsidérés pour leur caractère trop métaphysique – c'est une des raisons pour lesquelles Medawar résistera à reconnaître leur intervention dans l'allogreffe[219].

De plus Murphy fait ses découvertes dans le cadre d'études qui portent principalement sur le cancer avec la transplantation de tumeurs, et il fera toute sa carrière dans la recherche sur le cancer, ce qui n'invite pas à lire ses articles comme des recherches fondamentales en immunologie à l'époque. Pour Löwy, c'est l'incapacité de Murphy à « parler immunologie » qui l'a rendu inaudible, ainsi que le cloisonnement entre recherche clinique et science fondamentale à l'époque. Pour Silverstein, c'est à cause d'une séparation universitaire trop étanche entre disciplines que Murphy n'a pas réussi à atteindre l'oreille des immunologistes – comme ce sera le cas pendant un temps pour Medawar, zoologiste de formation - ; ces frontières disciplinaires n'étant pas encore franchies par l'établissement d'objets communs. "The tumor researchers were talking immunology, even if the immunologists were not listening. In view of this, […] I believe that [Murphy] was in fact "speaking real immunology"." En plus de cela, l'immunologie de l'époque était extrêmement centrée sur le paradigme humoral, et était effectivement orientée vers l'étude biochimique des phénomènes immunitaires, plus que leur étude *in vivo*, plus centrée sur l'expérimentation et une collaboration avec la clinique. Il y avait ainsi peu d'intérêt réciproque entre les disciplines.

> Immunological thinking was confined to the functions of humoral antibody. […] The increasingly chemically oriented immunologists of the day did not follow the tumor literature, did not read the *Journal of Experimental Medicine* (as they would assiduously a generation later) and probably did not even speak with the oncology researchers.[…] By World War I, immunology was shifting its interest to more chemical and less biological approaches, which would be characterized by the work of Karl Landsteiner, Michael Heidelberger, H. Gideon

[217] *Ibid.*, p. 571 puis 570.
[218] Cité par Silverstein, "The lymphocyte in immunology", *art. cit.*, p. 569.
[219] David Hamilton, *A History of Organ Transplantation, op. cit.*, p. 160.

> Wells and J. R. Marrack. This generation of immunologists, even if they had read Murphy's work, would have paid it little attention. […] If the period between World War I and the mid-1950s was the Age of Immunochemistry, that of the 1960s and beyond was the Age of Immunobiology, ushered in by the growing interest in autoimmune diseases, immunodeficiency diseases, transplantation and the phenomenon of tolerance[220].

Que peut-on percevoir dans les textes de Murphy lui-même ?

Dans un article de 1914, Murphy, tout en prétendant ne pas entrer dans le débat, restitue en introduction l'opposition entre Ehrlich, qui comprend le rejet de xénogreffe comme dû à l'immunité « athreptique » (voir *supra*), et Bashford, qui y voit un phénomène immunologique obéissant aux règles classiques de la mémoire immunitaire et de la reconnaissance d'antigènes, communes en cela au rejet de greffe et à la résistance aux infections ou à la vaccination. Murphy montre que l'embryon de poulet accepte une greffe de tumeur de rat jusqu'à son éclosion, contemporaine de sa maturité immunitaire, qui provoque la destruction de la tumeur par l'intervention des lymphocytes. De même, la greffe de cellules immunocompétentes adultes chez l'embryon provoque la destruction rapide du greffon en le dotant d'une immunité acquise.

> The tumor tissue of a rat, for instance, by transference from embryo to embryo could be kept growing in the chick for an indefinite period. The rat tissue underwent no marked change during its long sojourn in the chick embryo, as was shown by the fact that at any time during this period it could be replanted successfully into its native species but was promptly disintegrated when grafted into the adult chicken. It was later shown that a defensive mechanism developed rapidly in the embryo at about the time of hatching, quickly destroying any foreign tissue that might be present. The foreign species tissue growing in the embryo shows a total absence of a round cell reaction. The lymphoid cells around the graft first become evident at about the time that the defensive mechanism begins to show its effect[221].

Les lymphocytes jouent un rôle essentiel dans ces processus.

> The occurrence of a lymphocytic reaction around tissue grafts in immune animals has been pointed out by numerous observers and arises whatever the type or source of the animal's immunity. […] The importance of these cells in the immunity reaction to tissue grafts would seem evident, yet they have received scant attention[222].

[220] Silverstein, *art. cit.*, p. 570-1.
[221] James B. Murphy, "Factors of Resistance to Heteroplastic Tissue-grafting", *art.cit.*, p. 515.
[222] *Ibid.*, p. 514.

D'où une conclusion nette, formulée en un vocabulaire nous semble-t-il clairement immunologique.

> The adult spleen and bone marrow are capable of supplying a defensive mechanism to the chick embryo, which under ordinary conditions offers no resistance to the growth of foreign species tissue. Furthermore, the embryo bearing such grafts of spleen and bone marrow defends itself in the same way as the adult, if we may judge from the histological picture. The cells common to the graft of bone marrow and spleen, to the reaction around the foreign species graft in the adult, and to the embryo supplied with a defensive mechanism is the small lymphoid cell. It is therefore natural to suppose that this is an active agent in the defense[223].

Ce qui est gênant est que Murphy ici fonde sa démonstration sur des expériences d' « hétéroplasties », c'est-à-dire de xénogreffes, là où l'on reconnaît aujourd'hui que l'intervention des lymphocytes est la moins prononcée, pour une intervention majoritaire des processus immunitaires humoraux ; ce qui l'amène à conclure que l'intervention des lymphocytes dans l' « homoplastie », c'est-à-dire l'allogreffe, reste une question ouverte… Mais le lien entre les deux procédures est fait dans un autre article de 1914.

> Histologically there is a striking resemblance between the series of phenomena which take place about a failing tissue graft in a host of a foreign species, and an homologous cancer graft in an animal with a natural or induced immunity to transplanted cancer. A constant finding in both cases is a local lymphoid reaction which appears early in the process, and lasts till the destruction of the tissue or cancer graft is complete[224].

Par là Murphy réunit en un phénomène immunitaire commun la situation qui a une dimension pathologique (l'organisme résistant à une tumeur) et un phénomène normal (l'organisme sain rejetant l'allogreffe) que Loeb avait tendance à comprendre comme une situation pathologique en postulant que les cellules greffées se mettent, une fois chez le receveur, à produire des « substances de contact » pathologiques pour le receveur, les « homoiotoxines ». Le parallèle entre ses expériences d'allogreffes de tumeurs cancéreuses et le phénomène du rejet dans le cadre de l'allogreffe d'un organe sain est encore souligné dans un article de 1918, avec une référence aux travaux de Loeb : "These specific points are further supported by the observations of Leo Loeb on the part played by the lymphocyte in respect to homoplastic grafts of normal tissue."[225] L'article de 1915 montre également que chez l'adulte, la destruction des organes lymphocytaires par les rayons X le rend aussi

[223] *Ibid.*, p. 520.

[224] James B. Murphy and John J. Morton, "The Lymphocyte as a Factor in Natural and Induced Resistance to Transplanted Cancer", *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1 (7), 1915, pp. 435-437, ici p. 435.

[225] James B. Murphy and Herbert D. Taylor, "The Lymphocyte in Natural and Induced Resistance to Transplanted Cancer: III. The effect of X-Rays on Artificially Induced Immunity", *Journal of Experimental Medicine* 28 (1), 1918, p. 1-9, ici p. 8.

tolérant qu'un embryon immunologiquement immature. Ainsi le lymphocyte est bien la cause suffisante et nécessaire du rejet d'allogreffe : l'embryon qui en est privé est tolérant et opère le rejet quand on lui greffe des cellules adultes immunocompétentes, quand l'adulte rejette en temps normal mais en devient incapable si on le prive de ses organes lymphocytaires. "This shows a very considerable destruction of the natural immunity accompanying a destruction of the lymphocytes."[226].L'article conclut en revanche sur l'importance des lymphocytes dans la lutte contre les tumeurs cancéreuses, en changeant le point d'inflexion de la découverte, qui ne porte plus principalement sur l'allogreffe mais sur l'immunité face au cancer, comme il est naturel dans le cadre des recherches de Murphy.

La conclusion quant à l'importance de l'activité immunitaire lymphocytaire est tout aussi nette dans un article de 1915 :

> All the evidence points, therefore, towards the lymphocyte as a necessary factor in the immunity processes. […] The lymphoid crisis is not merely an accompanying factor in the immune period; it is essential to the process.[227]

Voici alors comment Murphy résume en 1918 l'ensemble des preuves accumulées pour sa démonstration.

> In previous communications it has been shown (a) that the normal chick embryo lacks the ability to destroy heteroplastic tissue grafts ; (b) that this lack of resistance disappears between the 19th and 21st days of incubation, and it is significant that the spleen develops at about this time; (c) that the lack of resistance, seen during the early days of the incubation period, is replaced by a degree of resistance comparable with that observed in the adult animal if the embryo is supplied with a small bit of adult lymphoid tissue; (d) that the natural resistance of adult animals to heteroplastic tissue grafts can be destroyed by the x-rays in proper dosage; and (e) that the disappearance of tissue grafts in resistant animals is associated with an accumulation of lymphocytes about them[228].

Silverstein prétend qu'au contraire de ce que Fleck avance le contexte ne fait pas tout dans la réception d'une théorie comme valide par la communauté scientifique. C'est pourtant bien une

[226] James B. Murphy and John J. Morton, "The Lymphocyte as a Factor in Natural and Induced Resistance to Transplanted Cancer", *art. cit.*, p. 437.

[227] James B. Murphy and John J. Morton, "The Lymphocyte in Natural and Induced Resistance to Transplanted Cancer: II. Studies in Lymphoïd Activity", *Journal of Experimental Medicine* 22 (2), 1915, pp. 204-11, ici p. 210-1.

[228] James B. Murphy and Herbert D. Taylor, "The Lymphocyte in Natural and Induced Resistance to Transplanted Cancer: III." *art. cit.*, p.1.

explication que Fleck ne dénierait pas qu'il donne de l'absence de réception de l'œuvre de Murphy : le cloisonnement disciplinaire, l'orientation biochimique plus que biologique de l'immunologie de l'entre deux guerres. On peut comprendre, comme Fleck nous y invite, que la découverte scientifique correspond à une intention, un geste vers une réalité mal cernée, plus que sa saisie directe et définitive. La découverte est encore balbutiante, inchoative, en partie mal dirigée – elle sera redressée par l'expérience, les recherches ultérieures, les prolongements fournis par d'autres équipes de chercheurs. Cette découverte se formule dans des expressions imparfaites (« résistance », « défense ») qui ne saisissent pas totalement leur objet mais le pointent néanmoins déjà, parmi d'autres réalités qui sont autant de scories. Ces expressions ne sont pas totalement opaques pour nous : nous pouvons ressaisir l'élan qui les portait, leur intentionnalité – comme notre vocabulaire actuel est lui-même flou, susceptible de différentes interprétations, ce qui fait à la fois son vague et sa souplesse. En étudiant les intuitions passées on peut ainsi voir de quelle gangue de fausses pistes la nouvelle ressource intellectuelle s'est dégagée ; mais l'on peut aussi y trouver des pistes prometteuses qui n'ont peut-être pas été encore assez explorées et nous permettent de relativiser ou de redresser la voie qui a été depuis choisie parmi ces intuitions buissonnantes.

C. Les marqueurs de l'individualité et l'œuvre de Clarence B. Little

Pour expliquer le rejet, il fallait également déterminer ce qui, dans le greffon, provoquait la réaction contre lui du receveur : par quels moyens un organisme reconnaît-il le greffon comme étranger ? Comment le système immunitaire est-il capable de reconnaître comme étrangère une diversité potentiellement infinie d'organismes étrangers sans pour autant s'attaquer lui-même ? C'est la recherche de ce qui sera plus tard nommé « antigènes de transplantation », et qui donnera lieu à la découverte progressive du Complexe Majeur d'Histocompatibilité, ou système HLA (Human Leucocyte Antigens).

1. L'idée d'une individualité insoupçonnée de l'organisme

L'intuition apparut rapidement que dans le cas du rejet d'allogreffe l'organisme receveur réagissait à une forme nouvelle de l'individualité biologique qui était ainsi mise au jour, à la fois très précise et très profondément inscrite dans la matérialité la plus ultime – potentiellement portée par chaque cellule – de l'organisme. Il ne s'agissait donc plus ici du fait qu'un organisme se distingue des autres par sa forme générale unique, son évolution personnelle, ni même son matériel génétique

porté par le noyau de chaque cellule nucléée ; mais bien d'une expression phénotypique première de cette unicité génétique, qui se traduit normalement par des caractères qui peuvent être communs d'un individu à l'autre, même si leur assemblage dans un sujet donné est unique. Ici l'unicité est bien portée, exprimée par chaque cellule, et peut être reconnue comme telle par le receveur dans le cadre de l'allogreffe. L'individualité de l'organisme n'est plus comprise seulement, de manière physiologique et selon l'étymologie d'« individu » (ce qui ne peut être coupé), comme le fait qu'un organisme ne peut être divisé en ses parties constituantes sans être par là même détruit ou lésé. L'individualité biologique ne renvoie plus seulement au fait que l'organisme est un tout indivisible biologiquement – les transplantations justement s'appuient sur sa relative divisibilité pour remplacer un organe défaillant - ; l'individualité renvoie désormais à l'unicité, à la singularité absolue des composants les plus ultimes de chaque organisme, que la greffe met justement à jour. Il existe, estime-t-on désormais, « des traits caractéristiques de l'individu (individualité, constitution) qui sont souvent gravement sous-estimés.[229] »

On avait l'idée que les espèces animales différaient entre elles dans leurs constituants biochimiques ultimes, mais pas nécessairement les membres d'une même espèce.

> For a long time the idea that chemically identical substances could differ in different individuals of the same species was hard to believe. "At first protein was simply protein" […]. [But] it was precisely the proteins themselves that were the carriers of biological differences. Thus transplantation had become, as the biologist Dietrich Barfurth wrote in 1917, "a veritable chemistry of the living" […]. Scientists now saw each individual organism as a "specific biochemical system" with characteristic biochemical features. This was an altogether new discovery, and for many biologists it was the most interesting result of transplant research[230].

Landsteiner présente rétrospectivement, en 1930, sa recherche sur les groupes sanguins au tout début du siècle comme une recherche qui correspond au même mouvement : après avoir mis à jour des constituants biologiques spécifiques de chaque espèce, et même de chaque organe, fallait-il postuler, pouvait-on découvrir des constituants propres à chaque individu d'une même espèce ? C'est ce qu'il fit avec les groupes sanguins qu'il relie dans sa conférence de prix Nobel aux marqueurs responsables du rejet.

> The proteins in individual animal and plant species differ and are characteristic of each species. The diversity is increased still further by the fact that the different organs contain special proteins, and it therefore appears that

[229] Marchand, cité in Thomas Schlich, *The Origins of Organ Transplantation*, *op. cit.*, p. 209.
[230] *Ibid.*, p. 210.

> in living organisms specific building materials are necessary for each particular form and function, whereas man-made machines, performing a wide variety of operations, can be produced from a limited number of substances. The problem raised by the discovery of biochemical specificity peculiar to a species - the subject of the investigations which we are about to discuss - was to establish whether the differentiation extends beyond the species and whether the individuals within a species show similar though smaller differences[231].

L'intuition d'une telle unicité fut d'abord exprimée de manière relativement vague. Lexer exprime ainsi ce qui cause le rejet, dont il ne voit pas non plus la nature immunologique :

> This is probably due to the irritation of a foreign proteid, a difference, varying mostly with race, then with distant relatives, near relatives, and least with the individuals of one family. This variation prevents proper nourishment of many tissues, and, as a result, substitution in the regenerative process occurs very slowly while degeneration takes place very rapidly[232].

Landsteiner affirme de son côté que "the tissues of separate individuals must possess special biochemical characteristics"[233]. Il est clair pour lui que le facteur individuel qui distingue un vivant d'un autre est de nature « biochimique », même si ce facteur est encore mal identifié : "To the question of the chemical nature of the individual-specific substances […] the answer is entirely of a negative character"[234]. Todd à la même époque, lui aussi sérologiste, reconnaît le caractère essentiel de cette individualité biologique, qui va bien au-delà de celle repérable dans les réactions entre sangs de groupes sanguins différents. Todd, comme on l'a vu, souligne tout d'abord l'importance des réactions sérologiques (de nature immunitaire) pour l'étude non seulement de la résistance aux infections, mais de la physiologie normale du vivant, leur ouvrant des champs d'application beaucoup plus vastes. Il souligne également que ces réactions ne valent pas seulement entre espèces, mais bien jusqu'entre individus, donnant un moyen d'identification de l'individualité biologique la plus fine.

> Bordet having shown that the injection of blood corpuscles into an animal of a *different* species gave rise to haemolysin, Ehrlich and Morgenroth investigated the results of injecting animals with the corpuscles of other animals of *the same* species and found that in this case also as a rule a haemolysin is formed. […]
>
> These experiments emphasise in a most striking manner the definite individuality of the red blood corpuscles […][235].

---

[231] Karl Landsteiner, "Individual Differences in Human Blood", *art. cit.*, p. 234.
[232] Erich Lexer, "Free transplantation", *art. cit.*, p. 168.
[233] Karl Landsteiner, "Individual Differences in Human Blood", *art. cit.*, p. 237.
[234] *Id*.
[235] Charles Todd, "On the Recognition of the Individual by Haemolytic Methods", *art. cit.*, p. 126 et 128. (c'est Todd qui souligne).

Après avoir comparé ces résultats avec ceux de l'allogreffe, particulièrement ceux obtenus par Schöne, il en conclut à la possibilité de généraliser l'individualité biologique, qui est portée non seulement par les cellules sanguines, mais par toutes les cellules du corps – c'est là la conclusion même de son article.

> In view of the above facts we are probably justified in assuming as a working hypothesis that, at any rate in the case of the warm-blooded animals, all the cells of the body of an individual are, so to speak, stamped with his individuality and are different from the same cells of any other individual […], even of the same species[236].

Le fondement génétique de tels « marqueurs d'individualité », quand bien même leur nature exacte était encore inconnue, fut bientôt suspecté.

2. L'œuvre de Clarence Little

L'œuvre décisive de ce point de vue fut celle de Clarence C. Little, qui fut le premier à suspecter que les facteurs génétiques qui déterminent si un individu peut être tolérant à un greffon ou non sont extrêmement complexes, ce qui fait que le plus grand nombre des individus d'une espèce réagissent par le rejet à une allogreffe. Little parle de « Japanese factors complex », comme on parlera plus tard d'un Complexe Majeur d'Histocompatibilité (Snell étant le premier à parler de « gènes d'histocompatibilité ») pour souligner que l'individualité biologique de chaque cellule d'un individu donné est déterminée par un grand nombre de gènes codant pour les protéines HLA. Mais l'œuvre de Little restera relativement confidentielle ; car elle sera contestée, mais aussi parce qu'elle a lieu à une époque où la recherche d'une praticabilité des allogreffes a été à peu près abandonnée du fait du rejet constamment rencontré ; et encore parce que Little lui-même se désintéressa de ses propres découvertes, ayant pour centre d'intérêt principal la recherche sur le cancer et la génétique chez l'animal.

La recherche de Little porte en effet sur la capacité ou non de souris à être résistantes à une greffe de tumeur, dans le cadre de recherches sur le cancer. Le procédé de la greffe de tumeur avait été élaboré par Jenssen, et Little collabore, tout en finissant sa collaboration avec Castle à la Bussey Institution de Harvard, avec Tyzzer à la Harvard Medical School. Tyzzer montra que dans une race

[236] *Ibid.*, p. 130.

bien particulière de souris de lignée pure[237], la « Japanese walzing mouse », une tumeur apparue spontanément chez l'une d'entre elles est constamment transplantable chez ses congénères qui la développent également ; en revanche une telle transplantation échoue constamment quand le receveur est d'une autre lignée, en l'occurrence la souris « commune »[238]. Léo Loeb avait déjà précédemment montré que les lignées de souris ont des susceptibilités très différentes entre elles au développement de tumeurs cancéreuses. La nouveauté de Tyzzer est d'avoir recherché comment cette susceptibilité aux tumeurs se transmettait aux descendants. Tyzzer découvrit qu'en croisant des souris « Japanese walzing mouse », totalement tolérantes à la tumeur, avec des souris communes, totalement intolérantes à sa transplantation, la première génération d'hybride (F1) est à peu près totalement tolérante, mais qu'à la deuxième génération (F2) ce trait de tolérance a totalement disparu. Ce résultat défie les lois de la génétique mendélienne. Si l'on appelle A le gène de la susceptibilité à la tumeur, les « Japanese walzing mouse », lignées pures homozygotes, sont porteuses de AA, et la souris commune de gènes aa, gènes de la non susceptibilité. Les hybrides de première génération (F1) sont tous Aa, et tous tolérants à la tumeur : le gène de la tolérance apparaît donc comme dominant - s'exprimant même quand il n'est présent qu'à un exemplaire dans le patrimoine génétique. Les individus F2, de deuxième génération, selon la répartition aléatoire des allèles entre les gamètes des individus F1, doivent donc être AA, Aa, aA ou aa à part égales. Si le gène est dominant, seuls 25% environ des individus de la deuxième génération F2, les individus aa, doivent être résistants à la tumeur. Or ici ce sont tous les individus de F2 qui le sont ! Tyzzer en conclut donc que le trait génétique de résistance ou de tolérance aux tumeurs obéit à des lois d'hérédité non mendéliennes.

La découverte de Little va consister à fournir une explication mendélienne à ce phénomène. Little avait commencé, avant de collaborer avec Tyzzer, par étudier, dans la même institution, la transmission du caractère de la couleur du pelage chez la souris[239]. Little a été lancé dans ce projet par le directeur de la Bussey Institution à Harvard, le généticien Castle, alors qu'il désirait étudier la transmission de la couleur du pelage chez le chien, son animal favori, son père ayant une passion pour l'élevage de chiens[240] – il publiera néanmoins un livre sur la question à la fin de sa vie[241]. Castle avait lui-même un intérêt prononcé pour les animaux de ferme[242] ; mais il persuada Little de se tourner vers

[237] Il s'agit de souris qui ont été croisées entre elles de nombreuses fois, aboutissant à une très grande homogénéité génétique, une quasi identité de patrimoine génétique, entre elles.

[238] Tyzzer, E. E. "A Study of Inheritance in Mice with Reference to Their Susceptibility to Transplantable Tumors", *Journal of Medical Research* 21, 1909, pp. 519–574.

[239] Clarence C. Little, "Experimental Studies of the Inheritance of Coat Color in Mice", Carnegie Institution of Washington, Publication no. 179, Washington, Gibson Bros. Press, 1913.

[240] Karen A. Rader, "Of Mice, Medicine, and Genetics: C. C. Little's Creation of the Inbred Laboratory Mouse, 1909–1918", *Stud. Hist. Phil. Biol. & Biomed. Sci.* 30 (3), 1999, pp. 319–343, ici p. 322-3.

[241] Clarence C. Little, *The Inheritance of Coat Color in Dogs*, Ithaca, Cornell University Press, 1957.

[242] J. A. Weir, "Harvard, Agriculture, and the Bussey Institution", *Genetics* 136, 1994, pp. 1227-1231, ici p. 1228.

l'étude d'animaux plus faciles à manipuler, en l'occurrence les souris, qui se reproduisent plus rapidement, en portées plus nombreuses, et sont plus faciles à entretenir en laboratoire.

a) le contexte du travail de Little : la génétique chez l'animal à Harvard et la souris comme matériel expérimental nouveau

Il faut donc resituer le travail de Little dans son contexte plus général. L'intérêt principal de Little porte sur les facteurs génétiques du cancer, et non sur la transplantation en tant que telle, la transplantation des tumeurs n'étant pour lui qu'un moyen d'étudier le cancer et les traits génétiques qui déterminent sa susceptibilité. Little a peu prolongé les découvertes qu'il fit dans le domaine de l'histocompatibilité – l'œuvre sera reprise, à Harvard puis au Jackson Laboratory par Snell (prix Nobel avec Dausset et Benacerraf en 1980), généticien, et Gorer, plus directement intéressé par les questions de transplantation. On peut donc considérer que c'est en tant qu'*outsider* au champ strict de la transplantation qu'il fit une découverte essentielle à ce champ.

> Some have considered Little's work generating inbred mouse strains to be among his most significant achievements. Whether that is true or not, his experience with inbreeding, plus his early work with coat colors, prepared him for his most important insight about transplantation.
>
> Ironically, it was not the insight that he was looking for, or even one that seemed to interest him particularly during the rest of his life[243].

En cela l'oeuvre de Little correspond bien au schéma de la découverte chez Kuhn, qui souligne que les grandes découvertes sont souvent faites par des savants jeunes et extérieurs à l'origine au champ qu'ils font avancer.

L'intérêt de la Bussey Institution à Harvard, sous l'impulsion de son directeur Castle, portait de manière générale sur la génétique chez les mammifères. Au tout début du siècle, les lois de Mendel avaient été redécouvertes, et on se demandait si elles pouvaient être extrapolées du domaine végétal pour lequel elles avaient été formulées au monde animal.

[243] Hugh Auchincloss Jr. and Henry J. Winn, "Clarence Cook Little (1888–1971): The Genetic Basis of Transplant Immunology", *American Journal of Transplantation* 4, 2003, pp. 155-159, ici p. 156.

> Genetics was then largely an agricultural field, but after the rediscovery of Mendel's laws in 1900 there was a growing interest in determining how they applied to mammalian inheritance. Castle selected rabbits, guinea pigs, rats, and mice and assigned the mice to Little[244].
>
> Genetics had its first influence in agriculture and first achieved independent status in agricultural colleges. […] After the rediscovery of Mendel's laws, there ensued lively debate about the extent to which the laws applied to animals, including man[245].

Accepter que des facteurs génétiques déterminent la transplantabilité de tissus n'a pas été immédiat, notamment pour les pathologistes. Voici comment un successeur de Little à Harvard, Strong, présente le débat, dix années pourtant après l'article de Little qui établit ce même caractère génétique et en explique la transmission apparemment capricieuse.

> An explanation for variation in susceptibility to transplantable neoplastic tissue has long been sought. […] The question whether susceptibility to a transplanted tissue is inherited or not early attracted investigators. Some said that heredity plays a part in susceptibility; others maintained the opposite view. Even with the establishment of the multiple factor hypothesis by Little and Tyzzer, there was still skepticism expressed as to the real validity of the genetic interpretation. This interpretation which appears perfectly valid to investigators in the science of genetics, has not been fully accepted by pathologists in general[246].

Strong affirme néanmoins le caractère génétique de la compatibilité tissulaire de manière forte en conclusion de son article.

> The data at hand demonstrate very conclusively the mechanism of susceptibility to tissue transplants. It is in the germ plasm of the host that we are to look for this causal determiner. The problem of tissue transplantation thus becomes a specific problem for the science of genetics[247].

Quels sont les obstacles qui empêchaient la reconnaissance d'une telle causalité ? Ils sont au nombre de trois selon Strong.

---

[244] *Ibid*.

[245] J. A. Weir, "Harvard, Agriculture, and the Bussey Institution", *art. cit.*, p. 1227 et 1228.

[246] Leonell C. Strong, "The Genetic Basis of Susceptibility to Tissue Transplants", *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 12 (3), 1926, pp. 181-186, ici p. 181-2.

[247] *Ibid.*, p. 186.

> In the first place, most of the older data had been accumulated on "market mice," that is, on stocks of animals in which there had not been kept any careful breeding records of the individuals experimented upon and which undoubtedly were not uniform in genetic constitution. It is apparent, therefore, that if the phenomenon of transplantation is genetic in nature, most of these older data are worthless[248].

Il apparaît alors crucial de pouvoir expérimenter sur des animaux dont l'uniformité génétique est assurée. C'est ce que Little comprendra de manière particulièrement incisive.

> Little apparently realized almost immediately that genetic studies of the sort that he had in mind would depend enormously on the development of inbred mouse strains in which homozygosity could be assumed[249].

Cela l'amènera à fonder, avec le soutien d'industriels du Nord-Est des Etats-Unis, le Jackson Memorial Laboratory qui deviendra le lieu principal de diffusion de souris standardisées pour les expérimentations en génétique[250].

Le deuxième obstacle à l'acceptation des résultats de la génétique animale naissante réside dans les lignées pures qu'elle utilise pour l'expérimentation. Certains se demandent si les multiples croisements opérés pour les obtenir n'introduisent pas des modifications profondes chez l'animal, qui réagirait ainsi différemment de l'animal naturel.

> It is becoming increasingly apparent, that the process of inbreeding does not in fact introduce into a stock anything that is not already present there. On the other hand, many considerations indicate that inbreeding, as such, merely fixes in a homozygous condition specific determiners already resident in the germ plasm of the species[251].

Le paradoxe est ici souligné de l'utilisation, pour expliquer des phénomènes naturels, d'un modèle expérimental artificiel, de lignées pures de souris fabriquées à fin d'expérimentation. C'est l'utilisation de souris de lignées pures, qui deviendra pendant un temps le symbole même de la génétique au vingtième siècle, avec d'autres animaux phares comme la drosophile, qui est ici en jeu. Little sera justement un avocat toute sa vie de l'utilité des souris de lignée pure pour les études de

[248] *Ibid.*, p. 182.
[249] Hugh Auchincloss, "Clarence Cook Little", *art. cit.*, p. 156.
[250] Voir Karen Rader, *Making Mice: Standardizing Animals for American Biomedical Research, 1900–1955.* Princeton, NJ, Princeton University Press, 2004.
[251] Leonell Strong, "The Genetic Basis of Susceptibility to Tissue Transplants", *art.cit.*, *Ibid.*

génétique, un matériel standardisé permettant une comparaison aisée des résultats et une attribution claire des divergences observées de manière contrôlée. Little est soucieux dès son premier article d'inaugurer un emploi vraiment scientifique des souris qu'il élève d'abord pour Castle à la Bussey Institution. Il s'attache à donner à ses lignées de souris un nom scientifique, selon une nomenclature homogène, tout en n'employant plus le nom que leur avaient donné les amateurs d'animaux rares auprès desquels il s'est au départ fourni indirectement via des élevages privés.

> Little's dissertation can also be read as an attempt to assert the scientific power of his more rationalized approach to inbred mice as genetic organisms. For example, he was careful to report nomenclature of mouse strains based on their Mendelian factor composition and not the names given to them by fanciers. […] Arguably, this could be seen as a practical effort to simplify the mouse as an experimental system; if geneticists could agree on the material composition and the naming of an animal, it would be easier for more researchers to work with that organism. But I want to suggest that it was also programmatic. Little's dissertation clearly demonstrated the usefulness of inbred mice for investigating novel aspects of established Mendelian problems, but in doing so, it also redefined them as the new material achievement of their scientist-users[252].

La « Japanese waltzing mouse » reste un contre-exemple de maintien d'une nomenclature non scientifique, puisque ce nom vient des amateurs japonais qui avaient par hobby produit des souris au caractère intrigant de tourner en rond sur elle-même, mimant ainsi la valse (elles ont une déficience génétique de l'oreille interne qui provoque ce comportement). La lignée *Jax*, produite par le Jackson Memorial Laboratory que fonde Little au début des années 30, sera célèbre comme animal d'expérimentation extrêmement diffusé. En 1947, ce même laboratoire sera victime d'un immense incendie, perdant ainsi un grand nombre de lignées de souris patiemment constituées pour l'expérimentation ; le laboratoire obtiendra rapidement des fonds importants de différentes institutions pour sa reconstruction, et les laboratoires à travers le monde ayant reçu des lignées de souris qu'il avait produites renverront spontanément des exemplaires de ces mêmes souris pour reconstituer les populations du laboratoire, ce qui dénote l'importance désormais attachée par les expérimentateurs à ces modèles animaux. Little devra même au cours de sa carrière se battre pour conserver une réelle activité de recherche au Jackson Laboratory, l'activité commerciale de production de souris pour les laboratoires de recherche tendant régulièrement à prendre le dessus tant la demande était forte[253]. C'est ainsi que, de vermine horrifiant les populations, la souris deviendrait le matériel et même le symbole d'une recherche vraiment scientifique, une « icône de la santé et du

[252] Karen Rader, "Of Mice, Medicine, and Genetics", *art. cit.*, p. 329.

[253] Soraya de Chadarevian, review of Karen A Rader, *Making mice…*, *Journal of the History of Medicine* 61, 2006, pp. 107-109.

progrès[254] », ce qui représente un réaménagement important du rapport à l'animal, et à une espèce en particulier – ni trop loin de l'homme, pour que l'intérêt de son étude puisse apparaître, ni trop proche, comme des animaux domestiques dont l'utilisation extensive par la biomédecine choquerait la conscience commune. "The public, Rader argues, were mouse "users" too; they "consumed laboratory mice as cultural icons of biological research" (p. 6). There is often great social tension between humans and the animals they will accept as models of themselves. If the animal is too close, use is unethical; if too far, use is invalid.[255]" Little fit beaucoup pour promouvoir auprès de l'opinion, jusque dans des journaux grand public, l'utilisation des souris en génétique, présentant la souris comme un allié de l'homme dans la lutte contre un mal terrible, le cancer[256]. La souris, rongeur de petite taille et peu sympathique au départ, échappa par là à l'attention des antivivisectionnistes de l'époque[257]. On raconte que Castle, dans un cours à Harvard très tôt dans la carrière de Little, lui mit une souris entre les mains en exigeant de lui qu'à terme il sache tout du fonctionnement de cet animal.

Castle insistait en effet sur la nécessité d'étudier la génétique concrètement sur des animaux[258]. Il lança nombre de ses étudiants sur différents modèles animaux de petite taille, mais Little fut à la fois le plus chanceux en héritant de la souris et aussi le plus persistant. Le paradoxe de la souris de lignée pure, rendue homozygote par croisements endogames successifs, consiste en ce que l'expérimentation biologique appauvrit ici la diversité du vivant, sa complexité, qui est pourtant une de ses caractéristiques fondamentales, pour mieux l'étudier. "Standardization in science is a methodological criterion required by precise experimentation. […] Biology advanced by eliminating the diversity that fuels it.[259]" Les souris de lignée pure permettent un regard analytique, classificatoire, et néanmoins concret, sur la diversité génétique. Elles permettent en un sens d'ordonner le vivant, en répartissant la diversité des caractères dans différentes lignées après les avoir isolés les uns des autres. "In a telling instrumental analogy, geneticist Hans Grüneberg once wrote that 'the introduction of inbred strains into biology is probably comparable in importance with that of the analytical balance in chemistry'[260]." Snell reprendra la procédure de manière extrêmement minutieuse, patiente, pour isoler progressivement les différents « gènes d'histocompatibilité » de la souris[261]. C'est ainsi que le système *H2*, celui de la souris justement, sera le premier Complexe Majeur d'Histocompatibilité à

[254] Cheryl A. Logan, review of Karen Rader, *Making Mice…*, *Journal of the History of the Behavioral Sciences,* 41 (3), 2005, pp. 293-294.

[255] *Id*.

[256] *Id*.

[257] Soraya de Chadarevian, review of Karen A Rader, *Making mice…*, *art. cit*. Chadarevian souligne aussi que l'oeuvre des amateurs de souris en Europe et Asie a participé à rendre culturellement acceptable l'utilisation des rongeurs.

[258] Karen Rader, "Of Mice, Medicine, and Genetics", *art. cit.*, p. 324.

[259] Cheryl A. Logan, review of Karen Rader, Making Mice…, *art. cit*.

[260] Karen Rader, "Of Mice, Medicine, and Genetics", *art. cit.*, p. 321.

[261] Jan Klein , "George Snell's First Foray Into the Unexplored Territory of the Major Histocompatibility Complex", *Genetics* 159, 2001, pp. 435-439.

être décrit de manière détaillée. Snell s'efforcera de produire des lignées de souris dont la différence génétique se réduit à un seul locus du complexe d'histocompatibilité. La tâche est énorme, sans compter l'incendie qui en fit perdre les premiers résultats à mi-parcours. En effet, les souris se reproduisent à un rythme plus lent que les mouches ; le trait recherché n'est pas un trait phénotypique immédiatement visible à l'expérimentateur comme la couleur du pelage, mais la susceptibilité à la transplantation depuis un autre organisme ; comme ce qui est transplanté est une tumeur cancéreuse, l'individu susceptible meurt peu après, ce qui complique d'autant la tâche de sa reproduction[262].

L'emploi des souris pour l'expérimentation biologique, particulièrement en génétique, fut favorisé par le fait que ces animaux sont peu coûteuses à se procurer et à élever[263] ; par le fait que les souris vivent elles-mêmes spontanément, à l'état naturel, en colonies relativement endogames[264] ; par l'existence d'amateurs qui pratiquaient l'élevage de souris et avaient déjà produit des lignées relativement pures – comme la « Japanese waltzing mouse », et par là d'un marché déjà existant où se procurer les animaux avant de les croiser entre eux.

> The mouse was particularly good for developing inbred lines. Commercial strains were already somewhat inbred, being descended from small colonies kept by mouse fanciers, so that many harmful recessive alleles had been purged. Also, mouse fanciers in Europe and Asia had bred recessive mutants; Little used Japanese waltzing mice in his transplantation studies (Little and Tyzzer 1916). Furthermore, wild mice were known to have a deme structure with small local breeding populations. Finally, the ability to rear large numbers permitted strong selection in a large colony, a necessity for getting highly viable inbreds[265].

Par ce geste, Little et ses collaborateurs font entrer véritablement la souris dans l'arsenal des outils du scientifique[266]. Little donne une tournure scientifique au geste de l'élevage qui se faisait déjà dans le grand public[267], le prolongeant, l'intensifiant, et lui donnant par là un nouveau sens également. Par là Little a bel et bien produit un nouvel artefact au service de la science. Pourtant, si dans les sciences naturelles on n'hésite pas à attribuer à des savants des inventions d'artefacts, au point que leur nom est accolé à la découverte dans le langage courant (« la pompe à air de Boyle », « l'ampoule d'Edison »), on hésite à opérer de telles attributions dans la production du matériel des

[262] *Id.*

[263] J. A. Weir, "Harvard, Agriculture, and the Bussey Institution", *art. cit.*, p. 1228.

[264] "nature had provided some help in this process, as wild mice tend to live in isolated colonies with significant inbreeding", Hugh Auchincloss, "Clarence Cook Little", *art. cit.*, p. 156.

[265] James F. Crow, "C. C. Little, Cancer and Inbred Mice", *Genetics* 161, 2002, pp. 1357-1361, ici p. 1358.

[266] Bruno Latour insiste sur l'importance en sciences d'objets matériels ou d'êtres vivants non humains qui sont à ses yeux autant d'*acteurs* de la discipline, de son réseau, et devraient même compter à part entière dans une sociologie complète.

[267] "Mammalian inbreeding had been in practice long before C. C. Little, but he was the first to apply the process rigorously for scientific purposes.", Hugh Auchincloss, "Clarence Cook Little", *art. cit.*, p. 156.

expérimentations biologiques, car il s'agit de vivants dont toute la valeur pour comprendre la nature vient de leur continuité avec celle-ci. "Because the value of the knowledge obtained from experimenting on these organisms hinges on their status as non-constructed or 'natural' materials, scientists are reluctant to use terms like 'invention' or 'creation' to describe this work or its products.[268]"

On doutait à l'époque d'abord de la faisabilité de l'obtention de lignées pures chez la souris : n'allait-on pas faire apparaître des caractères récessifs qui seraient particulièrement défavorables à leur survie, obtenant ainsi des individus avec un caractère génétique sélectionné soigneusement mais particulièrement instables ? L'existence des souris des amateurs d'élevage était un indice de cette possibilité néanmoins. Le mentor de Little lui-même, Castle, avait des doutes quant à la possibilité d'une telle sélection.

> "While the science of genetics had furnished the theoretical means of standardizing animals through intensive inbreeding, nature's taboos against meddling with the order of things were held by such high authorities as W. E. Castle to be invincible." (Strong, 1976, p. 3545) In later papers, Castle revealed his deep-seated doubt about human control over the production of genetic variability[269].

Little lui-même reconnut qu'il avait au départ des doutes sur la possibilité que l'établissement de lignées pures puisse « affaiblir et à terme éliminer toute lignée[270] ». Mais Little, malgré les premières difficultés, parvint à établir une première lignée pure viable.

Une fois la faisabilité de la production de lignées pures de souris établie, il fallut encore à Little discuter la pertinence des résultats obtenus sur un tel modèle animal par rapport à ceux obtenus sur les animaux sauvages, plus naturels. Medawar renouvellera le débat à l'issue de la seconde guerre mondiale, en opposant la perspective clinique plus large de la transplantation chez l'homme avec les limites de l'immunologie la plus théorique. Medawar remerciera les transplanteurs, qui en partie sous son influence avaient repris les essais chez l'homme et pour cela aussi chez d'autres animaux, d'avoir « libéré l'immunologie de la tyrannie de la souris de lignée pure ». Du vivant de Little, c'est d'autres immunologistes que vint la contradiction, particulièrement de Maud Slye de l'université de Chicago avec qui Little eut une polémique sur la portée de ses résultats. Slye prétendait que la susceptibilité au cancer était déterminée par un seul gène, ce qui contredisait la découverte même de Little et fut accepté avec enthousiasme par la communauté médicale. Little se défendit en attaquant le protocole

[268] Karen Rader, "Of Mice, Medicine and Genetics", *art. cit.*, p. 320.
[269] *Ibid.*, p. 327.
[270] *Id.*

de Slye, l'accusant justement d'utiliser des souris « partiellement pures » et selon une méthode statistiquement non fiable[271]. Little accuse plus globalement Slye d'avoir des compétences insuffisantes en génétique. Slye de son côté refuse la valeur des résultats obtenus par Little au nom de son utilisation d'animaux issus d'un élevage « artificiel »[272].

Enfin, le troisième problème pointé par Strong pour l'acceptation de la dimension génétique – et la compréhension de cette même dimension – dans la susceptibilité à la transplantation de tissus d'un individu à l'autre réside dans les mathématiques complexes et les grandes quantités d'animaux nécessaires pour faire des observations méthodiques et précises.

> (3) The mathematical calculations based upon the conception of multiple mendelizing factors are somewhat involved and not fully appreciated by investigators in other fields of research. The ratios of susceptible to non-susceptible individuals in any given generation is just as clear cut, but probably not as conclusive, since enormous numbers of mice are necessary to a genetic analysis, and these numbers are usually not at hand[273].

On verra que c'est justement grâce au nombre important de leurs expériences, concernant plusieurs centaines de souris, que Tyzzer et Little purent comprendre la disparition mystérieuse du caractère génétique qu'ils étudiaient à la troisième génération. Apparut alors clairement la nécessité de pratiquer des expérimentations concernant une quantité de sujets très conséquente pour une observation fine des phénomènes génétiques en question.

Eu égard aux trois obstacles auxquels Strong répond, on peut comprendre que la souris fut un modèle expérimental particulièrement approprié pour les expérimentations en matière de génétique. Pouvant être obtenue en grand nombre, à partir de lignées pures, elle se prête à une analyse statistique de grande ampleur. On peut penser qu'à travers elle la génétique avait trouvé un des ses objets d'expérimentation essentiels. Cet épisode souligne encore la nécessité en sciences expérimentales de trouver, à la fois en partie par chance et à partir d'une recherche, le modèle expérimental adéquat (sensible, aisément manipulable, aux résultats reproductibles). C'est ainsi par exemple que Pascal put faire faire les progrès qui furent les siens à la physique des liquides et de la pression atmosphérique par sa focalisation sur l'usage du mercure plutôt que de l'eau dans ses expérimentations, sous l'influence de Torricelli. Le mercure étant beaucoup plus dense que l'eau, les tubes à manipuler pour les expériences n'excédaient pas un mètre alors que le phénomène observé au départ par les fontainiers de Florence supposait des hauteurs d'eau de plus de dix mètres.

---

[271] *Ibid.*, p. 335.
[272] *Id.*
[273] Leonell C. Strong, "The Genetic Basis of Susceptibility to Tissue Transplants", *art. cit.*, p. 182.

b) La découverte d'un complexe génétique

Quelle est alors l'explication apportée par Little aux interrogations de Tyzzer ? L'œuvre de Tyzzer avait beaucoup impressionné. Tyzzer avait d'abord montré que les souris, qui se reproduisent vite et ont une forte susceptibilité en général à développer des tumeurs, étaient un excellent modèle pour l'étude de l'étiologie du cancer en général. La transplantation de tumeurs, dont il participa à montrer la possibilité, permettait d'étudier d'une manière incomparablement aisée le développement des tumeurs.

> Some of those active in the field of cancer research at the time have noted that Tyzzer's mouse hybridization studies were perceived as very exciting. L. C. Strong later wrote that many felt that Tyzzer had shown mice to be 'such a splendid tool available . . . that the great riddle of cancer might thus soon be resolved' (Strong, 1976, p. 3545)[274].

Little a un esprit extrêmement tourné vers l'expérimentation, bien plus que la seule statistique. C'est une des raisons pour lesquelles plus tard dans sa carrière il refusera obstinément de reconnaître la causalité de la cigarette dans le cancer, jugeant que ce lien causal n'était pas suffisamment démontré expérimentalement et ne l'était que de manière statistique. "Although the evidence was becoming stronger, he continued to maintain that a causal connection had not been established. An experimentalist through and through, he distrusted statistical evidence."[275] L'explication au phénomène observé par Tyzzer de la surprenante disparition d'un trait héréditaire apparemment dominant à la deuxième génération d'hybride (F2) sera suggérée par Little à partir de son étude de la transmission héréditaire de la couleur de pelage, pour être appliquée ensuite au phénomène de Tyzzer dans une œuvre commune. En 1914, Little publie un article qui propose son hypothèse fondamentale, mais dont le point d'application n'est pas évoqué : il vient sans doute de la question de la transmission de la couleur du pelage, et Little a peut-être déjà en tête le problème soulevé par Tyzzer même s'il n'est pas évoqué[276]. C'est à la fin de 1914 que Tyzzer engage Little, en recherche d'un nouveau poste, pour travailler avec lui à la Harvard Medical School et ils publient leur article commun, qui s'appuie

[274] Karen Rader, "Of Mice, Medicine and Genetics", *art. cit.*, p. 332.
[275] Jamess Crow, "C. C. Little", *art. cit.*, p. 1357.
[276] Clarence C. Little, "A Possible Mendelian Explanation for a Type of Inheritance Apparently Non-Mendelian in Nature", *Science* 40, 1914, pp. 904-906.

sur de nouvelles expérimentations systématiquement menées pour démontrer cette hypothèse, en 1916[277]. Dans l'article de 1914, Little suggère que si un caractère dominant est déterminé, non par un seul chromosome mais par plusieurs, tous les hybrides de F1 auront à un exemplaire, issu d'un de leurs parents, tous les allèles nécessaires à l'expression de ce caractère ; en revanche, si le nombre d'allèles est impliqué est grand, très peu d'individus de la deuxième génération F2 recevront l'ensemble des allèles (ou complexe) nécessaires à l'expression de ce caractère, si bien qu'il semblera potentiellement totalement disparu – sauf si la progéniture existe en très grand nombre.

C'est exactement le cas pour la susceptibilité à la transplantation de tumeurs cancéreuses étudiée par Tyzzer. L'article de 1916 commence par signaler qu'après la publication de l'article de 1909, les expérimentateurs ont constaté l'existence d'une souris de la génération F2 susceptible à la transplantation de tumeurs de « Japanese waltzing mice », ce qui suggérait que le caractère n'avait pas totalement disparu[278].

> In a previous investigation one of us [Tyzzer] has shown that a carcinoma of the Japanese waltzing mouse grows on implantation in a high proportion of this race and in no instance in the common mouse. The first filial generation of hybrids produced by cross-breeding these two varieties were almost as susceptible as the Japanese waltzing mice, but their offspring, both in the second and third filial generation were all non-susceptible. These findings could not at that time be accounted for on the basis of Mendel's law, especially if susceptibility was considered as a unit factor, or on the basis of any other hypothesis of inheritance. The growth of the tumor in a single F2 mouse subsequent to the publication of these results suggested that an occasional susceptible animal might occur in later generations, providing sufficient numbers were obtained[279].

Les auteurs soulignent une nouvelle fois juste après la nécessité, pour observer la transmission d'un caractère porté par un nombre si complexe d'allèles, d'une expérimentation sur une très grande échelle.

> The object of the present investigation was to determine, if possible, the mode of inheritance by which such results as these are obtained, and for this purpose larger numbers of hybrids derived from other stocks of common mice have been tested. […] A larger series of experiments has thus been planned in order to investigate further the type of inheritance underlying the unusual results obtained in this earlier work.[280].

[277] C. C. Little and E. E. Tyzzer, "Further Experimental Studies on the Inheritance of Susceptibility to a Transplantable Carcinoma (JWA) of the Japanese Waltzing Mouse", *Journal of Medical Research* 33, 1916, pp. 393-427.
[278] E. E. Tyzzer, "The tumors of the Japanese waltzing mouse and of its hybrids", *Journal of Medical Research* 32, 1915, p. 331.
[279] Little, C. C. and Tyzzer, E. E., "Further…", *art. cit.*, p. 393.
[280] *Id*.

Le premier point de conclusion est qu'il est impossible d'interpréter les résultats obtenus à partir de l'hérédité mendélienne d'un seul gène.

> If a single factor underlies susceptibility to the transplantable tumors in mice, this is dominant over non-susceptibility. On this supposition approximately seventy-five per cent of the F2 generation should be susceptible, whereas only 1.6 per cent of this generation have proved so. […] The results which we have obtained, therefore, make it necessary to abandon the idea that there is in the stocks with which we have worked a single factor difference to account for susceptibility and non-susceptibility to the transplanted tumor[281].

> Since the single mendelizing unit […] fails to explain the present results, the inheritance of susceptibility to transplanted tumor on the basis of multiple factors showing Mendelian inheritance may next be considered. Unless this applies, we shall be forced to admit that the facts are inexplicable on any present theory of inheritance[282].

L'hypothèse d'une conjonction de multiples allèles pour qu'un caractère puisse être exprimé avait déjà été proposée pour expliquer l'apparition de la couleur rouge pour le blé.

> There thus is no a priori ground for not expecting to find characters depending for their manifestation on one of four, five or *n* factors, and having an alternative form produced only when all four, five or *n* factors were inactive[283].

Le parallèle peut aussi être fait avec la transmission des couleurs de pelage chez la souris, qui sont elles aussi portées par des allèles multiples. A la différence des couleurs de pelage, la susceptibilité à la transplantation de tumeurs n'est pas un trait phénotypique directement observable. D'où le fait que les souris qui ne reçoivent pas l'ensemble des allèles pour une couleur ne l'expriment pas, mais expriment une variété de couleurs différentes, alors que les dans le cas de la susceptibilité aux tumeurs, toutes celles qui perdent le caractère de la susceptibilité semblent avoir un comportement uniforme.

[281] *Ibid.*, p. 411.
[282] *Ibid.*, p. 412.
[283] *Ibid.*, p. 413.

Les auteurs concluent que la seule explication possible d'une telle rareté du caractère étudié à la deuxième génération d'hybrides (F2) tient à la très grande complexité génétique nécessaire pour exprimer ce caractère, ce qui suggère déjà que la compatibilité tissulaire entre les individus a une source génétique très complexe.

> When, however, the gametes are formed by the F1 animals to produce the F2 generation, the factors in the Japanese *complex* being *mendelizing units* are distributed in these gametes by the law of chance, and accordingly only one gamete in a great many will contain all the members of the Japanese factor complex. The fact that a great majority of the F2 animals are non-susceptible to the inoculated tumor indicates that when only part of the members of the Japanese complex are present, continued tumor growth is impossible[284].

> Thus, if we suppose the "Japanese" complex to be made up of Aj Bj Cj Dj …. Xj, and the "tame" complex of a number of factors At Bt Ct Dt …. Xt then the one condition necessary for susceptibility to appear is the presence of at least a single representation of all the factors characteristic of the Japanese complex, as in the F1 hybrid Aj At Bj Bt Cj Ct Dj Dt .... Xj Xt. Various recombinations of these factors in the F2 generation fail to produce susceptibility unless at least a single dose of all the factors in the Japanese complex is present. Thus, if a certain F2 animal was of the formula Aj At Bj Bt **Ct Ct** Dj Dt..... Xj Xt, it might be non-susceptible since it did not possess even a single dose of the Cj factor, even though all the other factors in the Japanese complex were represented[285].

Les auteurs appliquent ensuite cette hypothèse à des expériences présentées par certains de leurs collègues en montrant qu'elle explique correctement des phénomènes jusqu'ici obscurs – tout en soulignant que les données de certains opérateurs ne sont peut-être pas fiables, eu égard à la pureté génétique seulement relative de leur matériel expérimental.

Ce n'est que prudemment qu'à la fin de leur article Little et Tyzzer proposent d'évaluer à entre 12 et 14 le nombre de loci impliqués dans le caractère de compatibilité avec la tumeur de la « Japanese waltz mouse », qu'ils appellent « Japanese complex ».

> The results of the present series as well as of previous experiments may be explained by the hypothesis that susceptibility to a transplantable tumor is based on a factor complex, or on the coexistence of a number of inherited factors in the individual. These factors, even when in only a single representation (or half dose), as they must occur in the first filial generation of hybrids, are sufficient to produce susceptibility. The animals of subsequent generations, which lack one or more of these factors, are non-susceptible, and the ratio of the

[284] *Ibid.*, p. 419.
[285] *Id.*

> susceptible to the non-susceptible in the second filial generation should indicate the number of factors on which these characters are based. With the present material, Tumor J. w. A., however, the susceptible F2 individuals are so rare that it would require much more abundant data than we have here presented to arrive at any conclusion concerning even the approximate number of factors necessary. It is probable that the number is rather large, for if susceptibility were based on from twelve to fourteen factors, as many positive animals would occur as we have obtained[286].

Little souligne également qu'il est possible que les facteurs génétiques expliquant la susceptibilité à la transplantation, puisqu'ils expliquent des caractéristiques de l'immunité d'un animal, pourraient donner une explication de l'hérédité de la susceptibilité ou résistance aux maladies infectieuses – comme le montrera plus tard la découverte complète du système HLA chez l'homme et ses liens avec certaines maladies héréditaires (Dausset).

La très grande complexité des facteurs génétiques déterminant la compatibilité des tissus dans l'allogreffe était donc ici déjà établie ; c'est à cet endroit que Snell reprendra l'œuvre après la guerre, sans doute stimulé par la lecture d'un chapitre sur la génétique de la transplantation de tumeur rédigé par le même Little[287].

[286] *Ibid.*, p. 424-5.
[287] Hugh Auchincloss, "Clarence Cook Little", *art. cit.*, p. 158-9.

CHAPITRE 3. LE REJET NORMALISÉ DANS LE CADRE DE LA PENSÉE IMMUNOLOGIQUE.

On doit à l'œuvre, à partir de la seconde guerre mondiale, de Peter Medawar la reconnaissance complète et définitive du rejet d'allogreffe comme phénomène incontestablement immunologique et incontournable. Medawar aura permis de faire du phénomène du rejet un phénomène central à étudier pour l'immunologie – alors que lui-même n'est pas immunologiste de formation mais zoologiste.[288] Il esquisse les premières explications du rejet dans un paradigme immunitaire qu'il aide à établir. Par là, la perspective de la greffe semble reculer, mais elle devient également un problème pleinement pris au sérieux. La découverte du phénomène de la tolérance par le même Medawar (en collaboration avec Billingham et Brent) ouvre en même temps une porte sur ce que pourrait être une faisabilité de l'allogreffe, même si ses conditions apparaissent extrêmement difficiles à réunir. C'est l'établissement ferme de la réalité du rejet qui permet par la suite à Medawar de percevoir une exception à cette règle stricte dans les rares phénomènes de tolérance.

I. L'établissement définitif du phénomène du rejet

Medawar entre dans le champ de l'immunologie à cause des hasards et des nécessités de la guerre. Il rejoindra Gibson à Glasgow car, trop grand pour être mobilisé, il est affecté à l'effort de guerre dans la sphère médicale. On lui demande particulièrement de chercher de nouvelles solutions pour les brûlures étendues, notamment des pilotes d'avions durant la bataille de Londres. Après avoir travaillé un temps à Oxford, il est invité à rejoindre Gibson à Glasgow qui s'efforce de pratiquer des greffes de peau pour soigner les brûlures, à partir de tissus prélevés sur le blessé mais également dans le cas de lésions très étendues à partir d'allogreffes. C'est Gibson qui le premier soupçonne que les allogreffes sont rejetées selon un mécanisme immunologique, lorsqu'une deuxième greffe à partir d'un même donneur se voit rejetée encore plus rapidement que la première[289]. Il ne publie pas sur la

[288] "Certainly, when Medawar's group carried out the early tolerance experiments - at a time when they still thought of themselves as zoologists rather than immunologists – etc...", Leslie Brent, "Tolerance and Its Clinical Significance", *World Journal of Surgery* 24, 2000, pp. 787-92, ici p. 788.

[289] Tom Gibson, "The 'second set' phenomenon as first shown in skin allografts. An historical case which shows also the behaviour of cell free collagen", *British Journal of Plastic Surgery* 39, 1986, pp. 96-102.

question, mais à l'arrivée de Medawar lui propose de tester ensemble l'hypothèse sur une patiente gravement brûlée lors d'une crise d'épilepsie. C'est cette publication commune en 1943[290] qui lancera vraiment l'établissement scientifique du rejet comme phénomène immunologique incontournable, et de plus quantifiable, étudiable de manière systématique, par Medawar, qui en fera l'étude expérimentale chez l'animal[291].

Medawar se lance donc dans le champ de l'immunologie et de la transplantation en *outsider*, ce qui lui permit peut-être de faire les découvertes importantes qui furent les siennes – suivant encore ici la suggestion de Kuhn que ce sont souvent des savants jeunes et extérieurs à un champ qui le font progresser de manière décisive -. Medawar ignore au départ les résultats obtenus lors de la 'lost era' que nous avons examinés précédemment. Il ne manquera pas cependant de reconnaître dès 1943 qu'il ne fut pas le premier à établir la nature immunologique du rejet, renvoyant à l'œuvre de Holman et à celle de Schöne, tout en notant leur incapacité à s'imposer.

> What may be called the 'immunity hypothesis' was transferred by Schoene to the grafting reactions of normal tissues from what was then current theory in the subject of tumour transplantation. […] In spite of the suggestive evidence of Underwood and Holman, the immunity theory has fallen into abeyance among students of normal skin grafting, though there are signs that it is now being revived[292].

Ces prédécesseurs ont selon Medawar noté le fait, mais sans en donner l'explication théorique suffisamment complète qui aurait permis de l'établir comme incontestable. Ce sera justement son œuvre qui établira le rejet comme un paradigme dans le cadre plus global d'une pensée immunologique cohérente.

Une des raisons de l'incapacité de l'« hypothèse immunitaire » à s'imposer fut justement l'œuvre prolifique et très reçue de Leo Loeb, qui refusait cette même hypothèse. D'où un mépris constant de Medawar à l'égard de Loeb, qui a raté le caractère immunitaire du rejet en greffant une deuxième fois, mais à partir d'un autre donneur que la première, ce qui constitue pour Medawar une absurdité patente[293]. L'œuvre de Loeb est de plus accusée, par Simonsen – qui établit à la même

[290] Tom Gibson and Peter Medawar, "The fate of skin homografts in man", *Journal of Anatomy* 77 (4), 1943, pp. 299-314.

[291] Peter Medawar, "The behaviour and fate of skin autografts and skin homografts in rabbits", *Journal of Anatomy* 78 (5), 1944, pp. 176-206.

[292] T. Gibson, P. B. Medawar, "The fate of skin homografts in man", *art. cit.*, p. 307.

[293] "Leo Loeb had done the experiment of applying populations of grafts successively as we had – but Loeb's second grafts came from a donor different from the first – clearly an absurdity." Peter Medawar, *Memoir of a Thinking Radish*, Oxford University Press, 1988 [1986], p. 83.

époque la nature immunologique du rejet indépendamment de Medawar[294] -, mais aussi constamment par Medawar, d'avoir introduit la confusion dans la compréhension du phénomène en en donnant des interprétations excessivement « métaphysiques », notamment parce qu'il veut y voir un fondement de l'individualité biologique en référence aux niveaux également psychologiques de l'individualité. Simonsen parle de l'œuvre de Loeb comme un « système d'idées métaphysiques impénétrable à la plupart des investigateurs »[295]. De la même manière Medawar, à l'esprit pratique constant, soucieux de clarté, critique en Loeb une pente à une hermétique *Naturphilosophie* bien peu explicative, qui fait elle-même l'objet de critiques constantes chez Medawar.

> One such pathologist [=Loeb] had propounded a theory of how homografts are destroyed of just the kind Howard Florey [le directeur du laboratoire dans lequel Medawar travaille à l'époque à Oxford et son mentor à ses débuts de savant] would certainly have dismissed as so much metaphysics. It was full of fine talk about 'individuality differentials' and the like but it did not lend itself to experimental testing and so may confidently be classified as so much nature-philosophy[296].

Medawar est en cela influencé par l'œuvre de son ami Karl Popper qui nourrira sa réflexion épistémologique. Il rencontre Popper dans un cercle de réflexion sur la biologie à Oxford[297] et en sera durablement marqué. Il partage avec Popper sa méfiance à l'égard d'une pseudo-scientificité fumeuse et non rigoureuse. Il reprend souvent la critique de Popper à l'égard de certaines tendances de la psychanalyse et du marxisme à se fonder sur des hypothèses échappant à toute réfutation et par là à toute vérification scientifique[298]. Il pourfendra ainsi l'œuvre de Teilhard de Chardin, dénonçant là une utilisation de la science à des fins métaphysiques qu'elle ne peut soutenir[299]. Il reconnaît pourtant,

---

[294] Nicholas Tilney, *Transplant, op.cit.,* p. 111.

[295] "system of ideas […] impenetrably metaphysical to most investigators", M. Simonsen J. Buemann, et al., "Biological incompatibility in kidney transplantation in dogs", *art.cit.,* cité in Nicholas Tilney, *Transplant, op. cit.,* p. 111. Hume, dans son article de 1955, partage cette évaluation de Loeb, tout comme Dempster. Dempster décrit ainsi la théorie de Loeb qu'il appelle Theory of Local Cellular Reaction : "Leo Loeb, J. B. Murphy, and others have advanced this theory for many years, and it cannot be said to have been universally discarded - particularly in the U.S.A. Loeb (1944) has recently restated his whole case in a very comprehensive volume. His general theory is difficult to follow and involves metaphysical concepts referred to as " differentials " which call forth the production of immune substances locally at the site of the homotransplant; these " differentials " can be organismal, individual, or tissue specific. It would be difficult to find him giving a more comprehensible exposition than this: " The nature of the organismal differentials depends upon the genetic constitution of individuals and species and large groups, and further analysis has shown that multiple factors determine the character of the individuality differential. These genetic factors lead to the production of substances which, when introduced into organisms possessing different organismal differentials, cause incompatibilities between host and transplant"." W. J. Dempster, "Problems Involved In The Homotransplantation Of Tissues, With Particular Reference To Skin", *art.cit.,* p. 1042.

[296] Peter Medawar, *Memoir…*, *op.cit.,* p. 83.

[297] Peter Medawar, *Memoir…, op. cit.*, p. 85. Il s'agit du Theoretical Biology Club.

[298] Cf. par exemple Peter Medawar, "Scientific Method in Science and Medicine", *Perspectives in Biology and Medicine* 18 (3), 1975, pp. 345-352, section viii, p. 350-1.

[299] Peter Medawar, *Memoir…, op. cit.*, p. 141.

en se référant encore à Popper, que des hypothèses métaphysiques controuvées peuvent être un stimulant à une recherche scientifique découvrant des phénomènes fondés. Ce sera le cas de la découverte de la tolérance, en parallèle de celle opérée par sa propre équipe, par le savant tchèque Milan Hasek, qu'il citera ensuite avec faveur et avec qui il collaborera intensément. Pourtant Hasek voulait au départ voir dans le phénomène de la tolérance une preuve de la validité du lyssenkisme et un désaveu de la génétique.[300]

Medawar de son côté privilégie la clarté. Son style alerte, ses expériences élégantes et faciles à reproduire, sa grande clarté d'exposition ont beaucoup fait pour imposer des idées qui étaient déjà présentes ici ou là mais n'avaient pas réussi à s'établir sous forme d'un paradigme universellement reconnu par la communauté scientifique.

> Starting with Gibson he established the immunological nature of graft rejection. Medawar has always said that this had been pointed out previously and he has frequently denied priority for the idea, disarming those who point out the earlier papers of Holman and others. […] What Medawar did do was to convince the world of the immunological nature of graft rejection by his steady pursuit of the fine detail of the homograft rejection. He has also said that it was an old idea whose time had come.[301]

De la même manière son proche collaborateur, Leslie Brent, note que Medawar n'a pas le privilège de la primauté (qu'il n'a lui-même pas revendiquée), mais bien celui de la clarté :

> What Peter Medawar did in his early days was to show something which was already very much in the wind, but he showed it elegantly, incisively and in a way in which people were able to comprehend: that rejection of allografts is an immunological phenomenon, thereby taking the mystery out of the whole thing. Transplantation responses had been a black box before.[302]

Pour Medawar la science doit viser à apporter la clarté sur des problèmes précis. Il s'agit de poser des questions non pas oiseuses, gratuites, mais auxquelles une réponse peut être réellement apportée, à partir d'hypothèses testables. C'est ainsi que Medawar critique l'usage de la culture des tissus qui

[300] "The theoretical interpretation which Hasek has read into his work need not detain us; it purports, for example, to refute the 'absurd theory of genes' ... 'the unscientific and idealistic theory of genes'.", R. E. Billingham, L. Brent and P. B. Medawar, "Quantitative Studies on Tissue Transplantation Immunity. III. Actively Acquired Tolerance", *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences*, 239 (666), 1956, pp. 357-414, ici p. 361.

[301] David Hamilton, "Peter Medawar and clinical transplantation", *Immunology Letters* 21, 1989, pp. 9-14, ici p.10.

[302] L. Brent, J. R. Batchelor, R. Y. Calne, H. Festenstein, P. J. Morris and M. E A. Woodruff, "Panel Discussion: The role of immunology in the development of clinical transplantation", *Immunology Letters* 21, 1989, pp. 81-89, ici p.84.

était faite dans les laboratoires de son époque en embryologie, domaine dans lequel il fit ses premiers pas en tant que scientifique avant la guerre :

> Tissue culture […] had already been going ten or twenty years but it had never got off the ground, the reason being, I had long thought, that people were not using it to solve biological problems. Instead, they had been delighted, distracted and beguiled by the sheer beauty of the cultivated cells when inspected under the phase-contrast microscope, with the result that tissue culture became an end in itself and an attractive pastime.[303]

Comme on le reverra, Medawar est d'esprit essentiellement baconien. Il a une méfiance naturelle pour la théorisation, qui lui a été inculquée également par son mentor Florey à Cambridge – celui-ci à la réception de son premier article le refusa d'abord, lui déclarant : « cela ressemble plus à de la philosophie qu'à de la science pour moi »[304]… Même une fois identifié et établi le phénomène du rejet, il ne cherchera pas principalement à construire une théorie complexe du système immunitaire sur cette base.

> Unlike Burnet, Medawar was not interested in constructing a detail theory on the mechanism of the immune system formation during growth phases. Indeed, he read Burnet's *Production of Antibodies*, but did not attempt to discuss the mechanism proposed by him. Medawar simply mentioned that there might be 'the more profound theoretical reasons' as Burnet wrote. To Medawar, what was important was to analyze observable phenomena rather than to postulate hypothetical molecular mechanisms.[305]

Le but est bien d'apporter la clarté sur des phénomènes (les « experiments of light » en termes baconiens), dans le but de mieux les maîtriser (par les « experiments of use », là encore en termes baconiens). Ces deux perspectives, à la fois théorique – dans une pratique le plus empirique possible néanmoins -, et pratique, Medawar les trouvait heureusement réunies dans ses études dans le champ de la transplantation : « The peculiar fascination of the homograft reaction resides in the nice blend it makes between applied and pure research, between what Bacon called 'experiments of use' and 'experiments of light'. »[306] En baconien, il s'agit d'abord pour Medawar de s'immerger dans l'expérience, de la faire varier, de l'explorer, pour faire si possible des découvertes. Mais comme on

[303] Peter Medawar, *Memoir…, op. cit.*, p. 63.
[304] *Ibid.*, p. 67.
[305] Hyung Wook Park, "'The shape of the human being as a function of time': time, transplantation, and tolerance in Peter Brian Medawar's research, 1937-1956", *Endeavour* 34 (3), 2010, pp. 112-121, ici p. 119.
[306] Peter Medawar, "The Croonian Lecture: The Homograft Reaction", *Proceedings of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences* 149 (935), 1958, pp. 145-166, ici p. 163.

l'a vu il ne s'agit pas de se perdre pour autant dans la contemplation émerveillée du divers de l'expérience. La rationalisation, l'explication, la synthèse, sont indispensables. Ce sont bien elles qui permirent à Medawar de changer profondément le champ de l'immunologie et de la transplantation, mais elles ne viennent que dans un second temps. L'article scientifique présente les phénomènes de manière ordonnée pour pouvoir convaincre ; mais il est pour Medawar une reconstruction idéalisée de la recherche. Il présente une démarche intellectuellement convaincante, une reconstruction performante, mais ne restitue en aucun cas la démarche tâtonnante et chaotique que la recherche réelle a dû suivre :

> As a rule scientific discoveries do not grow out of tidy logical arguments. These elaborate feats of ratiocination come later, to justify or make sense of something already known to be the case[307].

La construction d'un article scientifique suit presque l'ordre inverse de la science se faisant[308].

> His cheeky protest that the format of scientific papers does not relate to reality found instant sympathy. The conventional parts of a scientific paper suggest that the previous literature is first reviewed in an orderly way, plans made, methods drawn up, data obtained and then conclusions drawn. Peter [*sic*] called this sequence fraudulent and pointed out with vigour that the process in real life was almost the reverse. The ideas came first and the literature review last.[309]

Il s'agit donc avec Medawar d'un baconien passé par la critique de Popper de l'induction et qui reconnaît la prééminence de l'hypothèse créatrice, ensuite testée, sur la seule expérience nue – qu'il s'agit néanmoins bien d'étendre le plus possible, sans s'en tenir à la seule élaboration théorique pour elle-même.

Pour Medawar la science réelle est donc bien plus tâtonnante que les reconstructions policées, continuistes que l'on peut être tenté d'en faire. Ayant obtenu conjointement le prix Nobel en 1960 pour leurs travaux sur la tolérance, Burnet et Medawar sont parfois présentés comme le théoricien et l'expérimentateur d'une même idée, ce que Medawar réfute.

---

[307] Peter Medawar, *Memoir…, op. cit.*, p. 175.

[308] Peter Medawar a rendu compte lui-même de cela dans un article au titre provocant et qui a reçu un grand écho, "Is the scientific paper a fraud ?"; Leslie Brent parle de son étonnement en voyant Medawar exposer de manière limpide des recherches qui avaient été particulièrement sinueuses. Leslie Brent, "Tolerance and GvHD, an exciting decade", in Paul Terasaki (ed.), *Thirty-five Recollections, op.cit.*, pp. 93-109.

[309] David Hamilton, "Peter Medawar and clinical transplantation", *art. cit.*, p. 9.

> There is a conventional theory about the contributions of Mac Burnet and myself to the discovery of immunological tolerance and it runs something like this. Burnet predicted on theoretical grounds that tolerance must exist as an empirical phenomenon, whereupon Medawar and his friends showed it did. This is a good story, very suitable for science journalists and historians of science… But in real life nothing is ever quite so cut and dried. The full story […] is – as real life always is – somewhat messier…[310]

Non seulement les reconstructions sont trompeuses, mais la science elle-même ne suit pas de méthode précise :

> I understood now how much of my time had been wasted on unimportant projects, intellectual pastimes, and reveries. Laymen and philosophers who have been brought up to think that scientists wield a weapon known as 'the scientific method' may well wonder how I could allow myself to fritter away my time as I did, but there is no such thing as *the* scientific method and I don't regard my own messings-about as any more discreditable than those of a writer who, before writing the novel or play which makes his reputation, spends his time on potboilers and half-finished manuscripts.[311]

L'esprit pratique de Medawar, porté à la résolution de problèmes concrets, rencontre de plus celui d'une époque. A travers les brûlures des blessés de guerre, Medawar reçoit une impulsion décisive à effectuer un travail utile à ses contemporains. Le crash d'un avion non loin de sa propre maison à Oxford donnera cette impulsion. Voici comment Medawar raconte la requête venue du Dr. Barnes, du département de pathologie d'Oxford qui lui demande de participer au soin de l'aviateur blessé :

> Barnes put it strongly to me that I should lay aside my intellectual pursuits and take a serious interest in real life. He insisted, therefore, that I should visit the patient and have some bright ideas as to how he might be treated.[312]

Medawar fait de cette impulsion extérieure fondamentale, en l'occurrence clinique, une règle générale même de la créativité scientifique :

---

[310] *Ibid*., p. 9.

[311] Peter Medawar, *Memoir…, op. cit.*, p. 77-8. Voir aussi de Medawar "Science and Literature", *Perspectives in Biology and Medicine* 12 (4), 1969, pp. 529-546 ; et "Scientific Method in Science and Medicine", *Perspectives in Biology and Medicine* 18 (3), 1975, pp. 345-352.

[312] Peter Medawar, *Memoir…*, *op.cit.*, p. 77.

> A scientist who wants to do something original and important must experience, as I did, some kind of shock that forces upon his intention the kind of problem that it should be his duty and will become his pleasure to investigate[313].

C'est tout l'enjeu d'une impulsion à la recherche qui est ici restitué par Medawar. Il en va bien ici d'une obligation ('his duty') émergeant d'une rencontre inattendue ('forces upon his intention…'), mais dans laquelle paradoxalement le chercheur peut se reconnaître, avoir le sentiment de s'être trouvé en trouvant son objet ('will become is pleasure to investigate'). Cela rejoint la problématique de la vocation, l'appel qui à la fois retentit depuis l'extérieur et peut être ressenti intérieurement comme l'indication de la voie qui nous correspond, transgressant les frontières – pourtant réelles – du devoir et du plaisir. Alors l'appel extérieur, repris intérieurement et reconnu comme nous précédant, peut être réapproprié comme une occasion unique d'épanouissement dans une direction enfin trouvée, permettant de réaliser, bien autrement qu'on l'aurait cru peut-être, nos aspirations personnelles. C'est également tout le paradoxe de l'occasion chez Kierkegaard, élément à la fois parfaitement contingent et extérieur à la création originale et à sa logique propre, mais pourtant indispensable à sa mise en route. Chez Medawar il est patent qu'il eut le sentiment que l'urgence de l'effort de guerre lui avait mis sur le chemin un objet d'étude décisif par le biais de l'allogreffe de peau chez les grands brûlés ; que le hasard lui avait permis de trouver à quoi se dévouer pour une vie entière.

> This conjunction of events [which?] had first made me aware of the body's exquisite powers of discrimination also fixed my career as a scientist. I was henceforward to devote the greater part of my time, thought, and creative energy to discovering how the body discriminates between its own and other living cells – 'self and non-self' substances, according to Macfarlane Burnet[314].

La participation à l'effort de guerre ajouta à son acharnement à élaborer des solutions et comprendre les mécanismes en jeu dans le rejet. C'est ce qui le porta, juste après sa découverte du rejet de la greffe de 'second set' en clinique avec Gibson, quand il lui fallut, rentré à Oxford, opérer seul les centaines de greffes expérimentales de peau chez l'animal qui lui permirent d'établir scientifiquement le phénomène rencontré dans la clinique :

---

[313] *Ibid.*, p. 78.

[314] Peter Medawar, *Memoir…, op. cit.*, p. 77. Roy Calne, un des pionniers de la transplantation, raconte comment une hépatite contractée alors qu'il était jeune médecin a changé son regard sur les malades et a attiré sa sympathie sur les malades du foie – il participera plus tard fortement à l'instauration des greffes hépatiques. Roy Calne, Roy Calne, *The Ultimate Gift. The Story of Britain's Premier Transplant Surgeon*, Londres, Headline, 1998, p. 39.

> Now began the hardest stint of work I had ever undertaken in my life […]. I did not feel aggrieved by any of this, because like many other non-combatants I felt that the least I could do for the war effort was to exhaust myself with overwork.[315]

En temps de guerre, le gouvernement lui-même et l'administration cherchaient à réorienter la recherche vers des questions pratiques[316]. C'est ainsi que l'urgence amena à Medawar à se pencher à nouveau sur un sujet abandonné par beaucoup (l'allogreffe), selon des méthodes qui n'étaient plus pratiquées à l'époque et qui représentèrent un tournant pour l'immunologie : l'étude des réactions immunitaires chez l'animal entier, et non plus de réactions sérologiques *in vitro*.

> This 'whole animal' approach [celle de Carrel au début du siècle] to clinical immunology was the assumption of the day. What seems to have happened thereafter was that in the 1920s and 1930s this useful approach dried up. […] In Britain in the 1920s and 1930s holistic animal research seems to have been only the eccentric work of Almoth Wright, and the little transplant research being done was found in the arcane writings of Leo Loeb in America. […] Medawar's boldness and bravery, which is not obvious from this distance, was to return to the unfashionable study of the integrated immune response of the human and animal body. Young scientists were getting different advice at that time. The rest of the immunological world was reductionist and thought the matter of skin grafting was a muddle and a peripheral unscientific, unpredictable subject at that.[317]

Medawar notera lui-même avec plaisir en 1958 ce changement de paradigme de l'immunologie sous son impulsion – sans doute là aussi parce qu'il est un *outsider* venant de la zoologie et de l'embryologie – vers une étude moins uniquement chimique, *in vitro*, de l'immunologie. "After a long and fruitful epoch of serological immuno-chemistry, immunology has now temporarily re-entered a phase in which the thoughts of many of its students are turning back towards elementary biological mechanisms."[318]

A. La rencontre du rejet en clinique

[315] *Ibid.*, p. 83-4.
[316] David Hamilton, "Peter Medawar and clinical transplantation", *art. cit.*, p. 11.
[317] *Ibid.*, p. 10-11.
[318] Peter Medawar, "The Croonian Lecture: The Homograt Reaction", *art. cit.*, p. 162.

La tentative de greffer des patients profondément brûlés est un problème relativement récent quand Medawar rejoint Gibson à Glasgow pour s'efforcer de le traiter, pas seulement à cause de la multiplication des victimes en temps de guerre mais du fait paradoxalement de nouveaux moyens de faire survivre un temps des patients jusqu'ici condamnés à décéder à court terme :

> Deep and extensive burns that sometimes destroyed upwards of half the body surface posed a new medical problem: in the old days victims of such burns did not really raise a medical problem at all – they simply died – but by the outbreak of war the blood transfusion service was already on a firm footing and the sulfonamide drugs had been introduced, thus putting it in our power to combat the two principal causes of mortality after burning: loss of body fluid and wound infection. If a burn patient could be kept alive through the acute stage of a burn the dead tissues would be sloughed and leave in their place a raw area filled with a spongy red tissue of repair called 'granulation tissue' through which there was a constant seepage of body fluid. This raw area was highly vulnerable to bacterial infection[319].

Le troisième danger qu'encourent les grands brûlés est la contraction de la plaie : "this astonishing forceful gathering-together of the edges of the wound disfigure[s], immobilize[s], and reduce[s] the blood supply by constricting the blood vessels"[320]. Malheureusement, cette force de contraction des plaies est bien plus forte chez l'homme qu'elle ne l'est chez d'autres espèces comme le lapin, dont la peau plus mobile par rapport aux tissus sous-jacents est aussi plus labile, les blessures de la peau guérissant bien plus facilement chez lui[321]. D'où la conclusion de Medawar après ses tentatives désespérées auprès du pilote d'avion tombé à proximité de chez lui à Oxford : face aux brûlures étendues, où il est impossible de trouver sur le corps du patient lui-même des tissus en quantité suffisante pour pratiquer des autogreffes, "if one could use […] grafts from relative or from other voluntary donors, the treatment of war wounds would be transformed."[322] L'organisation de telles allogreffes serait de plus aisée : "here is no surgical obstacle to such a procedure, and voluntary donors are not hard to come by; nor would there be any difficulty in setting up a 'skin bank' to be drawn upon in just such an emergency, for skin may be stored alive and without deterioration for an indefinite period at the temperature of liquid air or solid carbon dioxide.[323]" C'est en raison de cette extrême utilité potentielle des allogreffes de peau que certains résisteront encore un temps aux démonstrations par Medawar du caractère inéluctable du rejet d'allogreffe, même après la guerre.

[319] Peter Medawar, *Memoir…*, *op. cit.*, p. 75-6.
[320] *Ibid.*, p. 79.
[321] Peter Medawar, *The Uniqueness of the Individual*, Dover, New York, 1981² [1957], "The imperfections of man", p. 110.
[322] Peter Medawar, *Memoir…*, *op. cit.*, p. 80.
[323] Peter Medawar, "A Biological Analysis of Individuality", *American Scientist* 40 (4), 1952, p. 632-639, ici p. 632.

> Some researchers still felt that the immunological basis of graft destruction was hardly proven, much less controllable. One eminent New York plastic surgeon, for instance, found "no evidence [that Medawar's] immunization theory should apply to man", concluding that the changes described in skin grafts were specific to rabbits, which are particularly disposed to develop "anaphylactic inflammation". At the same time he expressed a fear pervasive during the cold war era of the 1950s by poignantly emphasizing the increasing "urgency of developing skin banks… In the case of atomic attacks upon our cities, these banks could serve in emergency use."[324]

Où l'on voit l'importance du contexte historique et des peurs d'une époque – d'abord la bataille d'Angleterre puis la crainte de la guerre atomique dans la guerre froide – dans l'urgence ressentie d'établir de nouveaux traitements. La perspective de la guerre atomique menaçante sera également un puissant stimulant à la recherche de traitements face aux radiations provoquant la destruction de la moelle osseuse et la lymphopénie par la greffe de cellules souches hématopoïétiques[325].

Pourtant le destin des allogreffes, comme l'établira Medawar, est bien d'être universellement rejetées en l'absence de traitement immunosuppresseur : "The surgeon's intended act of mercy is treated by the body as a genetical confidence trick. Skin taken from one human being will not form a permanent graft upon the body of another: the surgeon uses such a graft, if he uses it at all, only as a temporary dressing in cases of extreme emergency."[326] Medawar obtient alors une bourse du Comité des blessures de guerre du Medical Research Council pour l'étude approfondie de la réaction d'allogreffe et est envoyé à la Burns Unit du Glasgow Royal Infirmary, pour se doter d'une expérience clinique du phénomène. Cette institution avait été constituée un peu par hasard en centre de recherches sur le traitement des brûlures par le même Medical Research Council :

> The Government were worried about the number of severe burns occurring in young fighter pilots (in many of their planes the petrol tank was sited in front of the dashboard and even a small "prang" could set the plane alight). To carry out necessary research in their treatment the Medical Research Council were looking for a hospital which segregated their burns cases. The only suitable one they could find was Glasgow Royal Infirmary which housed its burns in a separate building, not for research purposes but because the surgeons wanted these damned stinking things out of their wards![327]

[324] Nicholas Tilney, *Transplant, op. cit.*, citant B. Rogers, "Guide and bibliography for research into the skin homograft problem", *Plastic and Reconstruction Surgery* 7, 1951, p. 169.
[325] Alison Kraft, "Manhattan Transfer: Lethal Radiation, Bone Marrow Transplantation and the Birth of Stem Cell Biology, ca. 1942-1961", *Historical Studies in the Natural Sciences* 39 (2), 200), pp. 171-218.
[326] Peter Medawar, "A Biological Analysis of Individuality", *art.cit.*, p. 632.
[327] Tom Gibson, "The 'second set' phenomenon as first shown in skin allografts", *art. cit.*, p. 96.

C'est dans cette institution qu'il rencontre Tom Gibson.

Le but de leur recherche clinique sera d'abord de comprendre ce qui distingue réellement auto et homogreffes (= les allogreffes) en greffant les deux types de tissus à leur patiente. Le but du mélange des deux types de greffe est également bien sûr clinique :

> Had the burns been smaller in area and the patient's condition better, it would at this stage have been possible and highly desirable to cover the raw areas with autoplastic split-skin grafts. Since a very marked improvement in the health and morale of burn patients usually follows the epithelialization of raw areas, the compromise decided upon was to cover part of the granulations with autoplastic pinch grafts, and another part with pinch homografts from the patient's brother. The homografts were expected to overgrow the granulations and to form a suitable dressing for as long as the foreign epithelium survived[328].

Sur la suggestion de Gibson, ils pratiquent également une deuxième série ('second set') d'allogreffes, à quinze jours d'intervalle, à partir du même donneur. La différence de résultat entre auto et homogreffes, et plus encore entre les premières homogreffes et celles de 'second set', est frappante. Les greffes de 'second set' ne prennent même pas temporairement comme ce fut le cas des premières allogreffes, et elles sont rejetées de manière beaucoup plus rapide et violente, démontrant par là une mémoire immunitaire de l'organisme à l'égard de ces tissus étrangers déjà rencontrés une première fois ; mémoire immunitaire comparable à l'immunisation d'un organisme face à une maladie infectieuse surmontée une première fois.

> When an animal has already received and reacted against homografts from the same donor, the sequence of events is modified. The second set of homografts is reacted against much more quickly; the vascular system of the grafts is soon disrupted, leaving them in an ischemic condition; and epithelial proliferation is suppressed[329].

Les deux investigateurs acquièrent donc la conviction que le mécanisme du rejet est bien de nature immunitaire :

[328] T. Gibson, P. Medawar, "The fate of skin homografts in man", *art. cit.*, p. 300.

[329] D. Anderson, R. E. Billingham, G. H. Lampkin and P. B. Medawar, "The use of skin grafting to distinguish between monozygotic and dizygotic twins in cattle", *Heredity* 5, 1951, pp. 379-97, ici p. 381.

> The absence of demonstrable cellular mechanism, the time relations of the process as a whole, and the accelerated regression of the 2nd-set homografts combine to suggest that the breakdown of foreign skin epithelium is brought about by a mechanism conforming to the general pattern of an antigen-antibody reaction.[330]

L'article de Medawar en 1944 présentant ses études systématiques chez l'animal proposera la même conclusion :

> The evidence presented above is consistent with a hypothesis first put upon a more than speculative foundation by Gibson (1942) and Gibson and Medawar (1943), namely, that the mechanism by means of which foreign skin is eliminated belong in broad outlines to the category of *actively acquired immune reactions*.[331]

L'enjeu est donc bien double : montrer que le rejet d'allogreffe est un phénomène inéluctable, ce qui était encore contesté à l'époque, et qu'il est de nature immunitaire.

Gibson comme Medawar font en effet état du fait que, bien que généralement acceptée comme une loi inductive, le rejet d'allogreffe était encore contesté par certains.

> It is true that, with few exceptions, the early investigators made no critical distinction between the fate of native and foreign skin […], and that skin homografts are still occasionally used by surgeons to-day without a clear recognition of their ultimate fate. Nevertheless, it has come to be acknowledged that foreign skin cannot be used to form a permanent graft in human beings, except, without doubt, between monozygotic twins.[332]

Certains investigateurs clament encore avoir pratiqué des allogreffes avec succès.

> Many who have claimed successful results from skin homografting have attributed their success to judicious [blood] grouping. […] The blood-group theory is not supported by the evidence from experimental homografting […] nor by the more extensive clinical observations. […] Without continuous histological checking, claims of success for homografts of this type must be received with the greatest caution.[333]

---

[330] T. Gibson, P. Medawar, "The fate of skin homografts in man", *art. cit.*, p. 307.

[331] Peter Medawar, "The behaviour and fate of skin autografts and skin homografts in rabbits", *art. cit.*, p. 194. C'est Medawar qui souligne.

[332] T. Gibson, P. Medawar, "The fate of skin homografts in man", *art. cit.*, p. 299. La note souligne que "Willis and Binhold are not satisfied that the possibility of using homografts has been refuted."

[333] *Ibid.* p. 308.

Si la réussite pouvait être mal identifiée, l'échec de la greffe pouvait être attribué à d'autres causes que le rejet.

> The use of homografts is readily explicable. At this time there was an astonishingly widespread belief that they were as good or almost as good as autografts. When I had been Resident with the Professor of Medicine a year or so previously, he had in his wards a lady who among other ailments had a large gravitational leg ulcer. To graft this I was sent to the Out Patient Clinic of the Sick Children's Hospital on their "circumcision" day to collect the snipped off foreskins in a "Thermos" flask. After a dash back to the ward the foreskins were opened out and applied to the ulcer. Without exception they all came away with the first dressing "Ah! Infection!", the Professor said.[334]

Le but était donc bien de montrer le caractère inéluctable, régulier, et non confus et imprédictible du rejet.[335] L'hypothèse immunitaire, d'une réponse centrale et acquise par l'organisme, et non innée comme dans le cas de la transfusion, montée à l'occasion de la rencontre de l'antigène d'un tissu étranger, avait elle aussi à s'imposer. Parmi ceux qui reconnaissaient l'inéluctabilité du rejet, les partisans des théories de Loeb le voyaient comme un processus seulement local, dû à la diffusion des « contact substances » de nature pathologique produites par le greffon.

> The term *immunity* has not hitherto been used to describe the reaction generated in their recipients by homografts, although rabbits are in the literal sense 'immune' to the transplantation of foreign skin. […] Immune reactions may be demonstrated either directly, by a reaction *in vitro* between antigen and antibody, or indirectly. The most important indirect demonstration of actively acquired immunity is the greatly reduced latent period that precedes the reaction of a *second* series of doses of antigen after immunity has been generated by a first.
>
> The great majority of student of tissue homografting have consistently and systematically denied that immune phenomena play any significant part: they claimed that a second dose of homografts, transplanted when the reaction of a first is complete or at his height, provokes a reaction neither more rapid nor more intense than the original. […] The experiments described in this section form an attempt to settle the problem one way or the other.[336]

[334] Tom Gibson, "The 'second set' phenomenon as first shown in skin allografts", *art. cit.* p. 96.

[335] Joseph Murray, qui a commencé comme chirurgien plastique et particulièrement en pratiquant des greffes de peau avant de participer à l'établissement des greffes rénales, fait part du désarroi de l'époque : "Even after observing hundreds of skin grafts, one could not be certain about their survival time." Joseph Murray, "Human Organ Transplantation: Background and Consequences", *Science* 256 (5062), 1992, pp. 1411-1416, ici p. 1412.

[336] Peter Medawar, "The behaviour and fate of skin autografts and skin homografts in rabbits", *art. cit.*, p. 190.

Il y a bien ici la volonté, dans la tradition des *virtuoso* de la Royal Society au 18ème siècle, de montrer par l'expérience un phénomène, de le faire apparaître aux yeux de tous, d'une manière contrôlable, publique, répétable[337]. Il s'agit donc bien d'une *experimentum crucis* au sens baconien, qui doit trancher entre deux interprétations d'un phénomène cette fois reconnu par tous.

> Theories about the mechanism that underlies resistance to homoplastic grafting are of two general types. The first is that the reaction is primarly *local* and *cellular* [deux signes à l'époque d'une réaction non immunitaire], and that evidence for the failure of homografts is to be found within the grafts themselves or in their immediate neighbourhood. This view is based mainly on histological considerations[338], and is held, together with a more detailed theory about the special function of the lymphocyte, by Loeb and his colleagues […]. The second, long familiar to students of tumour transplantation […], is that resistance to homoplastic grafting is *systemic* and primarly *humoral* in nature, and that in one form or another it follows the general pattern of an antigen-antibody reaction […]. This view […] is based on the idea that the proteins and possibly other ingredients of the grafted tissues are sufficiently unlike those of the recipient to act as iso-antigens.[339]

En fait les deux voies ici dessinées ne sont pas celles entre lesquelles le choix devra se faire, et l'expérience cruciale ne l'est pas autant qu'attendu – comme Duhem l'a montré, l'idée même d'« expérience cruciale » est problématique, tant elle suppose de comparer deux théories complexes aux implications expérimentales nombreuses. En effet Medawar est encore, lors de ce tout premier article, prisonnier de la conception de l'époque qui identifie toute réaction immunitaire à une réaction humorale, ce qui mènera à la recherche inféconde des anticorps de transplantation. La théorie qui se stabilisera sera bien que la réaction de rejet est immunologique, centrale, mais cellulaire, ce qui mixe les deux théories ici opposées. L'antigène responsable de la réaction est encore mal identifié ici (« the proteins and possibly other ingredients of the grafted tissues are sufficiently unlike those of the recipient to act as iso-antigens ») ; on verra plus loin comment la compréhension de l'immunité de transplantation ouvrira la voie à une réorientation (en partie elle-même excessive) de l'immunologie vers l'immunologie cellulaire, et comment se fera la découverte progressive des agents réels du rejet et des antigènes qui provoquent leur réaction. Au fond Medawar ne parvient pas ici à avoir la même générosité à l'égard de Loeb (qu'il ne rencontrera jamais) que celle qu'il eut à l'égard de Hasek (qu'il

[337] La devise de la Royal Society est *Nulla in voces*, proclamant que les paroles ne sont rien et que l'expérience est primordiale.

[338] Medawar, on y reviendra, insistera sur la pratique de biopsies régulières pour observer l'évolution du greffon en cours de rejet. Il ne s'oppose pas tant à l'histologie, qu'il pratique, et dont il est même fier d'avoir une pratique nouvelle, rapide et efficace, qu'à une pratique *statique* et une interprétation seulement *locale* de l'examen histologique. Pour lui les biopsies doivent permettre d'observer une *dynamique* du rejet, et les infiltrations du greffon doivent être comprises comme la conséquence locale d'une immunisation globale, dont les greffes situées en des endroits variés de l'organisme se chargeront justement de montrer le caractère central et non local.

[339] T. Gibson, P. Medawar, "The fate of skin homografts in man", *art. cit.*, p. 299.

rencontra)[340]. L'exaspération de Medawar à l'égard des prétentions métaphysiques de Loeb l'empêche de reconnaître dans les travaux de Loeb les indications précieuses qu'il donne quant au rôle éminent des lymphocytes dans la réaction de rejet, ce qui l'obligera à un long détour par la recherche des anticorps et d'une réponse humorale avant de se rallier à l'hypothèse cellulaire grâce aux travaux de son collaborateur Mitchison. Il sera également responsable – avec d'autres – de la longue éclipse de l'œuvre de Loeb et de sa faible reconnaissance comme étape de l'histoire des greffes, éclipse dont David Hamilton relève l'injustice.

Il reste que Medawar insiste ici sur la parenté de sa théorie avec celle de ceux qui étudiaient les transplantations de tumeur. Là où Loeb considère que la greffe de tissus sains provoque un rejet dû à une tournure pathologique prise par ces mêmes tissus greffés, Medawar fait autrement l'unité de la réaction entre situation normale et pathologique. Pour Medawar, il n'y a pas en fait de différence essentielle entre la réaction à des tissus sains comme dans l'allogreffe de peau et celle à des tissus pathologiques comme dans la transplantation de tumeurs. Il n'est pas besoin d'attribuer au greffon un fonctionnement pathologique pour en comprendre le rejet. Au lieu d'assimiler le greffon à un tissu dysfonctionnant, mieux vaut comprendre au contraire que dans le cas des transplantations de tumeurs, ce n'est pas le tissu en tant que pathologique qui est rejeté, mais en tant que différent du receveur, d'une autre constitution génétique. D'où la phrase célèbre de Medawar qui rapatrie les résultats des études sur les tumeurs sous la bannière de l'immunologie de la transplantation en général, en les annexant à son propre champ :

> Nearly all the early workers who believed that they were using transplantation to study cancer were in fact unwittingly using tumors, in not always the most effective manner, to study transplantation.[341]

Car les propriétés des cellules tumorales, en termes de réaction lors de la greffe, n'ont rien de différent de celles de cellules saines.

> Most of the pioneers of experimental cancer research believed that in studying the properties of transplanted tumours they were studying properties peculiar to the malignant cell. […] There is no primary immunological difference between the malignant cell and its normal homologue.[342]

[340] Cf. *Memoir…, op.cit*., p. 133.
[341] Peter B Medawar, "The Immunology of Transplantation", *The Harvey Lectures, 1956-1957,* 144, N. Y., Academic Press, 1958 ; cité in Rupert Billingham, "Transplantation, Past, Present and Future", *art.cit.*, p. 167.
[342] Peter Medawar, "The Croonian Lecture: The Homograft Reaction", *art. cit.*, p. 147.

Au fond Medawar répète ici le geste d'unification de Schöne en 1912 :

> What may be called the 'immunity hypothesis' was transferred by Schoene (1912a) to the grafting reactions of normal tissues from what was then current theory in the subject of tumour transplantation. It has now been finally and conclusively proved that resistance to transplanted tumours provoked by the injection of foreign but homologous normal or malignant tissue 'breis' is directed against the foreign cells *as such* – irrespective of their malignant character. [343]

Ainsi la réaction de rejet prenait-elle la dimension d'un processus universel, qui révélait une propriété fondamentale de l'organisme, une fonction essentielle du système immunitaire et une propriété antigénique présente dans toutes les cellules du corps. C'est bien une nouvelle terre inconnue qui s'offrait au baconien Medawar, recherchant de nouveaux territoires à explorer, comme Bacon représentant, au siècle des Grandes Découvertes, la science franchissant les colonnes d'Hercule pour s'engager en pleine mer.

Medawar avait bien conscience que l'étude de l'unique cas d'une patiente, bien qu'étant une « démonstration totalement contrôlée »[344] du rejet de la greffe de second-set, devait être complétée par l'étude générale et systématique chez l'animal - ce qu'il s'empresse de faire en 1943 à son retour à Oxford - pour pouvoir être élevée au rang de phénomène universel, de loi attestée de la nature. "Although the patient had been very intensively studied it did not go unremarked that we were building rather a lot upon the study of a single case."[345]

[343] T. Gibson, P. B. Medawar, "The fate of skin homografts in man", *art. cit.*, p. 307. Medawar parle ici d'un *transfert* intellectuel opéré par Schöne et par lui-même dans le cadre des greffes. Le caractère non pathologique de la réaction d'allogreffe, unifiant réaction à une tumeur et réaction à un organe, est aussi revendiqué par Dempster, s'appuyant sur d'autres chercheurs : "The relationship between antigen and gene allows one to conclude that the basic laws of homotransplant disintegration, if indeed they conform to the general pattern of an antigen-antibody reaction, operate for normal and neoplastic tissues alike, since both have a genetic pattern. Gorer (1942a) states: 'The laws governing the trans plantation of normal and neoplastic tissues are essentially the same. Within populations rendered almost completely homogeneous by brother-sister inbreeding, the successes obtained approximate closely to those of autotransplantation.' Eisen and Woglom (1941) agree in principle: 'Thus acquired resistance to transplantable tumours depends upon the genetic differences between the animal inoculated and the one that originally produced the neoplasm, and is not specifically directed against the malignant cell.' Phelps (1937) confirms this: 'The antigen in cancer cells which gives rise to the antibodies is not peculiar to malignant cells . . . the antibodies are probably iso antibodies formed in response to injections of foreign, though homologous, cells'." W. J. Dempster, "Problems Involved In The Homotransplantation Of Tissues, With Particular Reference To Skin", *art.cit.*, p. 1043.

[344] "Fully controlled demonstration", in Peter Medawar, "The behaviour and fate of skin autografts and skin homografts in rabbits", *art. cit.*, p. 190.

[345] Peter Medawar, *Memoir…*, *op. cit.*, p. 83.

B. L'étude systématique du rejet chez l'animal

Medawar entreprend donc à Oxford à partir de 1943 une importante série d'études sur l'animal, en l'occurrence le lapin. L'article de 1944 qui en présente les résultats repart bien de l'impulsion clinique :

> The 'natural' process of wound healing is always necessary, but not always sufficient, to secure an efficient functional repair of damaged tissue. The repair of injuries involving an extensive loss of skin has long been recognized to be a surgical problem; one for which, in the majority of cases, the operation of *skin grafting* is a fully adequate solution.
>
> Skin grafting becomes a makeshift when the area of skin loss is larger than a patient can make good from his own resources. No more can be done, in such a case, than to graft the area of loss with isolated islands of skin in the shape of discs (pinch grafts), shavings or strips. Skin from *another* human being will not serve as a permanent graft: neither in the human subject, nor, it will be shown, in the rabbits, is there any evidence that normal cellular tissue can survive transplantation between individuals of ordinary genetic diversity. The possibility of using skin homografts in clinical practice has been almost, if not quite, universally discredited.[346]

La suite de l'introduction justifie l'étude systématique du phénomène, encore trop mal compris.

> Although the 'homograft reaction' […] has well-recognized and more or less direct implications for surgery, genetics, serology, and taxonomic zoology, no systematic attempt has been made to solve it. There is an urgent need for a straightforward description of the behavior of homografts […].[347]

Suit la justification du modèle expérimental choisi pour l'étude du rejet, à savoir les greffes de peau chez le lapin.

> Skin is the tissue of choice, because it can be made to provide a quantitative measure of the time of survival of foreign tissue under a variety of different conditions, and because like nerve and bone (but unlike glandular tissue) it can be grafted 'isotopically' – into an anatomically natural environment. The pinch or discrete graft has proved to be superior to the continuous sheet graft for the following reasons: (*a*) it is technically the easiest to work with; (*b*) it can be cut to a fairly uniform size, and so makes possible a regulation of the dosage of grafts that an animal receives; (*c*) it grows by lateral spread of epithelium around its margin, and the extent of this

[346] Peter Medawar, "The behaviour and fate of skin autografts and skin homografts in rabbits", *art. cit.*, p. 176.
[347] *Id.*

> outgrowth provides a useful quantitative measure of the efficiency of grafts of various types; and (*d*) single members of a uniform population of pinch grafts may be removed at regular intervals for histological examination, with the object of constructing a serial record of their behavior and ultimate fate.
>
> The rabbit was chosen as experimental animal, more for its size and ease of supply than for any intrinsic merit. […] The use of a material which is completely heterogeneous in the genetical sense is the correct alternative to using properly inbred stock.[348]

Cette étude systématique sur l'animal avait été annoncée dès l'article de 1943 :

> It is unwise to be dogmatic about the behavior of skin grafts in general merely from the study of a single case, particularly in view of the fine gradations in the response made by different human beings to the transplantation of foreign skin. Nevertheless, we hope that the analysis which follows will make a suitable base-line for future investigations, to be amplified or corrected as the case may be.[349]

L'article originel contient donc à la fois l'annonce de l'étude systématique qui suivra, et un appel à la collaboration d'autres chercheurs dans ce champ prometteur. Beaucoup reconnaissent à Medawar cette faculté d'avoir suggéré des hypothèses audacieuses, fines et convaincantes, tout en soutenant les efforts de ceux autour de lui qui poursuivaient le même programme. Les cliniciens diront en leur temps que le soutien amical et intellectuel, discret mais réel de Medawar à leurs première tentatives cliniques expérimentales aura été essentiel, en un temps où les pionniers étaient peu nombreux et rencontraient souvent l'échec et donc parfois l'hostilité. Medawar parle toujours élogieusement de ses collaborateurs, cite leurs travaux et refuse de signer les articles même issus de ses intuitions s'il n'a pas réellement participé aux expérimentations. Il aurait voulu que Brent et Billingham, ses plus proches collaborateurs après la guerre, soient cités en même temps que lui pour le prix Nobel[350]. C'est que pour Medawar la science est chose éminemment collective, à la différence des sciences humaines et surtout de la création littéraire.

> Nearly all my work has been done in collaboration with others […]. The rationale of collaborative research is the synergism of two of more minds working towards the solution of the same problem (two or more people working together can accomplish more than the sum of what would have been possible if those same people had been working on their own). It is only in science and technology and perhaps in problem-solving that this relationship obtains: it is not easy to imagine a novel being any better for having been written by two authors, or

[348] *Ibid.* p. 176-7.
[349] T. Gibson, P. B. Medawar, "The fate of skin homografts in man", *art. cit.*,, p. 305.
[350] Peter Medawar, *Memoir…, op. cit.*, p. 137.

> that a mural executed by two pairs of hands should end up a better work of art than the sum of the two performances.[351]

C'est pourquoi malgré une œuvre au départ solitaire (les expériences menées sur les lapins à Oxford), Medawar deviendra rapidement le meneur d'un groupe de chercheurs.[352]

On trouve en tout cas dans l'introduction précédemment citée de l'article de 1944 des traits essentiels de sa méthode, qui auront toute leur importance pour imposer sa thèse. Medawar insiste en effet sur deux dimensions principales de son expérience de greffe de disques de peau, l'une dynamique et l'autre quantitative. Les expériences de greffe de ces disques de peau permettent d'abord de quantifier soigneusement le phénomène. On peut quantifier ainsi l'antigène qui sera fourni à l'animal (la quantité de stimulus, ou de cause : 'a regulation of the dosage of grafts that an animal receives'), mais aussi quantifier le rejet (la quantité de réaction, ou d'effet : 'a useful quantitative measure of the efficiency of grafts'), ce qui permet de dessiner une relation quantifiée, une loi mathématique, entre la cause qu'on fait varier et l'effet qui s'ensuit ('constructing a serial record'). Deuxièmement les biopsies régulières permettent de décrire l'évolution du phénomène du rejet dans le temps, d'avoir une perspective dynamique et non statique sur celui-ci. C'est à ces deux conditions, une étude quantitative et une dimension dynamique, que Medawar a pu être crédité d'avoir apporté la lumière, d'avoir clarifié et établi définitivement un sujet, le rejet, jusque-là considéré comme imprévisible, capricieux, non soumis à des règles. Il est intéressant de noter que ce n'est pas par l'étude des réactions sérologiques *in vitro* que Medawar a pu soumettre le rejet à des lois, mais bien par l'étude de la réaction chez l'animal entier, là où on croyait que l'expérimentation sur le vivant était nécessairement incapable de donner des résultats clairs. On insistait en effet sur le fait que l'organisme étant un tout indivisible, que ses réactions ne sauraient être isolées pour être examinées sans mutiler le phénomène en question, ainsi que sur le fait que les organismes vivants étant des êtres absolument singuliers dotés de constitutions uniques, il était impossible de trouver des lois réellement générales s'appliquant à eux. De ce point de vue, sans que Medawar en fasse l'aveu à notre connaissance, il se situe bien dans le prolongement de la tradition bernardienne de la médecine expérimentale. Il nous faudra revenir bientôt aux deux dimensions ici dégagées de l'originalité de l'œuvre de Medawar (la perspective quantificatrice et l'analyse dynamique) pour mieux les

[351] Peter Medawar, *Memoir…*, *op. cit.* p. 107. La découverte rapide des dimensions du système HLA est un autre exemple d'une recherche extrêmement collective : Jean Dausset, *Clin d'œil à la vie. La grande aventure HLA*, Paris, Odile Jacob, 1998, p. 79-80.

[352] Malgré peu de moyens, Medawar attire tous les chercheurs du champ à un moment ou un autre : Nicholas Tilney, *Transplant, op.cit.,* p. 100 ; il deviendra le premier président de la Transplantation Society : Nicholas Tilney, *Transplant, op.cit.,* p. 126.

approfondir ; mais il nous faut d'abord dire un mot de l'usage nouveau des biopsies par Medawar dans son entreprise car c'est sur lui que reposent ces deux dimensions.

La biopsie régulière était peu pratiquée avant Medawar, de peur d'y sacrifier des améliorations chèrement gagnées pour le patient. "In these early days of free skin grafting […] no one resorted to histology to settle the matter on account of a reluctance to compromise the fruits of their labors by removal of biopsy specimens."[353]Ce qu'invente Medawar est donc une manière particulièrement efficace et précise de monitorer l'évolution des greffes, et donc de pouvoir établir leurs résultats de manière claire, là où les transplantations s'étaient longtemps contentées de résultats imprécis, mal définis, peu chiffrés. C'est ainsi que les résultats de Medawar, qui se présentent aussi sous forme de graphiques de survie dans le temps, ont pu convaincre un milieu scientifique converti à la présentation rigoureuse des résultats. Medawar souligne lui-même la précision des observations fournies par le biais des biopsies régulières.

> Biopsy specimens can be removed at each change of dressing with only minor inconvenience to the patient; there is the very least danger of confusing homografts with native epithelium, or the grafts themselves with their controls […]. For these reasons, pinch grafts are more suitable than continuous sheet ('split skin') grafts for observations of the type recorded here.[354]

C'est donc une évolution technique qu'il n'a pas lui-même inventée - le passage de 'split skin' grafts (inventées par Reverdin et qui furent déjà un progrès par rapport aux 'full skin' grafts) à des 'pinch grafts' - qui permit à Medawar de pratiquer ses observations incisives. Ces greffes de disques de peau ont de plus l'avantage pour le patient de permettre la repousse de la peau autour de chacune d'entre elles, augmentant la surface de la blessure ainsi traitée à partir d'un matériau insuffisant pour la couvrir en entier.

Au contraire, avant Medawar les investigateurs semblent peu s'intéresser à établir rigoureusement les résultats des greffes entreprises.

[353] Rupert Billingham, "Transplantation, Past, Present and Future", *art.cit.*, p. 176.
[354] T. Gibson, P. B. Medawar, "The fate of skin homografts in man", *art. cit.*, p. 299.

> […] no one really knew, or probably cared, whether the grafted tissue grew or not so long as complete epithelialization took place. Some authors, including Reverdin himself, actually believed that the grafts simply promoted a sort of epithelial "transformation" on the part of the granulation tissue.[355]

Medawar fait au contraire état d'une observation méticuleuse des boutons de peau greffés.

> At each change of dressings […] the surface was swabbed for bacteriological tests, and the grafts examined carefully by naked eye and photographed in colour and black-and-white. A single biopsy specimen, chosen so as to be as far as possible representative of its class, was removed under procaine anaesthesia from the autograft set, the first set of homografts, and (in the latter part of the period) from the second set of homografts as well.[356]

Ce qui permit à Medawar de traiter efficacement ce nouveau matériau expérimental fut sa maîtrise de l'examen histologique.

> In order to ascertain what was going on we removed one graft from each population [of grafts] at regular intervals and examined it microscopically. I set up my workbench in the Pathology Department […] and made myself responsible for preparing graft samples for microscopy by impregnating each with paraffin wax, cutting them into sections and staining them for microscopic observation. I was very familiar with all these procedures and believed myself rather good at them. Because I could get on with this job instead of the usual waiting for ready-prepared sections to be returned from the histology section, we were able to monitor the patient's grafts very speedily.[357]

De cette faculté à se procurer rapidement des données histologiques fiables viennent donc les deux dimensions de l'œuvre de Medawar dégagées précédemment : la capacité de donner une évaluation chiffrée du phénomène du rejet, et celle d'en restituer précisément la dynamique à travers le temps.

Ce qui intéresse en effet Medawar est bien de décrire un processus à l'œuvre, un phénomène biologique dans son déroulement chez l'animal normal intact. D'où son étude constante durant sa vie de l'animal total et des phénomènes biologiques dont il est le siège plus que des processus fragmentés *in vitro*.

---

[355] Rupert Billingham, "Transplantation, Past, Present and Future", *art.cit.*, p. 176. Thomas Schlich souligne aussi la confusion qui régnait lors des premières tentatives de greffes quant à ce qu'il s'agissait même de mesurer en termes de résultats.

[356] T. Gibson, P. B. Medawar, "The fate of skin homografts in man", *art. cit.*, p. 300.

[357] Peter Medawar, *Memoir…*, *op. cit.*, p. 81-2.

> It is worth noting that thereafter Medawar hardly ever departed from study of the whole animal - usually the mouse, and seldom himself turned to study the function of isolated cells of antibody in vitro. This was in spite of the brilliant innovations using this reductionist approach […]. He was totally aware of these other methods and the insights obtained using them. He encouraged those using such methods, and supported their projects with vigour. Terasaski's early tissue typing work was done in Medawar's laboratory. Nevertheless, in his own personal research I think it true to say that he hardly departed from studies on the intact animal. When he did look at isolated cells or soluble cellular fractions or antibodies it was to reinject them rapidly back into normal mice. His famous experiments [sur la tolerance] can be repeated with two boxes of mice, one syringe, some ether and a pair of scissors. It was as if he viewed the body as a black box always ready to spring surprises and whose internal workings would elude dissection by the scientist, at least in his lifetime. […] Medawar's use of study on the whole animal of course brought him close to surgical transplantation research.[358]

Ce qui intéresse Medawar chez l'animal entier c'est alors de pouvoir observer le déroulement de processus biologiques. C'est ainsi que l'article de 1943 minore l'importance de trancher entre les deux théories du rejet, même s'il s'agit bien d'étayer celle de sa nature immunologique.

> The observations recorded in this paper favour this second hypothesis; but *our chief object* has been to try to *construct a continuous record of the behaviour* of pinch homografts in man from *a controlled study of their fate* in a single patient.[359]

Ce qui intéresse Medawar, c'est donc bien l'aspect dynamique du processus – au service du soin d'autres patients-, comme le soulignent d'ailleurs amplement les titres mêmes de ses articles : 'The *fate* of skin homografts in man' ; 'The *behaviour and fate* of skin autografts and homografts in rabbits.' Cet intérêt remonte chez Medawar à ses tout premiers objets d'étude. Un de ses premiers articles, avant la guerre, porte sur 'The shape of the human being as a function of time' – où l'on retrouve les deux dimensions, dynamique et de quantification.[360] Medawar s'intéresse d'abord à l'embryologie, au développement de l'organisme, et au phénomène du vieillissement, présent selon lui dès le début de la vie. Park souligne que cet intérêt pour l'évolution de l'organisme dans le temps s'est maintenu chez Medawar jusque dans son étude de la transplantation, de la réaction de rejet et du phénomène de tolérance. Ce qui intéresse Medawar dans le phénomène du rejet, c'est aussi comment l'organisme se modifie en étant confronté à des tissus étrangers, adoptant une immunité acquise et non seulement naturelle, qui fait que chaque individu se distingue des autres par son histoire

[358] David Hamilton, "Peter Medawar and clinical transplantation", *art. cit.,* p. 11.
[359] T. Gibson, P. B. Medawar, "The fate of skin homografts in man", *art. cit.,* p. 299. C'est nous qui soulignons.
[360] Hyung Wook Park, "'The shape of the human being as a function of time'", *art.cit.,* p. 112.

immunitaire, l'histoire du répertoire d'anticorps et de défenses immunitaires cellulaires qu'il aura mis en œuvre tout au long de sa vie, et ce dès la période de la gestation. Ce qui l'intéresse dans le phénomène de tolérance, c'est aussi comment un organisme avant sa naissance ou juste après celle-ci peut modifier les frontières du soi et du non-soi, apprenant à ne pas réagir à certains tissus étrangers présentés très tôt, et à les traiter au contraire comme du soi. C'est ainsi l'individualité biologique qui évolue elle-même dans le temps ; elle n'est pas définie une fois pour toutes par le matériel génétique qui constitue l'organisme à l'origine. Les recherches sur la tolérance acquise par le fœtus ou le nouveau-né à des tissus étrangers l'amènent à créer ce qui seront aussi des chimères temporelles. Non seulement on inocule à l'organisme en développement des cellules d'une constitution génétique différente, dont il restera porteur toute sa vie, le rendant tolérant à une greffe depuis ce même organisme ; mais il portera également des cellules d'âge différent, quand on lui inocule des cellules d'un autre animal de même espèce adulte.[361] Medawar pensa même un temps que la transplantation pouvait permettre de mieux comprendre les transformations dont le vieillissement est responsable.

> To him, transplanting tissues between young and old organisms was a useful tool for unraveling their physiological differences engendered through aging. […] 'How, then, does tissue transplanted from a baby animal to a dotard develop in its 'old' environment? Does it rapidly mature and age, or does it remain like a new patch on an old pair of socks? Conversely, what is the fate of tissue grafted from old animals into youngsters?' The 'time-chimera' was the term he coined to designate these artificial organisms made through the surgical combination of two body parts of distinct ages.[362]

Une autre manière envisagée par Medawar d'utiliser la transplantation comme moyen d'étude du vieillissement est de « [re]greffer sur lui-même des tissus prélevés sur un animal jeune quand il serait devenu plus âgé », en les préservant dans le froid entre temps.[363] Cet intérêt constant de Medawar pour « les aspects dynamiques de la vie » lui vient selon Park de sa formation de zoologiste à Oxford.

> During this period, he learned to investigate the living organism as a constantly changing entity, whose nature could be revealed primarly through careful observation and systematic analysis that often relied upon mathematical tools. It was certainly possible for him to study the living organism as if it has been a static being, just as many physiologists and geneticists did at that time.[364]

[361] On verra dans notre troisième partie, notamment avec le témoignage de Jean-Luc Nancy, combien le sentiment d'être une « chimère temporelle », d'un âge devenu incertain, peut advenir dans la greffe.
[362] Hyung Wook Park, "'The shape of the human being as a function of time'", *art.cit.*, p. 117.
[363] Hyung Wook Park, "'The shape of the human being as a function of time'", *art.cit.*, p. 119. Ici l'entreprise de Medawar semble dériver vers une recherche foisonnante et peu maîtrisée.
[364] Hyung Wook Park, "'The shape of the human being as a function of time'", *art.cit.*, p. 112.

La deuxième dimension du travail de Medawar, qui peut comme on vient de le voir être mise au service de la première, l'étude d'un processus biologique dans le temps, est le traitement mathématique, quantifié, des données expérimentales. On retrouve là aussi cette dimension dans le titre d'un des articles les plus célèbres de Medawar, « *Quantitative* Studies on Tissue Transplantation Immunity. »[365] Cette mesure du phénomène est bien considérée comme essentielle par Medawar, même s'il la relativise également :

> The prerequisite of any attempt to work out the physiology of the homograft reaction is a measurement of its intensity, and although I believe that the importance of quantification in biology is often exaggerated (from too narrow a conception of what a quantitative relationship means), yet here we are concerned with quantification in its most simply numerical form. The intensity of orthodox immunological reactions is usually measured in terms of the concentration of serum antibodies. Unfortunately, the skin homograft reaction may take effect when demonstrable antibodies are absent […]. The least equivocal measurement of the strength of transplantation immunity is the survival time of the homograft against which it is directed: the stronger the reaction, the more quickly will the homograft die. The measurement is far from foolproof - it breaks down completely, for example, if for some special reason the homograft is protected against the consequences of the reaction which it or some other homograft has provoked - but it has the advantage of measuring the reaction by its accomplishments rather than by any serological pretensions, and of making no assumptions of any kind about how the reaction was brought about.[366]

Medawar ne cache pas son admiration de jeune homme pour l'œuvre de Bertrand Russell, particulièrement les *Principia Mathematica*, mais sans lui donner dans ses mémoires une dimension essentielle à sa formation intellectuelle. Il présente un bilan nuancé de sa fréquentation de l'œuvre de Russell. Il en parle d'abord comme « un livre qui a profondément influencé ma manière de penser, et tourné mes pensées vers une direction nouvelle et inattendue. »[367] Mais plus loin : « Je crois que ma détermination à maîtriser les *Principia Mathematica* était plus une question de vanité qu'autre chose […]. Bien qu'il y ait peu de choses qui dans la vie réelle se prête à une formulation symbolique et à un développement strictement déductif, je crois que ma longue et difficile pratique de la logique mathématique a eu un effet profond sur le style de ma prose et mon style de pensée philosophique. »[368]

---

[365] R. E. Billingham, L. Brent and P. B. Medawar, "Quantitative Studies on Tissue Transplantation Immunity. III. Actively Acquired Tolerance", *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences* 239 (666), 1956, pp. 357-414.

[366] Peter Medawar, "The Homograft Reaction", *art.cit.*, p. 151-2. L'expression "making no assumptions of any kind" rappelle, là aussi dans la tradition de la Royal Society, l'expression d'un de ses plus illustres membres : 'Hypotheses non fingo'.

[367] Peter Medawar, *Memoir…, op.cit.*, p. 64.

[368] *Ibid.* p. 65.

Medawar reniera également en partie ses toutes premières études du vieillissement utilisant les mathématiques de manière excessive : « l'expérimentation s'étant avérée sans fruit, je me tournai vers l'étude mathématique de la croissance – un effort stérile qui ne jetait absolument aucune lumière sur sa physiologie. »[369] ; et plus loin : « L'étude mathématique de la croissance scalaire commençait à m'apparaître si inféconde que je tournais mon attention… »[370] Il semble donc que l'attachement de Medawar à la mathématisation des phénomènes soit nuancé. Il s'agit surtout pour lui que les mathématiques ne viennent pas donner *a priori* leur forme aux phénomènes, en empêchant l'observation attentive. La quantification, bien qu'essentielle, n'est là que pour permettre la mise en ordre du phénomène observé, et pour permettre une observation qui s'appuie sur des comparaisons solides entre les différentes formes ou étapes d'un phénomène. Elle permet également un exposé ordonné, mais elle ne doit en aucun cas représenter une contrainte figée dans laquelle le phénomène devrait venir se mouler de manière déductive, au mépris de ses détails concrets surprenants.

Cette clarté méthodique de l'expérimentation de Medawar et de ses observations fit beaucoup pour l'acceptation de ses résultats. C'est ainsi que Medawar « montra que même chez les lapins de lignée non pure le rejet de la greffe n'était ni capricieux ni imprévisible »[371] et qu'il put prétendre être arrivé à ses fins : « régler le problème d'une manière ou d'une autre »[372]. C'est aussi la très grande base inductive sur laquelle Medawar se fonde qui lui permet d'affirmer l'universalité du rejet d'allogreffe et d'en faire un processus universel dépassant les simples cas des greffes de peau et de tumeurs.

> [The] experiment made use of twenty-five rabbits operated in such a pattern that each rabbit donated a skin graft to each one of the others, a matter of six hundred grafts only because one member of the panel died. […] This elaborate procedure was necessary in order that I should be able to allocate a certain minimum number to the immunity-provoking factors ('antigens') that were responsible for arousing immunity against homografts in rabbits. […] All the homografts were rejected. […] In the outcome the immunological hypothesis was fully vindicated by these experimental approaches.[373]

Notons néanmoins qu'en 1952 encore Simonsen déclare que la notion d'un rejet de nature immunologique n'est pas pleinement acceptée.

---

[369] *Ibid.* p. 68.

[370] *Ibid.* p. 70.

[371] "showed that even in outbred rabbits graft rejection was not quirky or unpredictable", David Hamilton, "Peter Medawar and clinical transplantation", *art. cit.*, p. 11.

[372] "settle the problem one way or the other", Peter Medawar, "The behaviour and fate of skin autografts and skin homografts in rabbits", *art.cit.*, p. 190.

[373] Peter Medawar, *Memoir…*, *op. cit.*, p. 84.

> Apart from corneal and cartilaginous tissue, homotransplantation of normal tissue will usually fail. The biological processes causing this destruction of the transplants have not been explained. In this work an account will be given of a number of experiments aiming at an elucidation of these problems. […] we have obtained results by which the injury of the transplant can be explained by immune processes, started by individual-specific antigens which are not associated especially with renal tissue. […] The literature on biological incompatibility in homotransplantation is extensive, and abounds in contradictory observations and theories. […] There is […] no universal agreement as to the mechanism by means of which the genetic difference between the recipient and the donor manifests itself in practice as biological incompatibility.[374]

Il nous faut alors voir comment Medawar caractérise le rejet précisément, avant d'abord les explications théoriques qu'il chercha à en donner.

C. La caractérisation du rejet

Medawar commence par faire du rejet des descriptions précises. Ces descriptions ont nous semble-t-il deux buts. Le premier, dans une perspective issue des habitudes de l'empirisme de la Royal Society, est de mettre le phénomène, l'expérience, le plus exactement possible sous les yeux. Le but est alors de faire une description détaillée, qui n'omette aucune dimension du phénomène, dans le style des comptes rendus d'expérience de la Royal Society. Cette exposition a pour but de rendre l'expérience indubitable, de l'attester, de l'explorer dans toutes ses dimensions. Mais aussi de permettre à d'autres de la refaire, peut-être de la faire varier, de la contrôler en tout cas, et éventuellement de l'améliorer. Il s'agit de constituer « une base adaptée pour de futures investigations, qui puisse être amplifiée ou corrigée le cas échéant ».[375] Le rejet a bien à partir de Medawar toutes les dimensions d'un phénomène : à la différence de l'événement toujours singulier, contingent, imprévisible et qui ne peut être ramené à des causes suffisantes, le phénomène, régulier, se prête à la mesure ; il devient par là prévisible, ce qui permet à terme d'espérer le maîtriser, le produire à volonté et peut-être apprendre à l'empêcher de se réaliser ; sa régularité suggère qu'il est soumis à des lois dont la formulation devient l'objet d'une recherche et qu'il a des causes qui peuvent être explorées. Une deuxième dimension est celle du transfert d'expérience entre cliniciens : il s'agit par une description détaillée de permettre à

[374] M. Simonsen J. Buemann, et al., "Biological incompatibility in kidney transplantation in dogs", *art.cit.*, p. 1.

[375] "A suitable base-line for future investigations, to be amplified or corrected as the case may be." T. Gibson, P. B. Medawar, "The fate of skin homografts in man", *art. cit.*, p. 305.

d'autres de mieux reconnaître le phénomène quand ils le rencontrent dans leur propre pratique. D'où des descriptions très minutieuses de la part de Medawar :

> Animals are not immediately intolerant of skin grafted upon them from other members of their own species. Such "homografts", as they are called, behave at first just as if they had been transplanted from one part to another of the same individual. They heal on just as securely, they are as quickly and as richly infiltrated by new blood vessels, and they undergo just the same processes of reorganization and repair, perhaps even lasting long enough to grow new skin glands and hairs. Intolerance is provoked by the homografts themselves in the course of their residence: there is no ready-made immunity against them as there is against the red blood corpuscles of an individual of blood group A which have been transfused into an individual of group B.
>
> The first outward sign that all is not well is a puffiness and inflammation of the grafted skin, leading to a weakening and then to ulceration of the skin surface, and finally to abject necrosis followed by a sloughing away. Just how soon this happens - perhaps after only ten days, or as long as two months - depends upon a number of variables, and in exceptional cases the homografts may last long enough to cause the surgeon to begin to hope that a natural law is about to be suspended in his favour. One of these variables is the quantity of foreign skin that is grafted: the more that is grafted, the shorter is [*sic*. its?] expectation of life. Another is the genetical relationship between donor and recipient, for the more closely the two are related the longer may the graft be expected to survive. (The limiting case, when donor and recipient are genetically identical, will be discussed later.) A third is the level of efficiency of the body's general defences, and it is a matter of some significance that homografts will last longer on a sickly animal than on a healthy one. However that may be, the homografts eventually succumb to the reaction they have provoked from their host, and the animal then becomes refractory over its whole body surface to any further grafts transplanted from the same donor.[376]

En plus des descriptions du rejet lui-même, ce texte contient donc les descriptions de son déclenchement retardé, et une mise en garde à l'égard du clinicien qui pourrait croire que les premières séquences du processus sont des signes que sa tentative pourrait exceptionnellement réussir.

On trouve une autre description du processus du rejet dans le premier article de Medawar sur la tolérance qu'il découvre avec surprise chez les veaux dizygotes, qui devraient rejeter les greffes de peau réciproques puisqu'ils ont un patrimoine génétique bien différent, comme le font frère et sœur normalement. Pour montrer l'absence de rejet entre ces individus, il lui faut d'abord décrire le phénomène qui serait attendu, dans une des premières sections de l'article intitulé « A note on the skin homograft reaction » :

[376] Peter Medawar, "A Biological Analysis of Individuality", *art.cit.*, p. 633.

> Their initial healing is as strong as with autografts; they are as quickly and as richly vascularised, and they show the same outburst of epithelial proliferation that follows the establishment of a blood supply; and, in general, they behave just like autografts until the reaction they elicit from their host begins to overtake them. […]
>
> The survival time of homografts exchanged between ordinary siblings or unrelated cattle has in our experience proved to be in the neighbourhood of ten days. […] The reaction that brings about such rapid breakdown is "acute," and it is associated with an inflammatory reaction of extreme violence. "Acute" breakdown may be watched and diagnosed with certainty by naked eye inspection[377]. The graft swells, because it is inflated with oedematous fluid and with frank haemorrhages, and changes colour from the delicate pink associated with ordinary vascularisation to various shades of dirty yellow, brown or black. Meanwhile it hardens, so that instead of being resilient it moves as a whole when palpated; its rim becomes free from the surrounding host tissue, to which it had earlier united; the surface epithelium weakens and becomes wet and pasty, instead of firm, shiny and dry, and may be stripped off to reveal the discoloured and pitted surface of the dermis below. In due course the graft simply becomes a dry and necrotic scab, which is undermined by the ingrowth of the host's own epithelium so that it eventually drops away. Histological examination of homografts in the period that precedes final breakdown reveals all the phenomena of acute inflammation. Lymphocytes are the dominant inflammatory cell; the presence of granulocytes in any abundance is a consequence of secondary infection.[378]

Dans une note de ce même passage, Medawar fournit des descriptions permettant de ne pas confondre les tissus cicatrisés suite à la perte du greffon avec ce même greffon qui se serait maintenu, pour ne pas croire là encore de manière illusoire à une réussite possible de l'opération d'allogreffe :

> The growth of native epithelium over the collagenous remnant of a broken-down homograft forms a scar that may be quite easily mistaken for a surviving ear skin homograft, if regular inspections have not been carried out[379]. Three criteria distinguish such a scar from a genuine ear skin graft: it is always bald; its surface is smooth and shiny, instead of finely reticulate and matt; and it is rounded and raised up, whereas ear skin grafts are flat and, because of their thinness, recessed below the plane of the skin surface.[380]

De la multiplication des formes de greffe – des autogreffes de contrôle ; des allogreffes, des allogreffes de 'second-set' à partir d'un même donneur et à partir d'un autre donneur que la première

[377] Ce qui s'oppose encore à Loeb auquel est reproché de recourir à la seule histologie, et sans observation des séquences du processus, seulement de son résultat final. "This interpretation [celle de Medawar] […] was quickly and almost universally accepted, though it was not yet the orthodox view which it later became. In retrospect it is not at all easy to say what the orthodox view was, but a different view had certainly been propounded by a prominent classical histopathologist who believed that the time-course and the underlying causes of pathological processes could be unraveled merely by histological study, that is microscopic investigations." Peter Medawar, *Memoir…, op. cit.,* p. 83.

[378] E. Billingham, P. B. Medawar, "The use of skin grafting", *art.cit.*, p. 381-2.

[379] Où l'on retrouve la nécessité de monitorer de manière régulière et soutenue l'évolution du greffon.

[380] *Ibid.*, p. 382.

fois, en des lieux variés de l'organisme de l'animal receveur et en croisant les 25 animaux disponibles -, Medawar tire les caractéristiques suivantes du rejet :

1/ Le rejet est inéluctable en cas d'allogreffe : aucun animal n'y échappe, même s'il met du temps parfois avant de se manifester. Medawar documente ce qu'il appelle le « temps médian de survie » des greffons, c'est-à-dire le temps au bout duquel 50% des greffons ont été rejetés par les animaux auxquels ils avaient été greffés, et l'établit à un peu plus de dix jours. Le rejet est ainsi établi comme un phénomène universel, incontournable, auquel aucune allogreffe ne saurait prétendre se soustraire. Il est un « fait empirique » - qui reçoit par là aussi sa dignité d'objet d'étude privilégié comme phénomène biologique fondamental,[381] et définit le cadre normal au sein duquel par contraste le phénomène exceptionnel de la tolérance pourra être constaté : « It is an empirical fact that skin grafts do non long survive transplantation between mammals of ordinary genetic diversity. »[382] Ce fait empirique a une portée très générale permettant à Medawar de parler de "the general rule that skin grafts exchanged between genetically dissimilar mammals are rapidly destroyed" [383] ou "the general rule that skin grafted on to genetically dissimilar animals would invariably be rejected."[384] Cette généralité du phénomène autorise Medawar à en parler comme d'une « loi de la nature » : "in exceptional cases the homografts may last long enough to cause the surgeon to begin to hope that *a natural law* is about to be suspended in his favour."[385] Néanmoins Medawar verra par la suite dans le rejet, dont il a contribué à montrer le caractère inéluctable, un dogme qui devra lui-même être renversé et ne doit pas empêcher de percevoir le phénomène de la tolérance au nom d'une rigueur trop inflexible du phénomène. Dans ce contexte nouveau il parlera du rejet comme une « loi inductive », pour rappeler, dans la tradition poppérienne, qu'une loi inductive n'est qu'une généralisation qui n'a pas une validité absolue, puisqu'elle peut avoir laissé de côté des exceptions fondamentales à la règle. C'est ce qu'il dit dans un texte de 1958, sept ans après avoir découvert le phénomène de la tolérance qui échappe lui à la rigueur du rejet :

> The failure of skin homografts in clinical practice has by sheer iteration come to acquire the standing of an inductive law, so that people are as unwilling nowadays to concede that homografts are ever successful as at one time they were to admit that they ever failed.[386]

[381] Ce dont témoigne par exemple le texte "The homograft reaction", qui en fait un phénomène biologique fondamental.
[382] E. Billingham, P. B. Medawar, "The use of skin grafting", *art.cit.*, p. 379.
[383] *Ibid.*, p. 396.
[384] Peter Medawar, *Memoir…*, *op.cit.*, p. 112.
[385] Peter Medawar, "A Biological Analysis of Individuality", p. 633. C'est nous qui soulignons.
[386] Peter Medawar, "The Homograft Reaction", *art.cit.*, p. 148.

Globalement, Medawar préfère donc parler du rejet comme une « loi générale », le désignant plus rarement comme une « loi de la nature », ce qui dénote d'emblée sa méfiance à l'égard des universalisations imprudentes, sur un modèle poppérien qui se méfie d'une science comprise comme seule collection de faits pour en tirer des lois inductives.

2/ Le rejet a encore comme caractéristique essentielle pour Medawar, comme on l'a vu, d'être un phénomène de nature immunitaire, ce que démontre particulièrement à ses yeux l'immunisation expliquant le rejet accéléré des greffes de 'second-set'. Plus particulièrement, le rejet appartient à l'immunité acquise, et non innée, comme celle responsable des réactions sérologiques en cas de transfusion entre groupes sanguins incompatibles. L'immunité activement acquise (et non passivement, par transfert depuis un autre organisme de cellules ou tissus agents de l'immunité) suppose une réponse retardée, comme c'est le cas dans le rejet d'allogreffe, le temps que l'organisme reconnaisse l'antigène et « monte » la réaction adaptée à celui-ci – formation de la réaction au cours du temps qui sera dès lors à expliquer.

> Immunity […] is said to be 'innate' when, as with blood antigens of the *A, B, O* group, the corresponding antibodies are ready-made; 'actively acquired' when the antibodies are manufactured *de novo* in direct response to an antigenic stimulus; and 'passively acquired' when antibodies are transferred in suitable form from one animal to another.[387]

Medawar insiste beaucoup sur cette catégorisation de la réaction d'allogreffe dans l'ensemble de l'« immunité activement acquise ». Voici comment il synthétise cette caractéristique dans une conférence de 1952 :

> Animals are not immediately intolerant of skin grafted upon them from other members of their own species. […] Intolerance is provoked by the homografts themselves in the course of their residence: there is no ready-made immunity against them as there is against the red blood corpuscles of an individual of blood group A which have been transfused into an individual of group B. […] The grafts have elicited and succumbed to an "actively acquired immunity reaction." […] Ready-made immunity is absent or ineffective; resistance develops in the course of exposure, and […] is followed by a refractory or "immune" state.[388]

[387] Peter Medawar, "The behaviour and fate of skin autografts and skin homografts in rabbits", *art.cit.*, p. 190.
[388] Peter Medawar, "A Biological Analysis of Individuality", *art.cit.*, p. 633.

Cette catégorisation était présente dès les premiers écrits de Medawar sur le sujet : l'article de 1943 refuse

> the assumption that resistance to homografting is natural and not acquired; i.e. that the iso-antibodies are ready-made, as they are in the form of agglutinins in human blood, and do not have to be manufactured. If this is so, it is difficult to see why 2nd-set homografts should behave much differently from their predecessors.[389]

L'article de 1944 ajoute deux autres arguments contre une immunité innée à l'égard des greffes :

> The fact that a serologically latent period exists shows that innate immunity cannot play a decisive part in the mechanism of breakdown. If, moreover, ready-made antibodies were present in the tissue or body fluids, […] lower-dosage grafts [would not] survive longer than the higher.[390]

D'où la conclusion, qui sont d'ailleurs les tout derniers mots de l'article de 1943 : "the destruction of foreign epidermis was brought by a mechanism of active immunization."[391]

3/ Le rejet est un mécanisme systémique, global, central ; et non local comme le croyait par exemple Loeb – ce qui est un argument encore en faveur de sa nature immunitaire. En effet, une fois un organisme immunisé par une greffe à l'égard d'un autre organisme, une greffe de 'second-set' du même donneur sera rejetée efficacement où qu'on fasse cette seconde greffe, ce qui démontre une capacité acquise par la totalité de l'organisme, et non une pure réaction locale. Voici un des arguments que donne l'article de 1944 :

> If the immune state were confined to the graft and its immediate neighbourhood, the homograft reaction […] should not vary, as [it] ha[s] been shown to do, with graft dosage. The dosage phenomenon also point to a systemic reaction.[392]

[389] T. Gibson, P. B. Medawar, "The fate of skin homografts in man", *art. cit.*, p. 308. L'idée d'immunité activement acquise vient d'Ehrlich déjà : Nicholas Tilney, *Transplant, op.cit.*, p. 93.

[390] Peter Medawar, "The behaviour and fate of skin autografts and skin homografts in rabbits", *art.cit.*, p. 194. Les greffes où le greffon est en plus petite quantité ('lower-dose' grafts) provoquent la même réaction que celles où il est en grande quantité mais la période de latence y est plus longue.

[391] *Ibid.*, p. 309. Voir aussi R. E. Billingham, P. B. Medawar, "The use of skin grafting", *art.cit.*, p. 381 ; Peter Medawar, "The behaviour and fate of skin autografts and skin homografts in rabbits", *art.cit.*, p. 194 et 196.

[392] Peter Medawar, "The behaviour and fate of skin autografts and skin homografts in rabbits", *art.cit.*, p. 194.

De même, on peut alors greffer n'importe quelle partie de l'organisme préalablement greffé et la réaction sera la même, ce qui démontre que toutes les parties du corps sont également antigéniques et feront l'objet de rejet.

> How far is it proper to argue from skin homografts to homografts of other tissues? […] the very thorough work of Dempster on homografts of kidneys in dogs reveals no difference of principle between the two. Doubts have often been expressed about the degree of vulnerability of endocrine tissue to the homograft reaction, but the experiments upon which these doubts are founded have often, from the standpoint of immunology, been ill designed.[393]

4/ Le rejet est enfin un phénomène d'une très grande spécificité. L'organisme réagit avec une très grande sensibilité à tout antigène étranger, et réagit d'une manière différente à chaque antigène étranger. Un organisme immunisé à l'égard d'un donneur ne le sera pas à l'égard d'un autre. La réaction est donc extrêmement spécifique de la rencontre entre un organisme donné et un autre :

> Skin grafts of a genetically uniform population behave identically, even in the finest histological detail, when grafted simultaneously to a single recipient, and […] grafts transplanted from a variety of donors to a single recipient differ very widely in their survival times and in the violence of the reactions they provoke.[394]
>
> The immune state eventually generated in response to the transplantation of skin homografts is *very sharply* specific to foreign tissue as such.[395]

A travers le rejet, Medawar a le sentiment de découvrir un pouvoir du corps jusqu'ici insoupçonné, et pourtant extrêmement performant : celui de discriminer de manière très précise le soi et le non soi. Ce pouvoir très puissant est bien sûr un obstacle redoutable à la réalisation d'allogreffes qui seraient si utiles ; mais il est aussi l'objet d'une admiration de la part de Medawar, qui dévoile par là tout un domaine encore inconnu. Cela fondera pour longtemps – en parallèle avec le travail de Burnet – l'idée, désormais remise en cause, que l'immunité est fondamentalement « discrimination du soi et du non soi ». Medawar s'étonne de ce pouvoir si fin :

---

[393] Peter Medawar, "The Homograft Reaction", *art.cit.*,p. 150.

[394] R. E. Billingham, P. B. Medawar, "The use of skin grafting", *art.cit.*, p. 394. Voir Peter Medawar, "The behaviour and fate of skin autografts and skin homografts in rabbits", *art.cit.*, p. 193.

[395] Peter Medawar, "The behaviour and fate of skin autografts and skin homografts in rabbits", *art.cit.*, p. 193. C'est nous qui soulignons.

> The fact that the body rejects tissue that is genetically foreign to it is not really surprising. […] What is surprising, perhaps, is the extreme subtlety with which the body discriminates between what is foreign to it and what is not.[396]

Il parle plus loin de « such marvellous powers of discrimination[397] », et déclare plus tard : "The resolving power of the homograft reaction-its power to discriminate between animals of different genetical composition - is unsurpassedly high."[398]

Au contraire, tout individu est tolérant à soi ou à un être de constitution génétique identique – tolérance à soi qui deviendra elle aussi un point à expliquer, notamment du fait de son dysfonctionnement dans le cas des maladies auto-immunes, amenant à réviser la célèbre *horror autotoxicus* d'Ehrlich. Cette conséquence de la tolérance à soi qui est le revers du rejet universel du non soi, amplement démontrée par les autogreffes et greffes entre jumeaux exacts, est donc affirmée avec autant d'assurance que la réalité du rejet. Alors les greffes entre jumeaux identiques se doivent d'échapper au rejet :

> It must be regarded as a genetical truism that grafts exchanged between monozygotic twins behave like autografts, i.e. grafts transplanted from one part to another of the same individual. Human clinical practice provides plenty of evidence that this is indeed the case, and skin grafting has already been used to clear up confusions of parentage (Franceschetti, Bamatter and Klein, 1948; Mclndoe and Franceschetti, 1950). The fact that skin grafts may be interchanged with success among mice of highly inbred strains is, of course, a consequence of their becoming genetically more alike.[399]

Ces caractéristiques du rejet demandent chacune explication : quelles sont les mécanismes responsables d'une telle reconnaissance et destruction du greffon étranger ? En développant des explications de ces mécanismes, Medawar participera à l'établissement définitif du paradigme du rejet, qui reste le phénomène incontournable de toute pratique d'allogreffe. Dans le même geste, le rejet est élevé pour un temps au rang d'objet majeur autour duquel doivent tourner les recherches en immunologie : celui qu'il s'agit d'expliquer, et la pierre de touche permettant d'évaluer la pertinence de toute théorie du système immunitaire.

---

[396] Peter Medawar, "A Biological Analysis of Individuality", *art.cit.*, p. 638.

[397] *Ibid.*, p. 639.

[398] Peter Medawar, "The Homograft Reaction", *art.cit.*, p. 148. Dans ses mémoires, Medawar parle de 'the body's exquisite powers of discrimination' (Peter Medawar, *Memoir…*, *op. cit.*, p. 77).

[399] R. E. Billingham, P. B. Medawar, "The use of skin grafting", *art.cit.*, p. 380.

> We are now slowly moving towards a proper conception of [the] cellular immunities, and it is a conception which must be grasped before the immunochemist can get to work. The homograft reaction is sure to play an important part in these advances; it has indeed already done so.[400]

Ce rôle central de l'étude du rejet est de plus favorisé par le fait que c'est un phénomène aisé à reproduire pour l'étudier : "The rejection of a homograft is perhaps the most highly reproducible of all immunological reactions."[401]

II. Le paradigme du rejet

Le rejet, phénomène immunitaire, est pensé par analogie, au sein de la catégorie de l'« immunité activement acquise », avec la réponse aux maladies infectieuses. On en trouve la trace très précise dans les écrits de Medawar qui propose lui-même la comparaison :

> A human being at first submits to and later recovers from an "attack" of foreign skin in much the same sort of way as he recovers from an attack of measles. […] There is much collateral evidence to support this analogy; for example, treatments which depress the activity of the cells that mediate immunological responses will also prolong the life of foreign skin.[402]

L'analogie sera développée dans un article de 1956, « The Uniqueness of the Individual ».[403] Dans les premiers temps de la greffe, celle-ci prend, tout comme on succombe d'abord à la maladie lors de l'infection. Puis une résistance se développe au fur et à mesure qu'on est exposé à l'antigène : on finit par rejeter la greffe, vaincre la maladie. On est alors immunisé : si l'infection se présente à nouveau, on ne tombera pas malade, et le greffon sera immédiatement rejeté. Cette immunisation est spécifique : une greffe depuis un autre donneur demandera aussi du temps avant d'être rejetée, tout comme l'immunisation contre une maladie donnée ne nous immunise pas contre une autre. On peut économiser à un organisme le processus incertain consistant à avoir à réagir face à une maladie pour la surmonter : on peut lui transférer passivement l'immunité acquise par un autre organisme pour le protéger ; de même, on peut transmettre l'immunité de greffe passivement d'un organisme à un autre.

---

[400] Peter Medawar, "The Homograft Reaction", *art.cit.*,p. 163.
[401] *Ibid*.
[402] Peter Medawar, "A Biological Analysis of Individuality", *art.cit.*, p. 633-4.
[403] Repris dans le recueil auquel il donne son nom en 1957 : Peter Medawar, *The Uniqueness of the Individual, op.cit.*, p. 123-155.

Mais là se limite l'analogie avec la maladie infectieuse pour Medawar : car si la maladie infectieuse amène à la production d'anticorps spécifiques contre les bactéries responsables, aucune trace d'anticorps n'a pu être trouvée à l'époque où il écrit qui seraient responsables du rejet de greffe.[404] C'est bien à ce sujet que va s'approfondir la découverte de Medawar : avec le rejet, c'est non seulement un nouveau phénomène immunitaire qui est mis au jour, mais aussi un autre mode d'effectuation de la réponse immunitaire, cellulaire bien plus qu'humoral, renouant avec un des débats fondateurs de l'immunologie entre Ehrlich et Metchnikoff et réorientant durablement l'immunologie vers l'immunologie cellulaire.

Cette réorientation peut-être nécessaire des concepts de l'immunologie avait été pressentie par Medawar dès l'article fondateur de 1944 :

> In many other ways the immune reaction is 'atypical', i.e. does not conform to the clear-cut pattern defined by, for example, the bacterial antigens. […] The classic concepts of immunology have hitherto been based upon such gross serological disparities as those between the bacterial antigens and the organisms from which they elicit an immune reaction. It may in the future prove that the more intimate, gene-determined reactions of tissue homografting have an equal claim to be considered 'normal' or basic. There should certainly be no attempt to *force* the homograft reaction into the stereotyped serological mould.[405]

A. La « chasse à l'anticorps »?

1. De la recherche d'anticorps de transplantation à la (re)découverte des lymphocytes : la mutation de l'immunologie au milieu du vingtième siècle

Au départ Medawar reste pourtant bien dans le « moule sérologique », le paradigme uniquement humoral de l'immunité, consistant à définir toute réaction immunitaire comme mettant en jeu des anticorps produits à l'occasion de la rencontre de l'antigène ; d'où la recherche désespérée des anticorps produits lors du rejet et qui en seraient responsables. L'évolution de Medawar à ce sujet sera frappante, jusqu'à dénoncer plus tard « la tyrannie de l'anticorps », reconnaissant aux études du rejet le rôle d'en avoir libéré l'immunologie.

[404] Peter Medawar, "The Uniqueness of the Individual", *art. cit.*, p. 136-8.
[405] Peter Medawar, "The behaviour and fate of skin autografts and skin homografts in rabbits", *art.cit.*, p. 195.

> Medawar was rather isolated. […] The powerful paradigm of the day was that if, as Medawar claimed, tissue graft rejection was by an immunological mechanism, conventional immunologists insisted that the responsible antibody must be demonstrated. Though Medawar complained of this 'tyranny of the antibody', he must have found it difficult to avoid a hunt for it. Instead, Medawar seems to have been skeptical that antibody was responsible and seems to have spent little time looking for such antibody […]. He escaped from the paradigm, and another mechanism was proposed to be at work – namely cell-mediated immunity.[406]

Dans ses premières publications, Medawar interprète cependant bien la nature immunologique de la réaction de greffe comme obligeant à l'assimiler à une réaction effectuée par des anticorps, selon la conception commune à l'époque. Son souci est d'éliminer l'hypothèse d'une réaction seulement locale, qui lui paraît solidaire d'une réaction médiée par les lymphocytes – à une époque où on ignore encore le rôle des lymphocytes, leur capacité à circuler dans tout le corps à partir de la circulation sanguine en gagnant les tissus et les réseaux lymphatiques.

> The absence of demonstrable cellular mechanism, the time relations of the process as a whole, and the accelerated regression of the 2nd-set homografts combine to suggest that the breakdown of foreign skin epithelium is brought about by a mechanism conforming to the general pattern of an antigen-antibody reaction. […] In the case of skin *epithelium,* we can only suppose that all the significant part of the process is purely humoral. […] No evidence was found that the breakdown of foreign skin *epithelium* was brought about by or accompanied by a local reaction on the part of lymphocytes or other mesenchyme cells.[407]

Tout ceci est dû à l'alternative posée, comme on l'a vu, au début de l'article entre une théorie immunitaire du rejet – et donc systémique et humorale -, que Medawar veut promouvoir, et une théorie comprise comme non immunitaire, locale et cellulaire, assimilée à l'interprétation de Loeb, qu'il s'agit de refuser.

Mais les doutes à l'égard du rôle prépondérant des anticorps et de la viabilité du paradigme humoral dans le cas du rejet sont, comme on l'a vu, présents dès l'article de 1944.

---

[406] David Hamilton, "Peter Medawar and clinical transplantation", *art. cit.*, p. 11. Ilana Löwy distingue trois âges de l'immunologie : une période « physiologique », de première croissance, de 1890 à 1910 ; une période « chimique », de 1910 à 1950, de reflux ; et une période « biologique », de nouvelle croissance, à partir de 1950. Medawar se situe bien à ce tournant même. Voir Ilana Löwy, "The Strenght of Loose Concepts. Boundary Concepts, Federative Experimental Strategies and Disciplinary Growth: The Case of Immunology", *History of Science* 30 (4), 1992, pp. 371-96 , ici p. 371-2.

[407] T. Gibson, P. B. Medawar, "The fate of skin homografts in man", *art. cit.*, p. 307-8.

> The term *immunity* has not hitherto been used to describe the reaction generated in their recipients by homografts […]. For in practice the term is reserved to describe a reaction which can be expressed in terms of an antigen-antibody relationship. […] The immune reaction is atypical […]. The whereabouts of the antibody is […] conjectural. Its free circulation in the blood stream may be doubted. […] Gibson […] has likewise failed to demonstrate complement fixation in the reaction between immune serum (from human beings) and cell suspensions of donor-skin epithelium. The possibility that antibodies may be detected in the serum by biological tests […] has yet to be examined.[408]

L'interprétation de la réaction immunitaire de rejet comme une réaction effectuée par des anticorps sera celle adoptée par les cliniciens. Par exemple David Hume, rapportant sa série de tentatives de greffes rénales en 1955, utilisera encore un vocabulaire tournant entièrement autour des anticorps comme uniques effecteurs de la réaction immunitaire, dans la section « Biological immunity » de son article. Au point que l'absence d'anticorps détectables dans les organismes immunisés contre le greffon lui apparaisse comme une objection à la nature immunologique du rejet – que globalement il accepte néanmoins.

> The acquired immunity theory of homograft rejection was hinted at in the work of Schöne, and clarified and strengthened by Medawar. This concept holds that the homograft is destroyed as a consequence of the development by the host of specific antibodies against it. […] The chief objection to the theory of acquired immunity at the present time is that it has never been possible to detect circulating antibodies either following the initial transplant, or on repeated "immunization" of the animal.[409]

Mais du côté de Medawar les doutes sont de plus en plus importants à l'égard de la possibilité, et même de la nécessité, de découvrir les anticorps responsables du rejet d'allogreffe. Pendant longtemps il utilise, faute de mieux, un vocabulaire qui fait référence constamment aux anticorps comme agents de la réponse.

> Any complete theory of antibody formation must be competent to explain two sets of facts: that although embryos do not make antibodies, they respond to antigens in a manner that prejudices their ability to do so in later life;

[408] Peter Medawar, "The behaviour and fate of skin autografts and skin homografts in rabbits", *art.cit.*, p. 190 et 195. Les doutes de Medawar sont aussi repris par Dempster : "It may be that, with proper techniques, antibodies to tissue antigens will be demonstrated in the serum of the host. However, as Medawar (1944) has pointed out, the general picture of immune reactions has been built up on antigen-antibody systems of great serological disparity so that "there is little likelihood that the homo graft immune system, the most delicately differentiated of any that can be imagined, will fit into the bold and crude framework so defined."" W. J. Dempster, "Problems Involved In The Homotransplantation Of Tissues, With Particular Reference To Skin", *art.cit.*, p. 1044.

[409] David M. Hume, John P. Merrill, *al.*, "Experiences with renal homotransplantations in the human", *art.cit.*, p. 373.

> and that acquired tolerance is highly specific, for antibody-forming cells can be prevented from responding to one antigen without impairing their capacity to respond to any other.[410]

En parallèle il continue à espérer que l'anticorps responsable du rejet puisse être trouvé, tout en notant des efforts constamment infructueux. "The crucial evidence of the existence of specific "antibodies" directed against the cells of the foreign graft is still to be found".[411]

Puis à partir des expériences de son collaborateur Mitchison en 1953 et 1954, il abandonne la référence aux anticorps pour se tourner vers une immunité cellulaire (à une époque où on ignore encore que les lymphocytes interviennent aussi dans la formation des anticorps).[412]

> In spite of strenuous efforts, neither Mitchison nor we have been able to transfer sensitivity with immune serum, nor indeed with anything except living lymphoid cells. […] There is so far no clear evidence of their [des anticorps] complicity in the kind of homograft reaction that is directed against, for example, vascularized homografts of skin. The skin homograft reaction seems on present evidence to belong to the class of immunological reactions that is mediated through activated lymphoid cells.[413]

L'article de 1956 qui présente les résultats des expérimentations de tolérance utilise un vocabulaire entièrement tourné vers l'immunologie cellulaire. En 1958, l'affirmation est très nette et le changement de vision complet.

---

[410] R. Billingham, L. Brent, P. Medawar, "Actively Acquired Tolerance of Foreign Cells", *Nature* 172 (4379), 1953, pp. 603-6, p. 605.

[411] Peter Medawar, "A Biological Analysis of Individuality", *art.cit.*, p. 634.

[412] C'est l'époque d'un changement de paradigm majeur pour l'immunologie, qui date de débats datant de son instauration à la fin du dix-neuvième siècle : "By contrast with antibodies and immunochemistry, not much was known about lymphocytes in 1954; for the preceding 50 years immunology researchers had paid little attention to those cells. During the latter part of the nineteenth century and the early part of the twentieth, two camps, one led by Metchnikoff and the other by Ehrlich, bitterly opposed each other over the primacy of cells (Metchnikoff) and antibodies (Ehrlich) in immune defenses. Ironically, Metchnikoff and Ehrlich, each openly contemptuous of the other, were jointly awarded the Nobel Prize in 1908. In 1890 the discovery by von Behring and Kitasato - who won the first Nobel Prize in 1901 - that immunity to diphtheria and tetanus was based on protective antibodies was a powerful blow against the advocates of the importance of cells in protective immunity. This kept cellular immunology backstage for almost half a century", Robert S. Schwartz, "Immunosuppression - Back to the Future", *World Journal of Surgery* 24, 2000, p. 783-786, ici p. 783. Ilana Löwy souligne que cette ligne de partage était liée à des intérêts différents pour la transplantation, dont Medawar allait franchir la frontière : "There is unfortunately a long-standing conflict of interests in transplantation immunology between those who are interested in transplantation immunology as such, or for its possible surgical import, and those who are specially concerned with the immunological reactivity of tumors; and it just so happens that it roughly corresponds to the division of interest between the cellular and the humoral components of the immune response." Ilana Löwy, "The Impact of Medical Practice on Biomedical Research", *art.cit.*, p. 180.

[413] Peter Medawar, "The Homograft Reaction", *art.cit.*, p. 156-7.

> The homograft reaction, in the form in which I shall consider it, is mediated not through humoral antibodies but through activated blood-borne cells. Yet no one now doubts that the homograft reaction is immunological in character.[414]

Comme le souligne Kuhn, un changement de paradigme est analogue à un changement de vision des formes selon la *Gestalt-theorie* : ce qui nous apparaissait jusqu'ici sous telle forme apparaît désormais totalement transfiguré. Le changement se fait de manière quasi instantanée, et le retour à la vision antérieure est impossible : on voit soit l'un soit l'autre. Au point qu'on ait du mal à comprendre qu'on ait pu voir les choses autrement, et qu'éventuellement d'autres continuent à les voir ainsi ; voire même qu'on se défende d'avoir jamais eu une autre vision des choses. C'est d'ailleurs exactement ce qu'exprime Medawar :

> The difficulty nowadays is to put oneself in the position of those who at one time believed that it was not [an immunological reaction]. To suppose that all immunological reactions, by definition, depend upon humoral antibodies (a definition which would exclude the drug and bacterial allergies as well as the homograft reaction) is on all fours with confining the use of the term 'enzyme' to enzymes like pepsin and trypsinogen which are secreted by and perform their functions outside cells.[415]

L'incompréhension face aux résistances au changement de paradigme est exprimée par Medawar dès 1956.

> Free serum antibodies are not known to be necessary, and known not to be sufficient, to account for the skin homograft reaction […]. Nor has it yet proved possible to reproduce the homograft reaction *in vitro*. Immunity against red cells may be passively transferred from one individual to another by serum; immunity or sensitivity against tissue homografts, so Mitchison found (and we have repeatedly confirmed), can be transferred only by living, immunologically activated cells.[416]
>
> So different are these two modes of response that conventionally minded people, taught in their pathology lessons that antibody formation is the defining characteristic of an immunological response, have been heard to deny that the homograft reaction is an immunological reaction at all. My own opinion is that antibody formation is a tyrannical concept, and that the hunt for antibodies has caused us to neglect other important strategies of defence.* (note : * At the very least we shall probably be obliged to recognize a new class, that of *contact* antibodies. Free serum antibodies may be as unrepresentative of antibodies in general as extracellular enzymes

[414] *Ibid.*, p. 146.
[415] *Id*.
[416] Peter Medawar, "A discussion on Immunological Tolerance. Introductory Remarks", *Proceedings of the Royal Society of London, Series B, Biological Sciences* 146 (922), 1956, pp. 1-8, ici p. 2.

> are of enzymes in general; and no one, I suppose, imagines that the hormones which circulate in the blood stream are the only representatives of their kind.)[417]

De nouveaux arguments sont donc apportés à cette conception cellulaire par Medawar dans l'article de 1958 :

> Homografts enclosed within porous membranes will survive their transplantation into sensitized animals provided that the pores are not large enough to allow the passage of host cells. (The pores must be large enough, of course, to allow the percolation of blood solutes, including antibodies.) […] Foetal sheep, even those younger than 100 days from conception, are capable of rejecting skin homografts, and do so to the accompaniment of the usual inflammatory reaction and infiltration of round cells. Foetal ungulates are thought to be 'agammaglobulinaemic', and this makes it likely, though not certain, that humoral antibodies were not formed.[418]

Ce changement de conception, bien que soupçonné de longue date par Medawar, lui vient, comme il le note lui-même, de l'œuvre de Mitchison dans son laboratoire. Mitchison souligne de son côté que son travail n'a eu aucun mal à s'imposer auprès de Medawar.

> Medawar had "never been that keen on antibodies," recalls Mitchison, "they were simply the only mechanism known at the time. He certainly accepted – gladly - my work".[419]

Voici comment Clayton résume la découverte de Mitchison :

> Intrigued, Mitchison repeated the experiment [celui de Medawar sur les lapins] in mice using tumor transplants instead of skin grafts, because tumors were easier to manipulate. His results were identical to Medawar's - secondary tumors were rejected more rapidly than first-time tumors - […]. Mitchison noticed that the transplanted mice had enlarged lymph nodes […]. Mitchison thus wondered whether cells, rather than antibodies, were responsible for the accelerated tumor rejection in his mice. To distinguish between the two possibilities, he transferred either lymph node cells or serum from mice that had already rejected a tumor. Mice that received cells rejected tumors more quickly than both untreated mice and those that received serum, suggesting that the lymph node cells were doing the work.[420]

---

[417] *Id.*, p. 3. C'est Medawar qui souligne. On peut noter que la notion de '*contact* antibodies' se rapproche singulièrement du concept proposé par… Loeb de 'contact substances'.
[418] Peter Medawar, "The Homograft Reaction", *art.cit.,* p. 157.
[419] Cité in Julie Clayton, "Lymphocytes: not useless after all", *Journal of Experimental Medicine* 203 (3), 2006, p. 487.
[420] *Ibid*.

A travers cette nouvelle compréhension du rejet, qui ouvre autant de questions à résoudre, « l'immunologie de la transplantation a été le point de départ de la nouvelle branche qu'est l'immunologie cellulaire »[421]. Clayton reconnaît une importance comparable à l'œuvre, en collaboration avec Medawar, de Mitchison.

> As recently as the 1940s, immunologists thought lymphocytes served no purpose. Antibodies, on the other hand, were all the rage. But this thinking started to change when a British group began to investigate the fate of tissue transplants. […] His results [ceux de Mitchison] helped bring immunology to a turning point: the recognition that lymphocytes were important.[422]

Medawar était lui-même très conscient de cette révolution qu'il contribuait à opérer.

> To my mind one of the most important advances in immunology that we may look forward to in the next 5 or 10 years is an explanation of the mechanism of the 'cellular' immunities, and the homograft reaction has certain properties that qualify it to play an important part in that research.[423]

Ainsi rendre le rejet, d'abord impensable, enfin pensable, suppose de le relier au cadre général de l'immunologie ; mais pour cela c'est aussi toute l'immunologie qui s'en trouvera réaménagée.

Mais Medawar avait conscience également des excès possibles, sans doute nécessaires, d'un tel basculement de paradigme – en attente d'un rééquilibrage ultérieur après que le nouveau champ aura été exploité de manière approfondie.

> Rapid advances along a broad front often depend upon a certain single-mindedness which leads to the neglect of what may later be thought to be of great importance. There is little doubt that immunochemists have studied humoral antibodies (and not all kinds of humoral antibodies) to the neglect of other mechanisms that put

[421] "Transplantation Immunology was indeed the starting point for the new branch of cellular immunology" E. Simpson, "Medawar's legacy to cellular immunology and clinical transplantation: a commentary on Billingham, Brent and Medawar (1956) 'Quantitative studies on tissue transplantation immunity. III. Actively acquired tolerance'", *Philosophical Transactions of the Royal Society* B 370, 2015, p. 1-12, ici p. 5.
[422] Julie Clayton, "Lymphocytes: not useless after all", *art. cit.*
[423] Peter Medawar, "The Homograft Reaction", *art.cit.*, p. 146.

> immunity into effect - and equally little doubt that the pre-occupation of many modern immunologists with the 'cellular immunities' will make them, in retrospect, seem equally perverse.[424]

Medawar fait preuve d'une certaine prescience puisque l'immunologie sera bien extrêmement orientée vers l'immunité cellulaire dans les années suivantes, avant qu'un rééquilibrage se fasse, réintégrant l'étude de l'immunité humorale – notamment à partir de la découverte de la participation de certaines populations de lymphocytes à la production des anticorps. Ces deux mécanismes immunitaires verront donc leur étude approfondie en parallèle, et non plus l'un à l'exclusion de l'autre ; leurs intersections apparaissant de plus en plus essentielles. D'où l'impossibilité de parler totalement pour les découvertes de Medawar d'un basculement de paradigme de la théorie humorale à la théorie cellulaire – lui-même reconnaît bien que le système humoral existe, et mérite attention. S'il y a basculement, c'est celui de la théorie du « tout humoral » à celle qui introduit aussi l'immunité cellulaire. Certes le centre de gravité basculera durablement du côté de l'immunité cellulaire ; mais il ne s'agit pas là réellement d'un basculement de paradigme, plutôt d'un élargissement de la vision qui donne une prime d'intérêt temporaire aux territoires nouvellement découverts.

De ce point de vue, la controverse entre immunité cellulaire et humorale, remontant à Metchnikoff et Ehrlich, ne peut être totalement comparée avec la célèbre controverse en physique sur la nature corpusculaire ou ondulatoire de la lumière. Car si pour Metchnikoff et Ehrlich les deux immunités étaient conçues comme radicalement incompatibles, exclusives l'une de l'autre, il apparut immédiatement aux promoteurs de l'immunité cellulaire après-guerre que celle-ci ne viendrait pas remplacer la théorie humorale en vogue mais plutôt la compléter. Là où la nécessité de maintenir une théorie à la fois corpusculaire et ondulatoire de la lumière mit du temps à émerger, la nécessaire conciliation des deux théories, en fait de deux systèmes matériels, de deux mécanismes effecteurs, apparaissait d'emblée aux immunologistes.[425] De la même manière aujourd'hui, l'immunité innée, dont l'existence ne fut jamais niée mais le rôle souvent minoré – comme les écrits que nous avons cités de Medawar en portent la trace -, retrouve un regain d'intérêt après une attention trop exclusivement portée sur les mécanismes de l'immunité acquise.[426]

[424] *Ibid.*, p. 163.

[425] Medawar aura pourtant au début de sa carrière nourri une controverse avec Gorer sur cette question. La vraie réunion des deux théories viendra quand on découvrira la nature commune et les différences des lymphocytes T et B ; Nicholas Tilney, *Transplant, op.cit.*, p. 97.

[426] Voir par exemple Thomas Pradeu, *Les limites du soi. Immunologie et identité biologique*, Presses de l'université de Montréal/Vrin, 2009, p. 142.

2. Les implications de la théorie cellulaire

Cette découverte de l'immunité cellulaire a pour Medawar une conséquence importante et ouvre également au moins une question de fond.

La conséquence est celle de la reconnaissance d'un statut immunologique nouveau aux cellules du sang total, là où l'immunologie traditionnelle voyait dans le sang, un simple véhicule passif de cellules activées par ailleurs ou de substances actives, les anticorps, dans sa fraction qu'est le sérum.

> Runt disease[427] in both mice and chickens may be provoked by the leucocytes present in adult whole blood. This is an important discovery, because it suggests that blood is not merely the vehicle for immunologically activated cells produced elsewhere. It must contain some cell which is immunologically fully competent, i.e. a cell which is capable of undertaking the whole of an immunological response.[428]

La question fondamentale, en plus des nombreuses questions sur son fonctionnement exact, que pose l'immunité cellulaire est celle de sa raison d'être. Quelle peut être l'utilité de ce second mécanisme immunitaire, si longtemps caché aux yeux des investigateurs de l'immunité ? Medawar suggère une explication de l'existence de ce mécanisme original :

> Why it is that these apparently very different reactions should be mediated through a cellular rather than a humoral mechanism is far from clear. The property that unites them might conceivably be that the antigens are localized or 'fixed' and cannot therefore affect the regional lymphoid centres without the intercession of some cell present in peripheral blood.[429]

De cette capacité de l'immunité cellulaire à atteindre des antigènes fixes et localisés, Medawar a immédiatement conscience qu'il y a des exceptions – ce qu'on appellera plus tard les « sites privilégiés ». Cela dessine encore des bornes du phénomène du rejet qui ne peut être compris que comme « règle générale » sans rigueur mathématique absolue, puisqu'elle comporte des exceptions comme les sites privilégiés et la tolérance que Medawar lui-même découvre. Les sites privilégiés sont

[427] C'est le nom donné par son découvreur, Billingham, à la GVH (*Graft versus Host Disease*) car les souris inoculées au stade fœtal par des cellules immunocompétentes comme les leucocytes, loin d'acquérir par là une tolérance à l'égard des tissus greffés, subissent des lésions de la part du greffon immunologiquement actif qu'elles sont alors incapables de rejeter, étant elles-mêmes immunologiquement trop immatures. Les symptômes de la GVH, notamment un grave défaut de croissance, sont assimilés par Billingham à l'aspect de l'avorton (*runt*).

[428] Peter Medawar, "The Homograft Reaction", *art.cit.*, p. 161.

[429] *Ibid.*, p. 159.

les lieux de l'organisme qui sont dépourvus de tout contact avec le système lymphocytaire, comme le cerveau et l'œil. Ainsi, un greffon transplanté en ce lieu ne sera pas rejeté par l'organisme receveur puisque les cellules immunocompétentes n'y ont pas accès. Cela ouvre bien peu d'accès à une faisabilité de l'allogreffe clinique, mais c'est ce qui permit le développement décisif des greffes de cornée.[430]

> Corneal homografts survive because the position into which they are transplanted is such as to withhold from them any immunity reaction which they might provoke. The peculiarity of the cornea is its lack of any direct blood supply. The window of the eye is quite evidently free from blood vessels; the cornea derives its nourishment from the aqueus humour, a filtrate or perhaps an active secretory product ultimately derived from blood but lacking blood cells and proteins.[431]

Il existe encore une exception à la rigueur du processus de rejet : la greffe de tissus morts, qui serviront d'architecture et seront repeuplés par les cellules de l'organisme lui-même. "Some tissues make surgically useful homografts because, although they die, their substance is systematically replaced by the tissues of their host - reincarnation. Segments of arteries behave thus on transplantation. "[432]

B. Les antigènes de transplantation

Ce qu'il faut encore expliquer dans le processus du rejet d'allogreffe, c'est comment l'organisme exerce son si grand pouvoir de distinction du soi et du non soi. Qu'est-ce qui permet de reconnaître les tissus étrangers comme étrangers et d'enclencher un processus immunologique à leur encontre ? Cela pose deux questions, dont seule la deuxième sera pleinement assumée par Medawar. Comment le système immunitaire est-il capable de reconnaître une telle diversité d'antigènes, dont certains – les substances artificielles créées nouvellement par l'homme – n'ont jamais été rencontrées avant cela par aucun organisme qui aurait pu évolutivement se doter d'une réponse à un tel antigène et que l'organisme humain aurait pu capter à son profit par symbiose ? C'est la question de la

[430] L'absence de vascularisation protège les cornées du rejet ; elle permet aussi de faire des greffes, et non des transplantations, en ce qu'aucune anastomose chirurgicale n'est nécessaire et que l'union des tissus est définitive. Les greffes de cornée ont donc été pratiquées bien avant celles d'organes, obligeant à se poser tôt la question du prélèvement.

[431] Peter Medawar, "A Biological Analysis of Individuality", *art.cit.*, p. 635. Voir aussi Peter Medawar, "Immunity of homologous grafted skin. III. The fate of skin homografts transplanted to the brain, to subcutaneous tissue, and to the anterior chamber of the eye", *British Journal of Experimental Pathology* 29, 1948, p. 58sv. Jean-Claude Ameisen explique l'existence de tels sites privilégiés dans l'organisme par le fait que des combats immunologiques dans ces lieux-là (le cerveau, les yeux), provoquant nécessairement des lésions, auraient un coût trop important pour l'organisme. Voir Jean-Claude Ameisen, *La sculpture du vivant. Le suicide cellulaire ou la mort créatrice*, Paris, Seuil, 1999, pp. 160-1.

[432] *Id.*, p. 636.

génération d'un répertoire immense d'anticorps et de cellules lymphocytaires capables d'effectuer une réponse à l'encontre de la très grande diversité de corps étrangers auxquels l'organisme peut être confronté. La deuxième question consiste à identifier ce qui, dans le greffon, déclenche le mécanisme de rejet. Quels sont les antigènes responsables du rejet, portés par toutes les cellules du corps en question ?

Medawar pose la question d'emblée en 1944, et se la repose également en 1958 : les progrès dans l'identification du système HLA se font à partir des années 1950, mais seront l'œuvre essentiellement de sérologistes, que Medawar fréquente, mais son intérêt pour l'animal entier et son relatif désintérêt pour les réactions *in vitro* le placeront à la marge de cette recherche majeure, même s'il l'accompagne également et s'y intéresse, par exemple à travers sa collaboration avec Terasaki.[433] Même cette entreprise de mise au point de tests sérologiques de compatibilité par Terasaki reste une entreprise essentiellement pratique, qui ne vise pas tant à identifier précisément les antigènes qu'à identifier plus pragmatiquement la compatibilité entre les tissus du donneur et ceux du receveur. L'aventure de l'identification du système HLA sera l'œuvre de sérologistes, autour notamment de la figure de Dausset, dans les ateliers collectifs organisés à travers le monde pour en découvrir les *loci* génétiques puis la structure moléculaire. Il reste que Medawar suivra avec intérêt ces recherches, tout en cherchant de son côté à identifier l'antigène.

Il se pose donc d'emblée la question :

> A striking fact is that even when 2d-grafts are transplanted to the very positions occupied by 1st-set grafts when their breakdown is complete, a period of 4 days may elapse before they, in their turn, are wholly destroyed. Its interpretation must await the discovery of what exactly, in foreign but homologous skin, *is* the antigen.[434]

La question se retrouve, avec un sentiment d'urgence, dans la conférence de 1958. "What are the chemical differences between individuals that give rise to the incompatibilities revealed by homografts?"[435] Medawar avait un temps imaginé que les antigènes étaient des protéines de l'ADN, mais il reconnut que c'était une erreur :

[433] "He encouraged those using such methods, and supported their projects with vigour. Terasaki's early tissue typing work was done in Medawar's laboratory". (David Hamilton, "Peter Medawar and clinical transplantation", *art. cit.,* p. 11).

[434] Peter Medawar, "The behaviour and fate of skin autografts and skin homografts in rabbits", *art.cit.,* p. 195. C'est Medawar qui souligne.

[435] Peter Medawar, "The Homograft Reaction", *art.cit.,* p. 153.

> I hope no one will conclude that our research programme […] was one long march of triumph; no real-life research is ever so, and we had a number of setbacks of which the most serious was over establishing the chemical identity of the immunity-provoking substances that arouse resistance to transplanted grafts. […] A series of injudiciously interpreted experiments combined, I think, with one or two technical shortcomings, led me to form the erroneous opinion that transplantation antigens were deoxyribonucleoproteins.[436]

Medawar ne se flagella pas pour autant de ces erreurs, qui font partie intégrante pour lui de toute carrière scientifique réellement entreprenante. "The real mischief done by such mistakes is to waste time and this one was a real time-waster."[437] Medawar n'hésite d'ailleurs pas à recenser dans ses mémoires ses erreurs successives, au nom d'une créativité scientifique qui amène nécessairement à se tromper parfois.

> This was not the only mistake I made in my research career, but though I should rather not have made any of them I no longer bewail them or feel sadly diminished as a scientist: all scientists who are in the least imaginative will sometimes take a wrong view and waste time pursuing it. […] On the other hand the scientist too scared to speculate boldly can hardly be said to be having a creative life at all.[438]

C'est pourquoi la conférence de 1958 exprime encore surtout des interrogations sur la nature de l'antigène déclenchant le rejet.

> It is now clear that the antigens are not DNA-proteins. […] We are now, therefore, working on the hypothesis that the determinant groups of the antigens responsible for the homograft reaction are amino-acid-polysaccharide complexes. […] The nature of the 'complete antigens' responsible for transplantation immunity is still obscure. […] Equally obscure is the relationship between the antigens causing transplantation immunity and those other antigens determined by histocompatibility alleles which give rise to iso-agglutinin formation. […] It is a matter of real urgency that the problem of the nature of the antigens that cause the homograft reaction should be solved.[439]

[436] Peter Medawar, *Memoir…, op. cit.,* p. 135.

[437] *Id.*

[438] *Ibid.*, p. 109.

[439] Peter Medawar, "The Homograft Reaction", *art.cit.*, p. 154-5. L'espoir d'une meilleure détermination de l'antigène consiste bien en la possibilité qui en naîtrait d'empêcher sa reconnaissance par le receveur et partant d'inhiber le rejet, donc de permettre un usage clinique réel de l'allogreffe.

Medawar relève d'emblée, dès 1943, que les antigènes qui provoquent le rejet ne recoupent pas simplement les groupes sanguins chez la patiente traitée en collaboration avec Gibson.

> The blood groups of donor and recipient in case M. H. were compatible; yet the retrogression of the transplanted epidermis could hardly have been more rapid and more complete. The belief that blood compatibility and tissue compatibility overlap or go hand-in-hand is the best known form of the immunity hypothesis; and many who have claimed successful results from skin homografting have attributed their success to judicious grouping. The blood-group theory is favoured by expert serologists because there exists a high degree of individual differentiation in mammalian blood.[440]

Medawar au contraire distingue donc nettement les antigènes de la transplantation de ceux des groupes sanguins – on a vu qu'au fond c'est déjà le cas chez Todd et Landsteiner que Medawar cite pourtant parmi les « spécialistes de sérologie » tenants d'une « théorie des groupes sanguins ».[441] En effet les antigènes qui provoquent l'immunité de transplantation apparaissent beaucoup plus variés que les groupes sanguins, ils sont beaucoup plus spécifiques de l'individu.

Mais cette spécificité des antigènes n'est pas précise au point qu'ils soient absolument uniques, propres à chacun. Contre Loeb encore, Medawar souligne que les antigènes de transplantation ne consistent pas en un composant chimique qui serait propre à chaque individu, à sa constitution. Ils gardent une dimension combinatoire, comme toute réalité qui trouve son fondement dans le génome, mais une combinatoire si variée que chaque individu en porte en effet une combinaison absolument unique. Ainsi l'unicité des antigènes portés par les greffons ne suppose pas d'attribuer à chaque individu un composant qui lui soit propre – ce qui vise indirectement les « individuality differentials » postulés par Loeb ; ce qui fait l'unicité de chacun c'est une combinatoire unique de gènes qui peuvent être en partie communs. Ainsi la singularité des antigènes de transplantation se trouve-t-elle cadrée entre les groupes sanguins, trop généraux pour expliquer le pouvoir de discrimination si fin de l'immunité du rejet, et des « différentiels d'individualité », trop métaphysiques, qui substantialisent à l'excès la singularité de chaque organisme dévoilée par la puissance du rejet. La singularité de chaque organisme n'a pas besoin d'être incarnée dans un composant qui lui serait absolument propre – d'où lui viendrait d'ailleurs cette singularité absolue ? ; il lui suffit d'être ressaisie, exprimée, dans des antigènes qui, issus d'une combinatoire génétique, expliquent à la fois cette singularité comme un effet du brassage génétique et se relient néanmoins à l'idée d'un code génétique fondamentalement commun.

---

[440] T. Gibson, P. B. Medawar, "The fate of skin homografts in man", *art. cit.*, p. 308.

[441] Peter Medawar, "Immunity to homologous grafted skin. II. The relationship between the antigens of blood and skin", *British Journal of Experimental Pathology* 27, 1946, p. 27sv.

> What is the material basis of the differences between individuals that are revealed by these incompatibilities? It would be a grave misrepresentation of the facts to say that the individuals of a species are chemically different from one another - at least in the sense that each human being (or mouse) contains at least one chemical compound which, being a unique property, distinguishes him from all others. For that is not the sort of way in which individuals differ. It is one of the fundamental theorems of modern genetics that the inborn differences between the individuals of a species are combinational in character. We differ not because we have unique endowments but because we have unique combinations of endowments, and it is a genetical truism to say that the number of possible combinations is larger than the number of actual individuals[442]. The number of distinct combinations of blood groups, which cattle might have, runs it is thought, into 13 figures. It is the same with human beings. […] Combine these with the multitude of other ways in which human beings may differ in their inborn endowments, and it becomes easy to admit that the number of possible genetic variants of human beings is virtually infinite. This, then, is the sort of way in which individuals differ. It is a fair guess that there are not less than twenty distinct immunity-provoking agents (hereafter "antigens") which, present in the donor of a skin graft and lacking from its recipient, may cause the grafted skin to break down and be sloughed away. The number of possible combinations of twenty distinct antigens is very large indeed. The likelihood that human beings may be grouped for the compatibility of their skins as they may be grouped for compatibility of their blood is therefore very small.[443]

Cette dimension génétique combinatoire des antigènes était évoquée dès l'article de 1944 :

> The survival times of homograft epithelium differ strikingly from one pair of animals (donor and recipient) to another. It is a truism to say that this variation is genetic in origin, and that in accordance with Mendelian principles it has a combinatorial basis. The number of combinatorial types of the hypothetical antigens available to the rabbit is such that in each of a total number of 98 trials the donor had an effective credit balance, and the foreign skin was destroyed. In arbitrary symbols, we may suppose that the antigenic make-up of donor and recipient are related to each other in this sort of overlapping way:
>
> Donor: *ABCDEFGH*
>
> Recipient: *EFGHIJ*
>
> The 'credit balance' is here *ABCD*; for the reciprocal transplantation, donor and recipient being interchanged, it would have been *IJ*.[444]

[442] Medawar méditera sur le possible et l'actuel en 1982 dans une recension du livre de François Jacob *Le jeu des possibles*.
[443] Peter Medawar, "A Biological Analysis of Individuality", *art.cit.*, p. 634. Le titre de cette conférence suggère un parallèle, et une discrète et décisive différence, avec Loeb (Transplantation and Individuality), en optant pour une perspective analytique et en déterminant d'emblée le point de vue comme seulement biologique.
[444] Peter Medawar, "The behaviour and fate of skin autografts and skin homografts in rabbits", *art.cit.*, p. 195.

La détermination nette du phénomène du rejet comme un processus biologique fondamental, immunitaire, central, comportant très peu d'exceptions, va permettre à Medawar de percevoir un autre phénomène fondamental, celui de la tolérance, qui va à la fois ouvrir une brèche dans l'universalité du rejet et permettre d'en approfondir encore la compréhension.

III. La découverte de la tolérance

A. Une anomalie

La découverte de la tolérance, exception notable au phénomène du rejet, fut faite par Medawar par un relatif hasard, à partir du problème qui lui fut posé par Hugh Donald à un congrès de génétique à Stockholm en 1948, celui de distinguer chez le veau les individus qui sont des vrais jumeaux (monozygotes) ou faux jumeaux (dizygotes). Le problème est important en pratique pour les éleveurs car les femelles qui ont eu un frère jumeau subissent un dérèglement hormonal qui les rend stériles et inaptes à produire du lait – elles ne sont donc pas aptes à l'exploitation. C'est la condition nommée en anglais « freemartinism », qui avait déjà été décrite au dix-huitième siècle par Hunter, qui l'appelle une « expérience de nature ».[445] L'intérêt de Donald, chef du Conseil pour la recherche en agriculture d'Edinburgh, était de plus théorique. En étudiant le développement des vrais jumeaux par opposition à celui de faux jumeaux, il espérait pouvoir distinguer les effets génétiques des effets environnementaux dans le développement d'un individu. Les différences entre vrais jumeaux élevés dans des environnements différents pourraient être attribuées à des facteurs environnementaux, et les différences entre faux jumeaux élevés dans un même milieu pourraient être attribuées aux facteurs génétiques. Toute l'entreprise supposait donc de pouvoir déterminer avec certitude, parmi les paires de jumeaux chez le veau, celles qui étaient des jumeaux monozygotes de celles qui étaient des jumeaux dizygotes (ou « faux jumeaux »).

Medawar rapporte que, fort de son établissement du phénomène du rejet, qui consiste à rejeter toute greffe d'un individu de constitution génétique différente mais à accepter celles depuis un jumeau monozygote qui a la même constitution que soi (puisque les jumeaux monozygotes sont issus d'un même œuf originel et ont en fait à l'origine été bel et bien un seul individu), il propose une solution qui semble évidente :

> 'My dear fellow,' I said in the rather spacious and expansive way that one is tempted to adopt at international congresses, 'in principle the solution is extremely easy: just exchange skin grafts between the twins and see how long they last. If they last indefinitely you can be sure these are identical twins, but if they are thrown off after a week or two you can classify them with equal certainty as fraternal twins.'[446]

[445] Nicholas Tilney, *Transplant…*, *op. cit.*, p. 113. Le terme d'"experiment of Nature" est baconien.
[446] Peter Medawar, *Memoir…, op. cit.,* p. 111.

Medawar se propose même imprudemment pour opérer lesdites greffes. Rappelé à sa promesse par Donald quelques temps après, il s'exécute de mauvaise grâce mais obtient un résultat stupéfiant, totalement en désaccord avec ses connaissances établies du rejet : aucun des animaux testés ne rejette de greffe, alors que certains d'entre eux, des paires mâle – femelle, sont sans aucun doute possible des jumeaux dizygotes de patrimoine génétique différent ! Medawar souligne que la greffe de peau avait déjà été utilisée en médecine médico-légale pour clarifier des questions de parenté[447] ; mais les résultats obtenus sur l'animal ne sont pas du tout ceux attendus.

> There is […] a clear *prima facie* case for supposing that the interchange of skin grafts should make it possible to distinguish with complete certainty between monozygotic and dizygotic twins in cattle. […] [But] it proves that skin interchange *cannot* be used for distinguishing monozygotic from dizygotic twins in cattle. Dizygotic twins in cattle, whether of like or unlike sex, are in some manner mutually desensitized to grafts of each other's skin.[448]

Medawar pensait effectuer une « experiment of use », dans laquelle il applique de manière pratique un savoir constitué sur lequel il peut compter[449] ; il découvre qu'il effectue une « experiment of light » en réalité, aidé en cela par une « experiment of nature » qu'il saura ensuite reproduire en laboratoire. Comme le souligne Hamilton, c'est le rapport constant de Medawar avec l'animal intact, comme avec la clinique, qui lui permet de déceler la complexité et les paradoxes du fonctionnement du système immunitaire : "I think he stood in awe of the complexity of the intact immune system. This reverence has been justified by the observation of a number of paradoxes."[450]

La force de Medawar aura été d'immédiatement comprendre le phénomène observé comme contredisant la théorie qu'il venait pourtant d'aider à établir, celle de l'universalité du rejet d'un tissu étranger. C'est en un sens la conscience pleine de ce phénomène qui lui permet justement de repérer le non rejet de greffe chez les jumeaux dizygotes comme une *anomalie* par rapport au paradigme. Medawar pourra ensuite prendre en compte cette anomalie pour l'intégrer au paradigme, enrichir ce dernier et rendre l'anomalie justement prédictible selon le paradigme du rejet remanié. C'est pourquoi, encore plus à partir de la perception du phénomène de tolérance, Medawar parle du rejet comme d'un « fait » expérimental et comme une « loi inductive », suggérant par là qu'elle n'est fondée que sur une induction à partir des cas jusqu'ici observés, ce qui oblige à réserver la possibilité

[447] E. Billingham, P. B. Medawar, "The use of skin grafting", *art.cit.*, p. 380 ; Peter Medawar, "A Biological Analysis of Individuality", *art.cit.,* p. 636.

[448] E. Billingham, P. B. Medawar, "The use of skin grafting", *art.cit.,* p. 380.

[449] Restituant l'expérience dans sa conférence de réception du prix Nobel en 1960, Medawar parle d' "an enterprise that seemed reasonable enough against the rather thorough background of knowledge we already possessed about the behaviour of skin grafts in experimental animals."

[450] David Hamilton, "Peter Medawar and clinical transplantation", *art. cit.,* p. 11.

d'une exception qui viendrait modifier le cadre général ou en tout cas obligerait à le remanier. C'est justement quand il parle des résistances à l'égard de l'idée de tolérance qu'il souligne que la généralité du rejet, qu'il a pourtant contribué à faire apparaître, n'a qu'une valeur inductive qui ne devrait pas nous fermer à l'existence d'« instances contraires », pour parler un langage baconien que Medawar ne renierait sans doute pas. Au contraire pour Bacon l'induction est toujours provisoire, et doit toujours être ouverte à un élargissement de la perspective, à des phénomènes contradictoires à la règle générale qui relancent la réflexion. Rappelons le passage où Medawar proteste contre l'élévation au rang de dogme intangible de la règle du rejet qu'il a lui-même contribué à formuler :

> The failure of skin homografts in clinical practice has by sheer iteration come to acquire the standing of an inductive law, so that people are as unwilling nowadays to concede that homografts are ever successful as at one time they were to admit that they ever failed.[451]

C'est ainsi que Medawar, dans son compte-rendu de l'ouvrage de Kuhn *La tension essentielle*, après en avoir loué la finesse, souligne qu'il n'existe en réalité pour lui rien qui corresponde à ce que Kuhn décrit comme la science "normale", censée se dérouler paisiblement dans le cadre d'un paradigme devenu un dogme comparable selon lui au dogme religieux :

> My own view is that […] Kuhn […] is guilty – as many historians of science are – of a fault of which he has accused Popper: that of giving too much weight to great historical transformations of scientific thought and too little to what goes on in laboratories from day to day. I don't myself believe in anything quite as humdrum as 'normal science'. A scientist tends to construct his own paradigm in the form of the opinions he already holds and carries over from day to day: hypotheses favoured because they have the right kind of 'feel', for example, or through pride of possession of an idea which one was the first to have. But even this personal and most immediate paradigm is not clung to with the fervour of religious belief: I don't hold from one day to the next exactly the same opinion about any problem I am studying. A scientist's reading, discussions with colleagues and reflection on his latest experimental finding may change the climate of theoretical expectations from day to day. Little revolutions or movement of unrest are constantly in progress, and the real world of science is a kind of Maoist microcosm of continuing revolution. Kuhn, I think, envisages ordinary science life as something more in the nature of a settled opinion in a world of tranquil God fearing middle-class contentment, and some of his opinions give me the impression of being held *pour èpater le bourgeois*.[452]

[451] Peter Medawar, "The Homograft Reaction", *art.cit.*, p. 148.
[452] Peter Medawar, "March of paradigms", *Nature* 273, 15 Juin 1978, p. 575. En français dans le texte.

Medawar fait cependant bien état lui-même de résistances à la découverte de la tolérance, et avant cela à celle du rejet, qui ressemblent à ce que Kuhn décrit comme la résistance d'un paradigme.

Medawar, une fois acquise la certitude que son expérience auprès des veaux était correctement établie, cherchera surtout à entreprendre l'étude scientifique de ce phénomène en le produisant de manière délibérée pour pouvoir le faire varier, l'observer et l'expliquer. Il emploiera pour cela cette fois-ci des souris de lignée pure, matériel expérimental de plus en plus répandu. Il répète en un sens en le modifiant le geste opéré pendant la guerre avec le passage du *constat*, depuis une activité pratique (la clinique), d'un phénomène (le rejet d'allogreffe chez une patiente humaine) à son étude systématique en laboratoire.

B. De l'« expérience de nature » à l'expérimentation : l'étude systématique de la tolérance

La clé de cette étude sera donc la capacité à reproduire le phénomène observé de tolérance. Cela place encore Medawar dans le sillage de la médecine expérimentale pour laquelle comprendre vraiment un phénomène c'est être capable de le maîtriser expérimentalement, c'est-à-dire de produire et faire disparaître à volonté par la manipulation. Pour reproduire le phénomène en laboratoire, il faut à Medawar une esquisse d'interprétation de la séquence amenant à l'établissement d'une tolérance inattendue chez le veau à la greffe depuis son frère jumeau de patrimoine génétique différent – là où les greffes entre frères et sœurs ordinaires, d'âge différent, sont rejetées tout aussi violemment qu'entre individus non apparentés de même espèce. La cause possible d'une telle tolérance exceptionnelle est en effet au départ bien peu apparente. Medawar dit avoir trouvé cette explication dans l'ouvrage récemment paru à l'époque de Burnet, et qui sera fondateur pour l'immunologie, *The Production of Antibodies*.[453] Burnet propose une explication générale de la capacité d'un organisme à reconnaître le « non soi » au cours de sa vie, dans son immense diversité possible, tout en ne réagissant pas la plupart du temps à ses propres tissus (le « soi »). Pour Burnet une « sélection clonale » s'opère au cours de la constitution du système immunitaire lors de la vie fœtale, sur le modèle de la sélection naturelle décrite par Darwin. L'organisme naît avec une panoplie très large de cellules capables de réagir à tout stimulus possible – même à ses propres tissus ; la sélection clonale lors du développement fœtal sélectionne celles capables de réagir contre le « non soi » et élimine

[453] F. M. Burnet and F. Fenner, *The Production of Antibodies*, Melbourne, MacMillan, 1949. Cf. Peter Medawar, *Memoir…, op. cit.,* p. 112 ; Medawar en parle également dans sa conference de reception du prix Nobel (1960).

celles qui réagissent contre le « soi ». Ainsi l'hypothèse prévoit qu'un organisme exposé lors de son développement à des cellules étrangères peut apprendre à les considérer comme du « soi », les cellules immunitaires capables de répondre à ces cellules seront éliminées et il restera toute sa vie tolérant à l'égard de greffes venues de cet organisme pourtant différent de lui génétiquement.

Il reste alors à comprendre comment les veaux durant la vie utérine peuvent se désensibiliser réciproquement à leurs tissus respectifs alors qu'ils se développent dans deux placentas différents – on découvrira à cette même époque que le placenta constitue une barrière immunologique naturelle permettant aux fœtus de mammifères de croître sans immuniser contre eux la mère et donc sans être attaqués par son système immunitaire. Burnet pointe l'œuvre d'un savant américain, Owen, qui a décrit le fait que les jumeaux dizygotes chez le veau sont très fréquemment des chimères génétiques, contenant dans leur organisme des cellules sanguines portant leur patrimoine génétique propre mais aussi des cellules venant de leur frère ou sœur, sans incompatibilité entre elles[454]. Pour expliquer ce phénomène, Owen renvoie à la suggestion de Lillie dès 1916 qui postule que les placentas des faux jumeaux chez le veau forment naturellement entre eux des anastomoses, permettant la circulation entre eux des cellules de chacun, provoquant la tolérance à l'autre durant toute la vie.[455] Pour Lillie, ce sont ces anastomoses des placentas qui expliquent que les hormones circulent d'un individu à l'autre pendant la gestation, rendant les femelles stériles dans leur vie adulte. Avec Owen, un pas de plus est fait avec la découverte d'un chimérisme persistant des cellules sanguines – ce qui suppose, étant donné la faible durée de vie des cellules sanguines (trente jours environ dans le cas de la transfusion), l'établissement définitif de précurseurs des cellules sanguines étrangères, par nidification de celles-ci dans l'organisme différent. Ainsi Owen a déjà de son côté le sentiment d'élargir les conséquences du phénomène vu par Lillie en 1916.

> Almost thirty years have passed since Lillie used the demonstrated union of the circulatory systems of twin bovine of opposite sex to explain, on an endocrine basis, the frequent reproductive abnormalities of the female twin. Since the appearance of Lillie's paper, the freemartin, as the modified female is called, has become an important example of the effects of hormones on sex-differentiation and sexual development in mammals. Consequences other than endocrinological of nature's experiment in parabiosis have, however, received little attention.
>
> Estimates of the frequency of identical as compared with fraternal twinning indicate that the former is relatively rare in cattle. Tests for inherited cellular antigens in the bloods of more than eighty pairs of bovine twins show, however, that in the majority of these pairs the twins have identical blood types. Identity of blood types between full sibs not twins is infrequent, as might be expected from the large number of different, genetically controlled

[454] Ray Owen, "Immunogenetic consequences of vascular anastomoses between bovine twins", *Science* 102, 1945, p. 400.
[455] F. R. Lillie, "The theory of the free-martin", *Science* 43, 1916, p. 611.

> antigens (now approximately 40) identified in the tests. […] The vascular anastomosis between bovine twins, known to be a common occurrence, provides an explanation.[456]

Le phénomène de tolérance sera également peu de temps après perçu chez l'homme – bien qu'il y soit nettement plus rare. Dunsford, dans un article publié en 1953, décrit le cas d'une jeune femme de vingt-cinq ans dont, après un don de sang, les tests font apparaître que son sang « semble être une mixture de cellules A et O »[457]. Dunsford explique ensuite son grand étonnement, qui redouble celui de la donneuse elle-même, à l'explication qui sera trouvée, très longtemps après les événements responsables :

> The appearance was such as might be seen for a time after a large transfusion of O blood into an A recipient: but Mrs. McK. had never been transfused. […] When asked if she were a twin, Mrs. McK., somewhat surprised, answered that her twin brother had died 25 years ago at the age of 3 months. […] It is strange that we should be able to group completely this twin 25 years after his death. […] Mrs. McK. is the first human being to be shown to have a double set of blood groups, and there can be little doubt that one set is the consequence of vascular communications with her twin.[458]

Ce phénomène dévoile l'existence, bien qu'exceptionnelle, d'anastomoses naturelles – le geste même chirurgical mis au point par Carrel au début du siècle, et qui définit la transplantation par rapport à la simple greffe qui raccorde des tissus non vascularisés. Le lien, bien sûr rétrospectif, avec les découvertes d'Owen sera fait par Medawar dès l'article de 1951 présentant la découverte de la tolérance chez le veau.

> Dizygotic twins in cattle, whether of like or unlike sex, are in some manner mutually tolerant of each other's skin – a situation which clearly corresponds to the anomalous conformity of red cell agglutination types described in dizygotic cattle twins by Owen.[459]

Medawar souligne d'emblée que le phénomène décrit par Owen consiste bien en une greffe naturelle.

---

[456] R. Owen, "Immunogenetic consequences of vascular anastomosis between bovine twins", *art. cit.*

[457] "Seemed to be a mixture of A and O cells." I. Dunsford, *al.*, "A human blood-group chimera", *British Medical Journal*, July 11 1953, p. 81.

[458] *Id.*

[459] R. E. Billingham, P. B. Medawar, "The use of skin grafting", *art.cit.*, p. 380.

> Owen has produced evidence that the blood of dizygotic twin cattle may contain a mixture of red cells of different antigenic type; since red cells do not reproduce and have short lives, he infers that red cell precursors are interchanged between the twins in utero and survive thereafter as *cellular homografts*. The dizygotic twin calf at birth is already, in fact, a genetical chimera.[460]

Cependant Medawar, dès son étude chez le veau, découvre que le phénomène de la tolérance est plus complexe que celui décrit par Owen pour les cellules sanguines. La tolérance a « des degrés fortement variables » ; une greffe peut parfois réussir d'un individu vers son frère mais pas en sens inverse. « Ces découvertes indiquaient que la tolérance était un phénomène hautement complexe et il était nécessaire pour Medawar d'étudier les dimensions si variées du problème de manière systématique, en utilisant des organismes de laboratoire plus standardisés comme la souris. »[461] Cette étude systématique est annoncée par Medawar dès l'article de 1951. "The whole problem of embryonic adjustment and response to antigens is to receive a fuller analysis than is made possible by experiments on cattle. […] We are proposing to study the possible desensitization of mouse embryos by inoculated foreign cells."[462] Il s'agit bien de pouvoir étudier systématiquement en laboratoire le phénomène rencontré dans la nature, dont Lillie déclarait déjà en 1916 : "In the case of the free-martin, nature has performed an experiment of surpassing interest."[463] Il s'agira donc désormais, au lieu d'attendre passivement que la nature fasse de telles expériences aléatoires d'anastomoses, d'injecter des cellules étrangères à des souris à l'état embryonnaire pour tenter de les rendre tolérantes à des greffes de tissus, à l'âge adulte, du même donneur.[464] Il s'agit bien de « reproduire en laboratoire l'état des choses même advenu par l'action accidentelle de la nature chez les veaux jumeaux. »[465] "Our ambition was to bring about by design the immunological phenomenon that occurs naturally in twin cattle. […] We had artificially reproduced the mutual tolerance we had observed."[466] "What we have done […] is to reproduce experimentally in chicken, rabbits and mice a state of affaire that occurs naturally in the life-time of most twin cattle of dizygotic origin (Owen, 1945) and very rarely in twin human beings (Dunsford, 1953)."[467] Il y a dans cette insistance sur la prouesse consistant à reproduire, de manière éclairante et maîtrisée, à volonté, ce que la nature produit

[460] *Id.*, p. 395. C'est nous qui soulignons.

[461] "These findings indicated that tolerance was a highly complex phenomenon, and it was necessary for Medawar to study the varied dimensions of the problem systematically using more standardized laboratory organisms, such as the mouse." (Hyung Wook Park, "'The shape of the human being as a function of time'", *art.cit.*, p. 119).

[462] R. E. Billingham, P. B. Medawar, "The use of skin grafting", *art.cit.*, p. 395-6.

[463] Cité in I. Dunsford, *al.*, "A human blood-group chimera", *art.cit.*

[464] Hyung Wook Park, "'The shape of the human being as a function of time':", *art.cit.*, p. 119.

[465] "reproduc[e] in the laboratory the very state of affairs that had come about by natural accident in twin cattle." Peter Medawar, Conférence de reception du prix Nobel.

[466] Peter Medawar, *Memoir…, op. cit.,* p. 132-3.

[467] R. Billingham, L. Brent, P. Medawar, "Acquired tolerance of skin homografts", *Annals of the New York Academy of Sciences*, 24: 59(3), 1953, pp. 409-416, ici p. 409.

seulement par hasard, à la fois le geste fondamental de la science biologique moderne – amener le vivant au laboratoire, de manière artificielle et appauvrie (les souris de lignée pure), pour en expliquer paradoxalement la diversité et complexité foisonnante - ; mais il y a là aussi un paradigme baconien: il s'agit bien de maîtriser la nature – tout en lui obéissant! De parvenir à la fois de se plonger dans sa diversité, sans oublier de détails des phénomènes en croyant trop vite pouvoir les récapituler ; mais aussi dans un second temps d'y apporter de la clarté, en dressant les tables des « instances » du phénomène, de sa survenue ou non.

Medawar utilise pour cela deux lignées de souris – CBA et A. Il commence par établir que dans les conditions normales des individus de ces deux lignées rejettent réciproquement les allogreffes. Puis il inocule, au stade embryonnaire, des animaux avec des cellules vivantes d'une souris d'une autre lignée, et constate bien qu'après leur naissance, « une souris brune de la lignée CBA, qui avant la naissance a reçu une inoculation de cellules vivantes de souris blanches de lignée A, une fois adulte, accepte une greffe de peau de souris de lignée A. »[468] Cette expérimentation produit un animal qui porte une greffe blanche tranchant de manière frappante sur son pelage brun.[469]

1. Un paradoxe temporel

Pour Medawar, ce phénomène frappant et nouveau est donc le contraire exact de ce qu'il avait observé dans son étude systématique du rejet. L'exposition d'un animal à des antigènes étrangers durant sa vie fœtale produit l'effet contraire de la même exposition durant la vie adulte. Là où l'allogreffe chez l'adulte provoque une immunisation à l'égard du donneur et un rejet plus fort d'une seconde greffe, l'allogreffe chez le fœtus, voire dans certains cas chez le nouveau-né, induit chez lui une tolérance à l'égard d'une seconde greffe à partir de ce même donneur. A un stade du développement, le phénomène s'inverse donc ; le rejet est par là confirmé comme une immunité acquise ; il y a même un stade auquel l'animal acquiert sa capacité à s'immuniser de manière acquise contre les allogreffes, n'ayant pas d'emblée cette capacité.

[468] Peter Medawar, *Memoir…*, *op.cit.*, p. 132.

[469] Medawar insiste lui-même sur le caractère étonnant de cet aspect visuel, qui ne fit sans doute pas peu pour souligner la prouesse de la tolérance, notamment dans le titre d'un de ses ouvrages : *The Strange Case of the Spotted Mice*. Calne souligne qu'avoir vu Medawar présenter les photos de ces souris l'a amené à s'intéresser à la transplantation.

> Over some period of its early life […] the pattern of the host's response to foreign tissue cells is turned completely upside down. In mice […] this inversion takes place in the neighbourhood of birth, for there is a certain 'null' period thereabouts when the inoculation of foreign tissue confers neither tolerance nor heightened resistance.[470]

C'est pourquoi Medawar qualifie la tolérance de « tolérance acquise », pour souligner qu'elle est le processus miroir de l'« immunité acquise » précédemment mise au jour dans son étude du rejet. "This phenomenon is the exact inverse of 'actively acquired immunity', and we therefore propose to describe it as 'actively acquired tolerance'."[471] Il s'agit donc du contraire d'une immunisation.

> The effect of t[he] first presentation of antigen tissue in adult life is to confer 'immunity', that is, to increase the host's resistance to grafts which may be transplanted on some later occasion from the same donor or from some other member of the donor's strain. But if the first presentation of foreign cells takes place in foetal life, it has just the opposite effect: resistance to a graft transplanted on some later occasion, so far from being heightened, is abolished or at least reduced.[472]

L'article de 1956 soulignera encore plus ce paradoxe de deux effets antithétiques, ayant tous deux pour effet une réaction sortant de l'ordinaire, de l'exposition à des antigènes étrangers avant ou après la maturation du système immunitaire d'un organisme. Ces analyses supposent bien les études précédentes, qui établissent la réaction normale d'allogreffe (un rejet avec délai) et la réaction d'un sujet sensibilisé à une greffe de 'second set' (un rejet plus rapide et plus violent).

> If a normal adult mammal or bird is exposed by grafting or inoculation to living cells derived from some other member of its own species, then (a) the foreign cells are destroyed, and (b) their recipient enters a state of heightened reactivity, as a consequence of which foreign cells transplanted to it on a later occasion are destroyed more rapidly than they were before. If, on the other hand, a mammal or bird is exposed to the influence of such a graft or inoculum during foetal life, then (a) the foreign cells survive, and (b) their recipient enters a state of lowered reactivity, by virtue of which cells of the same origin transplanted to it in adult life outlive their normal expectation of survival, and may never be destroyed at all. So it may come about that two adult mice of the same age, sex, upbringing and genetic origin, exposed beforehand to foreign cells of the same kind and in the same amounts, may react to the transplantation of a skin homograft in very different ways. In the mouse which received its prior inoculation when already adult, the skin homograft is reacted upon with special rapidity and vigour; in the mouse which was injected during foetal life, the homograft is reacted upon slowly and feebly, if at all. Both

[470] R. Billingham, L. Brent, P. Medawar, "Actively acquired tolerance of foreign cells", *Nature* 4379, 3 Octobre 1953, pp. 603-6, ici p. 603.
[471] *Id.*
[472] *Id.*

> modes of response represent departures from normality, but the departures are in opposite directions, and the states of immunological competence which they reveal are of exactly opposite kinds. Nevertheless, they will be seen to have two important properties in common. Both are brought about by the exposure of animals to 'antigenic' stimuli, before or after birth as the case may be; and both are immunologically specific.[473]

Etant le contraire de la sensibilisation chez l'adulte, la tolérance est placée au départ par Medawar sous la rubrique d'une « désensibilisation »[474] ; puis le terme s'estompera pour imposer celui de « tolérance ». L'article de 1951 use du terme de « désensibilisation », qui se rapproche sans doute trop du traitement des allergies pour être maintenu sur le long terme ; cet usage est d'ailleurs d'emblée suspecté d'introduire de la confusion conceptuelle.

> To say that dizygotic twins are mutually "desensitised" to grafts of each other's skin is to hint at one possible explanation of this anomaly. In its technical sense, "desensitisation" refers to an acquired indifference to an otherwise active antigen that may be achieved by prolonged exposure to the antigen in very low, or initially very low, doses. It is not yet known whether or not minute ascending doses of tissue homografts can confer tolerance upon their recipients, but there is clear evidence that a naturally-occurring process analogous to desensitisation occurs in dizygotic bovine twins. […] In one important respect the mechanism of acquired tolerance to tissue homografts in twin cattle differs from desensitisation in the ordinary sense. The embryo is immunologically inactive: it does not manufacture antibodies and cannot therefore be said to become "desensitised" to an antigen to which it is not in any case sensitive. It may be that a desensitisation analogous to that conferred by minute increasing doses of an allergen occurs when, in foetal life, an antigen confronts the embryo's gradually awakening faculty of immunological response. There may also be the more profound theoretical reasons adduced by Burnet and Fenner (1949) for supposing that animals become unresponsive to potential antigens to which they are exposed as embryos. The whole problem of embryonic adjustment and response to antigens is to receive a fuller analysis. [475]

Dès 1951, l'analyse qui formule la tolérance comme un mécanisme de désensibilisation est donc déjà suspectée ; Medawar va se tourner vers l'appui théorique qu'apporte Burnet, se ralliant à l'explication de la sélection clonale. Mais à la fin de sa vie, Medawar remettra également en cause le mécanisme de la sélection clonale.

[473] E. Billingham, L. Brent and P. B. Medawar, "Actively Acquired Tolerance", *art.cit.*, p. 359.

[474] Peter Medawar, "A Biological Analysis of Individuality", *art.cit.*, p. 638 : "the sort of "desensitization" or acquired indifference to foreign tissue that happens naturally in the lifetime of twin cattle."

[475] R. E. Billingham, P. B. Medawar, "The use of skin grafting", *art.cit.*, p. 394.

> The mechanism of tolerance was at the time assumed to be clonal deletion, but later Medawar raised the possibility of the potential effectors being present but 'inactive' in tolerant mice— prescient in view of current hypotheses about anergy and regulation.[476]

Cette dernière explication postule que, dans la tolérance, les lymphocytes capables de reconnaître l'antigène étranger au stade fœtal ne disparaissent pas purement et simplement dans la tolérance, mais sont en un sens « inactivés ».

2. L'authentique tolérance d'un greffon qui reste étranger

Il s'agira également pour Medawar, comme on l'a vu dans la démonstration du rejet, de montrer que la tolérance n'est pas due à une quelconque « adaptation » du greffon, qui perdrait ses qualités antigéniques. L'enjeu est là encore de briser le vieux rêve d'une greffe qui serait possible sans rejet par « adaptation » du greffon à ses nouvelles conditions de vie ; ce qui était un argument contre le rejet, laissant croire que certaines allogreffes pourraient réussir, devient un argument à repousser dans l'explication de la tolérance.[477] Le fait que le greffon maintient ses propriétés antigéniques entières dans la situation de la tolérance – qu'il est donc bien proprement toléré, et non devenu semblable au « soi » – sera démontré par Medawar en regreffant certains des tissus tolérés chez un autre receveur non traité qui les rejettera bien normalement. Cela permettra également de démontrer la durabilité de la tolérance : si le greffon se maintient possiblement à l'infini, c'est bien parce que l'organisme maintient dans le temps une tolérance acquise, et non là encore parce que les propriétés antigéniques du greffon s'estomperaient. Un des arguments sera d'ailleurs que la tolérance peut être renversée : un organisme tolérant, si on lui greffe des cellules immunocompétentes naïves, et encore plus si elles sont préalablement immunisées contre le greffon, retrouve la capacité de le rejeter – ce qui signifie que le greffon reste bien antigénique. C'est pourquoi le point sera sans cesse réaffirmé par Medawar :

> Being freshly transplanted, these grafts can have had no opportunity to 'adapt' themselves antigenically to foreign hosts, but they survived nevertheless. […] This prolongation of life is not due to an antigenic transformation of the grafts. […] The antigenic properties of a homograft are not altered by residence in a tolerant

[476] E. Simpson, "Medawar's legacy to cellular immunology and clinical transplantation p. 1939. Cite Lance EM, Medawar PBM. "Quantitative studies on tissue transplantation immunity. IX. Induction of tolerance with antilymphocyte serum", *Proceedings of the Royal Society B* 173, 1969, pp. 447–473.

[477] W J. Dempster, "Problems Involved In The Homotransplantation Of Tissues, With Particular Reference To Skin", *art.cit.*, p.1046.

> host, and the host itself retains the power to give effect to a passively acquired immunity directed against a homograft which has until then been tolerated by it.[478]

L'article de 1956 le réaffirmera : "Tolerance of a homograft is neither caused by nor accompanied by an antigenic adaptation of the grafted cells."[479]

> As demonstrations of tolerance - which they were in no sense intended to be - all these experiments are open to the objection that the survival of the homografts might have been due to an antigenic adaptation of the grafted cells. Such, indeed, is the interpretation which Cannon, Weber & Longmire (1954) and Weber, Cannon & Longmire (1954) are inclined to read into their more recent experiments on skin transplantation in young and adult chickens. This interpretation, we shall later argue (§4.3), cannot be sustained.[480]

3. Les caractéristiques de la tolérance

Medawar dégage de ses expériences les traits fondamentaux de la tolérance, qui lui permettent là encore de montrer son parallélisme avec le rejet et la sensibiliation aux allogreffes, puisqu'ils sont communs aux deux phénomènes.

La tolérance est un phénomène immunitaire central, permanent et caractérisé par son extrême spécificité à l'égard d'un organisme donné. "Tolerance represents *a specific central failure of the mechanism of response*."[481] Que la tolérance soit centrale suppose qu'elle est bien plus large que ce qu'Owen soupçonnait. Une fois rendu tolérant, par l'exposition de n'importe quelle cellule vivante d'un organisme donné lors de la gestation, l'organisme tolérant le sera à l'égard de n'importe quel tissu de cet organisme, là où Owen ne percevait que la tolérance concernant les cellules sanguines étrangères – tolérance la plus frappante car les réactions d'incompatibilité sanguine sont violentes et immédiates. La tolérance gagne donc par là en ampleur.

---

[478] R. Billingham, L. Brent, P. Medawar, "Actively Acquired Tolerance of Foreign Cells", *art.cit.*, p. 603-4 et 6. Le but est de répondre aux objections de Cannon et Longmire. Cannon, J. A., Weber, R. A. & Longmire, W. P. "Factors influencing the survival of successful skin homografts in the chicken. I. Effects of varying age of donor and recipient" *Ann. Surg.* 139, 1954, pp. 468-472 ; Weber, R. A., Cannon, J. A. & Longmire, W. P. "Observations on the regrafting of successful skin homografts in chickens", *Ann. Surg.* 139, 1954, pp. 473-477.

[479] R. E. Billingham, L. Brent and P. B. Medawar, "Actively Acquired Tolerance", *art.cit.*, p. 358, et toute la section 4. 3.

[480] *Ibid.*, p. 360.

[481] Peter Medawar, "A discussion on Immunological Tolerance. Introductory Remarks", *art.cit.*, p. 3. C'est Medawar qui souligne. Cf. aussi R. E. Billingham, L. Brent and P. B. Medawar, "Actively Acquired Tolerance", *art.cit.*, p. 361.

> Medawar's experiment revealed that the actual scope of the phenomenon that Owen showed was broader than is paper implied. It indicated that calves might be able to remember the whole body's pattern of their dizygotic twin brother or sister as a part of their own constitution.[482]

C'est bien ce que suggère Medawar lui-même.

> It may seem surprising that the interchange of red cell precursors should confer tolerance upon homografts of, effectively, skin epithelium; but it should be pointed out (a) that there is already known to be some degree of overlap between the antigens of leucocytes and of skin epithelium, and (b) that red-cell precursors are not likely to be the only cells that are interchanged. Leucocyte precursors are certain to be among them. The fact that the dizygotic twin cow is a genetical chimera may make it necessary to qualify and enlarge the purely humoral interpretation of the freemartin condition: its shortcomings are now well known.[483]Tolerance does not […] discriminate between the tissues of a single individual.[484]

C'est bien inversement n'importe quel tissu qui peut induire une tolérance de portée si large.

> A wide histological variety of tissue cells is capable of conferring tolerance to homografts of skin. It is by no means obligatory that skin cells, or even epithelial cells, should be among them.[485]

La tolérance est donc centrale, ce dont est aussi le signe le fait que l'organisme est tolérant à l'égard de greffes du donneur quel que soit leur emplacement sur le corps. "Once established, the state of tolerance is systemic; if one part of the body will tolerate a foreign graft, so will another."[486] "Tolerance is due to a central as opposed to a peripheral failure of the immunological response."[487] Dire que la tolérance est centrale consiste à la distinguer d'autres échecs de l'organisme dans l'effectuation d'une réponse à un antigène. La tolérance n'est pas l'inhibition de la réponse quand le système immunitaire n'a pas accès à l'antigène. Elle ne consiste pas non plus en l'incapacité, même centrale, de l'organisme à effectuer une réponse – une inhibition « efférente », là où la première était « afférente ». On trouve une telle incapacité quand le système immunitaire est incapacité dans sa

[482] Hyung Wook Park, "'The shape of the human being as a function of time'", *art.cit.*, p. 119.
[483] R. E. Billingham, P. B. Medawar, "The use of skin grafting", *art.cit.*, p. 396.
[484] R. E. Billingham, L. Brent and P. B. Medawar, "Actively Acquired Tolerance", *art.cit.*, p. 358.
[485] R. Billingham, L. Brent, P. Medawar, "Actively Acquired Tolerance of Foreign Cells", *art.cit.*, p. 604.
[486] Peter Medawar, Discours de réception du prix Nobel. "An animal that is tolerant of a homograft in one part of its body is tolerant in another; tolerance is systemic, and a tolerated graft does not build up a privileged position within its own lymphatic territory." R. E. Billingham, L. Brent and P. B. Medawar, "Actively Acquired Tolerance", *art.cit.*, p. 358.
[487] R. E. Billingham, L. Brent and P. B. Medawar, « Acquired Tolerance of Skin Homografts », *Annals of the New York Academy of Science* 24 : 59(3), 1955, pp. 409-16, p. 409.

réponse par exemple par des traitements immunosuppresseurs ; mais ceux-ci diffèrent de la tolérance en ce qu'ils empêchent toute réponse, ou une grande gamme de réponses immunitaires, alors que la tolérance est totalement spécifique : l'organisme ne répond pas un antigène donné mais reste compétent pour former toutes les autres réponses immunitaires habituelles.

Cette centralité est donc liée à la très grande spécificité de la tolérance.

> By 'specificity' I mean that an animal may become tolerant of one particular antigen without compromising its power to respond normally to any other."[488] The state of tolerance is specific in the sense that it will discriminate between one individual and another, for an animal made tolerant of grafts from one individual will not accept grafts from a second individual unrelated to the first.[489]

Cela distingue encore la tolérance au sens strict de l'état d'immunosuppression.

> The prolongation of life that may be brought about by the administration of cortisone or trypan blue or by X irradiation should not […] be ascribed to 'tolerance', for such treatments are not immunologically specific in their effects. They lower the resistance of the host to homografts from *all* donors.[490]

La tolérance est enfin, comme on l'a vu, permanente. Elle peut cependant être abolie – par réimplantation chez l'individu tolérant de cellules immunitaires « naïves », qui vont elles s'immuniser contre le greffon ; ou, encore plus, par réimplantation de cellules immunisées contre le greffon, qui monteront une réaction bien plus rapide contre lui. Cette abolition de la tolérance montre encore une fois que le greffon reste bien antigénique dans l'état de tolérance : c'est de l'hôte, non d'un greffon qui se serait « adapté », que vient l'absence de réaction immunitaire.

> The tolerated graft continues to be vulnerable to an immunity reaction directed against it, and continues to be a source of normal antigenic stimuli, although these stimuli are without effect until the tolerant mouse is re-equipped with tissue that can respond to them.[491]

[488] Peter Medawar, "A discussion on Immunological Tolerance. Introductory Remarks", *art.cit.*, p. 3.
[489] Peter Medawar, Discours de réception du prix Nobel.
[490] R. E. Billingham, L. Brent and P. B. Medawar, "Acquired Tolerance of Skin Homografts", *art.cit.*, p. 409.
[491] R. E. Billingham, L. Brent and P. B. Medawar, "Acquired Tolerance of Skin Homografts", *art.cit.*, p. 413.

C. L'importance de la tolérance et ses enjeux

Medawar accorde une grande importance à sa découverte de la tolérance. Sa nouveauté est soulignée dans l'article phare de 1956 : "'Actively acquired tolerance' *introduces into immunology the concept* of a specific inhibition of response."[492] Néanmoins Medawar ne tarde pas à reconnaître que certains investigateurs ont fait la même découverte que lui à la même époque – le tchèque Hasek[493] -, et que certaines expériences du passé exploraient déjà sans le savoir ce phénomène. Au début du vingtième siècle déjà des investigateurs greffent à des embryons des parties d'un corps étranger, voire même d'un organisme d'une espèce étrangère et constatent qu'elle n'est pas rejetée à l'âge adulte.[494]

> The phenomenon of tolerance could be said to have been demonstrated by implication in a variety of experiments on embryonic birds *carried out with quite different purposes in mind*. The work of Eastlick, Willier, Rawles, Weiss and others has shown that organ rudiments, skin, neural crest tissue, or pigmentary cells transplanted into embryos of the same or of species may survive beyond hatching, and even - when donors and recipients have been of the same species - into adult life.[495]

Medawar prend donc le plus grand soin pour définir ce nouveau concept de l'immunologie.

> "Immunological tolerance" may be described as a state of indifference or non-reactivity towards a substance that would normally be expected to excite an immunological response.[496]

> "Acquired tolerance" may be defined as an induced state of specific nonreactivity towards a substance that is normally antigenic - a nonreactivity, moreover, that is due to a primary failure of the machinery of the immunological response.[497]

---

[492] R. E. Billingham, L. Brent and P. B. Medawar, "Actively Acquired Tolerance", *art.cit.*, p. 357. C'est nous qui soulignons.

[493] *Memoir…, op.cit.*, p. 133 ; R. E. Billingham, L. Brent and P. B. Medawar, "Actively Acquired Tolerance", *art.cit.*, p. 361.

[494] Nicholas Tilney, *Transplant, op.cit.*, p. 113.

[495] R. E. Billingham, L. Brent and P. B. Medawar, "Actively Acquired Tolerance", *art.cit.*, p. 359-60. C'est nous qui soulignons.

[496] Peter Medawar, Discours de réception du prix Nobel.

[497] R. E. Billingham, L. Brent and P. B. Medawar, « Acquired Tolerance of Skin Homografts », *art.cit.*, p. 409.

> The phenomenon of immunological tolerance […] may now be formally defined: it is the state of immunological non-reactivity that is brought about by exposing animals to antigenic stimuli before their immunological faculties have become mature.[498]

Ce qui est essentiel est alors le fait que l'organisme tolérant ne réagisse pas un antigène donné, très spécifique, tout en conservant intacte sa capacité à réagir à tous les autres antigènes possibles, c'est-à-dire en continuant à être protégé comme le fait habituellement un système immunitaire. Par là, la découverte de la tolérance permet un apport théorique et un apport pratique essentiel ; il permet également d'approfondir le sens global du système immunitaire pour un organisme.

1. Un apport théorique

Le premier intérêt du phénomène de tolérance, dans le domaine de la théorie, est d'apporter un soutien expérimental supplémentaire à la théorie de la « sélection clonale » de Burnet. En effet, la théorie de la sélection clonale permet de prédire le phénomène de la tolérance qui n'était pourtant pas encore pleinement connu ; sa découverte *a posteriori*, et de plus relativement indépendante de cette construction théorique, apporte un argument à la véracité de la théorie – dont une des implications concrètes se trouve validée, en démontrant la puissance explicative réelle, au-delà même des phénomènes qu'elle avait pour but d'expliquer au départ.

> It is one of the predictions of Burnet and Fenner's theory of immunity that the exposure of animals to antigens before the development of the faculty of immunological response should lead to tolerance rather than to heightened resistance. The homograft immunity system is particularly well suited to the appraisal of such a hypothesis, because the antigens are at once powerful, innocuous and persistent.[499]

2. La relance du projet des greffes ?

L'intérêt pratique de la découverte de la tolérance est quant à lui de faire renaître l'espoir d'une possibilité de pratiquer un jour des allogreffes, même si l'espoir est extrêmement mince :

[498] Peter Medawar, "The Homograft Reaction", *art.cit.,* p. 159.

[499] R. Billingham, L. Brent, P. Medawar, "Actively Acquired Tolerance of Foreign Cells", *art.cit.,* p. 605. L'article de 1956 ajoute comme avantage technique à l'emploi de l'allogreffe pour étudier les réactions immunitaires que dans son cas le stimulus antigénique étudié 'arises from cells which may be accepted as functional and anatomical parts of the tissues of their host.' R. E. Billingham, L. Brent and P. B. Medawar, "Actively Acquired Tolerance", *art.cit.,* p. 636.

Medawar reconnaît lui-même que l'application clinique de la tolérance est inexistante, puisqu'elle supposerait d'avoir rendu tolérant un individu avant même sa naissance, pour un donneur potentiel dont l'utilité ultérieure reste hasardeuse. Le phénomène de tolérance montre néanmoins, contre le dogme que Medawar contribua à instaurer à son corps défendant, que le rejet, « obstacle formidable »[500] et longtemps méconnu, n'est pourtant pas totalement infranchissable. La découverte de la tolérance ouvre une brèche dans le rejet, à une époque même, juste après la seconde guerre mondiale, où la reprise des tentatives d'allogreffes cliniques démontre à nouveau le caractère redoutable de cet obstacle.

Le phénomène de tolérance semble ouvrir une voie pour pratiquer les allogreffes : c'est ce qu'affirme l'article de Medawar à ce sujet qui eut le plus de retentissement, dans *Nature*, participant à redonner le moral à tous dans le champ de la transplantation.

> The experiments to be described in this article provide a solution – at present only a 'laboratory' solution – of the problem of how to make tissue homografts immunologically acceptable to hosts which would normally react against them.[501]

C'est pourquoi cette découverte, bien que pauvre encore en applications directes, ranima le courage de la petite communauté de ceux qui cherchaient à établir la transplantation comme pratique clinique. Cet effet ne fut pas immédiat.

> It was not immediately accompanied by renewal of attempts at kidney transplantation. Indeed, there was a sort of hiatus in clinical transplantation, occupied by the highly successful kidney transplantation between twins, notably in Boston. […] At the 1954 New York Academy of Sciences meeting, the paper given from Medawar's group on immunological tolerance had a cool reception.[502]

Mais l'espoir, bien qu'infondé, de parvenir à obtenir la tolérance ranima l'intérêt des praticiens pour ce champ et permit la reprise des études du phénomène.

> What had been established for the first time was the possibility of breaking down a natural barrier that prohibits the transplantation of genetically foreign tissues: some people had maintained that this was in principle impossible, since substances that provoke the normal rejection reaction are part of the genetic make-up,

[500] Billingham 63, Rupert Billingham, "Transplantation, Past, Present and Future", *art.cit.,*
[501] R. Billingham, L. Brent, P. Medawar, "Actively Acquired Tolerance of Foreign Cells", *art.cit.,* p. 603.
[502] David Hamilton, "Peter Medawar and clinical transplantation", *art. cit.,* p. 12.

> something that could no more be changed than one's blood group. In addition, in evolutionary terms, the rejection of genetically foreign grafts has a history of more than a hundred million years, being already present in force at the time bony fish evolved. There were good reasons, then, for people to believe that the human transplantation problem was insoluble. […]
>
> Thus the ultimate importance of the discovery of tolerance turned out to be not practical, but moral. It put new heart into the many biologists and surgeons who were working to make it possible to graft, for example, kidneys from one person to another.[503]

Medawar a bien conscience lui-même des maigres implications pratiques immédiates de la tolérance, en tout cas pour les allogreffes de peau mais sans doute tout autant pour les greffes d'organes.

> Will this be of any medical value? Almost certainly not, for the medical usefulness of any such procedure is bedevilled by the fact that every occasion on which skin homografts are wanted is an acute surgical emergency. There is no time to embark upon a course of desensitization, and it is folly to think that every human being should be desensitized by routine as an insurance against his being severely burnt.[504]

Medawar est réputé avoir répondu, à un étudiant qui venait l'interroger à la fin d'une de ses conférences sur les applications pratiques qu'on pouvait espérer de ses découvertes sur la tolérance : 'Absolutely none.' C'est pourquoi Medawar donne tout le crédit aux praticiens quand il s'agit d'attribuer le mérite d'avoir permis l'essor des allogreffes.

> My discovery of immunological tolerance had, as I have said, a dramatic moral effect on the fraternity of scientists and surgeons who so much wished transplantation therapy to succeed. But the widespread and rather simplistic illusion that my colleagues' and my research on transplantation laid the foundations for organ transplantation as it has been practiced for the last ten or twenty years is a mistaken attribution: transplantation of kidneys and subsequently of other organs was introduced by a number of sanguine, adventurous, and skillful surgeons in France, America, and Great Britain by making use of drugs that diminished the immunity that is responsible for graft rejection, without reducing it to a level that might dangerously impair protective immunity against micro-organisms.[505]

La tolérance devient alors le « Graal » des transplanteurs, selon une expression de Medawar lui-même, en amateur d'opéra wagnérien qu'il était. Elle devient également la pierre de touche à laquelle

[503] Peter Medawar, *Memoir…*, *op.cit.*, p. 134.
[504] Peter Medawar, "A Biological Analysis of Individuality", *art.cit.*, p. 638.
[505] *Memoir…*, *op.cit.*, p. 167-8.

tous les traitements immunosuppresseurs seront ensuite comparés[506] – en leur défaveur bien sûr, ceux-ci étant toujours moins spécifiques que la tolérance elle-même. C'est pourquoi aussi la tolérance deviendra à la fois un stimulant et un « obstacle épistémologique » en un sens à la réalisation des greffes : les greffes pourront être réalisées quand le rejet sera accepté comme un événement incontournable des greffes, qu'il s'agit d'apprendre à contourner par le biais de médications permanentes. La tolérance sera alors à la fois un puissant imaginaire incitant à rechercher la faisabilité de l'allogreffe,[507] et aussi un imaginaire, selon le modèle bachelardien de l'image poétique, à purifier, à mettre à distance. L'allogreffe ne se réalisera pas par une adaptation aussi « naturelle » du greffon à son hôte, sans conflit ni sans conséquence secondaires, que celle qu'on rencontre dans le cas rarissime de la tolérance. Ni « adaptation » totale du greffon à l'hôte, ni « tolérance » de celui-ci se transformant à son contact, la greffe devra en passer par le compromis d'une cohabitation immunologique malhabile, pleine d'embûches, et en partie incertaine, entre greffon et receveur. Aucun ne subissant une transformation radicale au contact de l'autre, un traitement immunosuppresseur à vie deviendra le seul moyen de maintenir cette union précaire si précieuse, à rebours du mythe d'une cure qui devrait être seulement transitoire, permettant à l'organisme de retrouver par lui-même une assiette un temps compromise en comptant sur ses forces propres. Au contraire, le traitement immunosuppresseur – et donc ses effets secondaires délicats à maîtriser – devra être maintenu dans le temps, avec l'acceptation d'une béquille chimique constante, la nature ne pouvant à elle seule assurer une union si contraire à des mécanismes puissamment ancrés dans les organismes.

3. Le rôle du système immunitaire pour l'organisme

Enfin la découverte de la tolérance a été pour Medawar l'occasion d'approfondir sa réflexion sur le rôle fondamental du système immunitaire pour un organisme, et sur la dimension temporelle du développement de ce même organisme.

La détermination du rejet comme une forme d'immunité activement acquise permettait à Medawar de souligner, comme nous l'avons déjà vu, que la forme du système immunitaire d'un vivant évolue avec le temps. Or si le système immunitaire a pour définition d'établir la « distinction entre le soi et le non soi », c'est bien l'individualité elle-même, ses frontières et son rapport aux autres qui évoluent aussi avec le temps. C'est pourquoi Medawar s'intéresse particulièrement à déterminer

[506] Nicholas Tilney, *Transplant, op.cit.,* p. 116.

[507] "The phenomenon continues to serve as a beacon of achievement, as yet unobtained, for the entire field." (Nicholas Tilney, *Transplant, op.cit.,* p. 117).

la période au cours de laquelle ces frontières si rigides, définitives et puissantes se forment, ce à quoi contribueront ses études sur la tolérance.

La tolérance montre bien que l'intolérance des allogreffes est elle-même acquise au cours du développement – tout comme la tolérance à soi. Ce constat rejoint l'intérêt de Medawar pour le vieillissement, dont l'article de 1941 – avant que Medawar s'intéresse à la transplantation – montrait qu'il était à l'œuvre dès le plus jeune âge. Pour Medawar, la forme du système immunitaire d'un organisme a une dimension à la fois génétique et développementale.[508] Medawar chercha donc à déterminer, pour les différentes espèces, la période critique où se forme le pouvoir de résister à des allogreffes[509]. Cette période, appelée aussi « période nulle » par Medawar, est celle où l'organisme passe de la phase où l'allogreffe provoque en lui la tolérance à ce donneur, à celle où elle provoque la sensibilisation au contraire à l'égard du donneur, lui permettant de réagir plus efficacement ensuite à ce même donneur. Pendant la « période nulle », l'allogreffe n'a pas d'effet perceptible : elle n'augmente ni ne diminue la résistance de l'organisme. En cherchant à la déterminer chez les différentes espèces, Medawar souligne aussi que les individus de ces espèces naissent donc plus ou moins immatures immunologiquement selon l'espèce à laquelle ils appartiennent. Chez certaines espèces la maturité du système immunitaire advient autour de la naissance ; pour d'autres dès les deux tiers de la gestation. Selon Medawar, une souris nouveau-né a l'âge immunologique d'un fœtus humain de trois mois ; alors que veau et mouton par exemple naissent beaucoup plus matures immunologiquement que l'homme.[510]

> The epoch of tolerance ends not sharply, but by a gradual dying away. In rabbits, we have incomplete evidence that the 22nd day of pregnancy may be a little too late. Rabbits are, of course, more mature at birth than mice. We accordingly presume that the tolerance-range of animals which are yet more advanced at birth, such as sheep, ends earlier still in embryonic life; for […] sheep can react upon and reject skin homografts transplanted 40 days before birth (the normal gestation period being about 150 days).
>
> In short, the upper age limit of the range of ages over which the inoculation of foreign cells will confer tolerance varies from species to species in accordance with their degree of maturity at term. But it is not very likely that the range will extend far beyond birth in any bird or eutherian mammal, for, at birth, an animal must begin to fight its own immunological battles.[511]

[508] Hyung Wook Park, "'The shape of the human being as a function of time'", *art.cit.*, p. 116.
[509] *Ibid.*, p. 115.
[510] Peter Medawar, *The Uniqueness of the Individual*, *op.cit.*, p. 129.
[511] R. E. Billingham, L. Brent and P. B. Medawar, "Acquired Tolerance of Skin Homografts", *art.cit.*, p. 410-11.

L'étude de la tolérance élargit ainsi la compréhension de la vie fœtale. Medawar souligne lui-même que le fait que le fœtus soit tolérant aux greffes avait déjà été relevé avant lui. Cela était le cas chez Murphy par exemple, qui présente cependant la greffe chez le fœtus comme une tolérance seulement temporaire, jusqu'à ce que le système immunitaire se constitue. Pour Medawar cette interprétation est fautive. Elle n'est pas une vraie tolérance – puisqu'il n'y a pour Medawar de sens à parler de tolérance que chez un individu immunologiquement actif. Murphy se représente le fœtus comme d'abord immunologiquement inactif : la greffe n'est alors pas tolérée, mais tout simplement non perçue, dans une indifférence totale ; puis, à l'éveil du système immunitaire, elle est promptement détruite. Pour Medawar, il s'agirait là plutôt d'un phénomène de tolérance partielle (Medawar insiste sur le fait que ses résultats ne montrent pas du tout la tolérance comme un phénomène de tout ou rien, elle comporte des degrés). Surtout, l'erreur pour Medawar est de concevoir le fœtus comme immunologiquement inactif au départ et de penser que rien ne se passe quand il est confronté à des antigènes.

> When embryos or very young animals are exposed to antigenic stimuli, nothing of the kind [= le rejet] occurs, and for many years it was believed that nothing out of the ordinary occurred at all. The truth is quite otherwise. When an embryo is confronted with an antigenic substance it may be so affected that, when it grows up, its power to respond to that antigen is weakened, altered in kind, or totally suppressed.[512]

C'est aussi la compréhension de la gestation chez les mammifères qui s'en trouve approfondie – posant également de nouvelles questions sur les moyens de la cohabitation immunologique entre la mère et l'embryon : " the phenomenon enlarges our conception of the immunological relationship between a mammalian mother and its embryo or foetus."[513] La gestation est alors comprise comme une greffe en un sens, temporaire, et qui ne provoque pas de rejet immédiat – privilège absolument nécessaire mais dont les mécanismes resteront à expliquer.

> The mammalian embryo consists of tissue genetically foreign to its mother: why, then, does it not always provoke an immunity reaction against itself? The principal reason is that mother and foetus have strictly independent circulations. *The foetus, as a graft,* is in some ways comparable with a piece of foreign skin transplanted to the cornea of the eye: being unvascularized by its host, it is protected from the consequences of any immunity reaction it might elicit. It is certain that the possession of an independent circulation was a necessary condition for the evolution of mammals, and it is at least arguable that the sort of immunological quarantine it imposes on the foetus is the only reason why the possession of an independent circulation is absolutely obligatory. But there

[512] Peter Medawar, "A discussion on Immunological Tolerance. Introductory Remarks", *art.cit.*, p. 2.
[513] *Ibid.*, p. 5.

> are likely to be ancillary devices to protect the foetus, and a good case can be made for the belief that the increased secretion of cortisone-like steroids during pregnancy is one of them.[514]

Ainsi la tolérance et ses limites montrent que le stade de la gestation est un stade où des éléments essentiels du système immunitaire d'un individu connaissent des évolutions importantes qui en détermineront la forme finale. Cela a des conséquences sur la notion d'individualité, si le système immunitaire participe à la reconnaissance, mais aussi à la définition, du soi et du non soi.

> Embryos […] are not intolerant of foreign cells; "individuality," in so far as intolerance measures it, is a property that comes into being during the course of development.[515]

Non seulement l'individualité apparaît, mais elle prend aussi dans ce processus une forme propre ; ainsi elle peut être dite évoluer avec le temps, elle mature comme les autres facultés de l'organisme. "Immunological response […] is an 'advanced' faculty which matures in development like any other."[516]

4. Les frontières de l'individu

La notion d'individualité est également élargie par le concept fondamental de chimérisme. L'individualité d'un organisme est ainsi comprise comme pouvant tolérer – dans des conditions extrêmement précises cependant – la cohabitation en elle de cellules de patrimoines génétiques différents. Ainsi encore une fois l'individualité n'est-elle pas définie *uniquement* par un patrimoine génétique unique attribué une fois pour toutes à l'organisme. Là où l'individualité était apparue très strictement définie par l'étude du rejet par opposition à celle des autres organismes, la découverte de la tolérance montre que l'organisme peut « réajuster les limites de son individualité au cours de son développement. »[517] Ainsi le terme de chimère reçoit-il une définition précise.

---

[514] Peter Medawar, "A Biological Analysis of Individuality", *art.cit.*, p. 638. C'est nous qui soulignons. Voir aussi Billington, "'The foetus, quâ tissue homograft': an assessment of the possible mechanisms for its survival", *Immunology Letters* 21, 1989, pp. 45-50.

[515] *Ibid.*, p. 637.

[516] Peter Medawar, "A discussion on Immunological Tolerance. Introductory Remarks", *art.cit.*, p. 7.

[517] "Readjust the boundary of its individuality through development," Hyung Wook Park, "'The shape of the human being as a function of time'", *art.cit.*, p. 118.

> In the current embryological (which is also the classical) sense, a "chimaera" is an organism whose cells derive from two or more distinct zygote lineages, and this is the sense which the term "genetical chimaera" is here intended to convey. "Genetical mosaic" is less suitable, because a mosaic is formed of the cells of a single zygote lineage. In a sense, the dizygotic cattle twin is what the botanist would call a "graft hybrid."[518]

Ce chimérisme apparaît d'abord, point essentiel, comme pouvant être parfaitement viable, comme le montre la découverte très longtemps après le décès de son frère jumeau le chimérisme de la jeune femme décrit par Dunsford en 1953. Il n'y a que dans le cas des femelles de paires de jumeaux dizygotes de sexe différent que le chimérisme a des conséquences néfastes, qui n'empêchent pas la survie de l'animal mais entraînent sa stérilité.

> The cattle twin is already a genetical chimera at birth; it is not a single individual at all, but an intimate mixture of two (or, with triplets and quadruplets, of three or four) in somewhat unequal proportions. When the two twins are of the same sex this has no perceptibly harmful consequences; nor does it affect the bull calf in a pair of unlike sex. These facts show that there is nothing generally harmful in an animal's being compounded of cells of two different genetical origins. But the female of twin pairs of unlike sex is almost invariably sterile - the notorious "freemartin."[519]

5. La dangerosité de la recherche de la tolérance

Cette démonstration essentielle d'une viabilité du chimérisme ouvrira la voie à l'entreprise des greffes de moelle osseuse. Néanmoins cette greffe, qui mit du temps à être reconnue pleinement comme une greffe à part entière, rencontre l'obstacle majeur, extrêmement dangereux pour l'organisme, de la *Graft versus Host* Disease, qui représentera longtemps un facteur limitant très important au développement des greffes de moelle osseuse. Or c'est bien dans l'équipe de Medawar – en parallèle aux travaux de Simonsen - que sera d'abord reconnu l'effet GvH de la greffe, même chez le fœtus, quand sont greffées à un individu non seulement des cellules vivantes, mais de plus immunocompétentes. L'effet GvH démontre que l'instauration du chimérisme est délicate et n'est pas sans danger pour l'organisme – encore plus chez l'adulte malade qu'il s'agit de greffer dans le cas de la greffe de cellules souches hématopoïétiques. Le premier usage de la greffe de telles cellules fut de lutter contre les effets des radiations, et il pose les mêmes problèmes d'établissement d'un chimérisme viable.

[518] R. E. Billingham, P. B. Medawar, "The use of skin grafting", *art.cit.*, p. 395, note.
[519] Peter Medawar, "A Biological Analysis of Individuality", *art.cit.*, p. 637.

> At certain levels of dosage, the exposure of the whole body to ionizing radiations will damage the blood-forming system beyond all hope of spontaneous repair. The damage can be made good by the injection into the irradiated subject of something that can be extracted from the blood-forming tissues of other animals. The results of a number of ingeniously designed experiments by J. F. Loutit and his colleagues at Harwell made it very likely that the injected matter was, in effect, a graft of living haematopoietic cells. […] That homografts and even heterografts of blood-forming cells should serve such a purpose for the first few weeks after irradiation is presumably due to the complete prostration of the normal defensive mechanisms of the host. That they should sometimes continue to do so when the immunological capabilities of the host might be supposed to have recovered is not yet fully understood; the explanation, Loutit has suggested, may be that the irradiated host becomes 'immunologically tolerant' of the foreign cells in much the same way as a foetal or new-born animal. The formation of stable semi-permanent chimeras is, however, the exception. It is more usual for mice which have been revived by foreign cells to die upwards of a month after their injection. This raises another, almost certainly immunological problem [= la GvH].[520]

La GvH constitue le revers de la médaille de la tolérance : l'organisme immunologiquement immature est incapable de se défendre contre des cellules étrangères immunocompétentes, qui s'attaquent alors au receveur. La tolérance représente ici une brèche dans un système immunitaire en cours de constitution qui s'avère dramatique.

> Runt disease is made possible by tolerance, for if the host were not tolerant it would eventually cure itself by throwing off the mischief-making cells. […] The tolerance produced by foreign embryonic cells, for example, is unaccompanied by runt disease, for here, presumably, the tolerance works in both directions, and just as the host becomes tolerant of the embryonic cells grafted into it, so the grafted cells become tolerant of their host.[521]

Le rapport de force dans la GvH se trouve inversé par rapport à l'habituel phénomène du rejet.

> Usually a graft is recognized as foreign by the host – the animal into which it is transplanted – and is soon cast off by an immunological response. But when the graft consists of, or contains, cells such as lymphocytes, which are capable of mounting an immunological response, something quite different happens. When lymphocytes are in the graft, and when the host is, or has been made, tolerant of the graft, the tables are turned. Now the graft attacks the host and causes a wasting disease.[522]

[520] Peter Medawar, "The Homograft Reaction", *art.cit.*, p. 146-7.
[521] *Ibid.*, p. 161.
[522] *Memoir…*, *op.cit.*, p. 134-5.

La GvH illustre la nocivité possible, cette fois-ci pour le receveur, de la mise en relation de deux individualités biologiques différentes, même dans le rapport qui semble très inégal en faveur du receveur entre un organisme entier et un greffon quantitativement bien plus réduit – et qui fait la plupart du temps, dans le rejet, du greffon lui-même la victime du conflit immunologique ainsi déclenché.

> Grafting is an act of parabiosis, however unequal the partners to the union may be, and we have […] to consider certain consequences of the reaction of a graft against its host.[523]

> When lymphoid cells from the spleen or lymph nodes of an adult mouse are injected intravenously or intraperitoneally into a new-born mouse belonging to some other strain, then tolerance will be engendered, so that the mouse into which the foreign lymphoid cells were injected cannot acquire the capacity to cast them off. Billingham & Brent showed that when donor and host belong to certain inbred strains […] then a new phenomenon is superimposed upon the state of acquired tolerance. A week or so after the injection the mice stop growing and become thin and wasted. Usually they die, but some- times, stunted, they struggle on into adult life suffering from a disease […] The surviving victims of 'runt disease', as it has come to be called, are cellular chimeras, for the foreign lymphoid cells injected into the new-born mouse survive into adult life.[524]

6. Le sens biologique du système immunitaire

Medawar s'est également risqué, sur la base de ses découvertes, à méditer le sens plus général pour les vivants d'avoir un système immunitaire capable de rejeter ainsi les autres organismes avec une telle précision et une telle puissance, qui impose par contrecoup des limites très fortes au vœu des praticiens de réaliser des allogreffes. Le phénomène du rejet vient selon Medawar du très long processus évolutif par lequel les organismes ont acquis la capacité à reconnaître et détruire les organismes étrangers cherchant à les parasiter – même si on reconnaît aujourd'hui en fait une portée bien plus grande au parasitisme, en ce qu'il a aussi permis aux espèces de capter à leur profit certaines capacités de leurs parasites, par symbiose.

> The fact that the body rejects tissue that is genetically foreign to it is not really surprising. The parasitization of one organism by another is a phenomenon almost as old as evolutionary time, and the body has, so to speak,

[523] Peter Medawar, "The Homograft Reaction", *art.cit.*, p. 160.
[524] *Id.*

> committed itself in general to the belief that any foreign living matter that gains access to it bodes no good. Physiologically speaking, we are hardly to know that the surgeon grafts skin from one person to another with the most praiseworthy and benevolent intentions.[525]

Mais ce pouvoir essentiel a donc pour revers de la médaille de constituer une barrière importante à l'allogreffe.

> The differences between individuals that reveal themselves in incompatibility of blood and tissue have, so far as we know, only harmful consequences. They are responsible for all the exacting routine of blood grouping, or, alternatively, for the accidents that will happen if grouping is not attended to; for haemolytic diseases and perhaps other abnormalities of the newly-born; and for the fact that badly burnt people cannot be permanently repaired by grafts of skin from their relatives or from voluntary donors. All this is a clinical misfortune, but it is not a biological mystery: it is part of the bill for having defence mechanisms of such marvellous powers of discrimination. The body will respond by specific defence mechanisms to chemical compounds (such as proteins conjugated with smaller molecules that alter their reactivity) which, being laboratory artifacts, no animal has ever experienced before. This is just as well, for it is a general truth that parasites evolve faster than their hosts, so that a defence mechanism that was not in this sense forward-looking would be outwitted time and time again - much as staphylococci outwit penicillin by the evolution of strains resistant to its action.[526]

Ainsi le rejet se trouve-t-il englobé dans une perspective plus générale qui en rend raison : une histoire longue évolutive, et une fonction de défense de l'organisme qui se constitue par là.

De la même manière la tolérance se voit discerner un rôle pour l'organisme en général par Medawar.

> Although all biologists piously shun the argument that appeals to Final Causes, we may yet suspect that tolerance is something more than a laboratory artifact or a zoological curiosity confined in occurrence and import to a rather rare kind of dizygotic twin. The biological *raison d'être* of tolerance, we believe - the function which it fulfils in everyday life - is to provide against the danger of auto-immunization, i.e. the danger that antibody-forming tissue, using that term in the widest sense, might react upon native ingredients of the body. The antibody-

[525] Peter Medawar, "A Biological Analysis of Individuality", *art.cit.*, p. 638.

[526] *Id.*, p. 639. Nombreux sont ceux qui s'étonneront du rejet, du fait que l'organisme puisse rejeter quelque chose qui lui est si utile voire indispensable. Medawar compte ce défaut du système immunitaire parmi les « imperfections de l'homme » qui montrent que l'évolution ne produit pas des êtres parfaits, mais des êtres correctement appropriés dans leur globalité à leur milieu ; ainsi pour Medawar les imperfections des organismes ne remettent pas en cause l'idée d'une adaptation globale produite par l'évolution, la théorie de l'évolution ne supposant pas que *tout* soit parfaitement adapté dans un organisme.

> forming system, we imagine, grows up in the presence of a great variety of organ-specific substances which would be auto-antigenic if tolerance were not automatically secured on their behalf.[527]
>
> Nature may indeed abhor an auto-immune reaction - it was Ehrlich who spoke of a *horror autotoxicus* - but thanks to the intercession of tolerance its sensibilities do not often have to be outraged.[528]

Ainsi le rôle attribué à la tolérance de permettre fondamentalement la tolérance à soi durant toute la vie de l'organisme a-t-il amené en parallèle à un regain d'intérêt pour l'étude des failles de cette tolérance à soi dans les maladies auto-immunes.

> The past 10 years has been marked by an intent analysis of transplantation immunity, and has witnessed the discovery of immunological tolerance and of the reactions of grafted cells upon their host […] It has been marked, too, by a profound revival of interest in auto-immune phenomena.[529]

Enfin Medawar propose-t-il l'intéressante hypothèse d'une fonction immunitaire qui serait présente, à l'état naissant, dans toutes les cellules du corps, mais qui aurait évolutivement trouvé à s'effectuer particulièrement par des cellules données du corps – le système immunitaire – hautement spécialisées dans cette fonction ; ceci de la même manière que toutes les cellules ont, à l'état inchoatif, des capacités de neuro-transmission qui sont néanmoins bien mieux effectuées par les cellules hautement spécialisées du système nerveux.

> immunological response is a specialized phenomenon confined to particular cells, some of which will be congregated in particular places; that it is an 'advanced' faculty which matures in development like any other. […] It may be that all cells have a certain rudimentary power to engage in immunological reactions, just as most, perhaps all, living cells have rudimentary powers of 'nervous' conduction and 'muscular' contraction. Probably most cells (and it will be obvious in long thin cells, like those of *Nitella*) can propagate that change of state which, when it occurs in nerve fibres, is called a nerve impulse; what is distinctive of nerve fibres is not that they conduct nerve impulses but that they do so particularly well. Melanocytes and fibroblasts are contractile cells; muscle cells are merely those which contract with particular efficiency. So perhaps with antibody-forming cells; even if cells of many diverse types should have a rudimentary power to undertake some kind of response to foreign antigens, it would still be true that the real business of immunological protection was the work of cells specially devoted to just that purpose. I would hazard only this other speculation: that if living cells in general do have some elementary power to undertake immunological responses, it will be a response more closely similar

[527] Peter Medawar, "The Homograft Reaction", *art.cit.*, p. 159.
[528] *Ibid.*, p. 163.
[529] *Ibid.*, p. 162-3.

> to that which occurs in the homograft or tuberculin reactions [c'est-à-dire une immunité cellulaire] than to a response which leads to the liberation of antibodies outside cells.[530]

Suite à ce parcours dans l'œuvre de Medawar, on peut dire qu'à l'issue de ses découvertes, du rejet et de la tolérance, la perspective de la mise en œuvre clinique des allogreffes avait à la fois reculé (le rejet apparaissait pleinement comme un obstacle infranchissable et la tolérance semblait malaisée à mettre en œuvre) et était pourtant, dans le même temps, devenu un objectif sérieux sur lesquels des chercheurs et praticiens, venus d'horizons intellectuels très variés, allaient pouvoir se pencher en même temps ; le tout dans une coordination à la fois réelle et souple de leurs travaux.

Medawar aura surtout participé à répondre à certaines des questions les plus fondamentales posées par les allogreffes, mais aussi parfois seulement à les explorer ou ne serait-ce que les poser. Ces questions restaient alors comme le chantier auquel devaient se confronter ceux qui voulaient faire advenir les allogreffes à la praticabilité clinique, et elles allaient dans le même temps irriguer la recherche la plus théorique, la plus scientifique, en immunologie.

Enfin, Medawar ne cache pas lui-même avoir eu le sentiment, là encore très baconien, d'avoir fait des découvertes capitales mettant à jour des territoires jusque là inconnus du fonctionnement du corps humain. Par là il a participé à ce qu'il considère comme un « âge d'or » de l'immunologie.

> This was an exceptionally fertile period for those of us working on transplantation immunology. […] Indeed, the whole period was a golden age of immunology, an age abounding in important synthetic discoveries* all over the world. (note: * An *analytic discovery* is a mapping of territory already known to exist – for example, the elucidation of the crystalline structure of a molecular species which is known a priori to have a crystalline structure. By contrast, *synthetic discovery* is an entering upon territory not until known to exist. Immunological tolerance was a synthetic discovery, so was GvH disease, and so was Dr James Gowan's discovery that lymphocytes were circulating cells as red blood corpuscles are. Another example would be the discovery by Jacques Miller and Robert A. Good that the thymus gland is crucially important for the maturing and development of those lymphocytes responsible for the transaction of many immunological reactions.[531]
>
> It is gratifying to reflect upon the many new discoveries of principle - or of techniques that open the door upon discoveries of principle - which have been made in recent years.[532]

[530] Peter Medawar, "A discussion on Immunological Tolerance. Introductory Remarks", *art.cit.,* p. 7.
[531] Peter Medawar, *Memoir…*, *op.cit.,* p. 134-5.
[532] Peter Medawar, "The Homograft Reaction", *art.cit.,* p. 162.

L'accent triomphant, les analogies avec la découverte de nouveaux territoires, sont bel et bien baconiens, d'un baconisme hérité par Medawar sans doute à travers sa tradition restée vivante au sein de la Royal Society. La dette baconienne est reconnue par Medawar à plusieurs reprises. Préparant une communication à la British Association for the Advancement of Science en 1969, Medawar dit avoir choisi « un titre baconien : 'On the Effecting of All Things Possible' ».[533] Il reconnaît également vouloir imiter les principes baconiens dans son optimisme continué en la possibilité de faire avancer la science comme les traitements médicaux.

> People who adopt a nihilistic attitude […] – 'It's sure not to work – illustrate just that kind of despondency that Francis Bacon once eloquently denounced as one of the principal impediments to the advancement of learning in his day. In the Preface to his *Great Instauration* Bacon described them as 'men not excited either out of desire or hope to penetrate further'. A despondent spirit is certainly a brake upon the advancement of learning whether by one's self or one's colleagues – for despondency in a laboratory is infectious, while a sanguine temper and a habit of hopeful expectation are among the marks of a successful scientist.[534]

Conclusion

Ainsi à la sortie de la seconde guerre mondiale, à la reprise des tentatives de greffes expérimentales et lors des premières tentatives réellement systématiques dans la clinique, le « point de passage obligé » pour parvenir à pratiquer des allogreffes a été clairement identifié dans le phénomène du rejet. C'est le point clé qu'il va falloir être capable de mieux comprendre, maîtriser ou contourner. Les opérateurs pourront travailler sur le même objet, sans dispersion dans des prétentions fantaisistes à des allogreffes fonctionnant telles quelles – même si la clinique viendra aussi surprendre par des temps de survie chez les patients plus élevés qu'attendu par les savants, nourrissant l'espoir au milieu néanmoins des échecs à répétition. Par là même le rein sera reconnu comme subissant moins violemment le rejet que la peau. Ce comportement inattendu du rein dans le cadre de l'allogreffe sera reconnu comme une dette des savants à l'égard des cliniciens par Medawar en 1965.

> In modern medical science the traffic of thought is mainly from laboratory to ward, but transplantation is in a fortunate position, for many of the surgeons responsible for clinical transplantation are highly gifted laboratory workers as well, with independently-won reputations as experimentalists. […] The study of human renal homografts has led to a number of important theoretical innovations, particularly (i) the demonstration that a

[533] Peter Medawar, *Memoir…*, *op.cit.*, p. 151.
[534] *Ibid.*, p. 169-70.

> homograft reaction already in progress can be checked by immunosuppressive agents, especially by massive doses of corticosteroids, and (ii) the demonstration that a renal homograft can succeed where a homograft of skin would have failed— an accomplishment of the Boston school which has gone some way towards overthrowing the doctrinal tyranny[535] of skin grafts. Still more important, perhaps, for reasons of morale, is (iii) the fact that the success of renal homografts in clinical practice, however meagre it may yet be, is so very much greater than people working in laboratories had dared to hope.[536]

La peau se révélera en effet être un des tissus les plus immunogènes du corps, ce qui explique que le rejet violent des allogreffes de peau, par lesquelles l'étude du rejet fut repris pendant la guerre, n'incita pas à l'optimisme quant à la possibilité de maîtriser un jour le phénomène. Billingham, collaborateur de Medawar, reconnaîtra avoir joué un rôle dans un pessimisme excessif à l'égard de la possibilité de surmonter le rejet, notamment par ses études des effets de la cortisone, qui a un effet limité dans le cas de la greffe de peau et chez l'animal, et qui s'avérera être un traitement clé pour lutter contre le rejet d'allogreffe d'organe chez l'homme. Billingham loue alors les cliniciens d'avoir franchi le pas contre ce que prévoyaient des extrapolations plausibles depuis les résultats connus par la science de laboratoire ; les cliniciens ont de manière surprenante obtenu

> much more favorable results than could have been predicted from studies on skin homografts in laboratory animals. Indeed, there are some grounds for belief that it may be easier to enforce acceptance of renal homografts than those of skin.[537]

Cela participera à la concentration des efforts des cliniciens sur le rein, de la part de praticiens qui cherchent pour beaucoup (par exemple Starzl, Barnard, Shumway, Calne) à travers le rein à trouver la voie pour établir la faisabilité de la greffe d'organes en général, dans le but d'appliquer ensuite les solutions éventuellement trouvées à d'autres organes comme le cœur, le foie, les poumons. Le rein deviendra alors la « voie royale » (Starzl) des recherches sur l'allogreffe, le modèle par excellence et en un sens le symbole de l'entreprise, même s'il est un organe beaucoup moins spontanément valorisé, du fait des fonctions « basses » qu'il exerce et de son invisibilité corporelle, que le cœur par exemple – notamment du fait que les greffes de rein restent aujourd'hui les allogreffes les plus pratiquées. C'est ainsi qu'encore que jusque dans les années 1960, les débuts de réussite d'allogreffes du rein serviront de justification à l'extension de l'allogreffe à d'autres organes progressivement. L'allogreffe

[535] Medawar multiplie les « tyrannies » conceptuelles qu'il faut secouer, et qu'il a pour la plupart participé à instaurer. Le modèle de l'analogie entre le dogmatisme en science et la tyrannie politique est peut-être lui aussi baconien.
[536] Peter Medawar, "Transplantation of Tissues and Organs: Introduction", *British Medical Bulletin* 21 (2), 1965, pp. 97-9, ici p. 97-8.
[537] Rupert Billingham, "Transplantation, Past, Present and Future", *art.cit.*, p. 172.

de poumons rencontrera de nombreuses difficultés pour s'établir[538], mais le projet sera soutenu par les praticiens qui l'entreprennent par l'exemple du rein : « If kidneys and hearts, why not lungs ? »[539] Avec cette focalisation méthodique sur le rein (mais relative : les recherches sur d'autres organes continueront), l'allogreffe aura trouvé l'objet scientifique unissant les recherches, son modèle expérimental par excellence – tout comme Pascal put faire avancer les expériences sur le vide en prenant comme modèle expérimental le mercure. « The emphasis of interest and activity is principally upon the kidney at present »[540], déclare Billingham en 1963 dans sa conférence sur l'histoire des allogreffes de peau, auxquelles il participa activement au côté de Medawar. Il apporte deux raisons à cette concentration sur le rein : « the incidence of renal diseases in young people and the fact that nearly everyone can dispense with one of these organs without incurring a serious handicap. »[541] Les raisons sont donc l'urgence clinique particulièrement grave et poignante (de jeunes patients) que représente l'insuffisance rénale terminale,[542] et la facilité de se procurer des greffons. Mais le rein a également une valeur en tant que modèle expérimental dont l'étude est facilitée par rapport aux autres organes.[543] René Küss, l'un des pionniers de la transplantation rénale, souligne que le rein présente l'avantage d'avoir des vaisseaux dont l'anastomose est relativement facile à réaliser – particulièrement dans la greffe hétérotopique, la greffe orthotopique étant très délicate à opérer et ayant été rapidement abandonnée. De plus, le rein peut facilement être raccordé à la vessie pour rétablir sa fonction d'excrétion, et cette fonction est aisée à contrôler par l'examen du sang et des urines. On peut ajouter que la greffe rénale a des dimensions un peu moins dramatiques en cas d'échec que celles du cœur ou du foie, qui sont des organes beaucoup plus difficiles, eu égard aux fonctions qu'ils exercent, à isoler du fonctionnement global de l'organisme pour intervenir sur eux et représentent une chirurgie extrêmement « engagée ».[544] Bien sûr les échecs des premières greffes furent dramatiques pour les patients en insuffisance rénale terminale, mais les praticiens n'avaient pas l'impression de priver des patients de jours à vivre comme cela aurait été le cas en s'efforçant de traiter des insuffisances cardiaques où l'échec de la transplantation aurait précipité le décès.[545] Par ailleurs l'insuffisance rénale est une maladie qui se développe avec le temps, permettant une intervention plus programmée que certaines pathologies du foie ou du cœur ; l'apparition progressive

[538] Nicholas Tilney, *Transplant, op.cit.,* p. 180-6.

[539] Veith, cité in Nicholas Tilney, *Transplant, op.cit.,* p. 302.

[540] Rupert Billingham, "Transplantation, Past, Present and Future", *art.cit.,* p. 172.

[541] *Id.*

[542] "Generally healthy except for the dysfunction or failure of a single organ system, often young, with a family, and in their most productive years, they must fell – like Job – that fate has singled them out unfairly", dit Tilney à propos des patients des greffes d'organes en général. Nicholas Tilney, *Transplant, op.cit.,* p. 284.

[543] Nicholas Tilney, *Transplant, op.cit.,* p. 37-8.

[544] Voir Jean-Noël Fabiani, Ces histoires insolites qui ont fait la médecine. 2. Les transplantations, Plon, 2012, p. 187.

[545] René Küss décrit le fait qu'à cause de l'état extrêmement compris des premiers patients qu'on osa greffer, ces premières greffes ressemblaient presque à ses yeux, rétrospectivement, à des greffes de cadavre à cadavre… Paul Terasaki (ed.), *Thirty-five Recollections, op.cit.,* p. 48.

de la dialyse, particulièrement à Boston, permettra la constitution d'un groupe de patients[546], qui seront opérés en ayant pu recouvrer au préalable un état de santé moins critique grâce à la dialyse, et dans une relativement moins grande urgence, même si la dimension vitale de cette greffe, surtout à ses débuts, reste très importante.

[546] Thomas Schlich, *The Origins of Organ Transplantation*, *op. cit.*, p. 228.

DEUXIÈME PARTIE. L'INSTAURATION DES GREFFES COMME PRATIQUE CLINIQUE

Selon Thomas Schlich, le paradigme de l'allogreffe comme soin efficace, voire même comme soin potentiellement optimal puisque consistant à remplacer un organe ou des tissus défaillants ou manquants par leur équivalent sain, s'est imposé dès l'œuvre de Kocher à la fin du 19ème siècle. Mais ce paradigme une fois épousé du point de vue intellectuel, c'est sur une série d'obstacles pratiques, qui furent autant d'interrogations, que la mise en œuvre des allogreffes est venue buter. Il faut alors retracer comment les allogreffes sont, à partir principalement de la greffe de rein, parvenues à la praticabilité clinique, instaurant un nouveau paradigme dans la clinique réelle. A travers la reconstitution de cette histoire, ce sont déjà tous les enseignements des greffes, mais aussi les interrogations épistémologiques, et désormais cliniques et éthiques qu'elles ont soulevées qui pourront être relevées ; car ces questions, comme les réponses qui leur ont été progressivement apportées, sont riches d'enseignements pour notre expérience du corps et du soin. Nous verrons comment cette praticabilité des greffes a suivie des voies étonnantes, en partie tatônnantes ; nous verrons également combien ce paradigme des greffes repose sur des conditions de possibilité très strictes, qui ont autant de facteurs limitant de cette activité, et qui soulèvent elles-mêmes des interrogations – tout en continuant à stimuler la recherche fondamentale autour de ces questions. Nous verrons également combien ce paradigme manque aussi peut-être encore d'un fondement scientifique, à travers sa remise en cause par un des pionniers de son instauration, le chirurgien Thomas Starzl.

CHAPITRE 4. LA REPRISE DU PROJET DES GREFFES PAR DES ESSAIS CLINIQUES

I. Le contexte général de l'étonnante reprise des essais

A la sortie de la seconde guerre mondiale eut lieu une phase de tentatives cliniques de greffes chez l'homme, particulièrement aux Etats-Unis mais également en France.[547] La période précédente, entre les deux guerres, avait été particulièrement pauvre en tentatives de greffes, expérimentales comme cliniques, en dehors en clinique de la tentative isolée de Voronoy en Ukraine en 1936. Dans la période encore précédente, jusque dans les années vingt, seules des xénogreffes avaient été tentées chez l'homme. Ce renouveau des tentatives, directement chez l'homme cette fois-ci et à partir de greffons humains, s'accompagne d'un renouveau des expériences chez l'animal également, dans le but de gagner de l'expérience opératoire mais aussi de trouver de nouveaux traitements si possible pour le rejet et de l'étudier à nouveau.

Ces premières greffes furent réalisées sans immunosuppression ou presque, ce qui fait que Küss, un des pionniers français, les qualifiera rétrospectivement de greffes « nature » ; elles se focalisent également sur le rein. Les reins employés sont des reins de cadavres, prélevés pour certains en France sur des condamnés à mort ayant donné leur consentement à un prélèvement après leur exécution ; ils sont également prélevés parfois juste après le décès du patient à l'hôpital, ce qui amène dans certains cas les praticiens à attendre le décès – authentifié ici par l'arrêt du cœur – au chevet du patient. D'autres reins employés sont prélevés à des patients lors d'opérations chirurgicales obligeant à leur enlever un rein ; en cela, l'expérience constituée au Peter Bent Brigham Hospital de Boston dans le suivi des maladies rénales s'avérera décisive. Un premier réseau de procurement des organes auprès

[547] R. Küss, J Tenturier, P Milliez, « Quelques essais de greffe du rein chez l'homme », *Mémoires de l'Académie de chirurgie* 57, 1951, p. 755 ; M. Servelle et al., « La Greffe de rein », *Revue de chirurgie de Paris* 70, 1951, p. 186 ; L Michon, et al., « Une tentative de transplantation rénale chez l'homme : aspects médicaux et biologiques », *La Presse médicale* 61, 1953, p. 1419 ; C Dubost, N Oeconomos, et al., « Résultats d'une tentative de greffe rénale », *Bull Soc Med Hop Paris* 67, 1951, p. 1372.

des différents hôpitaux de la région de Boston sera même constitué à partir de la réussite de la greffe entre jumeaux monozygotes par Murray et Merrill en 1954.

Hume, sous la direction de Thorn et avec l'aide de Merrill, lance à Boston un premier programme de greffes (neuf en tout) à partir de 1951 ; mais les résultats n'en seront publiés qu'en 1955, dans une relative discrétion. Ces opérations sont en effet critiquées, et leurs opérateurs sont incertains quant à la réception de leurs travaux. Certains critiquent des opérations trop risquées, recommandant d'attendre que les connaissances scientifiques soient affinées pour mieux fonder l'entreprise ; l'enjeu est aussi de protéger la chirurgie, qui devient à la même époque le fleuron d'une médecine scientifique enfin efficace, d'un empirisme apparemment brouillon qui en ternirait l'image de procédure scientifiquement validée et bien fondée.[548] C'est ainsi que la première tentative d'allogreffe rénale recevant un écho public important fut celle de Lawler à Chicago en 1950.[549] Küss reconnaît qu'elle donna l'impulsion aux tentatives françaises à partir de cette même date, qui avaient été préparées par des expérimentations animales depuis 1945 – sans attendre les résultats définitifs de cette greffe.[550] Lawler prétend alors avoir réussi à maintenir un rein fonctionnel plusieurs mois, avant de se rétracter en reconnaissant qu'il a été rejeté et que s'il a été utile, cela aura été seulement en permettant de soulager les reins propres de la patiente en leur permettant de se rétablir et de recouvrer leur propre fonctionnalité.[551] Néanmoins la tentative, fortement médiatisée (Lawler réalisant l'opération devant une équipe de télévision présente dans la salle d'opération), aura permis la reprise des expérimentations dans plusieurs centres. Hume est également réputé avoir entrepris une allogreffe de rein à Boston dès 1947, sur une patiente atteinte d'insuffisance rénale aiguë suite à un avortement ayant donné lieu à une infection. Hume dut réaliser l'opération avec Hufnagel de nuit, contre l'avis de la direction de l'hôpital mais avec l'aval de ses supérieurs directs, hors de la salle d'opération à la lumière de deux lampes. Le rein fut greffé au pli du coude – selon la méthode d'Unger - ; la patiente, surmontant l'insuffisance aiguë se rétablit, quitta l'hôpital quelques jours après – mais mourut quelques semaines plus tard des suites des transfusions qui avaient été faites lors des opérations précédentes. L'utilité de la greffe elle-même fait l'objet de doutes, la fonction de ses propres reins ayant repris dans les jours suivants : la greffe avait-elle facilité cette reprise ou s'était-elle fait spontanément ? La patiente s'étant spectaculairement remise le jour suivant l'opération, et le rein greffé montrant vite une absence de fonction après avoir produit de l'urine le premier jour, celui-ci fut retiré au bout de seulement 48h. Mais ce fut une étape importante, comme le souligne Murray, pour la considération envers la greffe dans cette institution de Boston : "Although a functional failure,

[548] David Hamilton, *A History of Organ Transplantation*, *op. cit.*, p. 208.

[549] RH Lawler, JW West, Ph McNulty, "Homotransplantation of the kidney in the human", *Journal of the American Medical Association* 144, 1950, p. 844.

[550] Paul Terasaki (ed.), *Thirty-five Recollections*, *op.cit.*, p. 39 ; Nicholas Tilney, *Transplant*, *op. cit.*, p. 47.

[551] Lawler, R. H., et al., "Homotransplantation of the Kidney in the Human. Supplementary Report of a Case", *Journal of the American Medical Association*, 147, 1951, p. 45.

this event did kindle and solidify interest in transplantation throughout the hospital as a dramatic treatment for kidney failure."[552]

L'identification du « crush syndrome » par Bywaters, qui peut provoquer une insuffisance rénale aiguë (et non une insuffisance rénale chronique, qui peut devenir terminale), fut accélérée pendant la seconde guerre mondiale lors de la bataille de Londres, comme conséquence de l'écrasement subi par certains sujets sous les décombres de maisons bombardées[553] ; les cas se multiplièrent également lors de la guerre de Corée, amenant l'armée américaine à utiliser les premières machines à dialyse – qui étaient vues avec suspicion ailleurs. Dans le cas de l'insuffisance rénale aiguë, le rein submergé par les substances à éliminer peut, à la différence de l'insuffisance chronique, retrouver sa fonction si on parvient à lui faire passer ce cap et à rétablir pendant ce temps le patient en état d'urémie. C'est pourquoi en l'absence de développement de la dialyse à l'époque, on envisagea des greffes temporaires permettant au patient de traverser cet épisode critique.[554] C'est un tel concept de greffe prévue comme transitoire qui fut également mis en oeuvre par Voronoy en 1936 – dans le cas d'une tentative d'empoisonnement -, et déjà chez Jaboulay lors du tout premier essai chez l'homme en 1906. Jaboulay, ayant perfectionné la technique de Carrel des anastomoses, greffa un rein à deux patients mourants « pour établir une assistance fonctionnelle à l'excrétion d'urine en installant un rein étranger mais sain pour aider l'organe naturel souffrant de maladies incurables ».[555] La greffe est ici bien conçue comme une aide transitoire ou un soutien auxiliaire, devant permettre à l'organisme de retrouver ses fonctions propres.

La situation lors de la reprise des tentatives après la seconde guerre mondiale est donc à la fois la reconnaissance du caractère éminemment désirable de l'allogreffe de rein, du fait de quelques succès rencontrés qui en montrent la grande efficacité pour les patients en état d'insuffisance rénale, et aussi un constat d'échec, les succès étant beaucoup trop rares, éphémères, et la faisabilité semblant repoussée à plus tard. De cette tension entre deux aspects contradictoires naît une multiplication des appels à une recherche approfondie dans le domaine de l'allogreffe, pour parvenir à l'instaurer réellement dans la clinique.

Les premiers essais cliniques chez l'homme montrent en effet que le rein greffé peut fonctionner, apporter un soulagement réel au patient, et par là apporter une solution désirable à la situation dramatique de l'insuffisance rénale.[556] Comme le souligne Nicholas Tilney, la situation de

[552] Joseph Murray, "Human Organ Transplantation: Background and Consequences", *art.cit.*, p. 1412.

[553] Jean-Noël Fabiani, *Ces histoires insolites qui ont fait la médecine, op.cit*., p. 29.

[554] *Ibid*., p. 103 ; Francis D. Moore, *A Miracle and a Privilege. Recounting a half century of chirurgical advance*, Joseph Henry Press, Washington, 1995, pp. 164-6.

[555] M. Jaboulay, « Greffe du rein au pli du coude par soudures artérielles et veineuses », *Lyon Médecine* 107, 1906, p. 575 ; cité in Nicholas Tilney, *Transplant, op. cit.*, p. 42.

[556] Didier Houssin, *L'aventure de la greffe*, Paris, Denoël, 2000**,** p. 112.

l'insuffisance rénale en 1950 n'était pas très différente de celle décrite par Richard Bright qui découvrit cette pathologie en 1836 :

> The patient is usually subject to constant recurrence of his symptoms... He is suddenly seized with an acute attack of pericarditis, or with a still more acute attack of peritonitis, which, without any renewed warning, deprives him in 8-40 hours, of his life. Should he escape this danger... other perils await him ; his headaches... become more frequent; his stomach more deranged; his vision indistinct; his hearing depraved; he is suddenly seized with a convlusive fit, and becomes blind. He struggles through the attack; but again and again it returns; and before a day or a week has elapsed, worn out by convulsions, or overwhelmed by coma, the painful history of his disease is closed.[557]

A. La série d'expériences cliniques de Hume

Ainsi les premières tentatives de greffes furent poursuivies, bien qu'en absence d'immunosuppression fiable et malgré de nombreux échecs, du fait de quelques réussites surpenantes qui permirent de maintenir l'espoir. Hume, rapportant sa série de neuf patients, greffés entre 1951 et 1953, décrit huit échecs, les reins ne fonctionnant pas du tout ou quelques jours, mais aussi un relatif succès : un patient survit six mois avec un rein fonctionnant normalement. Il est le seul patient à pouvoir quitter l'hôpital, et son état est très grandement amélioré :

> On the 19th day [the transplant] began to « open up », producing 75 ml., and for the next 5 days it produced gradually increasing amounts. […] From this time on the transplant elaborated 1 000 to 3 000 ml.a day. […] [The patient's] appetite returned, and he gained weight. His blood urea nitrogen decreased, and his hematocrit rose. […] His appetite remained good, and he ultimately felt better than he had for years.
>
> […] At that time he was feeling very well, and expressed the desire to get a job.[558]

Hume rapporte également la survie beaucoup plus brève, mais accompagnée d'un rétablissement tout aussi impressionnant, de Marius Renard, le jeune français greffé par Hamburger en 1952. Le jeune charpentier de seize ans dut, suite à un traumatisme, subir une ablation de son rein endommagé, et on découvrit à cette occasion qu'il n'avait qu'un rein. Hamburger greffa dans l'urgence au jeune homme un rein donné par sa mère, mais celui-ci, après s'être rétabli, ne survécut que 21 jours.

[557] Nicholas Tilney, *Transplant, op. cit.*, p. 46.
[558] David Hume, John Merill, *al.*, "Experiences with renal homotransplantations in the human", *art.cit.*, p. 358 et 362.

> Urine was elaborated from the homograft within two hours after the completion of surgery, and a good urinary volume and function was maintained for three weeks, thereafter, with marked improvement in the clinical condition.[559]

Le traitement était réservé à des cas désespérés dans les premières tentatives – l'opération présentant un bénéfice potentiel très incertain, elle était proposée seulement en toute dernière instance. “It would still not be tenable to attempt renal homografting in the human unless every effort were made […] to substract nothing from whatever renal function remained to the patient.”[560] Hume souligne que les patients de sa série à qui la greffe fut proposée étaient au stade le plus avancé de leur maladie : “All of the recipients were patients in the terminal stages of severe, advanced renal failure. The risks were fully discussed with the patients and their families, and the uncertain outcome made clear.”[561]Mais c'est aussi ce qui permit de décrire les effets de l'allogreffe comme un rétablissement parfois spectaculaire, inespéré de la santé du patient ; d'en faire une opération extrêmement vitale – à l'extrême limite de l'urgence vitale, pour rétablir de manière miraculeuse la santé ; ce qui permit de lever certaines des réticences à la greffe (le prélèvement, le transfert d'un corps à un autre : les « transgressions » de la transplantation selon Steiner)[562], même si celles-ci s'exprimèrent également. René Küss rapporte ainsi que les premières greffes furent entreprises avec une opinion française relativement hostiel : « on pensait qu'il était absolument impossible de transcender les lois de la nature en mêlant deux individus, donc l'opinion publique était hostile à ce type d'expérimentations. »[563]

Ainsi ce furent ces résultats meilleurs qu'attendu, si on transposait seulement les résultats obtenus expérimentalement sur l'animal, et ceci face à des situations dramatiques, qui amenèrent à persévérer dans la recherche clinique alors même que les résultats étaient globalement décevants. Les cliniciens ont ainsi passé outre les recommandations ou les enseignements tirés de la recherche fondamentale un premier temps ; mais ce fut pour recommander aussitôt de revenir à des études expérimentales plus poussées pour améliorer la technique et la consolider, mieux comprendre les phénomènes en jeu. Hume souligne ainsi régulièrement que les résultats chez l'homme sont meilleurs que ceux obtenus chez l'animal – peut-être selon lui parce que l'état urémique des patients rend leur système immunitaire moins efficace pour rejeter le greffon étranger.

---

[559] *Ibid*. p. 372.
[560] *Ibid*. p. 327.
[561] *Id.*
[562] Philippe Steiner, *La transplantation d'organes. Un commerce nouveau entre les êtres humains*, Paris, Gallimard, 2010.
[563] Cité in Nicholas Tilney, *Transplant, op. cit.*, p. 48.

> Our results appear to indicate […] that it is possible to perform renal homotransplants in the human that survive and function for far longer periods of time than those reported for any experimental animal, and that the rejection of the human homotransplant is not always comparable to that seen in the dog.[564]

> Most investigators have found that renal homotransplants in the experimental animal function for from 1 to 18 days, with an average of about 4 days. […] Homograft survival and function in the human was much better than that seen in the dog. [565]

C'est ce qui justifie le caractère raisonnable de l'entreprise pour Hume :

> The immune response to a transplanted kidney in the human is less intense than that in experimental animals reported in the literature, and those in our own experience. We cannot agree, on the basis of the foregoing study, with Loeb, who states that the higher in the phylogenetic scale an animal is, the more highly developed is its ability to form antibodies; nor with Dempster, who on accepting this dictum states that "sufficient experiments have been carried out to make it quite clear that any attempt at homotransplanting kidneys in humans, at this stage, is doomed to failure and would be a dangerous procedure".[566]

Le sens de son travail selon Hume est d'avoir soigneusement documenté la fonction rénale tout au long de ses essais cliniques – ce qu'il reproche à Lawler d'avoir peu fait. Le but est également de compléter la description de la réaction d'allogreffe chez l'homme, chez le patient malade, ce que le modèle expérimental chez l'animal ne peut permettre :

> It is important to know if the underlying chronic renal disease of the patient can produce changes which are able to influence - either adversely or favorably - the course of the homotransplant. It is difficult to simulate human renal disease accurately in the experimental animal. […] It was felt that observations of the biologic response to kidney homotransplantation in man might yield information that could not be obtained by animal experimentation alone. Data might be acquired which would suggest new lines of approach to the homotransplant problem and these could then be further evaluated at the level of the laboratory animal.[567]

[564] David Hume, John Merill, *al.*, "Experiences with renal homotransplantations in the human", *art.cit.*, p. 327 et p. 374.
[565] *Ibid*., p. 330.
[566] *Ibid*., p. 376.
[567] *Ibid*. p. 327.

Ainsi le but est-il bien de revenir également à l'expérimentation animale, sur la base d'une expérience clinique accrue, et non d'exclure dogmatiquement toute expérimentation fondamentale. L'entreprise clinique montre la faisabilité de principe de l'allogreffe : le rein fonctionne en effet – bien que pas toujours - ; le rétablissement produit peut être impressionnant – même s'il est de courte durée. Autre point important pour Hume, le rein greffé ne subit pas – en tout cas dans les premiers temps – la maladie qui avait touché les reins d'origine devenus non fonctionnels.

> Although auto-antibodies against renal tissue are said to be present in the blood of patients with chronic glomerulonephritis, they did not lead to the development of glomerulonephritis in kidneys homografted to patients with this disease. [568]

Ainsi Hume comprend son œuvre comme ouvrant à une collaboration renouvelée entre la clinique, ses apports indispensables, et l'expérimentation scientifique qu'elle aide à réorienter en lui indiquant les problèmes précis à étudier et en lui donnant des éclairages qu'elle seule peut fournir. Il mettra d'ailleurs lui-même en œuvre cette collaboration, comme beaucoup de cliniciens à l'époque, en entreprenant de son côté des expérimentations animales, pour permettre une faisabilité clinique pour l'instant non atteinte.

> Renal homotransplantation has no place in the therapy of human patients at this time. Our own further studies in this field await the outcome of problems now under investigation in the experimental animal. We feel that it will prove valuable, as new data is accumulated in the laboratory, however, to continue to investigate the problem of human renal homotransplantation in the light of these advances.[569]

B. Un sentiment d'urgence nouveau

On trouve le même mélange de prudence et de sentiment d'urgence chez Dempster à la même époque, bien qu'avec moins d'insistance sur le caractère inattendu des résultats chez l'homme meilleurs que l'on pouvait l'espérer – puisque Dempster expérimente chez l'animal. Mais pour Dempster le caractère à l'époque infaisable de l'allogreffe n'empêche pas une orientation pratique décidée qui cherche, avec un sentiment de nouveauté, à viser réellement la faisabilité clinique et non plus la pure exploration

[568] *Ibid*., p. 378.
[569] *Ibid*., p. 377.

théorique du problème. Il s'agit de prendre désormais le problème de la faisabilité clinique à bras-le-corps.

> During the last war a stage was reached when there developed a great demand for skin replacement in burned casualties. [...] Further work is necessary, as the homotransplant problem is not an obscure section of pure research; there is an increasing clinical demand for its solution. […] We are interested in homotransplantation not because of the histological changes but because we wish to study the possibilities of homotransplanting whole organs which will function in their new sites. I would say, therefore, that experiments in homotransplanting tissues which do not take into account the natural conditions of that tissue are a waste of time.[570]

Pour Dempster, qui a lu Medawar, le problème n'est donc plus d'établir que l'allogreffe est rejetée, mais de mieux comprendre les mécanismes de ce rejet et comment il pourrait être contourné, dans une vision là encore décidément pratique. Un énervement est perceptible chez lui face à des recherches qui lui semblent dépassées, trop théoriques et pas assez orientées vers l'étape qui suit logiquement l'établissement définitif du rejet, celle qui consiste désormais à chercher à le contourner. Quelques investigateurs continuent à ne pas repartir du caractère inéluctable du rejet établi par Medawar, du fait que celui-ci a publié ses articles en temps de guerre et dans des revues scientifiques non directement médicales.

> Setting out to elucidate the nature of the constant disintegration of homotransplanted skin, P. B. Medawar made many important observations and laid a sound experimental approach to this subject. […] That homotransplanted tissue disintegrates is not generally appreciated, perhaps because a great deal of Medawar's work was published in non-clinical journals during the later war years.[571]

C'est ainsi que Dempster souligne l'inefficacité d'une étude seulement histologique du rejet – qu'il attribue comme Medawar à Loeb - ; il se rapproche de Medawar dans son but de comprendre la dynamique du rejet, son lien avec la modification ou réaction de l'animal entier, et pas seulement d'établir son résultat – la destruction du greffon – qui est désormais tenu pour acquis et n'ayant plus à être démontré.

[570] W. J. Dempster, “Problems Involved In The Homotransplantation Of Tissues”, *art.cit.*, pp. 1041-2.
[571] *Ibid.*, p. 1041.

> Experience gained from homotransplanting kidneys convinces me of the futility of depending on a wholly histological interpretation of disintegration. […] It will be immediately obvious that there is a complete disintegration of the kidney parenchyma where a complex cellular infiltration has occurred. But what conclusions can be drawn from such a histological picture ?[572]

C'est pourquoi Dempster exprime un optimisme – modéré – quant à l'accès un jour ou l'autre à une faisabilité de la procédure.

> Total body irradiation, and to a less extent the administration of the cortisone drugs, by holding back antibodies in the host animals, permit homotransplanted skin to adapt itself to the host. This seems to me to introduce an element of hope that this vast and elusive problem might be solved by systematic attempts continued over many years. In the past, not unnaturally, there has been a profound pessimism. It was thought that complex metabolic processes were involved in addition to any possible immune reaction.[573]

Ce qui soutient l'espoir, c'est là encore le fait que, malgré son échec à court terme, l'allogreffe démontre sa capacité à soutenir un patient durant le temps limité de son fonctionnement. “There is clear-cut evidence that, for as long as it functions, a homotransplanted kidney does so [=maintenir l'animal en bonne santé] as well as an autotransplanted kidney.”[574] C'est pourquoi l'article de Dempster se termine par une section “The future”, là où les expérimentateurs précédents ne se permettaient pas de dessiner un futur proche à l'allogreffe. Cette section rappelle la très grande désirabilité de l'allogreffe, particulièrement rénale ; place la recherche sur ce sujet à un haut degré de priorité ; en appelle également à une collaboration étroite entre de nombreuses disciplines bio-médicales qui seraient coordonnées pour aboutir enfin à une faisabilité de la procédure dans la clinique.

> The problems underlying homotransplantation of tissue have been traced to a no-man's-land where genetics and immunology meet. The solution, if there is one, of the immunological problem lies in the hands of those serologists willing to work in such an obscure field. […] "The possibility of suppressing the defensive reactions against homografts without damaging those directed against infection is not at present in sight.' […] Clinically, the homotransplant problem is of vital importance and its solution is increasing in urgency. The problem is so obscure that the widest research co-operation between experimental surgeon, clinical surgeon, serologist, and

[572] *Ibid*., p. 1042.
[573] *Ibid*., p. 1046. L'expression “complex metabolic processes” renvoie manifestement aux théories de Loeb.
[574] *Ibid*., p. 1047.

> geneticist will be required for its solution; yet it is so vital that an organization for the co-ordination of these specialists, with the aim of achieving successful homotransplantation in man, would seem opportune.[575]

Ce sentiment d'urgence est également ce qui permet aux cliniciens, malgré l'appel à la collaboration qu'on trouve chez Dempster, d'aller au-delà des conseils de prudence prodigués par la science de l'époque ; c'est ce que souligne Joseph Murray :

> Although renal transplantation had been performed sporadically during the first half of this century, planned programs for human organ transplantation started only in the late 1940s. At that time, clinicians in Paris, London, Edinburgh, and Boston began renal transplantation in nonimmu nosuppressed human recipients, in spite of warnings and pessimistic predictions of many scientists and experienced clinicians. Both L. Loeb and P. B. Medawar claimed that human allotransplantation would never be possible because the roots of individuality were so deep and impenetrable. Bioscientists had difficulty understand ing the determined optimism of clinicians who were willing to evaluate any type of treatment that might help terminally ill uremic patients, most of whom were young and otherwise healthy. Tantalizing reports of functioning human renal transplants had surfaced from time to time; these hints of success were further encouragement.[576]

C. Le contexte général de l'après-guerre et l'essor de la biomédecine

On peut se demander pourquoi de certes rares investigateurs se sont engagés aussi résolument dans la recherche consistant à rendre enfin pratiques la perspective de l'allogreffe à la sortie de la seconde guerre mondiale, dans une ignorance au départ presque totale des travaux les ayant précédés dans ce champ, avec des moyens peu nouveaux au départ et alors que les premiers résultats n'étaient guère meilleurs que les toutes premières tentatives du début du siècle. On peut penser que la situation historique générale, à la sortie de la seconde guerre, amenait à l'optimisme et à une croyance renouvelée dans le progrès scientifique et médical. A l'issue de la première guerre mondiale au contraire, la civilisation européenne se concevait comme ayant connu une quasi destruction, comme le reflète entre autres le célèbre mot de Valéry (« nous civilisations savons désormais que nous sommes mortelles »). La première guerre mondiale a plutôt amené à une réflexion sur les erreurs qui ont amené à une telle autodestruction de l'Europe, comme en témoigne par exemple l'ouvrage de Freud *Malaise dans la civilisation*. La première guerre mondiale a de plus laissé l'Allemagne, en

[575] *Ibid*., p. 1048. La citation est une communication personnelle de Gorer à l'auteur.
[576] Joseph Murray, "Human Organ Transplantation: Background and Consequences", *art.cit.*, p. 1411.

pointe dans la recherche médicale, exsangue ; les travaux allemands faisaient généralement l'objet de méfiance.

> In postwar Germany the great medical clinics were in ruins. German scientists had become pariahs in the international community because of their support of the conflict and their role in the development of poison gas. The once-proud Viennese medical research establishment was virtually extinguished.[577]

C'est une tout autre ambiance, faite d'optimisme renouvelé et de l'enthousiasme de la victoire alliée, qui préside au renouveau des tentatives de greffes en clinique. La seconde guerre est conçue comme un temps de sacrifices utiles, là où ceux de la première guerre sont apparus rapidement comme des sacrifices inutiles et absurdes.

De plus le centre de gravité de la recherche médicale mondiale bascule à la même époque vers les Etats-Unis, moins touchés par la guerre. La recherche continue en Europe, et les liens ont été nombreux entre l'Angleterre de Medawar et les Etats-Unis, notamment du fait que certains praticiens américains ont été amenés durant la guerre à collaborer avec lui en Angleterre. Dans le laboratoire de Medawar règne après-guerre un enthousiasme nourri par les trouvailles importantes qui y sont faites, dans un certain dénuement matériel pourtant. Les Etats-Unis ont de plus en plus attiré les chercheurs européens, la collaboration avec eux devenant un passage obligé pour le vieux continent – ce dont témoignent les mémoires de Medawar, invité peu de temps après la guerre à une longue visite scientifique aux Etats-Unis. A la sortie de la guerre, Merrill vient observer les greffes pratiquées à Paris et rapporte ses observations aux Etats-Unis. Mais bien vite ce sont les français qui vont en retour aux Etats-Unis se former aux techniques les plus à la pointe de l'époque. Les chercheurs français ne tardent pas, au grand dam du général De Gaulle, à publier de préférence en anglais, pour voir leurs travaux accéder à une visibilité internationale que la publication en français handicape – le basculement définitif ayant lieu en 1962.[578] La recherche européenne à la sortie de la guerre est subventionnée de manière généreuse par des fonds américains, publics comme privés.[579] Les chercheurs des Etats-Unis apportent un optimisme solide et un sens pratique caractéristiques à la recherche sur les greffes. L'anthropologue Renée Swazey souligne que l'éthos des médecins américains est imprégné de l'imaginaire de la Frontière, de la conquête de l'Ouest (on utilisera le terme de « golden rush » pour décrire le « boom » de la transplantation dans les années 1980 à partir de l'usage de la ciclosporine). Cet imaginaire de la Frontière sera de plus cultivé dans l'Amérique

[577] Nicholas Tilney, *Transplant*, *op. cit.*, p. 43.

[578] David Hamilton, *A History of Organ Transplantation*, *op.cit.*, p. 264.

[579] Peter Medawar, *Memoir…, op.cit.*, pp. 115-6 ; David Hamilton, "Peter Medawar and clinical transplantation", *art. cit.*, p. 12 ; Nicholas Tilney, *Transplant*, *op. cit.*, pp. 103-4.

d'après-guerre, dans le contexte de la guerre froide et de la lutte pour la suprématie, notamment scientifique, face au bloc soviétique ; Kennedy ranimera cet imaginaire pour la conquête de l'espace au début des années 1960. S'y ajoute la mentalité d'origine protestante décrite par Weber tournée vers le travail et le sacrifice de soi dans celui-ci, comme le montrera exemplairement la vie entièrement dévouée au travail chirurgical d'un Thomas Starzl – qui raconte dans ses mémoires y avoir perdu sa vie de couple et qui a publié plus de 1700 articles au cours de sa vie ! Comme l'a montré Ludwik Fleck, la médecine n'a pas une histoire étanche des mentalités générales de l'époque ; elle se fait dans une ambiance qui peut pousser ou non à l'optimisme, et le renouveau des tentatives de greffes en est un exemple probant.

Mais c'est aussi une évolution globale de la médecine de l'époque, une reconfiguration de la recherche médicale et des liens entre les différentes disciplines, leurs frontières aussi, qui permirent de focaliser certaines forces sur la recherche de faisabilité de l'allogreffe.

Une des dimensions de la situation à la sortie de la seconde guerre mondiale est le rapide essor de la chirurgie, qui devient la discipline médicale phare, la plus prestigieuse, symbole d'une médecine enfin efficace face à des affections qui furent longtemps synonymes d'impuissance pour l'homme. Les progrès impressionnants de la chirurgie produisirent une croyance dans sa possible toute-puissance, rien ne semblant pouvoir résister à terme à un traitement chirurgical. Les greffes ont à la fois bénéficié de ce couronnement de la chirurgie et participé, dès leurs premières réussites, à l'entretenir : “by the 1960s organ transplantation had become not only a practicable treatment option, but the epitome of what modern surgery could achieve.” [580] L'image du chirurgien devient celle d'un héros des temps modernes, en concurrence avec le GI libérateur.

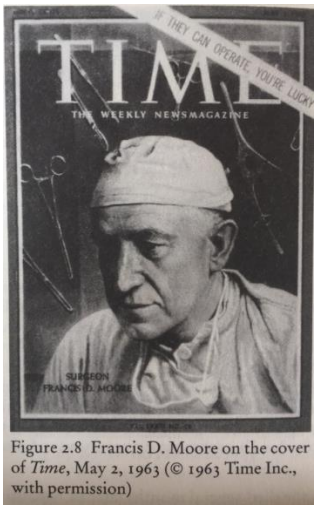


Figure 2.8 Francis D. Moore on the cover of *Time*, May 2, 1963 (© 1963 Time Inc., with permission)

Le chirurgien et transplanteur Francis Moore en couverture du Time*, tiré de N. Tilney,* Transplant, op.cit., p. 56.

[580] Thomas Schlich, “The Origins of Organ Transplantation”, *art.cit.*, p. 1373.

C'est ainsi que les premières des greffes reçurent un écho médiatique impressionnant, à la plus grande surprise des praticiens eux-mêmes, comme on le verra plus longuement plus loin. Le chirurgien représente en un sens la dernière figure familière, facile à intégrer à l'image traditionnelle de la médecine et de l'héroïsme, d'une médecine scientifique pourtant de plus en plus technique et collective. Au contraire, le chirurgien peut encore être représenté – faussement bien sûr – comme affrontant seul le mal, prenant des risques courageux en faveur du patient, effectuant un travail exténuant pour sauver la vie dans des situations d'extrême urgence en permettant un rétablissement inouï là où les patients étaient voués jusqu'ici à la mort. Cette image du travail chirurgical a beaucoup fait pour le prestige de cette activité médicale. Starzl raconte par exemple dans ses mémoires comment il dut opérer pendant plusieurs mois à un rythme effréné à l'époque où il était le seul à maîtriser en une méthode relativement efficace les procédures hautement techniques de l'allogreffe, tout en devant en même temps former les équipes qui demandaient à partager ses connaissances. De même Starzl rapporte les observations admiratives d'un confrère qui, ayant assisté à une opération durant toute une nuit, constate qu'à l'issue de l'opération le patient est presque dans un meilleur état que les praticiens eux-mêmes ! Ainsi le chirurgien devient le dernier héros de la médecine – après l'image du vaccinateur constituée autour de Pasteur -, héros que l'imaginaire collectif peut se représenter encore comme solitaire – ou en tout cas comme « chef d'orchestre » unique d'une équipe organisée autour de lui, facilitant l'identification aux héros traditionnels. C'est un peu de la même manière qu'Einstein bénéficie aux yeux du grand public d'une aura absolument singulière, non seulement du fait de ses importantes découvertes, mais de l'image de génie solitaire faisant des découvertes synthétiques dans une science moderne de plus en plus fragmentée et où le travail devient en réalité éminemment collectif. Thomas Schlich souligne aussi l'importance de l'essor de la figure du chirurgien à la sortie de la seconde guerre mondiale – qui soutint les recherches sur l'allogreffe mais amena également à des excès de confiance dans ce qu'on est en droit d'attendre des procédures chirurgicales. Longtemps la chirurgie aura été une discipline secondaire, reléguée à des non médecins.

> Traditionally, surgery was still a manual craft. It was separate from the learned profession of medicine and less prestigious. Surgical practitioners were mainly dealing with emergencies, like broken bones, and minor manipulations at the body’s surface, such as removing skin tumors or lancing boils. Surgical intervention was still associated with the horrors of pain and infection. Even more importantly, surgery seemed to make no sense in the treatment of most diseases anyway. Up until the early nineteenth century, the body was understood as a functional whole, interacting with its external environment. People believed that diseases originated from disruptions in the balance of body fluids caused by the sick person’s way of life or some other environmental factor. Diseases could be treated by changing the environment or one’s way of living, or more technically, by restoring the humoral balance through emetics, purgatives and blood letting. Opening up the belly and cutting

> out some little part of the intestine, as today's surgeons routinely do in cases of appendicitis, would have looked absurd. As medical historian Christopher Lawrence stresses, even the simplest surgical practices employ a theory of the body and disease, either explicit or implicit. Even pulling a tooth, he explains, ''implies a theory of the local origin of pain and the relative harmlessness of removing a body part.'' The rationale that made modern surgery possible developed during the nineteenth century, and it soon came to dominate modern medicine in general. It is based on the assumption that the human body is a composite of organs and tissues with particular functions. Diseases are lesions of those organs and tissues that can affect them at the structural or functional level. Surgery can rectify those disorders by removing the diseased structures or restoring their function.
>
> The spread of the new view of the body and disease, together with the recently acquired professional status of surgeons as university-trained doctors provided the basis for the expansion of the field. Once anesthesia and asepsis had liberated surgeons from the problems of pain and infection, they could start exploring the potential of their newly acquired abilities.[581]

Mais ce paradigme nouveau de la chirurgie amena aussi à des abus à la même époque, dus à une confiance exagérée en la capacité supposée universelle de la chirurgie à traiter tous les problèmes médicaux de manière satisfaisante – tant il y a une pulsion à voir dans une thérapie nouvelle efficace une panacée. En est exemplaire la mode de la lobotomie à cette même époque. Sous l'impulsion de Moniz, qui reçoit le prix Nobel en 1949 pour l'invention de cette procédure chirurgicale, cinq mille opérations sont pratiquées aux Etats-Unis en 1949, avant que la pratique ne soit progressivement désavouée.[582] La lobotomie était pourtant louée à l'époque et apparaissait comme une extension naturelle des procédures qui avaient montré leur efficacité du point de vue somatique. L'image est aussi que la psychiatrie, par la fondation de la neurochirurgie, allait être raccordée à la médecine vraiment moderne et son fleuron qu'est la chirurgie.[583] C'est l'avènement de traitements médicamenteux de la schizophrénie, au moins aussi efficaces que la lobotomie, entraînant moins d'effets secondaires et surtout réversibles, qui destitua la lobotomie de son prestige – le traitement médicamenteux des maladies psychiques devenant alors le nouveau paradigme de la psychiatrie. C'est donc dans cette période de reconnaissance de la chirurgie et de ses pouvoirs impressionnants que doit être inséré le renouveau de l'intérêt pour la procédure des transplantations.

Il nous paraît possible de restituer l'esprit de cette époque à travers le témoignage donné par Jean-Christophe Ruffin de son enthousiasme juvénile à l'annonce, à la fin des années 1960, de la première greffe cardiaque par Barnard. Ruffin y décrit de manière exemplaire l'esprit d'une époque tournée vers l'innovation scientifique et nourrie d'héroïsme ; l'établissement de procédures chirurgicales qui paraissent à l'époque la pointe de la modernité mais d'une modernité qui nous paraît aujourd'hui bien

[581] Thomas Schlich, "Nobel Prizes for surgeons: In recognition of the surgical healing strategy", *International Journal of Surgery* 5, 2007, pp. 129-133, ici pp. 129-30.
[582] *Ibid*., p. 132.
[583] *Ibid*., p. 133.

surannée. Ruffin rapporte la nouvelle éclatante que fut en 1967 la première greffe cardiaque pour expliquer comment sa vocation de médecin, un temps mise à l'écart, se rappela à lui lors de son adolescence. Nous nous permettons pour cela de citer longuement son témoignage :

> Il portait une blouse verte, avec une bavette stérile rabattue sur le cou. Ses longues mains croisées devant lui, simples et belles, instruments du miracle. Et il regardait le lecteur avec un sourire charmeur, mystérieux, celui d'un homme qui a longtemps rêvé le moment qu'il vit. Il semblait hésiter encore, au seuil de la gloire, porteur d'ombres que n'avait pas tout à fait effacées la lumière soudaine et violente qui venait de l'éclairer. Il était sud-africain, fils de pasteur et s'appelait Christiaan Barnard.
>
> Ce portrait avait fait le tour du monde et, inévitablement, la « une » de *Match* avec ce titre inouï, inimaginable : « Première greffe du cœur au Cap : le patient est vivant. » Le fait paraît presque banal aujourd'hui. Non que l'opération soit devenue bénigne. Elle reste rare et délicate. Mais elle se pratique couramment. Surtout, elle fleure bon ses années soixante, l'époque du pont de Tancarville et de l'Aérotrain. Elle est à la fois avant-gardiste et un peu grossière. Les grands progrès, de nos jours, sont accomplis à l'échelle du gène, des nanoparticules, dans le microcosme cellulaire. Farfouiller ainsi dans les chairs à grand renfort de bistouri, de clamps, de ficelles, renvoie plutôt à Jules Verne qu'à l'ère du virtuel. La greffe de cœur se situe à l'apogée de la science chirurgicale et à l'aube de la médecine cellulaire et véritablement scientifique. Elle clôt l'ère de la médecine opératoire, ouverte par Ambroise Paré et triomphante pendant la première moitié du XXème siècle. Mais qu'importe la valeur concrète de l'opération. L'essentiel n'était pas là, pour moi en tout cas. Barnard avait l'immense mérite de hausser la médecine au rang des autres grandes aventures de la science moderne et d'abord de la plus emblématique d'entre elles : la conquête spatiale.
>
> Tout, dans la mise en scène de la première greffe du cœur, était de nature à créer un lien inconscient entre cette opération chirurgicale et le lancement d'un vaisseau habité. Même atmosphère stérile, même environnement d'instruments destinés à assurer la survie dans une situation totalement hostile (le vide spatial d'un côté, la circulation du sang à l'extérieur du corps de l'autre), mêmes étoffes étranges, mates et rêches pour les champs opératoires, souples et brillantes dans les combinaisons spatiales, et, au centre, la vie humaine, à la fois fragile et glorieuse. Bien sûr, il n'y eut rien de commun entre l'épopée d'un John Glenn et l'aller sans retour du pauvre Louis Washkansky. Pourtant, l'un comme l'autre étaient volontaires. Anciens militaires, ils offraient le sacrifice de leur vie pour une mission dont le bénéficiaire devait être l'humanité. Peu importe, en vérité, que l'un en soit revenu et l'autre pas.
>
> La différence principale entre les deux aventures, la spatiale et la médicale, était que cette dernière s'incarnait dans un seul homme. L'envoi d'une fusée est un acte trop collectif pour qu'il pût être attribué à un chef d'orchestre unique. Tandis que Barnard, même s'il dirigeait une équipe, en était à la fois le cerveau et la main... Lui seul – avec son frère – avait conçu l'affaire, sélectionné donneur et receveur, incisé la peau, pour accomplir un acte irréparable : retirer le cœur d'un homme vivant et le remplacer par celui d'un mort. Il était la personnification du héros et la presse ne s'y était pas trompée.
>
> Bien plus tard, j'ai pris le temps de visiter au Cap l'hôpital Groote Schuur où eut lieu l'opération. C'est un endroit plein de force et de charme, situé au pied de l'immense barrière rocheuse de la montagne de la Table. Quelques bâtiments de style hollandais, avec frontons blancs et toits verts, disposés en amphithéâtre, constituent le centre historique de l'hôpital – il s'est aujourd'hui beaucoup étendu. Le département du professeur Barnard a été

reconstitué au premier étage du pavillon central. C'est devenu le lieu de pèlerinage, pour ne pas dire de culte, des cardiologues du monde entier – et de beaucoup de médecins d'autres spécialités.

Cette visite suffit à convaincre qu'en effet, l'exploit de Barnard était une prouesse bien peu technologique. L'ensemble produit la même impression que la visite du *Concorde* : absence totale – évidemment – d'informatique, matériaux encore très primitifs (verre, bois, métal, plastiques rudimentaires). Dans la reconstitution de la salle d'opération, on voit par exemple une balance pour bébé sur laquelle était posés les linges sanglants afin de calculer le volume des pertes et les quantités à remplacer. Une pince métallique permettait ensuite à ces champs de s'égoutter. Le sang dont ils étaient imprégnés rejoignait, par une rigole, le système de la circulation extra-corporelle, c'est-à-dire qu'il était réinjecté dans le corps du patient, irriguait ses reins, son cerveau... On dirait une gravure de l'*Encyclopédie*, expliquant le fonctionnement d'une manufacture du XVIIIème siècle.

Mais rien de tout cela ne diminue l'admiration du visiteur, bien au contraire. Ce que l'on perd en technologie, on le gagne en audace et en courage. Il en a fallu pour faire entrer un patient dans ce théâtre où la mort était quasiment annoncée. La biographie du premier opéré, exposée à côté de ses deux cœurs – l'ancien et le greffé – qui flottent aujourd'hui dans des bocaux, le confirme. Ce membre de la courageuse colonie juive du Cap, partie de rien et devenu riche à force de travail et de volonté, combattant de la guerre de 39-45, a lucidement accepté de mourir en héros. Au-delà du rôle personnel de Barnard, on comprend pourquoi l'Afrique du Sud était bien placée pour accueillir cette première. Car la conception de l'opération était américaine, due à un certain professeur Shumway dont Barnard avait été l'élève. Pour passer à l'application humaine, il fallait un pays à l'esprit pionnier, où se trouverait un homme assez téméraire pour accepter volontairement et au seul profit des autres la souffrance et la mort. […]

Ma « vocation », terme qui était à l'époque beaucoup plus en usage qu'aujourd'hui, était donc double. D'un côté, à travers mon grand-père, je rejoignais la médecine dans ce qu'elle avait de plus ancien et de plus traditionnel, une branche des humanités, un métier de culture, proche des lettres, de la philosophie, nourrie de sagesse. De l'autre, avec Barnard, j'étais attiré par la médecine pionnière, à la pointe d'une révolution qui débutait à peine. Son langage était celui des sciences plus que des lettres ; elle s'écartait de tous les préceptes de la sagesse et du sens commun, refusait la fatalité de la maladie et même de la mort jusqu'à concevoir l'inconcevable, comme de greffer à un homme le cœur d'un autre.[584]

Cette période de reprise des tentatives d'allogreffe à l'issue de la seconde guerre mondiale est également celle de la constitution du paradigme de la « biomédecine », avec son intrication si importante de la recherche et de la clinique, avec le soutien de budgets accrus de la recherche, notamment via le National Institute for Health aux Etats-Unis. « The generalization of faith in progress through science after the Second World War led to a substantial increase in funds for biomedical research. »[585] Voilà comment Ilana Löwy décrit de manière synthétique la situation qui émerge à la sortie de la seconde guerre mondiale :

[584] Jean-Christophe Ruffin, *Un léopard sur le garrot. Chroniques d'un médecin nomade*, Paris, Gallimard, 2008, pp. 37-41.
[585] Ilana Löwy, "The Strenght of Loose Concepts", *art.cit.*, p. 386.

> World War II is usually presented as a turning point in the "biomedicalization" process. It accelerated and intensified collaboration between biologists, clinicians, and industrialists, a developmentexemplified by the wartime production of penicillin. In industrialized countries, the post–World War II era was also characterized by important increases in public funding for medical research, the extension of health insurance to large parts of the population (a process that, in nearly all the Western countries, the United States excepted, was also supported by the state), and the rapid growth of the pharmaceutical industry.[586]

Ce qui caractérise le nouveau paradigme de la biomédecine par rapport à la médecine scientifique de l'entre deux guerres est une intrication particulièrement poussée de la recherche scientifique et de la clinique, des liens nouveaux avec l'industrie pharmaceutique (comme on le verra également dans l'évolution des traitements immunosuppresseurs), une organisation plus souple également de la recherche plus capable de transcender les limites disciplinaires pour se focaliser sur un objet commun à partir de perspectives différentes. Cette nouvelle pratique transdisciplinaire de la recherche était revendiquée, souvent de manière militante, par les acteurs eux-mêmes ; ce dont Medawar fut un exemple éclatant, qui déclare à la toute fin d'un article de 1952 sur l'unicité nouvellement mise au jour des individus vivants :

> Genetics, immunology, embryology, and endocrinology have all been called in evidence of the uniqueness of individual mice and men. The fact that the evidence moves so freely to and fro across these frontiers is of no particular significance; it merely goes to show that, outside our pedagogic conventions, these frontiers simply do not exist.[587]

Schlich souligne également le rôle de la nouvelle organisation de la médecine à l'issue de la seconde guerre mondiale dans le renouveau de l'intérêt pour les allogreffes. Cette nouvelle configuration est décrite par Schlich sous le terme de « technomédecine », même s'il considère l'explication comme insuffisante pour rendre compte de l'abandon des tentatives de greffes après la première guerre mondiale, puisque les prémisses de ce qui sera la technomédecine y apparaissent déjà, notamment justement autour des tentatives de greffes.[588] Ce qui caractérise la technomédecine pour Schlich est une institutionnalisation plus poussée des spécialités médicales. Paradoxalement, cette

[586] Ilana Löwy, "Historiography of Biomedicine: "Bio," "Medicine," and In Between", *Isis* 102 (1), 2011, pp. 116-122, ici p. 117. Sur l'accroissement non anticipé et de ce fait harassant pour les médecins de campagne de la demande de soin du fait de l'accès généralisé au soin parmi des populations très délaissées grâce à l'instauration de l'assurance maladie après la seconde guerre mondiale, voir l'impressionnant témoignage d'un médecin de campagne en haute Ardèche dans les années d'après-guerre : Paul Perreve, *La Burle. Un médecin de campagne en Haute-Ardèche*, Livre de Poche, 1987. On est là aux antipodes de la médecine de pointe de la transplantation.

[587] Peter Medawar, "A Biological Analysis of Individuality", *art.cit.*, p. 639.

[588] Thomas Schlich, *The Origins of Organ Transplantation, op. cit.*, ch. 20, "Chance or necessity," pp. 224-231.

institutionnalisation accrue libère les chercheurs de l'obligation d'avoir à démontrer seuls la légitimité de leur champ disciplinaire ; ils peuvent alors se consacrer à des sujets encore plus spécialisés, mais dans l'interdisciplinarité. Ainsi le savoir ne naît il plus dans un champ du savoir, mais à l'intersection de différents champs. Ce qui unifie alors le travail collectif, c'est un problème précis, sur lequel se penchent les différentes spécialités. Cette collaboration est promue au sein d'institutions qui font travailler en commun les chercheurs sur des programmes de recherche définis – comme ce fut aussi le cas autour de Claude Bernard à Paris dès le dix-neuvième siècle.[589] Les grandes institutions américaines qui émergent à cette époque (le Rockfeller Institute, la Mayo Clinic, Stanford University, le Peter Bent Brigham Hospital à Boston) favorisent cette convergence des experts. Schlich souligne justement que les pionniers des greffes au début du vingtième siècle avaient promu une telle interdisciplinarité, comme ce fut le cas de Schöne[590] mais aussi de Carrel au Rockfeller Institute, institution elle-même calquée sur l'Institut Pasteur en France et l'institution de Koch en Allemagne à la même époque.[591] Dans toutes ces institutions l'orientation de la recherche vers son applicabilité pratique est importante.

Au-delà de cet aspect institutionnel, le travail interdisciplinaire suppose également l'acceptation d'un certain flou, en réalité fécond, dans la définition des phénomènes biologiques étudiés en commun et sur lesquels les perspectives ne sont en fait pas réductibles l'une à l'autre ni totalement transposables. C'est ce que montre l'analyse par Ilana Löwy de la constitution à cette époque de « concepts flous » (*loose concepts*) sur lesquels on prétend être d'accord, chacun les interprétant de manière différente selon sa spécialité – comme la notion d'« histocompatibilité » ou celle de « cellule immunocompétente ». Ces concepts flous, au sens relativement indéterminé, permettent d'établir des territoires communs à l'intersection de chaque discipline, sans qu'il soit forcément nécessaire de lever l'ambiguïté, consciemment perçue consciemment ou non par chaque champ sur l'interprétation qu'en donnent réellement les autres spécialités. En ceci ces « concepts flous » entretiennent une analogie avec l'« objet transitionnel » qui selon Winnicott permet à l'enfant, mais aussi à l'adulte une fois remplacé par une « aire transitionnelle », d'explorer le monde dans une certaine sécurité ; or cet « objet transitionnel » a pour Winnicott comme caractéristique principale lui permettant de jouer ce rôle d'interface une indétermination de son statut ontologique, ni pur fantasme intérieur – il ne permettrait pas alors l'exploration de l'environnement – ni pur objet du monde extérieur objectif – il ne donnerait pas alors la sécurité psychique permettant de s'appuyer sur lui. L'ambiguïté est selon Winnicott soigneusement conservée, comme un pacte commun, par les parent

[589] David Hamilton, *A History of Organ Transplantation, art.cit.*, chapitre 4, "Clinical and Academic Transplantation in Paris".

[590] Thomas Schlich, *The Origins of Organ Transplantation, op. cit*., p. 226.

[591] *Ibid*., p. 227. Bruno Latour montre aussi comment Pasteur a sans cesse changé de champ d'étude, en laissant d'autres approfondir ses découvertes pour s'emparer de nouvelles spécialités en y important les méthodes de ses domaines d'étude précédents. Bruno Latour, *Pasteur*, *op.cit.*, p. 120.

et l'enfant, qui perçoivent inconsciemment son rôle de médiateur indispensable. Les « concepts flous » ont joué selon Ilana Löwy le même rôle de médiation, configurant un espace plus ou moins commun à l'intersection de disciplines fondamentales comme l'immunologie et d'autres plus appliquées comme la chirurgie de la transplantation.[592]

> Using both the physiological and genetic meaning of "histocompatibility," the immunogeneticists, immunologists, and physicians agreed that they were studying identical phenomena. […] By minimizing their differences through the "fixation" of meaning of the term "histocompatibility" in their discovery accounts, they expressed among other things a common desire to continue their collaboration and to maintain their institutional links.[593]

Une dernière dimension essentielle de la reprise des essais de greffe fut l'évolution de l'efficacité du traitement de certaines maladies à la même époque. En effet, avec l'invention et la propagation de la vaccination à partir de la fin du 19ème siècle, et des antibiotiques lors de la guerre avec la pénicilline, l'urgence n'était plus au traitement de maladies infectieuses en train de trouver progressivement un traitement adéquat dans les pays développés. L'effort pouvait alors se porter sur d'autres domaines, particulièrement les maladies chroniques. "This expansion [celle de l'immunologie après guerre] was concomitant with the decline of interest in infectious diseases – a consequence of the discovery of antibiotics – and with growing interest for chronic disorders."[594] Les programmes publics de soutien à la recherche accompagnèrent ce changement dans les priorités de la situation médicale. "Medicine and its biologies […] thrived under the aegis of the National Institutes of Health, with emphasis shifting from control of infections to the treatment of cancer, heart disease, and chronic illness."[595]

Plus largement, le recours à l'expérimentation sans cesse nouvelle est indispensable aux progrès de la biologie selon Canguilhem, tant « la nature ne se réduit pas à la logique de l'homme ».[596] Canguilhem s'appuie ici sur Bergson commentant l'œuvre expérimentale de Claude Bernard, qui déclare que « ce qui est absurde à nos yeux ne l'est pas nécessairement au regard de la nature ».[597] C'est pourquoi les leçons de l'expérimentation animale ne sont pas toujours transposables à la clinique humaine[598] – dans les deux sens, ce qui étant possible chez l'animal ne l'étant pas toujours chez l'homme comme l'inverse, ainsi que le montreront exemplairement les obstacles à chaque fois inattendus rencontrés

[592] Ilana Löwy, "The Strenght of Loose Concepts", *art.cit.*
[593] Ilana Löwy, "Variances in Meaning in Discovery Accounts", *art.cit.*, p. 98.
[594] Ilana Löwy, "The Strenght of Loose Concepts", *art.cit.*, p. 387.
[595] Nicholas Tilney, *Transplant, op. cit.*, p. 104.
[596] Georges Canguillhem, La connaissance de la vie, op. cit., p. 24.
[597] *Id.*
[598] *Ibid.*, pp. 27 et 28.

lors de la transposition de traitements immunosuppresseurs validés par l'expérimentation animale dans la clinique. Dans la même lignée François Delaporte souligne la nécessité d'expérimenter et de ne pas s'en tenir à la transposition de résultats déjà acquis dans un autre domaine qui peuvent s'avérer erronés une fois transposés : « il est rare que l'idée d'éclairer l'inconnu par le connu soit féconde », déclare-t-il contre la tentation de l'analogie paresseuse.[599] Il y a alors dans la biologie comme dans la médecine un désir fondamental d'expérimenter, même si ce désir doit bien évidemment être contrôlé pour ne pas tomber, particulièrement chez l'homme, dans l'expérimentation hasardeuse : il s'agit alors de « voir jusqu'où nous pouvons aller, mais aussi jusqu'où peut aller la nature ».[600] Il n'est pas impensable que les praticiens des greffes à la sortie de la guerre aient été poussés par un tel désir fondamental tant du clinicien que de l'homme de science.

Au début des années 1950, l'allogreffe semble en tout cas un horizon difficile à atteindre, même si quelques éléments de réussite entretiennent l'espoir. Comme on l'a vu, en 1958 encore Medawar déclare qu'il ne voit aucune application clinique concrète à ses découvertes sur la tolérance et donc à la perspective de l'allogreffe.[601] Invité à prendre la parole à la première International Conference on Transplantation, Loeb déclina abruptement en déclarant que « le sujet [était] une perte de temps parce que le but est impossible à atteindre. »[602] La prise de conscience de la difficulté du but recherché, croissante avec la reprise des essais, amena à des changements sémantiques. Ainsi au début des années 1960, dans une volonté d'harmoniser le vocabulaire utilisé de manière anarchique depuis les débuts de la transplantation, on proposa la quadripartition actuelle entre xénogreffe, allogreffe, homogreffe et autogreffe.[603] Ainsi, le terme d'homogreffe étant réservée aux greffes entre jumeaux identiques, l'homogreffe des premiers temps se trouvait rebaptisée « allogreffe », soulignant bien plus la différence entre individus d'une même espèce (*allo*) que leur supposée identité due au fait qu'ils sont de même espèce (*homo*) ; la greffe entre espèces différentes voyait aussi la différence entre les organismes soulignée, passant de la désignation comme « hétérogreffe » (l'autre) à celle de

[599] François Delaporte, *Figures de la médecine*, *op. cit.*, p. 7.

[600] *Ibid*., p. 12.

[601] Roy Calne, "Organ transplantation: from laboratory to clinic", *British Medical Journal* 291, 1985, pp. 1751-4, ici p. 1752.

[602] Joseph Murray, "Reflections on the First Successful Kidney Transplantation", *World Journal of Surgery*, 6, 1982, pp. 372-376, ici p. 372 : "Dr. Loeb declined, stating that the subject matter was a waste of time because the goal was impossible to attain." Starzl rapporte aussi s'être penché à la fin de ses études de médecine sur l'étude de l'allogreffe, avec la visée de parvenir à terme à la greffe hépatique, parce que celle-ci était réputée impossible. Roy Calne raconte également qu'au tout début de sa carrière l'idée qu'il présenta de tenter une transplantation pour un de ses patients fut repoussée sans ménagement quand il était interne en 1950. " 'Since the only cause of his illness is kidney failure, can he have a kidney graft ?' There was an ominous silence. The consultant looked a litlle angry and replied, 'No'. Oblivious to the obvious signs that I was entering a 'no-go' area, I asked very politely, 'Why not ?' A terse 'Because it can't be done' was the end of the matter." "Because It Can Be Done" est le titre du premier chapitre de ses mémoires de transplanteur. Roy Calne, *The Ultimate Gift, op.cit.*, p. 2.

[603] Une place entière est dévolue dans cette classification à l'homogreffe, entre jumeaux identiques, car c'est alors la seule procédure fiable et pratiquée de manière importante.

« xénogreffe » (l'étranger). Le changement de vocabulaire est le signe de la prise de conscience accrue d'une distance bien plus importante qu'attendu à l'origine entre organismes vivants. C'est également l'époque où les phénomènes immunitaires sont rebaptisés moins positivement. Le terme « sensibilisation », plus neutre, englobant aussi des processus qui peuvent être néfastes à l'organisme comme l'auto-immunisation ou le rejet d'allogreffe, remplace le terme laudatif utilisé majoritairement jusque-là, celui d'« immunisation », qui connote immédiatement la protection contre une menace pour l'organisme.[604]

Pourtant c'est également l'époque où la perception du rejet s'affine : il apparaît comme ayant des phases différentes (aiguës ou chroniques) ; des reflux spontanés ; une intensité différente selon l'éloignement génétique des individus, laissant espérer une possibilité de le rendre moins intense et peut-être d'être capable de le neutraliser en cours d'effectuation. De même est mise à jour l'idée que les différents tissus ont une immunogénicité différente, certains provoquant une réaction intense et rapide et d'autres une réaction plus modérée, comme le rein par rapport aux greffes de peau étudiées à l'origine par Medawar,[605] qui l'amenèrent à décrire le rejet comme un phénomène violent et irréversible.

[604] Paul Russell rapporte la surprise qui fut la sienne en entendant le terme utilisé pour la première fois devant lui à Londres dans l'équipe de Medawar en 1954 : Paul Terasaki (ed.), *Thirty-five Recollections, op.cit.*, p. 313.

[605] Tilney parle de "the increasing perception that skin grafts behaved in a manner different from vascularized organ grafts" (Nicholas Tilney, *Transplant, op. cit.*, p.111) ; on trouve le même constat chez Joseph Murray in Paul Terasaki (ed.), *Thirty-five Recollections, op.cit.*, p. 133.

II. La réussite de Murray

L'événement qui provoqua un regain d'espoir décisif dans les années 1950 fut la célèbre greffe entre jumeaux monozygotes opérée par Murray à Boston en 1954 ; elle démontra définitivement la faisabilité et l'utilité extrême de la transplantation rénale – le patient vit son état grandement amélioré, eut deux enfants et mourut huit ans après l'opération d'une maladie cardiaque, ayant été jusque-là soulagé de son insuffisance rénale grave et de son hypertension. Comme le reconnut Murray plus tard, la greffe entre jumeaux identiques consistait à contourner l'obstacle du conflit immunologique plutôt qu'à le surmonter : "This success was a demonstration that organ transplantation could be life saving. We had spied into the future because we had achieved our long-term goal by bypassing, although not solving, the issue of biological incompatibility."[606] Après l'opération de Murray de nombreuses greffes entre jumeaux identiques furent réalisées qui permirent de faire progresser les connaissances dans le champ entièrement nouveau qui s'ouvrait alors de la clinique des transplantés rénaux.[607] La greffe de Boston fut la première à obtenir une survie potentiellement indéfinie du greffon et également du receveur, à une époque où une greffe était considérée comme réussie si elle dépassait un an, ce qu'aucune n'avait jusqu'ici atteint. La greffe de Boston était également presque la première – à l'exception du cas en France de Marius Renard[608] – à faire recours à un donneur vivant, ce qui posa immédiatement des questions éthiques et médicales jusqu'ici inconnues. Enfin, l'importance de cette greffe ne vient pas seulement de l'événement isolé prouvant la faisabilité de la transplantation rénale dans le cas très particulier de jumeaux identiques dont l'un souffre d'insuffisance rénale grave et l'autre pas. Ce qui en fit une étape importante, c'est aussi le continuum dans lequel elle s'insère, notamment au Peter Bent Brigham Hospital, institution de taille relativement modeste mais qui s'était spécialisée dans le traitement de l'insuffisance rénale et de l'hypertension – les deux pouvant être liées comme le suggérait déjà le directeur du département de médecine de l'époque, Thorn. La première greffe durablement réussie dans cette institution était l'aboutissement, né d'une opportunité inattendue des cliniciens eux-mêmes mais qu'ils eurent l'audace de saisir, de nombreux travaux expérimentaux dans cette institution (Hume, Murray) et de recherches cliniques (Hume). Elle prit également sa valeur, insoupçonnée au départ, en ce qu'elle permit de relancer les efforts de transplantation, en vue cette fois de parvenir à la réalisation d'allogreffes, dans une institution qui deviendra un foyer essentiel de la transplantation avec Murray et Moore notamment

[606] Joseph Murray, "Human Organ Transplantation: Background and Consequences", *art.cit.*, p. 1413.

[607] Nicholas Tilney, *Transplant*, *op. cit.*, pp. 63-4.

[608] Comme le souligne Starzl faisant référence à Michon L, Hamburger J, Oeconomos N, et al. « Une tentative de transplantation renale chez I'homme », *art.cit.* Thomas Starzl, "The Landmark Identical Twin Case", *Journal of the American Medical Association* 251(19), 1984, pp. 2572–2573. Nous avons consulté la version "NIH Public Acess", paginée de la p. 1 à 4, ici p. 2.

mais aussi de la néphrologie naissante. C'est ce que souligne Thomas Starzl, un autre pionnier du champ de la transplantation, dans ses réflexions en 1984 sur cette première greffe par Murray :

> As an isolated event, this transplantation would have had little significance. The real meaning came from the continuity of effort at the Brigham that had begun earlier with the work of Hufnagel and Hume et al that had as the ultimate objective the transplantation of kidneys from nonidentical donors including cadavers or even animals.[609]

Pourtant pour Murray l'occasion qui se présentait était considérée comme unique et n'étant pas appelée à se représenter – d'où également de son côté un poids encore plus important portant sur cette occasion unique à la fois de soulager le patient et de démontrer la faisabilité de la transplantation rénale chez l'homme. "We assumed that this opportunity would be a once-in-a-lifetime event, not realizing the statistical incidence of renal disease in twins and their potential discordance in contracting nephritis."[610] Pourtant la gémellité n'est pas si rare, comme le souligne un article de 1958 faisant le bilan de sept greffes entre jumeaux réalisées depuis la première de 1954. "The procedure is at present applicable to the small but by no means negligible number of persons – about 1 in 180 – who have identical twins."[611]

L'intérêt premier et principal de Murray était cependant pour la chirurgie plastique. Il commence sa carrière durant la seconde guerre mondiale sous la direction de James Barrett Brown, chirurgien plastique fameux, en Pennsylvanie, en s'occupant – comme Medawar en 1943 – de greffes de peau, particulièrement des brûlures d'aviateurs qui détruisaient mains et visage – les deux principales greffes « non vitales » qui seront opérées bien plus tard. Jean-Michel Dubernard, auteur de la première greffe de main en 1998, urologue de formation, sera d'ailleurs formé en partie à Boston par Joseph Murray lui-même, faisant en un sens le trajet disciplinaire inverse de Murray, de l'urologie à la transplantation de tissus, là où Murray était passé de la chirurgie plastique à la néphrologie. James Brown, suivant l'armée américaine en Angleterre dans la suite de la seconde guerre mondiale, incitera d'ailleurs Medawar à travailler avec Gibson sur les allogreffes de peau. Murray maintient toute sa vie son intérêt pour la chirurgie plastique, qu'il reprendra d'ailleurs en 1968, à une époque où la

---

[609] *Ibid.*, p. 2.

[610] Joseph Murray, "Reflections on the First Successful Kidney Transplantation", *art.cit.*, pp. 373-4.

[611] "Kidney Transplantation in Identical Twins", Editorial (anonyme), *British Medical Journal* 29 novembre 1958, pp. 1342-2, ici p. 1342. L'auteur note également la situation problématique des greffes à l'époque : "The existence of these two obstacles, neither surmounted in clinical practice – the immunological reaction of host against graft and of graft against host – makes the future of kidney homotransplantations look rather bleak" (*Ibid.*, p. 1341), la série de Murray avec les jumeaux représentant la seule lueur d'espoir. L'auteur note aussi étonnamment encore : "The immunological obstacles to a successful transplantation are probably much more severe with homografts of kidneys than with homografts of skin." (*Id.*)

transplantation, après les progrès des années 1960, commence à stagner et où beaucoup des premiers acteurs se tournent vers d'autres champs (Medawar compris). "Murray's legendary contributions to transplantation surgery continued until 1968, when he left this field to return to his first love, plastic surgery."[612] Murray soulignera à de nombreuses reprises les liens étroits mais cachés entre la transplantation et la chirurgie plastique. Pour Murray la réorientation vers la transplantation rénale est là encore une manière de faire progresser les transplantations en général, avec un autre but en tête que le seul soin de l'insuffisance rénale.

> As a plastic surgeon, I was more interested in skin transplants than renal transplants. However, the kidney seemed a much better organ to study as a biological indicator of the transplantation reaction: it had blood vessels large enough to anastomose, cessation of function was easy to measure, and it was a pleasant surgical challenge.[613]

En travaillant au Peter Bent Brigham Hospital avec Hume, Moore et Thorn, Murray se penche sur le traitement de l'insuffisance rénale et particulièrement l'allogreffe. A une époque où la constitution de la néphrologie comme spécialité médicale à part entière est encore balbutiante, le Peter Bent Brigham Hospital, institution beaucoup moins imposante que sa sœur jumelle du Harvard Hospital, représente néanmoins une unité à la pointe de la néphrologie, avec une des premières machines à dialyse inventées par Kolff durant la guerre et améliorée à Boston, ainsi qu'avec une solide expérience dans le traitement des maladies rénales sous la direction de Thorn. Ainsi l'institution était-elle le centre de référence aux Etats-Unis pour l'insuffisance rénale, ce qui explique que Richard Herrick, le receveur de la première greffe entre jumeaux, ait été orienté par son médecin vers cette institution. C'est d'ailleurs son propre médecin qui signale à l'équipe de Boston que le patient a un frère jumeau et suggère d'étudier la possibilité d'une greffe. C'est ainsi que Starzl, entre autres, souligne l'importance capitale de l'institution bostonienne dans la réussite des greffes rénales.

> Of the four authors [de l'article rendant compte de la greffe rénale entre jumeaux], Merrill and Guild were internists. The specialty of nephrology was somewhere between nonexistent and fledgling. […] The Peter Bent Brigham Hospital in 1954 had all the ingredients of a modern nephrology support unit years ahead of its time. In this unit, under Merrill's direction, were trained many of the leaders in nephrology of the next three generations. […] If gold medals and prizes were awarded to institutions instead of individuals, the Peter Bent Brigham Hospital of 30 years ago would have qualified.[614]

---

[612] Thomas Starzl, "The Landmark Identical Twin Case", *art.cit.*, p. 1.

[613] Joseph Murray, "Reflections on the First Successful Kidney Transplantation", p. 373.

[614] Thomas Starzl, "The Landmark Identical Twin Case", *art.cit.* pp. 1 et 3. Murray souligne également l'importance d'un travail collectif de recherche dans cette institution : Joseph Murray and Charles Carpenter, "Joseph Murray, John Merrill, Hartwell Harrison, "Renal Homotransplantation in Identical Twins", with comments by Joseph Murray and Charles

Dans son travail expérimental chez le chien, Murray commence par établir (à nouveau, après Carrel), la faisabilité de l'autogreffe, en obtenant des survies potentiellement indéfinies d'animaux greffés, qui vivent donc avec un seul rein, situé dans la fosse iliaque et non dans le site d'origine, sans innervation rétablie ni connexion au réseau lymphatique, ce qui permit aux praticiens de Boston de considérer sérieusement la possibilité de la greffe entre jumeaux identiques.

Ce qui permit de fonder la décision, malgré les incertitudes, était la plausibilité d'atteindre une survie indéfinie de l'organe greffé à partir d'un jumeau identique. Pour cela les greffes de peau assuraient la légitimité de l'espoir d'une prise indéfinie : Brown avait montré qu'une greffe de peau entre jumeaux pouvait être permanente.[615] De plus, il avait été démontré que rein et peau présentaient les mêmes antigènes : ils réagissent d'une manière similaire dans la situation d'allogreffe, ce qui suggérait que ce serait aussi le cas pour l'homogreffe. Lors de la greffe de « second set » de peau, le rejet accéléré de la peau entraînait aussi le rejet accéléré d'un greffon rénal, ce qui suggérait là encore une commune nature des antigènes du rein et de la peau.

La technique opératoire perfectionnée par Murray permettait par ailleurs d'envisager une survie à long terme du greffon, sans gêne pour le patient et avec une bonne qualité de vie. Les premières greffes rénales avaient été pratiquées en grande partie jusqu'ici au cou, au coude, ou encore dans le cas de Hume chez l'être humain à la cuisse – comme l'avait fait Voronoy en 1936 -, avec une couverture cutanée du greffon dont on ménageait une sortie pour l'urètre à travers la peau pour l'excrétion de l'urine, collectée via un récipient porté par le patient le long de la cuisse. Hume, on l'a vu, souligne que cette dernière solution technique présentait peu de gêne pour le patient. Mais les deux autres solutions, utilisées pour les greffes temporaires ou chez l'animal, ne pouvaient bien sûr pas permettre une vie normale. De plus, la sortie de l'urètre à travers la peau dans la greffe à la cuisse fragilisait ce dernier, et à terme également le greffon, étant un facteur important d'infection. C'est pourquoi Murray reprit et affina la technique de la greffe dans la fosse iliaque, proposée une première fois par Floresco et développée surtout par Küss à Paris. Merrill, dans le même service que Murray, était allé observer les pratiques de Küss et en avait rapporté cette technique.[616] Ainsi le rein est-il

Carpenter, reprinted from *Surgical Forum* 6, 1955, pp. 432-6, Milestones in Nephrology", *Journal of the American Society of Nephrology* 12, 2001, pp. 201-4, ici p. 203. La fécondité du travail extrêmement collectif dans cette institution à l'époque est aussi décrite dans. Judith Swazey, Renée Fox, "Remembering the "Golden Years" of Patient-Oriented Clinical Research", *Perspectives in Biology and Medicine* 46 (4), 2004, pp. 487-504, pp. 492sv.

[615] James B. Brown, Franck McDowell, "Epithelial Healing and the Transplantation of Skin", *art.cit.*

[616] "The transplantation was performed two days before Christmas, 1954, by Murray and Harrison, who modified the ectopic extraperitoneal technique originally described by the French surgeons Dubost, Kuss, and Servelle and their associates. Merrill had seen the extraperitoneal operation while visiting in France several years previously, as was mentioned by Hume et al in an earlier publication from the Boston group" : Thomas Starzl, "The Landmark Identical Twin Case", *art.cit.* p. 1 ; David Hume, John Merill, *al.*, "Experiences with renal homotransplantations in the human", *art.cit.* Voir aussi Thomas Starzl, "France and the early History of Organ Transplantation", *Perspectives in Biology and Medicine* 37 (1), 1993, pp. 35-47. L'article vise à réhabiliter la place historique des essais de greffe rénale en France, qui

greffé en position hétérotopique mais à une température physiologique. La greffe en position orthotopique est possible mais complexe, le site étant difficile d'accès, notamment pour d'éventuelles reprises et pour la surveillance du greffon. La greffe à la fosse iliaque oblige à inverser le sens du greffon (le greffon droit dans la fosse gauche ou inversement), et donc aussi les vaisseaux sanguins, mais celui-ci fonctionne néanmoins : "its abnormal position does not prevent attainment of its good function".[617] Elle permet de raccorder directement l'uretère à la vessie, ce qui permet une excrétion de l'urine par les voies naturelles, et ne nécessite pas d'en passer par l'anastomose à l'uretère d'origine, susceptible de provoquer des complications.[618]

La deuxième condition pour assurer la possible permanence du greffon était de s'assurer de la gémellité des deux frères. Pour cela de nombreuses précautions furent prises, attestant que les frères avaient en commun tous les groupes sanguins identifiables, que leurs iris, lobes auriculaires, étaient semblables ; il fut établi, malgré le décès des deux parents et du médecin ayant pratiqué l'accouchement, que le placenta était bel et bien unique. Des greffes de peaux réciproques furent pratiquées qui ne furent pas rejetées. Il fut même fait appel à la police locale pour comparer leurs empreintes digitales, ce qui amena le projet de l'opération à fuiter dans la presse, un journaliste étant stationné ce jour-là au commissariat, à l'insu des médecins, pour relever les affaires criminelles qui se présentaient à la police. L'écho médiatique fut, à la grande surprise des médecins, énorme, ce qui obligea l'hôpital à faire des comptes rendus réguliers dans les trois semaines qui précédèrent l'opération qui fut suivie très attentivement par les médias.[619]

Ceci amena à une intense discussion éthique publique de l'opération avant son effectuation. Certains conseillèrent à Murray de ne pas mettre en péril sa carrière naissante avec une opération aussi incertaine et médiatisée. Carpenter, qui rejoignit l'équipe en 1962, rapporte aussi des critiques de l'époque :

> In the early days, there were many critics of the fact that such clinical experiments were being implemented without appropriate basic knowledge. "What will you measure?" they asked. This is still a relevant question, as

ont selon Starzl transmis des données essentielles à l'expérience américaine et maintenu l'espoir aussi au début des années 1960 quand les échecs s'accumulaient, avec quelques rares réussites en France ; Starzl opère aussi cette réhabilitation car il considère qu'il a participé à cet oubli en oubliant les contributions françaises dans ses revues de la littérature présentées dans ses premiers articles.

[617] W Guild, J Harrison, J Merrill, J Murray, "Successful homotransplantation of the kidney in an identical twin", *Transactions of the American Clinical and Climatological Association* 67, 1956, pp. 166-73, ici p. 172. Voir aussi Joseph Murray, Charles Carpenter, "'Renal Homotransplantation in Identical Twins', Comments", *art.cit.*, p. 202.

[618] Joseph Murray, Charles Carpenter, "'Renal Homotransplantation in Identical Twins', Comments", *art.cit.*, p. 202.

[619] *Ibid.*, p. 201.

> we nowadays seek a full understanding of immunological tolerance. Clinical medicine moves forward on the basis of incomplete knowledge, careful observation, and concern for the welfare of each patient.[620]

Murray lui-même rapporte également des commentaires négatifs à l'approche de l'opération.

> There had been quite a bit of public discussion about the ethics of this procedure, mostly unfavorable because of its risk and unknown outcome. We discussed this with religious leaders of all faiths, physicians from other hospitals, legal consultants, and general public representatives. We as a team held several discussions with ourselves and the Herrick families. We felt we were making the correct decision.[621]

Un élément supplémentaire de pression pour l'équipe tenait au caractère exceptionnel de la procédure, qu'elle croyait ne jamais pouvoir reproduire, une occasion unique de démontrer la faisabilité de l'allogreffe. Mais il s'agissait également d'une chance unique pour le patient d'obtenir un rein parfaitement compatible, et également de prélever un donneur vivant en bonne santé pour une opération qui n'était aucunement, en tout cas directement, à son bénéfice.

> Another added source of pressure was that this operation had to work. Unlike our previous transplants, we were using a kidney from a healthy, normal person performing a major operation, not for his own good but for someone else's. And this donor kidney was the only one in the universe that was immunologically compatible.[622]

En plus de la chance unique que l'opération représentait pour le receveur, un des enjeux était effectivement le donneur. Il s'agissait de s'assurer que l'opération en elle-même n'aurait pas de conséquences négatives pour sa santé. En plus de la possibilité d'une récurrence de la maladie pour le receveur, se posait aussi la question du cas où le donneur développerait lui-même plus tard une insuffisance rénale à son tour, mais avec un seul rein cette fois-ci – leur gémellité paraissant augmenter les chances qu'ils soient susceptibles de développer une pathologie identique. Voici ce que répondit John Merrill à la question, qui lui fut posée, lorsqu'il présenta l'entreprise et ses résultats devant une société américaine de chirurgie en 1956 :

---

[620] *Ibid*., p. 204.
[621] *Ibid.*, p. 201.
[622] *Id*.

> The fact that one identical twin has hypertension makes the other one much more susceptible to it. But, interestingly enough, the only good series on nephritis has been run by Dr. Addis. He had four pairs of identical twins, one of whom had glomerular nephritis and the other did not. So we felt a little happy about that, though, of course, the possibility disturbed us immensely.[623]

Avec la greffe entre jumeaux c'est donc bien aussi à la gémellité qu'il fallut s'intéresser de plus près, et notamment à l'impact du facteur génétique dans le développement de maladies chroniques. Il fallait également évaluer dans quelle mesure le fait de vivre avec un seul rein pouvait nuire à la santé future du donneur, en dehors même de toute complication opératoire ou d'insuffisance rénale future. Pour cela l'existence fréquente de personnes vivant avec un seul rein, en toute ignorance de cause le plus souvent, présentait un argument favorable. Un article ultérieur de Murray évalue à un sur mille le nombre de personnes vivant, en le sachant ou non, avec un seul rein.[624] Une question éthique fondamentale résidait dans la justification qu'il pouvait y avoir à prélever un rein sur un donneur valide, ce qui représentait pour lui un certain risque, au nom du bien d'une autre personne, fût-ce un proche. Ce questionnement est absent des comptes rendus immédiats de l'opération en 1955 et 1956, qui s'en tiennent à la description des dimensions de pure technique médicale. Mais il est formulé dans un article de 1958 qui rend compte d'une série de sept opérations entre jumeaux incluant la première de 1954. "A major operation on a normal person, not for his own benefit, requires a brusque re-evaluation of traditional surgical thought. Is any risk, no matter how slight, ever justified?"[625] L'interrogation est rendue encore plus aiguë en 1954 par le fait que la procédure est encore expérimentale et que son bénéfice pour le donneur est incertain. En 1957, un tribunal du Massachusetts sera amené à se prononcer sur l'autorisation de prélever un rein sur un enfant de 13 ans dont le frère jumeau souffrait d'une insuffisance rénale inexorable. Des psychiatres proposèrent alors comme argument que, eu égard à la relation particulière entretenue par les deux enfants, le décès de son frère jumeau affecterait gravement la vie du donneur potentiel et représenterait une perte plus grande pour lui que celle de son rein ; ce qui suggère également que le don ne serait pas qu'en la faveur de son frère, mais aussi en la sienne – lui permettant de conserver à ses côtés une personne chère -, suggérant de ne pas voir le prélèvement chez le donneur vivant lui-même seulement comme une perte, mais de considérer en partie que les bénéfices pour son frère seraient aussi des bénéfices pour lui.[626] C'est ce que souligne également Christian Baudelot dans son témoignage sur le don de son rein à son épouse Olga. Il va (dans un premier temps seulement) jusqu'à réfuter l'idée d'avoir

[623] W Guild, J Harrison, J Merrill, J Murray, "Successful homotransplantation of the kidney in an identical twin", *art.cit.*, p. 173. Merrill ne précise pas ici si les études d'Addis furent consultées avant l'opération ou après coup seulement.
[624] Murray, Merrill, 1958, cité in "Kidney Transplantation in Identical Twins", Editorial , *art.cit.*, p. 1341.
[625] *Id.*
[626] Curran, cité in Nicholas Tilney, *Transplant, op. cit.*, p. 66.

fait un don au sens strict, avec ce qu'il comporte de dimension altruiste, soulignant qu'il ne saurait s'exclure lui-même des bénéfices attendus de l'opération de sa compagne.[627]

Murray fait également état dans ses souvenirs d'une interrogation subite du donneur quant aux conséquences possibles de son don pour sa propre santé :

> He was well motivated, intelligent, and anxious to help his brother in every way. However, after Dr. Harrison, who would be performing the donor nephrectomy, had explained the ramifications of the operation with its early and late consequences, the donor asked if we physicians at the Brigham would be prepared to guarantee all of his future medical and surgical needs. Although his question seemed reasonable to him, it implied some medical, ethical, and even financial responsibility on our part. Dr. Harrison replied that of course, we could not assume responsibility for all his subsequent health needs; we were merely offering him the opportunity to help his brother. Dr. Harrison immediately followed with a question of his own to Ronald Herrick: "Do you think that any of us doctors here [in the room were, besides myself, Drs. Merrill, Moore, Dammin and Thorn] would ever, at any time, refuse to help you to the best of our abilities?" Ronald paused and then realized that his future, and that of his brother, rested on our professional integrity and sense of responsibility, rather than on legalistic agreements.[628]

Ainsi cette première se fit à la fois sur le fond d'une intense réflexion et en l'absence de cadre légal encore parfaitement fixé.

A la suite de l'opération de Murray, les tentatives cliniques d'allogreffes vont également reprendre, en privilégiant cette fois des reins prélevés sur des donneurs vivants ; c'est un des éléments qui amènera, en 1963, juste avant l'exposition par Thomas Starzl de ses résultats extrêmement encourageants, à la tentation d'abandonner les allogreffes, qui partout ailleurs continuaient à avoir des résultats très insatisfaisants tout en lésant des donneurs vivants pour les réaliser. Le français Küss témoigne des inquiétudes de l'époque sur le recours au donneur vivant pour des opérations (les allogreffes) dont la réussite est encore très insuffisante.

> The risk, immediate and secondary, of a nephrectomy to the donor compared with the still small probability of a long-term success of the transplantation faces the physician in charge of the decision with very difficult moral, religious and legal problems. […] The use of a cadaver kidney should be the answer to the very disturbing 'donor problem'.[629]

---

[627] Christian et Olga Baudelot, *Une promenade de santé. L'histoire de notre greffe*, Paris, Stock, 2008, p. 36.

[628] Joseph Murray, "Reflections on the First Successful Kidney Transplantation", *art.cit.*, p. 374.

[629] R. Küss, M. Legrain, G. Mathé, *al.*, "Homologous Human Kidney Transplantation. Experience with Six Patients", *Postgrad. Med. J.* 38, 1962, pp. 528-31, ici pp. 528-9.

L'opération de 1954 à Boston se passa de manière optimale ; le rein greffé rosit dès que les anastomoses furent pratiquées et produisit immédiatement de l'urine. Le patient était arrivé dans un état grave quelques semaines auparavant à l'hôpital, épuisé, amaigri, désorienté et avec des tendances paranoïaques, ayant subi plusieurs attaques (*seizures*), avec une vision diminuée et de nombreux maux de tête. "In the week prior to admission he had had serval convulsions and because of constant nausea and vomiting had been maintained entirely on parenteral therapy. Shortly before admission he had become combative and overtly psychotic."[630] La dialyse immédiatement opérée permit de le rétablir, mais les symptômes réapparurent pendant la préparation de l'opération. En revanche le rétablissement après la greffe fut spectaculaire et constant, dépassant les attentes des médecins eux-mêmes. Du fait du maintien de l'hypertension il fut nécessaire de retirer les deux reins d'origine malades, trois et cinq mois plus tard, à la suggestion de Thorn qui avait établi le lien entre l'hypertension et le dysfonctionnement rénal. Ainsi l'opération avait bien montré que le remplacement d'organe pouvait être une solution extrêmement efficace dans le cas des défaillances graves d'organes.[631]

La faisabilité, bien que réelle, était cependant ici encore limitée aux patients ayant la chance d'avoir un jumeau monozygote susceptible d'être donneur. Murray avait bien conscience d'avoir trouvé le moyen relativement rare de contourner le conflit immunologique plutôt que de le résoudre. Cette expérience donna l'impulsion pour entreprendre à nouveau la recherche de traitements immunosuppresseurs ou d'autres moyens permettant cette fois de réaliser des allogreffes de manière satisfaisante. Le but était alors "to broaden the use of renal transplantation in humans beyond that of identical twins. So we, and everybody in world, were trying to break down the immune barrier. The most apt protocol seemed to be total-body irradiation followed by bone marrow infusion. Chemical immune suppression was just a will o' the wisp at that time."[632] Küss aussi à Paris à la même époque souligne la nécessité de se pencher sur la faisabilité de l'allogreffe entre individus non apparentés.

> The long-term survival (17months) of case 2 and the present good progress of case 6 after nine months, both transplantations being performed between unrelated persons, provide strong evidence that close familial relationship between donor and recipient is not a necessary condition for the long survival of the transplant. […]

[630] W Guild, J Harrison, J Merrill, J Murray, "Successful homotransplantation of the kidney in an identical twin", *art.cit.*, p. 169.
[631] "The hospital had a clear mission to move this new field into the clinic", Joseph Murray, Charles Carpenter, "'Renal Homotransplantation in Identical Twins', Comments", *art.cit.*, p. 203.
[632] Murray, 1993, cité in Nicholas Tilney, *Transplant, op. cit.*, p. 67.

> Relationship should not be considered a condition necessary for transplantation and this is a new argument for using a cadaver kidney.[633]

Une étape supplémentaire fut la réussite, à nouveau par Murray, de greffes entre jumeaux dizygotes en 1959 – bientôt suivie de la même réalisation par Hamburger à Paris la même année, après irradiation du receveur dans les deux cas.[634] Les résultats en France des greffes avec irradiation seule du receveur (sans infusion de moelle osseuse) seront jusqu'en 1963 bien meilleurs qu'à Boston et aux Etats-Unis, et « la principale (sinon la seule) raison de continuer les essais cliniques de transplantation rénale ».[635]

Ainsi, la greffe de jumeaux mono puis dizygotes ayant montré la faisabilité et le très grand intérêt de la greffe rénale,[636] la recherche s'oriente encore plus décidément vers l'obtention de moyens pour contourner ou combattre le conflit immunologique pour permettre de pratiquer des allogreffes, permettant à beaucoup plus de patients d'accéder au soin en question. C'est ainsi qu'on passe, selon l'expression frappante de R. Küss, de greffes sur des patients « non modifiés » qu'il appelle des « greffes nature » à des greffes sur des patients « modifiés » (ou « greffes contre nature »). Jusqu'à l'établissement du paradigme de l'allogreffe par Starzl en 1963, les stratégies seront cependant tâtonnantes – et globalement décevantes – pour la réalisation d'allogreffes.[637]

---

[633] R. Küss, *al.*, "Homologous Human Kidney Transplantation", *art.cit.*, pp. 529-30.

[634] Nicholas Tilney, *Transplant*, *op. cit.*, pp. 72-3.

[635] Starzl, cité in Tilney Nicholas Tilney, *Transplant*, *op. cit.*, p. 75 : "The principal (and perhaps the only) justification to continue clinical kidney transplantation trials."

[636] Starzl souligne que c'est la réussite de la greffe rénale chez les jumeaux qui le convainquit d'entreprendre des recherches dans ce domaine ; Thomas Starzl, « Personal Reflections in Transplantation », *Surg Clin North Am*, 58 (5), 1978, pp. 879-893 ; ici p. 882.

[637] Ayant opéré une des premières greffes de l'intestion entre jumeaux, Calne délcare ainsi : "They [les jumeaux, tout en deux en bonne santé deux ans après l'opération] demonstrate to us very clearly how marvellous transplantation would be if we did not have to deal with the problem of rejection." Roy Calne, *The Ultimate Gift*, *op.cit*., p. 133. Mais Merrill lui-même avait le sentiment que la greffe entre jumeaux ne donnait pas la solution attendee : "The experience with the grafts between identical twins, "while a satisfying one clinically, and an interesting one physiologically, adds little to the fundamental immunological solution"." Ilana Löwy, "The Impact of Medical Practice on Biomedical Research", *art.cit.*, p. 180.

III. La recherche de la bonne stratégie

A. Les stratégies possibles

Une fois reconnus la réalité du rejet et sa nature immunologique dans l'allogreffe, et l'utilité et la praticabilité de la transplantation rénale dans le cas des jumeaux, trois voies s'ouvraient pour chercher à atteindre dans l'allogreffe les résultats impressionnants de l'homogreffe. La première consistait à chercher à établir la tolérance complète du greffon par la modification définitive du receveur, sur le modèle de l'induction de tolérance chez le fœtus ou le nouveau-né par Medawar et ses collègues. La deuxième consistait à reproduire le principe de la greffe entre jumeaux, à l'universaliser, en cherchant à améliorer l'appariement du donneur et du receveur, pour greffer des « couples » parfaitement compatibles si possible comme c'est le cas entre jumeaux, ce qui supposait de faire progresser la connaissance des « antigènes de transplantation » et la capacité de les identifier chez les patients et donneurs. La troisième consistait à accepter qu'il y aurait dans l'allogreffe du rejet, mais en trouvant un moyen de le contrôler par des traitements diminuant la réponse immunitaire du receveur. C'est cette stratégie que Starzl résume ainsi : "After Medawar's demonstration in 1944 that rejection was an immunologic event, a logical and inevitable question was: Why not protect the organ allograft by weakening the immune system."[638] C'est en tâtonnant entre ces trois solutions qu'émergea le « paradigme de la greffe » avec Starzl notamment, qui est pourtant désormais, comme on le verra, un de ceux qui contestent les choix qui furent faits à l'époque.

Une dernière voie consistait à diminuer la capacité du greffon lui-même à déclencher une réaction immunitaire de la part de l'organisme du receveur, soit en parvenant à le dissimuler au système immunitaire du receveur soit en supprimant son antigénicité, c'est-à-dire les composants qui en lui provoquent la réaction de l'organisme receveur ; mais ce fut une voie qui fut peu explorée tant elle s'avéra rapidement peu plausible. Medawar en 1958, n'évoquant pas la possibilité de la tolérance ni l'appariement parfait du donneur et du receveur, propose quatre possibilités logiques pour réussir des allogreffes[639] : 1. que le greffon soit modifié avant d'être greffé de manière à perdre toute propriété antigénique ; 2. qu'il soit greffé de manière à ne pas être perçu (« repéré ») par le système immunitaire du receveur ; 3. que le receveur soit modifié de manière à ne pas pouvoir répondre au stimulus antigénique du greffon ; 4. que ses cellules immunocompétentes n'aient pas accès au greffon pour le détruire.

[638] Thomas Starzl, "History of clinical transplantation", *World Journal of Surgery* 24, 2000, pp. 759–782, ici p. 762.
[639] Peter Medawar, *The Uniqueness of the Individual*, *op.cit.*, pp. 140-143.

Medawar reconnaît que les solutions 2 et 4 sont fondamentalement de même nature. C'est le cas dans la rare situation des greffes dans les « lieux privilégiés » que sont la cornée et le cerveau (des lieux tellement vitaux que l'organisme ne peut pas s'y permettre de mener un conflit immunologique destructeur et qui sont exempts de connexion au système lymphatique). C'est ainsi que les allogreffes de cornée furent les premières à être réalisées de manière efficace. C'est un tel « site privilégié » que Hume chercha à construire artificiellement autour du greffon dans l'une de ses premières tentatives en insérant à la cuisse du receveur un rein préalablement enveloppé dans du plastique, espérant ainsi permettre la circulation des fluides physiologiques entre greffon et receveur mais pas celle des cellules immunocompétentes. Mais cette solution fut rapidement abandonnée.[640] Les solutions 2 et 4 ont ainsi une portée trop limitée.

La solution 1 (modifier le greffon) est impossible pour Medawar, si l'on veut greffer des greffons vivants et qui le restent dans l'organisme du receveur. On a ainsi cru par différents procédés pouvoir « laver » le greffon de ses déterminants antigéniques, ou l'« adapter » au receveur en le faisant croître (pour la peau) dans les fluides du futur receveur. Mais Medawar souligne que seul un greffon mort n'a pas de qualité antigénique. Le procédé ne peut avoir d'intérêt que lorsqu' on peut se permettre de greffer des tissus qui n'ont pas besoin d'être vivants et qui seront repeuplés par les cellules du receveur sans conflit immunologique, comme c'est le cas dans les greffes d'os ou de vaisseaux sanguins. Ainsi la seule solution pour Medawar de parvenir à l'allogreffe d'organes vivants est bien de modifier le receveur, en diminuant ses capacités immunitaires. Mais cette diminution doit à la fois être durable (le greffon ne perdant pas son caractère antigénique avec le temps) et le plus spécifique possible (pour ne pas rendre le receveur immunodéprimé de manière excessive). C'est là toute l'histoire de la recherche des traitements immunosuppresseurs depuis les années 1950. C'est pourquoi pour Medawar ce ne sont pas les biologistes fondamentaux qui ont permis la mise en place de l'allogreffe en clinique comme une procédure fiable, mais bien les cliniciens, accompagnés de la pharmacologie.[641]

---

[640] David Hume, John Merill, *al.*, "Experiences with renal homotransplantations in the human", *art.cit.* Woodruff et Algire (David Hamilton, *A History of Organ Transplantation*, *op.cit.*, p. 228) ont de même tenté de construire artificiellement de tells sites privilégiés. "As a sequel to our work on the behavior of allografts in immunologically privileged sites, I becam interested in trying to create an artificially privileged site by interposing a membrane permeable to fluid but not cells between a graft and the tissue of the host. This procedure was pioneered by Glen Algire, who enclosed grafts of various tissues in what he termed diffusion chambers. […] Later, I decided to study what seemed to be the best of immunologically priviledged sites, namely the gravid mammalian uterus, in which the foetus receives fluid and various soluble subtances from its mother via the placenta, but normally is not exposed to circulating maternal cells." Michael Woodruff, in Paul Terasaki (ed.), *History of Transplantation: Thirty-five Recollections, op.cit.,* p. 188. Jean Dausset rapporte également des essais à la toute fin du vingtième siècle de rendre le greffon immunisé contre le rejet en le couvrant d'HLA-G, la molécule reconnue pour responsable de la tolérance du foetus par l'organisme maternel : Jean Dausset, *Clin d'oeil à la vie*, *op.cit.*, p. 194 et 203-4.

[641] Peter Medawar, *Memoir…, op.cit.*, p. 167.

Dempster à la même époque souligne lui aussi que les tentatives pour modifier l'antigénicité du greffon n'aboutissaient qu'à le faire mourir.

> Blumenthal reported that the host reaction is not elicited if the donor tissue is heated to a temperature of 54° to 56°C. This, however, is not surprising, as the donor tissue was probably not alive; only metabolizing cells can evoke an antibody response. […] Blumenthal (1941) found that if the homotransplant was immersed in certain chemicals for a number of hours the host reaction was inhibited; the presumption is that these cells, too, were dead. […] All these methods are crude, and it is obvious that they cannot offer a profitable approach to the homotransplant problem: organs so delicate as the kidney, for example, would never survive such treatment.[642]

Dempster voit les effets secondaires difficiles à maîtriser des traitements immunosuppresseurs connus à l'époque que sont la cortisone et l'irradiation, mais les considère néanmoins comme des voies qui laissent entrevoir une possibilité.

> A definite lowered resistance has been reported by many investigators when a host is irradiated before receiving a homotransplant. [...] Cortisone will hold back the immunity reaction in skin homotransplants for a significant time. […] Cortisone and A.C.T.H. produce curious side-reactions, and so, except perhaps in the case of skin homografting, it would be inadvisable at this stage to contemplate any clinical use of them in homotransplant problems. Cortisone appears to have two distinct actions on the host: it delays healing, and it delays antibody formation for a time. […] The irradiation methods have the disadvantage of lowering the general resistance of the animals and might be dangerous if used clinically. […] Total body irradiation, and to a less extent the administration of the cortisone drugs, by holding back antibodies in the host animals, permit homotransplanted skin to adapt itself to the host. This seems to me to introduce an element of hope that this vast and elusive problem might be solved by systematic attempts continued over many years.[643]

Mais Dempster laisse également ouverte la troisième possibilité, celle d'un appariement amélioré entre receveur et donneur qui réduirait fortement voire annulerait tout conflit immunologique entre eux.

> The solution, if there is one, of the immunological problem lies in the hands of those serologists willing to work in such an obscure field. […] "The possibility of suppressing the defensive reactions against homografts without damaging those directed against infection is not at present in sight. Therefore the chance of obtaining permanent

[642] W. J. Dempster, "Problems Involved In The Homotransplantation Of Tissues", *art.cit.*, p. 1045.

[643] *Ibid.*, pp. 1045-6. Dempster a également étudié chez le lapin l'effet immunosuppresseur de l'irradiation, avec des résultats décevant : W Dempster, *al.*, « Prolongation of survival of skin homotransplants in the rabbit by irradiation of the host », *British Journal of Experimental Pathology* 31 (5), 1950, pp. 670-9.

> homografts must remain very small. However, this does not settle the problem. We know from experiments with transplanted tissues in animals and from blood-transfusion reactions in man that antigens differ greatly in their potency in eliciting an immune response. […] If we could improve our techniques for the detection of iso-antibodies we could doubtless label the more potent antigens. If this were done we might be able to select donors giving grafts of longer persistence than those chosen by chance alone."[644]

Pourtant la solution ne viendra ni totalement d'une amélioration de l'appariement, ni de la recherche de l'induction de la tolérance par l'irradiation, même si ces deux voies joueront aussi leur rôle pour faire progresser la troisième et lui permettre de devenir praticable, celle des traitements immunosuppresseurs médicamenteux.

B. Les impasses de l'irradiation

La technique de l'irradiation, suivie ou non de reconstitution par la moelle osseuse du futur donneur, semblait la solution la plus simple, et elle consistait à reproduire chez l'adulte ce que Medawar et ses collègues avaient réalisé pour la vie fœtale : produire une chimère, tolérante donc aux tissus du greffon mais restant compétente face aux autres agressions qui sollicitent le système immunitaire. Cette solution semblait pouvoir être adoptée suite aux expériences réussies d'allogreffe après irradiation du receveur puis transfusion de moelle osseuse du donneur avant la greffe par Main et Prehn en 1955 chez la souris. Pourtant bien vite on reconnut que cette procédure, qui cherche explicitement à imiter chez l'adulte la situation de tolérance obtenue chez le fœtus, provoque chez l'adulte, comme le groupe de Medawar ne tarda pas à en reconnaître aussi l'existence chez le fœtus ou le nouveau-né, la grave réaction de GvH, amenant à un nombre très important de décès des receveurs. Certains praticiens refusèrent de poursuivre une stratégie aussi délétère, malgré l'afflux, notamment à Boston, de malades désespérés suite à la greffe de jumeaux réussie de 1954, auxquels rien ne pouvait être proposé d'autre que des dialyses qu'on ne pouvait réaliser qu'en nombre très limité à l'époque chez un patient. "One senior medical resident in charge of the ward finally refused to involve himself any longer, telling John Merrill that he had officiated at enough murders."[645] Les expériences réussies chez le chien par Mannick d'irradiation, greffe de moelle osseuse puis greffe de

[644] W. J. Dempster, "Problems Involved In The Homotransplantation Of Tissues", *art.cit.*, p. 1048. La citation est une communication de Gorer à l'auteur.

[645] Nicholas Tilney, *Transplant, op. cit.*, p. 72. John Merrill avait pu réaliser les conséquences de l'énergie nucléaire pendant la guerre ; il était chirurgien rattaché au corps d'aviation qui bombarda Hiroshima et Nagasaki. (Nicholas Tilney, *Transplant, op. cit.*, p. 67). Starzl parle de l'irradiation de certains receveurs comme une "frightening experience" ; "The great risks and highly unpredictable effectiveness of total body irradiation as the sole or main modality of immunosuppression made the undertaking unpractical." Thomas Starzl, "Personal Reflections in Transplantation", *art.cit.*, p. 882 et 880.

rein en 1958[646] s'avérèrent difficiles à reproduire dans toute autre situation qu'entre individus très proches génétiquement[647] – comme le montrèrent les tentatives infructueuses de Hume à la même époque entre donneur et receveur génétiquement éloignés. On comprit ainsi également que la greffe de moelle osseuse, comme finalité en soi et non pour permettre la greffe ultérieure d'un organe ou de tissus, dans le but de lutter contre une leucémie par exemple, exigeait une très grande compatibilité entre donneur et receveur difficile à obtenir et pouvant aboutir à la GvH.

C'est donc l'époque aussi où les voies se séparent entre les praticiens qui cherchent à établir la faisabilité de la greffe de moelle osseuse et ceux qui recherchent la faisabilité de l'allogreffe d'organes, ces derniers abandonnant l'infusion de moelle osseuse après l'irradiation du fait des conséquences catastrophiques difficiles à maîtriser de la GvH.[648] Ces essais d'allogreffe d'organes auront néanmoins permis de mettre au point les prémisses d'une clinique des allogreffes de moelle osseuse, avec notamment le maintien en chambre stérile le temps de l'aplasie et la prise de conscience que les attaques dont il fallait protéger le patient n'étaient pas seulement extérieures, la flore intestinale et les infections dormantes pouvant attaquer l'organisme sans défense immunitaire. "It eventually became clear that the source of the infecting "opportunistic" organisms was the individuals themselves and not the external environment."[649] L'irradiation sans infusion de moelle osseuse ouvrait également plus directement à la recherche d'une immunosuppression médicamenteuse : pour pallier les incertitudes de l'ablation de la moelle osseuse par irradiation, certains praticiens cherchèrent à l'obtenir plutôt par des médicaments myéloablatifs et non plus par l'irradiation. Ce fut le cas de William Goodwin en 1960 à Los Angeles, détruisant la moelle osseuse du patient par du méthotrexate et de la cyclophosphamide, « premier exemple de survie d'un greffon rénal chez l'homme (143 jours) par un traitement seulement médicamenteux. »[650]

C. Les promesses déçues de l'appariement

L'autre stratégie possible était celle d'améliorer l'appariement du donneur et du receveur, jusqu'à peut-être parvenir à trouver des couples compatibles – comme c'est le cas désormais dans les greffes de moelle osseuse en grande partie, même si la nécessité d'un appariement parfait est là aussi remis

[646] Thomas Starzl, "France and the early history of organ transplantation", *art.cit.*, note 29.

[647] *Ibid.*, p. 2. Roy Calne souligne que la procedure, très dangereuse pour le patient, ne parvient même pas à contrôler le rejet : Roy Calne, *The Ultimate Gift*, *op.cit.*, p. 41.

[648] Nicholas Tilney, *Transplant*, *op. cit.*, p. 69 ; Thomas Starzl, "France and the early history of organ transplantation", *art.cit.*, pp. 2-3.

[649] Nicholas Tilney, *Transplant*, *op. cit.*, p. 71 ; Terasaki p. 296.

[650] "This was the first example of protracted human kidney graft survival (143 days) with drug treatment alone", Thomas Starzl, "France and the early history of organ transplantation", *art.cit.*, p. 4.

en cause pour mieux profiter de l'effet GvL d'un appariement imparfait – à condition de pouvoir contrôler la GvH, qui apparaît désormais comme une phase nécessaire de la greffe de moelle osseuse et un signe de l'efficacité du traitement qu'elle représente.[651] Mais cette stratégie de l'appariement s'avérera très longue à réaliser – d'où le retard de la mise en route des greffes de moelle osseuse par rapport à celles d'organes utilisant des traitements immunosuppresseurs (Robert Good, 1968) – et pas la plus efficace pour les greffes d'organes, les organes susceptibles d'être greffés étant par ailleurs en nombre trop limité pour espérer un appariement parfait.

C'est pourtant la voie qui était principalement envisagée par Dempster, comme on l'a vu, sous l'influence d'un sérologiste, Gorer ; de la même manière les praticiens français favorisèrent cette stratégie, en partie sans doute sous l'influence de Jean Dausset, hématologue français et futur prix Nobel, qui commençait à la même époque l'exploration progressive du système HLA. Cependant Küss dès 1962 souligne les limites d'une option qui serait pourtant à ses yeux souhaitable.

> We do not know of any good practical test for the selection of a possible donor. Determinations of different erythrocyte and leucocyte antigens (Dausset, 1956) were performed in all cases. Total identity is desirable but has not been considered a necessary condition for transplantation.[652]

Pourtant les biologistes ne manquent pas de promettre la praticabilité prochaine de l'allogreffe grâce à une amélioration à venir du typage des receveurs et des donneurs. Dausset est ainsi réputé avoir promis que les allogreffes se feraient dans un délai proche « aussi facilement que des transfusions sanguines »[653]. Il y a là une posture qui n'est pas sans rappeler ce que dit Canguilhem sur l'idéologie scientifique, qui correspond à un usage non scientifique de résultats scientifiques reconnus. L'idéologie, selon Canguilhem, consiste à promettre que, sur les bases des résultats jusqu'ici obtenus, des résultats extrêmement prometteurs sont déjà présents. L'idéologie anticipe alors, extrapole abusivement, et par là court-circuite, mais en pensée seulement, le travail long et jamais assuré de la découverte scientifique. Elle se place d'emblée, dès les débuts, à la fin, comme si le travail était déjà achevé. Or Canguilhem souligne que bien souvent dans l'histoire des sciences les résultats espérés ne sont pas venus des voies dont on pensait qu'elles y donneraient accès : l'accomplissement du but s'est fait par des moyens inattendus, au gré de surprises qui ont aussi modifié l'interprétation des premiers

[651] Un meilleur appariement peut même être défavorable dans certains rares cas de greffes d'organes : "In fact, in some diseases where there is an auto-immune process (such as biliary cirrhosis), the better the tissue match, the worst the results." Roy Calne, *The Ultimate Gift, op.cit.*, p. 109. Calne poursuit : "In kidney transplantation there is continual negociation between surgeons who want an organ removed as expeditiously as possible with minimal period of storage and transportation, and tissue-typing immunologists who feel that getting a good tissue type is more important that speed."

[652] R. Küss, *al.*, "Homologous Human Kidney Transplantation", *art.cit.*, p. 529.

[653] Ilana Löwy, "Variances in Meaning in Discovery Accounts: The Case of Contemporary Biology", *Historical Studies in the Physical and Biological Sciences*, 21 (1), 1990, pp. 87-121, ici p. 94.

résultats comme celle des buts à atteindre.[654] Il y a une véritable créativité scientifique, technique comme intellectuelle qui est nécessaire et que l'idéologie prétend abolir. Mais l'idéologie scientifique est aussi pour Canguilhem la compagne nécessaire de la recherche, qui stimule son entreprise et dont elle doit en même temps petit à petit se dégager.[655]

Certains chercheurs en biologie fondamentale se sont laissé aller à promettre des résultats qui leur paraissaient en effet accessibles et qui donnaient une légitimité clinique à leur recherche fondamentale plus théorique. Jean Dausset reconnaît lui-même avoir appris, dans le milieu très compétitif de la recherche sur les groupes HLA dans les années 1960-70, la nécessité de non seulement faire des découvertes mais d'être capable de les mettre en avant et de les défendre. Mais les praticiens de la transplantation n'ont pas manqué de souligner au contraire que les voies du succès auront été dégagées finalement, de manière empirique mais pas sans contrôle scientifique, essentiellement par la pratique clinique elle-même. C'est par exemple ce qu'avance un des pionniers, Roy Calne, qui reconnaît une place seulement limitée à l'appariement tissulaire dans la réussite des allogreffes.

> With the emergence of tissue typing and cross matching procedures it was possible to avoid the disaster of kidney grafting in specifically sensitised patients and to select donors on the basis of matching within a family. A perfect match occurs in a quarter of sibling pairs and in such cases kidney transplant results are excellent, although immunosuppressive treatment needs to be given. Tissue typing has flourished and has been responsible for major advances in human genetics, but has not had a correspondingly favourable effect in selection of donor recipient combinations from unrelated donors.[656]

Un premier signe du peu de fécondité de la stratégie de l'appariement émergea de l'étude de Terasaki, pourtant sérologiste lui-même, de l'impact de la compatibilité tissulaire sur les résultats à long terme des allogreffes en 1970.[657] Terasaki présenta à un congrès en 1970 les résultats d'une large enquête rétrospective sur une série de patients greffés. La communication reçut un accueil très froid et ne fut même pas publiée dans les actes du colloque en question : elle montrait en effet, au grand dam des sérologistes réunis et qui cherchaient à affiner le typage HLA dans le but d'améliorer les résultats des allogreffes, qu'en dehors des greffons parfaitement compatibles, le matching plus ou moins bon n'avait pas d'influence perceptible sur les résultats à long terme des allogreffes pratiquées jusqu'ici.

---

[654] Georges Canguilhem, *Idéologie et rationalité dans l'histoire des sciences de la vie*, Paris, Vrin, 2009² [1977], pp. 39-55 [33-45].

[655] Sur l'idéologie scientifique aujourd'hui, nous nous permettons de renvoyer à notre billet « Faut-il avoir peur du transhumanisme ? » sur le blog TheLantern.eu. http://thelantern.eu/fr/2016/12/francais-faut-il-avoir-peur-du-transhumanisme/, accédé le 22 août 2017.

[656] Roy Calne, "Organ transplantation: from laboratory to clinic", *British Medical Journal* 291, 1985, pp. 1751-4, ici p. 1752.

[657] Thomas Starzl, in Paul Terasaki (ed.), *History of Transplantation: Thirty-five Recollections, op.cit.*, pp. 162-3.

Ses résultats furent contestés – et furent l'objet d'une polémique durable, Dausset revendiquant encore longtemps par exemple l'importance d'un appariement même imparfait ; on critiqua la méthode rétrospective utilisée, statistiquement moins fiable qu'une étude prospective ; Terasaki lui-même suspecta un « effet centre » dans ses toutes premières études (celle de 1970 étant cependant multicentrique) produisant un biais dans les résultats obtenus. Terasaki eut même la visite dans les jours qui suivaient à son laboratoire des autorités américaines de la NIH qui fermèrent son institution – mais les centres de greffe du monde entier le soutinrent en continuant à acheter, sous le nom d'une entreprise nouvellement créée, son matériel simple et efficace pour tester le cross-match des receveurs et donneurs (leur éventuelle sensibilisation préalable, qui est responsable de rejets aigus violents inattendus et de la perte très rapide des greffons). Terasaki avait néanmoins, selon le témoignage de Starzl, et à son corps défendant, permis de durablement mettre de côté la voie de la recherche de l'appariement pour favoriser celle de la recherche de traitements immunosuppresseurs plus efficaces, ce qui allait être le cas avec la ciclosporine à partir de 1979.

> When it became apparent that many mismatched cadaver donor transplant recipients were functioning well, the result was reported at The Hague international transplant meetings in 1970. Because this conclusion was contrary to the prevailing opinion, our National Institutes of Health (NIH) contract was terminated within 4 months.[658]

Cet échec de la stratégie de l'appariement eut néanmoins des effets bénéfiques, comme le souligne Terasaki lui-même.

> Perhaps the most long-lasting effect was that our early failure led us to establish the UCLA Registry to accumulate data from kidney transplant centers around the world. We are grateful to the many transplant physicians who helped by voluntarily supplying HLA typing data and clinical follow-up on their patients. Today, all kidney transplants performed in the United States must be reported to the United Network for Organ Sharing (UNOS) Kidney Transplant Registry. We were fortunate in having the responsibility of maintaining the UNOS Registry since 1987. Today, data on more than 200,000 patients is in the UCLA and UNOS registries.[659]

[658] Paul Terasaki, "Longmire Lecture: My 50 Years at the University of California, Los Angeles", *World Journal of Surgery* 24, 2000, pp. 828-33, ici p. 829. La communication en question, qui n'est parue qu'un an après, est Mickey, M.R., Kreisler, M., Albert, E.D., Tanaka, N., Terasaki, P.I.: Analysis of HL-A incompatibility in human renal transplants, Tissue Antigens. 1:57, 1971.
[659] *Id.*

Voici comment Starzl rapporte de son côté cette séquence qui mena à la déception à l'égard de la stratégie de l'amélioration des résultats grâce à l'appariement, une fois même l'établissement décisif du « paradigme de la greffe » opéré par lui-même en 1962-3.

> Appreciation that kidney transplantation was a still imperfect new form of treatment was a powerful stimulus to find better ways of immunosuppression, or else to find ways to improve tissue matching and thereby reduce the amount of immunosuppression which was needed. […] Ripples from these strategies can still be seen almost three decades later.
>
> The first step was a trial of tissue matching. What to measure, and how, were unanswered questions. We already had shown the importance in kidney transplantation of compatibility of the ABO blood group antigens. […] Beyond ABO matching, it was predicted by many […] that tissue matching would improve the reliability and predictability of rejection control. […] Workers in Holland, Italy, Denmark, England, and the United States began to search for other antibodies, believing that by back tracking the antibodies, they might be able to identify the tissue antigens which had evoked them. If this were possible, the practical next step would be to match up these antigens in donors with the antigens of prospective recipients. This was the beginning of human histocompatibility research, a new field of indescribable importance and complexity which made intelligible many previous mysteries of the human immunologic system and certain aspects of immune rejection of transplants.
>
> [Terasaki] wanted to begin with studying the antigens in patients bearing successfully transplanted kidney grafts, comparing those with the antigens in their donors, and seeing if there was any relation of the fit of the antigens with the clinical outcome. A positive correlation of good matching and good outcome would establish that the antigens being studied second hand through their reaction with the antibodies were the crucial ones involved in rejection. This was Terasaki's hypothesis and that of Dausset and Rapaport.
>
> […] When our kidney program was reopened in October 1964 [après un moratoire d'un an], it included the first effort ever made at prospective matching.[660] […] The results when the transplantations were actually performed were disappointing. The matching in unrelated cases, although never complete, was better than previously achieved by chance when no such efforts had been made. However, no difference could be seen in the recovery of patients who received kidneys from these relatively well-matched versus completely mismatched donors or in the histopathology of the grafts […].
>
> By 1969 I was alarmed by the continued lack of correlation between clinical outcome and quality of matching in unrelated cases (by now largely cadaver donors) and concerned about my role in starting these epidemic efforts at matching five years previously and spurring them on subsequently. We collected clinical data on all of our patients in whom we had tissue typing information from the beginning of our Colorado program in 1962 […]. The conclusion was that typing was not a discriminating instrument of donor selection using unrelated donors, that it could be used to select ideal donors within families, and that short of perfect matches, it was only equivocally helpful even within families.

[660] Küss indique cependant avoir fait un typage prospectif des patients dans son article de 1962, même s'il ne concerne que les antigènes alors connus et avec la technique proposée par Dausset, moins légère que celle de Terasaki. R. Küss, *al.*, "Homologous Human Kidney Transplantation", *art.cit.*

> Reports of these results at nephrology and surgery meetings created a furor in the typing fraternity. The evidence was that […] the system was so complex (more than we were measuring) that matching would not be the boon we had predicted. Terasaki suspected that there might be a "center effect" in which experience and skill with immunosuppression covered up a typing effect or that the sample size was too small to test the original hypothesis.
>
> He set out to collect 1 200 cases from multiple centers. The original conclusions were validated and the new analysis was presented by Terasaki to the Transplantation Society in The Hague […]. When he finished, there was little applause.
>
> Within a few weeks, the federal agency funding Terasaki's UCLA laboratory paid it an emergency site visit and discontinued its support. […] By exposing the truth, Terasaki had made it clear that improvement in clinical transplantation would depend primarily on better drugs and other improved treatment strategies, not by vainly hoping that the solution would be through tissue matching.[661]

Dausset lui-même finit d'ailleurs par reconnaître que la stratégie de l'appariement n'avait pas tenu ses promesses. Dausset souligne néanmoins que par ce biais ce sont d'autres conséquences de la connaissance des groupes tissulaires qui purent être mises au jour – essentiellement l'essor de la médecine prédictive par le lien statistique fort entre certaines combinaisons HLA et certaines pathologies, et celui de la génétique des populations.[662]

Un appariement parfait, quand bien même il serait devenu plus rapidement faisable, n'aurait de toute façon pas été praticable, tant la recherche d'un donneur réellement compatible est la plupart du temps impossible en allogreffe d'organes. L'appariement parfait ne fut donc recherché, bien plus tard, que dans les greffes de moelle osseuse, car dans ce domaine le prélèvement, qui a lieu sur un vivant, est moins exigeant – bien que plus qu'un simple don de sang -, et il est envisageable alors de demander à un donneur anonyme, parfois dans un autre pays, de donner pour quelqu'un qu'il ne connaît pas ; d'où la constitution de banques de donneurs internationales très étendues et encore en cours d'étoffement dans les greffes de CSH.

> For patients who do not have a matched related donor, more than 3 million volunteer bone marrow donors have been typed and registered in the National Marrow Donor Program (NMDP). When the program started, few thought that so many volunteers would come forth, as bone marrow donation was a much more extensive procedure than just donating blood. Other marrow donor registries have been established in Europe and Asia; and as a result many patients have been given bone marrow transplants from the international pool.[663]

[661] Starzl, in Paul Terasaki (ed.), *History of Transplantation: Thirty-five Recollections, op.cit*., pp. 161-3.
[662] Jean Dausset, *Clin d'œil à la vie. La grande aventure HLA*, Odile Jacob, 1998, p. 193.
[663] Paul Terasaki, "Longmire Lecture: My 50 Years at the University of California", *art.cit.* p. 831.

Mais une telle sollicitation de donneurs vivants parfaitement compatibles dans les greffes d'organes à partir de la recherche d'un typage systématique de donneurs potentiels ne semble même pas avoir été envisagé dans les greffes d'organes, particulièrement de rein – seuls les greffons prélevés après la mort faisant l'objet d'une possible mise en commun et d'échanges, parfois internationaux, pour améliorer la compatibilité dans des limites restreintes (le crossmatch évitant le rejet aigu de receveur préimmunisés à l'égard des antigènes du donneur).[664] Dans la greffe d'organes, particulièrement de rein (mais aussi de parties de foie, poumons), le principe d'un donneur curieusement appelé « altruiste », c'est-à-dire un donneur vivant qui donnerait pour quelqu'un à qui il n'est aucunement relié, n'a en grande majorité pas paru moralement acceptable – même si la pratique existe aujourd'hui aux Etats-Unis pour enclencher une chaîne de donneurs vivants non compatibles, par paires croisées.[665] Dans le domaine de la greffe d'organe, il est donc difficilement envisageable que puisse être trouvé dans un pool limité d'organes disponibles et dans des délais relativement courts un appariement parfait : ce serait rechercher, selon la comparaison proposée par Anne-Marie Moulin, l'âme-sœur du mythe d'Aristophane dans le *Banquet* de Platon.[666]

La difficulté pratique du typage HLA avait été anticipée déjà par Medawar, du fait de la très grande complexité du système HLA, bien plus grande que celle des groupes sanguins :

> It is a fair guess that there are not less than twenty distinct immunity-provoking agents (hereafter "antigens") which, present in the donor of a skin graft and lacking from its recipient, may cause the grafted skin to break down and be sloughed away. The number of possible combinations of twenty distinct antigens is very large indeed. The likelihood that human beings may be grouped for the compatibility of their skins as they may be grouped for compatibility of their blood is therefore very small.[667]

Medawar se lancera néanmoins, avec son groupe, dans la recherche de méthodes pour identifier le donneur le plus compatible parmi un choix possible, tout en reconnaissant que la méthode envisagée n'aura pas eu d'impact clinique réel :

> We addressed ourselves to the problem of how in principle we could choose the most highly compatible transplant donor for a given recipient when there was a panel of donors to choose from. […] The reaction we

[664] Belzer raconte avoir traversé ainsi l'Atlantique en avion avec sa machine à perfuser le rein sur ses genoux pour transporter un greffon en Europe ; Paul Terasaki (ed.), *History of Transplantation: Thirty-five Recollections, op.cit*.
[665] Dr. E. Morelon, communication personnelle.
[666] Anne-Marie Moulin, *Le dernier langage de la médecine, op.cit.*, p. 214.
[667] Peter Medawar, "A Biological Analysis of Individuality", *art.cit.*, p. 634.

were studying[668] *could* certainly be used for the selection of donors, […] but the procedure did not come into clinical use because improvement of immunosuppressive procedures and in the availability of other methods of selection of donors rendered our much more elaborate scheme of selection unnecessary.[669]

Quand bien même un typage exact devenait possible, il ne résolvait pas le problème de trouver un donneur parfaitement compatible avec tel receveur dans des conditions acceptables pour la transplantation, comme ce fut là encore anticipé rapidement, notamment par Hume dès 1955 :

Even if one were able to identify a donor whose blood (and renal) antigens were almost identical to those of the recipient, it would be unlikely that the donor kidney would become available at the right time, or that it would be suitable from other points of view (age, infection, cancer, etc.).[670]

La possibilité d'un appariement parfait ou au moins nettement amélioré est encore soulevée, pour être refusée comme irréaliste par les cliniciens, dans une discussion houleuse entre pionniers de la transplantation et de l'immunologie en 1989 ; les immunologistes y prétendaient encore qu'un meilleur appariement pourrait améliorer les résultats des greffes.

- Professor Leslie Brent

I wonder whether the minor histocompatibility antigens are perhaps a good example of immunology leading the way in a way that has yet to be applied. Certainly the work going on in Jon's own laboratory and in Liz Simpson's laboratory, identifying the human minor antigens, is trying to resolve one of the most important problems that remains in clinical transplantation. After all, you have to give all this immunosuppression and what you are suppressing is the response to the minor antigens which cannot be matched for at present.

- Sir Roy Calne

This was not what Terasaki was telling us this morning. Terasaki was telling us this morning it was the major antigens that were important. This is very typical of an immunological dialogue!

- Professor Leslie Brent

Well, the major antigens can be matched to a greater extent now. We may not know all of them, and we may not know them all in their fine specificity, but the majority can be matched for. What we can't match for are the minor ones and that's surely why you have to clobber the patient with immunosuppressive drugs.

[668] Il s'agissait d'injecter dans les tissus de la peau du receveur des lymphocytes du donneur envisagé, provoquant ainsi une réaction locale inflammatoire après un certain délai, une mini-GvH qui pouvait être quantifiée, permettant d'évaluer la compatibilité d'un couple donneur-receveur.

[669] Peter Medawar, *Memoir…*, pp. 146-7.

[670] David Hume, "Experiences with renal homotransplantation in the human: report of nine cases", *art.cit.*, p. 377.

- Sir Michael Woodruff

But Leslie, if you could match for the minor antigens, your chances of finding a compatible donor disappear to vanishing point.

- Sir Roy Calne

That's a practical question![671]

Ainsi la recherche de la compatibilité tissulaire la meilleure possible, bien que cultivée par les praticiens eux aussi même s'ils en perçoivent les limites, apparaît comme une voie plus théorique, une sorte de rêve de technicien qui voudrait qu'une procédure se déroule parfaitement. Au contraire, l'allogreffe a été instaurée par des tâtonnements, suivant un cheminement extrêmement empirique. C'est à cette époque aussi que les voies françaises et américaines se séparèrent, comme le reconnaît Jean Hamburger, les français cherchant plus à améliorer l'appariement du donneur et du receveur et les américains, notamment à Boston, recherchant plus sur l'amélioration des traitements immunosuppresseurs. Cela n'empêche pas Hamburger de justifier encore la voie choisie par la recherche française à l'époque puisqu'elle permit de réaliser à Paris en 1962 (grâce à la recherche des groupes tissulaires) la première greffe réussie entre non jumeaux (même dizygotes), et en 1964, la première greffe réussie à partir d'un donneur cadavérique. Mais ce ne fut pas la voie qui fut la plus féconde pour parvenir à établir l'allogreffe comme un traitement répandu, qui puisse être proposé à de nombreux patients de manière fiable. On peut peut-être y voir, même si rien d'autre que des références fréquentes à ses travaux ne peut à notre connaissance pour l'instant l'étayer, l'influence de Jean Dausset sur le style français de la greffe, Dausset cherchant aussi à diffuser par là ses propres découvertes (le typage par agglutination leucocytaire notamment).[672] On peut peut-être également y voir une différence culturelle entre une tradition française de l'ingénieur, du technicien de pointe, qui préfère travailler à quelques réussites de très haut niveau (les fleurons de l'industrie française de l'époque, comme le nucléaire, le Concorde et le TGV), et un esprit américain plus pragmatique, plus porté à chercher la solution qui marche, ici et maintenant, sans la reporter à un progrès ultérieur des

[671] L. Brent, J. R. Batchelor, R. Y. Calne, H. Festenstein, P. J. Morris and M. E A. Woodruff, "Panel Discussion: The role of immunology in the development of clinical transplantation", *Immunology Letters* 21, 1989, pp. 81-89 ; ici, pp. 85-6.

[672] Ilana Löwy, "The Impact of Medical Practice on Biomedical Research", *art.cit.*, p. 188 : "The leucoctye antigens of five kidney recipients grafted by Dr Hamburger's team at the Necker Hospital in Paris were determined by Dr Dausset, and compared with the leucocyte antigens of the respective kidney donors. The results seemed to indicate the possibility of a positive correlation between the leucocyte antigens and the ultimate fate of the grafted kidney." I. Löwy décrit comment la possibilité de l'appariement par typage du donneur et du receveur souleva un immense espoir auprès des praticiens (*Ibid*, pp. 188-9) pour ensuite refluer : "In 1967, Dr J. Hamburger, who in the late 1950s and early 1960s was the first to introduce leucocyte typing to clinical kidney transplantation, explained that 'the idea that a success or failure of transplantation depends upon a small number of strong antigens is not in agreement with clinical results'" (*Ibid*., pp. 195-6).

connaissances qui n'a rien d'assuré, acceptant de bon gré des solutions pratiques disponibles même en ignorant les causes précises de leur réussite tant qu'elles sont suffisamment opératoires.

D. L'acceptation du caractère artificiel du soin

Ainsi, comme le souligne David Hamilton, la voie qui s'avéra féconde pour faire accéder l'allogreffe à la dimension d'une procédure clinique répandue fut la voie qui acceptait qu'il y aurait du rejet – au lieu de chercher à l'annuler par la modification du greffon, l'irradiation du receveur, la recherche de la tolérance ou de l'appariement le plus parfait possible. Cette acceptation du rejet est venue d'un accroissement des capacités de le *contrôler* par des médicaments capables de le limiter tout en ayant le moins possible d'effets secondaires indésirables. Cette procédure était au fond peu sophistiquée, correspondant à l'*éthos* du chirurgien cherchant la faisabilité la plus rapide possible, à une époque où rien ne semblait devoir résister à la chirurgie. Cela représentait néanmoins un changement de paradigme considérable : accepter le rejet et le traitement médicamenteux qui l'accompagne, c'était s'éloigner d'un paradigme naturaliste pour accepter une artificialisation accrue du soin. On a vu que René Küss, dans son compte-rendu rétrospectif de l'histoire des greffes, oppose encore une « greffe « nature » », celle des premiers temps, sans traitement immunosuppresseur, et une « greffe « contre nature » », celle qui s'appuie sur un traitement immunosuppresseur important et de durée indéfinie. Les termes, même avec la distance des guillemets, supposent une condamnation implicite de l'artifice au nom d'un paradigme naturel conçu comme le meilleur. Au contraire, il fallut selon Hamilton accepter qu'il n'y aurait pas d'acceptation du greffon à long terme par l'organisme du receveur. Loin de l'idée d'une médecine qui ne ferait qu'initier un mouvement, laissant ensuite le corps et ses forces propres se rétablir par eux-mêmes, il fallut accepter que la béquille chimique permettant de limiter le conflit immunologique serait présente à vie[673]. La greffe reste bien dans un cadre « naturaliste » où il s'agit de remplacer un organe dysfonctionnant par un organe équivalent, et non un appareillage même sophistiqué – même si cet appareillage peut venir en soutien de la procédure de la transplantation, comme la dialyse ou la circulation extra-corporelle. Néanmoins on est loin ici du modèle de la *vis medicatrix naturae* ; la médecine y est conçue comme pouvant intervenir de manière approfondie et prolongée sur les mécanismes naturels au lieu de seulement les détourner à son profit ou les déclencher par une intervention brève.

On trouve la persistance d'un tel idéal naturaliste jusque chez le découvreur en 1959 des effets de l'azathioprine, le premier traitement immunosuppresseur chimique efficace, Robert Schwartz. Dans

[673] David Hamilton, *A History of Organ Transplantation*, *op.cit*, p. 269.

un article retraçant en 2000 son parcours scientifique, il annonce la fin prochaine des traitements immunosuppresseurs médicamenteux par l'avènement de traitements utilisant les ressources propres du corps, du système immunitaire, pour freiner le développement de la réponse immunitaire. Les mécanismes immunitaires sont en effet d'une très grande complexité, chaque réaction étant contrôlée par une réaction adverse qui permet de la freiner ou de la modérer. Jean-Claude Ameisen souligne que les mécanismes immunitaires se déroulant au sein de l'organisme sont dangereux pour celui-ci. Ils ne se déclenchent pas ni ne se développent sans des mécanismes de contrôle qui offrent la possibilité de mieux en maîtriser l'action ; d'où les chaînes très complexes d'activation par cascades des phénomènes immunitaires, les rétroactions nombreuses, particulièrement dans l'immunité cellulaire.[674] L'exploitation de ces mécanismes régulateurs de la réponse immunitaire normale doit permettre un jour de mieux maîtriser la réaction d'allogreffe ainsi que les maladies auto-immunes selon Schwartz, qui en appelle à l'abandon du paradigme même (le traitement médicamenteux) qu'il a participé à instaurer.

> The era of immunosuppressive drugs - 6-mercaptopurine, azathioprine, antilymphocyte globulins or monoclonal antibodies, cyclosporine, tacrolimus – is approaching its end. Indeed, we have already begun a new era of immune manipulation that exploits the activity of *natural products derived from the immune system itself.* The importance of co-stimulatory signals, the messages that allow the immunogenic peptide in the groove of the histocompatibility molecule to stimulate T cells, is one example. The system involves three cell-surface molecules: B7 on the antigen-presenting cell, CD28 on the T cell, and CTLA4 on the surface of the activated T cell. An interaction between B7 (actually a family of related proteins) and CD28 generates the required co-stimulatory signal, which in concert with the immunogenic peptide activates T cells. To keep this reaction under control, the activated T cell expresses an inhibitor of B7, termed CTLA4. The affinity of this natural inhibitor for B7 is 100 times the affinity of CD28 for B7; for this reason, CTLA4 is a highly effective regulator of T cell activation. Moreover, its action is specific for T cells that have been activated by an immunogenic peptide. When a T cell binds an antigen in the absence of the B7-CD28 interaction, the result is the opposite of an immune response; it is anergy, a state of antigen-specific unresponsiveness. All this can be achieved by bringing together antigen-presenting cells, the clinically relevant antigen, T cells, and a soluble form of CTLA4. This system is already in clinical trial, with promising initial results.
>
> These manipulations of the immune system will soon find a place in transplantation and the treatment of autoimmune diseases. Nonspecific immunosuppressive drugs have had their run. They have been enormously useful, but now it is time to move on.[675]

[674] Jean-Claude Ameisen, *La sculpture du vivant, op.cit.*, p. 39, 114.

[675] Robert S. Schwartz, "Immunosuppression - Back to the Future", *World Journal of Surgery*, 24, 2000, pp. 783–786, ici p. 785. C'est nous qui soulignons.

D'ailleurs, dès son article de 1959, Schwartz reste dans un paradigme naturaliste de l'action des substances chimiques qu'il met au jour. Il compare le traitement qu'il commence à tester avec la tolérance induite par Medawar chez le nouveau-né et pense avoir obtenu le même résultat avec des substances chimiques, d'où le titre significatif de son article, « Drug-induced immunological *tolerance*. »[676] Les lapins traités avec la 6-mercaptopurine développent une tolérance de long terme (à deux mois après l'arrêt du traitement immunosuppresseur) à l'égard de l'albumine humaine qui leur est injectée, tout en restant immunocompétents à l'égard d'autres protéines, en l'occurrence d'origine bovine. D'où l'idée d'une véritable tolérance, indéfinie, induite par un court traitement immunosuppresseur, même si l'hypothèse est d'abord formulée avec précaution : « It is the purpose of this communication to describe the *apparent* induction of immunological tolerance in adult rabbits by the use of 6-mercaptopurine. »[677] D'où une correction apportée à la description du phénomène de tolérance par Medawar, trop limitée par lui au fœtus ou au nouveau-né seul susceptible de l'acquérir :

> The term 'actively acquired tolerance', first used by Billingham, Brent and Medawar, was defined as "an induced, specific, central failure of immunological response by an exposure of animals to antigenic stimuli *before maturation of the faculty of immunological response*" (italics ours). […] The results of the present study indicate that the foetal state is not essential for its induction. […] These experiments indicate that the term 'acquired immunological tolerance' previously used only for the response of the immature animals needs to be broadened to include drug-induced tolerance.[678]

Ainsi l'inventeur même des premiers traitements immunosuppresseurs artificiels, médicamenteux, peut-être obnubilé par le « Graal » de la tolérance et prisonnier d'une conception naturaliste du soin, croit-il avoir trouvé un moyen d'induire chimiquement une authentique tolérance, définitive, à partir d'une cure brève. La clinique viendra corriger cette interprétation erronée et trop ambitieuse, en montrant non seulement que le traitement n'est pas sans effets secondaires (à la différence d'une authentique tolérance), mais aussi qu'il ne maîtrise pas totalement le rejet, le rejet chronique, à long terme, du greffon restant inéluctable ; la clinique révélera également que le traitement immunosuppresseur doit bien être donné continûment et pour toute la durée de la présence du greffon.

Il fallut aussi comprendre que les traitements immunosuppresseurs ne pourraient être seulement pour un temps, selon l'image traditionnelle de la cure ; c'est selon Hamilton une des raisons des premiers échecs des traitements immunosuppresseurs (par exemple les stéroïdes), qui n'étaient donnés que

[676] Robert Schwartz, William Dameshek, "Drug-induced immunological tolerance", *Nature* 183, 13 juin 1959, pp. 1682-3.
[677] *Ibid.*, p. 1682.
[678] *Ibid.*, pp. 1682-3.

brièvement au lieu de manière prolongée dans les premiers essais[679] et paraissaient alors incapables d'éviter le rejet. Avec cette intervention accrue, prolongée, contre nature, ce sont tous les effets secondaires du traitement immunosuppresseur qui allaient ensuite apparaître, dans une clinique qui devait désormais se concevoir comme de long terme et non plus ponctuelle. C'est donc aussi le paradigme du soin qui change, d'une « cure » conçue comme intense et courte,[680] à un traitement qui s'avère long et qui dut apprendre à ne pas épuiser l'organisme en étant plus modéré. On trouve l'indice d'un tel basculement vers l'acceptation d'un traitement à long terme dans l'article de Küss de 1962 – là où les greffes « nature » cherchaient à se passer de tout traitement préalable, et où la stratégie de l'irradiation recherchait une tolérance obtenue une fois pour toutes par un traitement intense mais relativement bref : "We used 6-mercaptopurine in cases 2, 5 and 6, and we feel that patients with a transplanted kidney *should be maintained on long-term treatment by drugs*, e.g. 6-MP."[681] Hamilton souligne également que le terme d' « immunosuppression », qui connote le contrôle continu qu'il est nécessaire d'imposer à une force latente toujours en action et susceptible de revenir au premier plan de manière dramatique, apparaît pour la première fois en 1963 sous la plume de Murray et Merrill.[682] Avec l'apparition de la ciclosporine encore, au début des années 1980, alors que les traitements médicamenteux du rejet étaient pratiqués depuis près de vingt ans, il fallut découvrir et accepter que ce nouvel immunosuppresseur si puissant nécessitait d'être donné à vie :

> The results in a few human patients were equally compelling, although both they and the large experimental animals were found to require daily maintenance doses (in rats and rabbits a short initial course of the drug produced indefinite graft survival).[683]

Le maintien dans la conscience commune du paradigme de la « cure », du soin qui doit être décisif pour ensuite ne plus être poursuivi, est peut-être d'ailleurs une des raisons de la piètre observance régulièrement relevée des prescriptions médicales par les patients ; particulièrement dans les greffes, la prise quotidienne d'un cocktail impressionnant de médicaments est ressenti par bien des patients comme une pénible servitude, un rappel constant de la maladie – d'autant que les traitements ont eux-

[679] C'est le cas notamment de Billingham et Medawar, qui ne donnent de traitement à la cortisone aux lapins qu'ils étudient que pendant « 21 à 25 jours » après la greffe de peau. Billingham, Krohn, Medawar, "Effect of cortisone on survival of skin homografts in rabbits", *British Medical Journal*, May 26 1951, pp. 1157-63, ici p. 1162. C'est le cas aussi chez Cannon et Longmire (Thomas Starzl, « History of clinical transplantation », *art.cit.*).

[680] David Hamilton, *A History of Organ Transplantation*, *op.cit.*, p. 163. C'est aussi l'idée que se fait Freud de la cure psychanalytique à ses débuts.

[681] R. Küss, *al.*, "Homologous Human Kidney Transplantation", *art.cit.*, p. 529.

[682] David Hamilton, *A History of Organ Transplantation*, *op.cit.*, p. 269.

[683] Nicholas Tilney, *Transplant*, *op. cit.*, p. 234.

mêmes des effets secondaires non négligeables. C'est aussi la question de la guérison et de la conception qu'on en a qui se trouve ainsi posée.

Ainsi le rêve d'une « union » naturelle, d'une « tolérance » parfaite, image motrice première des transplantations et même leur « Graal »[684] (Medawar) dut-il être mis de côté pour une voie plus pragmatique, moins élégante aussi mais disponible à court terme. Il fallut pour cela comprendre que le rejet n'était pas un phénomène inarrêtable, c'est-à-dire que s'il était inéluctable, il n'allait pas forcément immédiatement jusqu'à son terme, le dysfonctionnement et la destruction du greffon : il pouvait être limité, d'autant qu'il obéit à des phases qu'on apprit à reconnaître de mieux en mieux, qui supposent une intervention plus forte mais laissent place ensuite à un reflux de l'activité de rejet. Le rejet n'est plus compris comme un processus uniforme et immaîtrisable, comme les descriptions de Medawar risquaient de le faire croire, même s'il est inéluctable – le rejet chronique restant aujourd'hui encore la plupart du temps impossible à éviter avec des chiffres de survie à long terme stables depuis longtemps. Dans les greffes de tissus composites (main, visage), il aura fallu aussi, comme on le verra, apprendre à composer avec l'inéluctabilité des phases de rejet. « Rejet » finit ainsi par désigner deux choses, imposant la distinction entre un rejet aigu et un rejet chronique (moins fort, à plus long terme) : un processus, mais aussi son résultat, les deux pouvant être dissociés par des traitements qui ralentissent, stoppent ou renversent le rejet en cours. C'est toute une modulation dans le temps des traitements immunosuppresseurs qui apparaît ainsi nécessaire.

C'est aussi la nouvelle efficacité des médicaments et l'essor de l'industrie pharmaceutique qui permirent d'effectuer le choix de la voie des traitements immunosuppresseurs. Schlich souligne qu'au paradigme triomphant de la chirurgie succéda celui des traitements chimiques dans la psychiatrie ; là

[684] Pour Jacques Le Goff, le mythe du Graal parle encore puissamment aux consciences contemporaines en raison de la confrérie égalitaire tendue vers un même effort qu'il décrit : « C'est une histoire qui a prodigieusement séduit les hommes et les femmes du Moyen Âge, entre autres parce qu'elle est fondée sur une stricte égalité entre les chevaliers ; une égalité que manifeste une trouvaille toute simple : ils siègent à une « table ronde » autour de laquelle ils sont assis les uns à côté des autres sans qu'existe entre eux la moindre hiérarchie. En revanche, ces chevaliers se font concurrence pour accomplir quelque action d'éclat. […] Dans la légende de la Table ronde, les chevaliers accomplissent un service « mystique », c'est-à-dire qu'ils sont au service de Dieu pour remplir une mission divine, mystérieuse ; ils sont engagés dans une aventure qui n'est pas limitée à ce monde, qui vient d'un autre monde […]. C'est Dieu qui les a envoyés et leur a promis la récompense. […] Beaucoup aujourd'hui encore aimeraient être des chevaliers de la Table ronde, chargés de retrouver cet objet mystérieux appelé le Saint-Graal. » Jacques Le Goff, *Le Moyen Âge expliqué aux enfants,* Paris, Seuil, 2006, pp. 32-3. Nous remercions Antoine Boully pour cette référence. Il y a là une image parlante pour la petite communauté des transplanteurs de la première époque, qui se considèrent comme embarqués, rivaux mais aussi collaborateurs, dans une tâche immense, peut-être impossible à accomplir, celle de l'établissement de la greffe comme soin performant. Le fait de dédier une énergie immense à ce but rarement considéré comme réalisable par leurs contemporains, leurs collègues mêmes, est soutenu par une telle image mystique, chevaleresque, de dévouement total, à la fois individuel et collectif, à une cause idéale. Roy Calne décrit ce mélange de collaboration et de compétition qui présida à la découverte de l'ADN Watson et Crick ; il décrit aussi la rivalité à couteaux tirés et contre-productive des deux principales équipes parisiennes dans les annéees 1960, celle de Küss et celle de Hamburger : Hamburger y est décrit comme un médecin avec une pente forte à l'intellect, méprisant quelque peu les chirurgiens ; Küss au contraire comme un excellent artisan, débonnaire. Hamburger aurait demandé à Calne de lui raconter ce qui se passait dans l'équipe de Küss qu'il allait aussi visiter, tant ces deux équipes s'ignoraient l'une l'autre. Roy Calne, *The Ultimate Gift, op.cit.*, p. 27 et 46.

où les deux paradigmes viennent ici se soutenir l'un l'autre dans le traitement de la maladie chronique par l'allogreffe.

> With the advent of tranquillizers in the 1950s, lobotomy fell out of favor. Clinical trials showed that the drug chlorpromazine seemed to have the same effects as successful lobotomy, yet without the irreversible brain damage and disorientation associated with the surgery. Drug treatment became the new technological fix for mental disorders; a type of reversible lobotomy, as contemporaries saw it.[685]

C'est aussi dans ce contexte de confiance renouvelée dans l'action des médicaments que doit être resitué l'émergence de la voie du traitement immunosuppresseur dans l'allogreffe. Pourtant, malgré les échecs patents des autres procédures, celui-ci aura parfois du mal à s'imposer, comme en témoigne l'expérience de Roy Calne dans un hôpital londonien :

> When I started in St Mary's Hospital, I was eager to get to work on chemical immunosuppression in clinical kidney transplantation. In 1961, some twenty patients had received kidney transplants at St Mary's. They had been treated with x-rays and not one of them had survived. Nevertheless, there was considerable opposition from some of my surgical colleagues to changing the protocol. This seemed extraordinary to me: didn't a 100 per cent mortality rate suggest that our treatment was not entirely optimal? I suggested azathioprine and cortisone. Fortunately, Peart agreed […] and we were able to start kidney grafting using chemical immunosuppression.[686]

IV. La découverte progressive de traitements immunosuppresseurs efficaces

Au début des années 1950, la cortisone avait été reconnue capable de freiner le rejet d'allogreffe, comme l'irradiation préalable du receveur, avec puis sans infusion de moelle osseuse du donneur. Mais ces stratégies étaient décevantes, les bons résultats très rares. C'est bien la découverte de traitements immunosuppresseurs chimiques qui permettra l'instauration réelle en clinique de l'allogreffe d'organes et la sortie progressive de la procédure du stade expérimental.

Les traitements immunosuppresseurs chimiques ont tous comme effet, non pas de supprimer toute réponse immunitaire du receveur envers le greffon, comme c'est le cas dans la tolérance, mais d'interférer avec son amplification.[687] Ils inhibent la division rapide des cellules, et donc

[685] Thomas Schlich, "Nobel prizes for surgeons", *art.cit.*, p. 133.
[686] Roy Calne, *The Ultimate Gift, op.cit.*, p. 56.
[687] Medawar, *Memoir...*, p. 147.

particulièrement des cellules immunitaires qui se divisent rapidement à partir de la reconnaissance de l'antigène pour produire une réponse immunitaire amplifiée. Est fondamentale alors à ce concept la conception du système immunitaire comme un système justement, ce qui permet de comprendre qu'il est régi par des interactions entre elles des cellules immunocompétentes, interactions sur lesquelles un traitement médicamenteux peut intervenir.[688] Le traitement immunosuppresseur intervient donc sur le métabolisme général de l'organisme et de ce fait a à chaque fois des effets secondaires importants, qui le rendent toujours moins parfait que la tolérance à laquelle tous les traitements furent comparés, à chaque fois à leur désavantage. L'histoire des traitements immunosuppresseurs est donc celle de la découverte de traitements toujours plus spécifiques, agissant sur des segments de plus en plus fins et limités du système immunitaire, et ayant donc des effets secondaires de moins en moins graves pour les patients, après que la greffe eut recours à des traitements extrêmement brutaux et peu sophistiqués pour imposer à l'organisme le greffon étranger capable de rétablir la fonction vitale nécessaire.

A. L'azathioprine et ses limites (1959-62)

1. Les limites des traitements disponibles

Les premiers traitements explorés furent la cortisone, connue pour amoindrir les réactions immunitaires, et surtout l'irradiation du receveur. Le traitement par la cortisone supposait des doses massives aux effets secondaires inacceptables. C'est notamment ce que souligne Medawar dès 1952, après avoir testé les effets de la cortisone – qui non seulement retarde le rejet mais freine la cicatrisation dans le cas des greffes de peau.[689] Le résultat expérimental chez le lapin n'autorise pas pour Medawar la transposition immédiate de l'usage de la cortisone en clinique humaine dans les cas des allogreffes.

> The injection or even the local application of cortisone will prolong threefold or fourfold the life of skin transplanted from one rabbit to another. Cortisone is (or is closely related to) one of the many steroid secretions of the cortex of the adrenal gland. It seems to control the proliferation and general physiological activity of the connective and blood-forming tissues of the body, a family to which the cells that mediate immunity reactions

[688] Sur le pas essentiel à l'époque pour l'immunologie de la compréhension de l'immunité comme un système pour l'immunologie. voir A.-M. Moulin, "The Immune System: A Key Concept for the History of Immunology", *History and Philosophy of the Life Sciences* 11 (2), 1989, pp. 221-36.

[689] Billingham, Krohn, Medawar, "Effect of cortisone on survival of skin homografts in rabbits", *British Medical Journal*, May 26 1951, pp. 1157-63.

> belong; and to this property it owes its spectacular powers of relieving the symptoms of rheumatoid arthritis. Unfortunately, the rabbit is particularly susceptible to the influence of cortisone; it has yet to be shown to prolong the life of skin homografts in human beings. Cortisone will prolong the life of skin homografts in guinea-pigs only, so Miss E. M. Sparrow finds, in daily dosages that would make a clinician shudder. For the time being, therefore, the less said about its possible benefactions the better. *The problem will be solved, of course, this way or otherwise*, provided the scientist continues to give his mind to it.[690]

On a vu de la même manière Dempster refuser toute application clinique immédiate de la cortisone.

L'irradiation du receveur suivie de l'infusion de moelle osseuse du donneur avant la greffe semblait une voie plus prometteuse, permettant d'établir un chimérisme aboutissant à une tolérance parfaite du greffon. Le but était de reproduire chez l'adulte ce que Medawar avait démontré dans la vie fœtale à partir de son étude des jumeaux dizygotes chez le veau. Cette stratégie fut comme on l'a vu pratiquée, mais malgré quelques réussites qui permirent de maintenir l'espoir en France et à Boston, elle montrait des limites graves, de nombreux patients décédant du fait de la procédure. Ces limites avaient d'emblée été soulignées par Dempster à partir d'essais chez l'animal :

> The results presented [here] seem to us inescapable evidence that it is possible to prolong the survival of homotransplanted skin by total body irradiation with X-rays. The prospect of practical application of this remains remote: the rabbit […] is exceptionally resistant to total body irradiation of this type, and it is certain that doses of the order we have used would never be considered justifiable for human patients, especially as candidates for homografts are usually already in poor general condition. They indicate, however, that the homograft reaction is modifiable, and offer the hope that some effective but less drastic procedure may be discovered. There is little hope of achieving permanent survival of a homograft, but even moderate prolongation of temporary survival could in many circumstances be valuable.[691]

Les tentatives d'irradiation du patient dans les années 1950 ont été rétrospectivement louées par Starzl : ayant des taux de réussite rares, elles ont néanmoins permis des réussites de très long terme chez quelques patients, leur permettant parfois d'abandonner sans dommage tout traitement immunosuppresseur.[692] Elles ont par ailleurs maintenu l'espoir à une époque où la transplantation semblait devoir rester dans les limbes. Mais leurs résultats étaient très insuffisants néanmoins : la

[690] Peter B. Medawar, "A Biological Analysis of Individuality", *art.cit.*, p. 638. C'est nous qui soulignons le dernier passage, pour mettre en relief combien la confiance de Medawar dans les progrès possibles de la connaissance s'accompagnait peu d'idéologie, Medawar laissant totalement ouverte la solution qui restait à trouver, sans la prédéfinir aucunement.

[691] W Dempster, *al.*, "Prolongation of survival of skin homotransplants in the rabbit by irradiation of the host", *British Journal of Experimental Pathology* 31 (5), 1950, pp. 670-9, ici p. 677.

[692] Thomas Starzl, "History of clinical transplantation", *art.cit.*

stratégie d'irradiation puis greffe de moelle osseuse fut rapidement abandonnée, la moelle ne parvenant pas à prendre[693] ou, si elle y parvenait, la procédure étant trop létale.[694] La stratégie fut ensuite une irradiation sublétale qui ne nécessitait pas l'infusion de moelle osseuse, mais les organes étaient souvent rejetés et la procédure restait toxique.[695] L'irradiation avait des résultats trop aléatoires, comme le souligne rétrospectivement Murray. "It seemed to me, intuitively, that irradiation was not the right way to go. It was too complex and unpredictable."[696] Là où Merrill gardait confiance dans ce traitement, Murray prétend – peut-être du fait d'une illusion rétrospective - qu'il était de plus en plus convaincu que la voie serait trouvée via des traitements chimiques. Il ne fut cependant guère enthousiaste à l'arrivée de Calne depuis Londres à Boston où il fut envoyé par Medawar pour poursuivre ses tests sur les effets de la 6-mercaptopurine sur les chiens greffés auprès du même Murray. Murray fut en effet d'abord sceptique, exigeant de Calne qu'il fasse la preuve de l'efficacité du traitement avant de devenir réellement enthousiaste.

2. Le tournant vers la voie chimique

La mise au point de la 6-mercaptopurine et plus tard de son analogue l'azathioprine, connu aussi sous son nom commercial d'Immuran, se fit dans un contexte qui tournait le dos à la stratégie de l'irradiation. Les acteurs principaux en ce domaine sont Ellion et Hitchings, chimistes, qui mirent au point la molécule et reçurent pour cela le prix Nobel en 1988 ; Schwartz, qui sous la direction de Dameshek à la Tufts University testa chez l'animal les propriétés de la substance produite par Elion et Hitchings pour le laboratoire Burroughs Wellcome ; et Calne qui en établit l'usage clinique. Dameshek était hématologue et ses intérêts ne le portaient pas vers l'allogreffe, si ce n'est la greffe de moelle osseuse pour lutter contre la leucémie, mais plutôt vers la lutte contre les maladies auto-immunes.[697]

[693] David Hamilton, "Peter Medawar and clinical transplantation", *art. cit.*, p. 13.

[694] Roy Calne, "Organ transplantation: from laboratory to clinic", *art.cit.*, p. 1752.

[695] *Id.*

[696] Nicholas Tilney, *Transplant, op. cit.*, p. 75, n. 21.

[697] Mais c'est l'époque où, via la greffe de moelle pour la tolérance du rein, les transplanteurs se rapprochent des hématologues – et aussi de leur étude des leucocytes comme marqueurs, antigènes. Ilana Löwy, "The Impact of Medical Practice on Biomedical Research", *art.cit.*, 1982, pp. 183-5.

> Dameshek knew little about immunology, but he had a great interest in autoimmune diseases and disorders of lymphocytes, such as lymphomas and chronic lymphocytic leukemia. There was, at that time, a small clinical program on the treatment of aplastic anemia with bone marrow transplantation.[698]

Dameshek assigne Schwartz à ce programme de greffe de moelle osseuse mais les résultats en sont tellement catastrophiques qu'il est interrompu, et Dameshek demande explicitement à Schwartz de trouver une manière plus fiable et moins délétère de parvenir à inhiber le rejet du greffon de moelle osseuse par voie chimique, c'est-à-dire de détruire la moelle osseuse d'origine par voie médicamenteuse, sans en passer par l'irradiation. On est à la période où les recherches sur la transplantation de moelle osseuse collaborent encore aux recherches sur l'allogreffe d'organes, mais où les voies vont se séparer[699] par l'abandon de l'irradiation dans les greffes d'organes alors que la recherche se poursuivra dans la greffe de moelle osseuse, notamment avec E Donnall Thomas.

> We used total body irradiation to prepare three patients with severe aplastic anemia for bone marrow transplantation. […] The results in all three patients were disastrous: this was at a time when the treatment of neutropenic infection and other necessary support measures for such patients were primitive. Dameshek called a halt to the investigation, blaming the radiation and calling for a better way to inhibit rejection of the infused marrow. [...] In the Hematology Department, where I worked, we were always destroying lymphocytes […] with chemotherapeutic agents. It seemed only natural to turn to these agents for a way to allow acceptance of the foreign bone marrow.[700]

Là où Murray et Merrill à Boston continuent à explorer les possibilités de l'irradiation pour l'allogreffe d'organe ; où Donall Thomas explorera ces mêmes possibilités pour la greffe de moelle osseuse ; la spécificité de l'équipe de Dameshek aura été de rechercher une immunosuppression chimique, médicamenteuse, pour la greffe de moelle osseuse qui bénéficiera en réalité à la greffe d'organes.

C'est alors que Schwartz par hasard commence par tester le premier des produits reçus, la 6-mercaptopurine, et découvre qu'elle induit une tolérance semble-t-il indéfinie dans le temps chez le lapin à l'égard de protéines étrangères.[701] Plus particulièrement encore, Schwartz démontre que la 6-mercaptopurine inhibe la réponse immunitaire sans avoir nécessairement des conséquences toxiques

[698] Robert Schwartz, "Immunosuppression – Back to the Future", *art.cit.*, p. 784. Et plus loin : « Dameshek knew little about renal transplantation. » (p. 785).

[699]Starzl, on y reviendra, voit dans cette séparation pratique et conceptuelle une profondeur erreur. Voir Thomas Starzl, "Organ Transplantation: A Practical Triumph and Epistemologic Collapse", *Proceedings of the American Philosophical Society*, 147 (3), 2003, pp. 226-245.

[700] Robert Schwartz, "Immunosuppression – Back to the Future", *art.cit.*, p. 784.

[701] Robert Schwartz, William Dameshek, "Drug-induced immunological tolerance", *art.cit.*

désastreuses pour la moelle osseuse du receveur.[702] C'est suite à cet article que Calne se lance dans l'étude du rejet sous 6-mercaptopurine chez le chien à Londres[703], puis que Küss donne le traitement à l'un de ses patients en 1960, ayant reçu la visite de Calne en chemin lui-même pour Boston chez Murray.[704] Schwartz de son côté parvint par la suite à démontrer chez le lapin un effet de la substance sur le rejet d'allogreffes de peau (et plus seulement de protéines étrangères inoculées),[705] mais avant que son article ne soit publié Calne avait obtenu des résultats chez le chien qui ouvraient la possibilité d'une application clinique.

Roy Calne obtint ses résultats en utilisant un dérivé de la 6-mercaptopurine, l'azathioprine. L'azathioprine permettait des temps de survie bien plus importants du greffon chez l'animal que ceux observés jusqu'ici, et surtout les animaux greffés, sous traitement, pouvaient mener une vie normale. Calne fit la démonstration de l'intérêt du traitement que Murray exigeait :

> After Calne's arrival, and with drugs from Burroughs Wellcome, the improvement in allograft survival was rapid and dramatic; we soon had bilaterally nephrectomized dogs living on solitary renal allografts that survived for years. One recipient produced a normal litter sired by a drug-treated allografted male. Another was able to recover from a severe infection of the mandible, which indicated that he was not an immunological cripple, a state we feared might result from prolonged use of drugs.[706]

Ainsi l'azathioprine ne tarda pas à être utilisée en clinique humaine, mais ses résultats furent d'abord décevants – jusqu'à sa combinaison décisive avec la cortisone par Starzl. En plus de présenter une néphrotoxicité inattendue chez l'homme car jamais observée chez le chien,[707] l'azathioprine permettait de diminuer le rejet mais les greffons finissaient tout de même par succomber avec des temps de survie encore faibles. En 1963, les résultats présentés par les quelques équipes dans le monde pratiquant l'allogreffe en usant de l'azathioprine restaient peu enviables. "Thus, at this point, drugs seemed no more effective than radiation."[708] D'où des constats encore très prudents de la part des pionniers du champ en 1963 : "Although the beginnings of clinical success are apparent, strong reservations must be kept in mind regarding the ultimate fate of these patients. Kidney transplantation is still highly experimental and not yet a therapeutic procedure." (Murray) "Renal transplantation is

[702] Thomas Starzl, "History of clinical transplantation", *art.cit.*, p. 764.

[703] Roy Calne, "The rejection of renal homografts: Inhibition in dogs by 6-mercaptopurine", *The Lancet*, Febr. 20, 1960, pp. 417-8.

[704]Thomas Starzl, Clyde Barker, "The Shared Trail of Organ, Limb, and Face Transplantation", *Proceedings of the American Philosophical Society* 155 (1), 2011, pp. 1-12, ici p. 5.

[705] Robert Schwartz, "Immunosuppression – Back to the Future", *art.cit.*, 784-5, et Schwartz, R.S., Dameshek, W., "The effects of 6-mercaptopurine on homograft reactions", *Journal of Clinical Investigation* 39, 1960, pp. 952sv.

[706] Joseph Murray, "Human Organ Transplantation: Background and Consequences", *art.cit.*, p. 1414.

[707] Paul Terasaki (ed.), History of Transplantation: Thirty-five Recollections, op.cit., p. 237.

[708] Thomas Starzl, Clyde Barker, "The Shared Trail of Organ, Limb, and Face Transplantation", *art.cit.*, p. 10.

showing signs of coming of age but is still a highly experimental procedure." (Hume).[709] On verra que c'est Starzl, en cette même année 1963, qui présentera des résultats bien meilleurs instaurant définitivement le paradigme de la greffe et fera de l'allogreffe d'organe une procédure clinique plus fiable, susceptible d'être utilisée à grande échelle.

3. Des tentatives d'amélioration

Une fois l'allogreffe parvenue à une applicabilité clinique régulière les efforts de recherche de meilleurs traitements immunosuppresseurs ne s'arrêtera pas, elle sera au contraire stimulée par les premières réussites encore trop insatisfaisantes du fait des rejets encore présents et des effets secondaires importants du traitement : "Despite the benefits to graft survival provided by the addition of steroids and other ajuncts to azathioprine, the results remained unsatisfactory and the treatment sometimes appeared worse than the original disease."[710] D'où une recherche continue d'amélioration, qui stagnera néanmoins tout au long des années 1960 et 70, ces dernières particulièrement étant décrites par Hamilton comme un « plateau », moment où la procédure de l'allogreffe se consolide mais stagne également, jusqu'à la découverte décisive de la ciclosporine.[711]

Cette période connaît donc des essais d'amélioration décevants : "Their use reflected both overoptimism of clinicians regarding their efficacy and naive underappreciation of the breadth and power of the immune responses of the host."[712] Les techniques essayées s'avèrent souvent peu efficaces tout en étant fortement invasives. On cherche notamment à diminuer la réponse immunitaire par « des moyens biologiques »[713] comme la splénectomie, la thymectomie, le drainage lymphatique. Des tentatives furent faites également de « compétition antigénique »,[714] tentant d'occuper le système immunitaire à répondre à un autre stimulus antigénique dans l'espoir qu'il soit moins efficace dans son action contre le greffon. Certains patients se virent ainsi administrer un antigène de la typhoïde, les rendant gravement malades sans que le greffon soit pour autant épargné.

Un traitement plus prometteur, qui eut des conséquences fécondes bien qu'ayant une efficacité limitée lui-même, fut l'élaboration du sérum anti-lymphocytaire. Fondé sur une intuition de Metchnikoff dès la fin du dix-neuvième siècle, il consiste à réinjecter au patient le sérum d'un animal immunisé à

---

[710] Nicholas Tilney, *Transplant, op. cit.*, p. 129.

[711] Ilana Löwy, "The Impact of Medical Practice on Biomedical Research", *art.cit.*, p. 195, citant Marchorio en 1967 : "Every active center has its brilliant results, but the incidence of failures is high, and what is worse, it seems to have reached an irreducible minimum. "

[712] Nicholas Tilney, *Transplant, op. cit.*, p. 130.

[713] *Ibid.*, pp. 129-30.

[714] *Ibid.*, p. 130.

l'encontre de ses cellules immunitaires. Les anticorps ainsi produits réagissent contre les lymphocytes du receveur et en diminuent l'activité. Woodruff et Starzl furent parmi les pionniers de son élaboration et de son utilisation clinique. L'utilisation de sérum fut remplacée rapidement par celle d'une fraction seulement de celui-ci (globuline antilymphoïde).

Cependant le procédé, prometteur dans les études chez l'animal par Woodruff, s'avère difficile à utiliser lors du passage en clinique humaine chez Starzl notamment[715]. Les lots de sérum ont une efficacité très variable, peu homogène d'un lot à l'autre, ce qui en rend l'utilisation malaisée – là où les médicaments immunosuppresseurs comme l'azathioprine ont une efficacité prévisible et normée.[716] Cela est dû au fait que le sérum anti-lymphocytaire appartient à la classe des immunosuppresseurs biologiques. Les effets secondaires en sont importants et sont particulièrement mal supportés par les patients : rougeur, douleur et gonflement aux sites d'injection ; fièvre et malaises, réactions allergiques et immunitaires.[717] Hamilton souligne qu'on a cru, à son apparition, que le sérum anti-lymphocytaire serait le produit miracle attendu, tant son action chez l'animal était efficace ; de plus, s'attaquant exclusivement aux lymphocytes T, il maintenait intacte la capacité de l'organisme à produire les anticorps nécessaires à sa défense quotidienne. Mais on apprit dans le passage à la clinique humaine que son usage devait être modéré : non seulement l'injection est douloureuse, mais elle provoque chez le patient une immunisation à l'égard des protéines étrangères et ne peut donc être donnée que par courtes séquences et non en continu. Starzl souligne néanmoins que l'adjonction du sérum anti-lymphocytaire à la panoplie des immunosuppresseurs permit de relancer les tentatives de greffe d'organes autres que le rein – particulièrement chez lui le foie.

Le sérum anti-lymphocytaire ouvrira la voie à un traitement plus efficace, encore en usage aujourd'hui, les anticorps monoclonaux (1975) comme l'alemtuzumab, donné comme le sérum anti-lymphocytaire en induction du traitement, dès avant la greffe. Ces anticorps, au lieu de réduire l'activité de tous les lymphocytes T de l'organisme, sont capables de s'attaquer à l'activité d'un seul type d'entre eux (une série clonale). Cela permet d'inhiber sélectivement les lymphocytes, seulement ceux qui sont réceptifs aux antigènes du greffon et est dû aux progrès dans les connaissances de la structure fine, extrêmement complexe, de la molécule HLA. Köhler et Milstein parvinrent à fusionner des cellules productrices d'anticorps spécifiques avec des cellules tumorales capables de se développer rapidement, permettant la production de nombreuses cellules de même type ayant une action très spécifique sur le système immunitaire du patient. C'est ainsi que l'évolution des traitements

[715] Celui-ci tient cependant le procédé en haute estime avant que la ciclosporine ne vienne révolutionner les traitements immunosuppresseurs : Thomas Starzl, "Personal Reflections in Transplantation", *art.cit.*, p. 886.

[716] C'est en effet le propre du médicament que de permettre un dosage fiable et fin de la substance active donnée au patient, donc de moduler le traitement dans le temps et selon la singularité des patients. Voir Dominique Lecourt, « Médicament et individu », *in* D. Lecourt (ed.), *Dictionnaire de la pensée médicale*, *op.cit.*, pp. 722-4.

[717] Nicholas Tilney, *Transplant, op. cit.*, p. 132 ; René Küss et Pierre Bourget, *Une histoire illustrée de la greffe d'organes. La grande aventure du siècle*, Sandoz, 1992, p. 68.

immunosuppresseurs ira constamment vers des traitements de plus en plus spécifiques, permettant une inhibition de plus en plus ciblée du système immunitaire du receveur et affaiblissant de moins en moins ses défenses générales. C'est cette spécificité que souligne d'ailleurs d'emblée le titre de l'article de Köhler et Milstein.[718]

B. Le « miracle » de la ciclosporine (1979-80)

Le véritable « boom de la transplantation » (Fox & Swazey) eut lieu grâce à l'usage de la ciclosporine à partir de 1979, faisant de la transplantation le procédé efficace et très répandu que nous connaissons aujourd'hui. C'est cet immunosuppresseur qui sortira vraiment l'allogreffe d'une pratique confidentielle, encore expérimentale, pour en faire une procédure médicale éprouvée et répandue – provoquant également les problèmes de pénurie connus aujourd'hui. Avant l'arrivée de la ciclosporine, on comptait seulement une dizaine de centres d'allogreffe rénales dans le monde - ils passèrent à plus de mille ; les cinq seuls centres au monde à pratiquer des greffes d'autres organes furent également rejoints par de très nombreux autres, et ceci de manière durable, sans connaître le reflux brutal connu après 1968 lors des débuts de la greffe cardiaque avec la première réalisée par Christiaan Barnard.[719]

Les effets de l'arrivée de la ciclosporine sur l'activité d'allogreffe sont ainsi décrits par l'un des pionniers de son usage, Roy Calne :

> [Avant la ciclosoporine], at 1 year, graft function was around 50%. Kidney transplantation remained confined to about ten centres worldwide, and the procedure was viewed with suspicion because of the poor overall results. [...] Ciclosporin was shown to improve the 1-year survival of kidney grafts to around 80%, and for the first time surgeons became confident in transplanting the liver and heart with ciclosporin immunosuppression.
>
> Ciclosporin was a watershed in the development of transplantation. Instead of a treatment limited to a handful of centres worldwide, transplantation became a much valued form of therapy spreading to more than a thousand centres. The kidney was the organ most commonly transplanted, but increasingly good results were obtained with heart, liver, and, eventually, lungs and pancreas.[720]

[718] Köhler et Milstein, "Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity", *Nature* 256 (5517), 1975, pp. 495-7. "Milstein and Kohler were able to produce single pure antibodies in culture, each of which had only one target – a single molecule on the surface of a lymphocyte." (Roy Calne, *The Ultimate Gift, op.cit.*, p. 34)

[719] Thomas Starzl, "History of clinical transplantation", *art.cit.* p. 767.

[720] Roy Calne, "History of transplantation", *The Lancet* 306, 2006, S51-2, ici S51.

La ciclosporine améliore également grandement les résultats de la greffe de moelle osseuse, activité qui sera croissante à partir de là. L'enthousiasme était immense parmi les cliniciens[721] et le monde de la transplantation, à travers son très grand développement, allait muter.[722]

La ciclosporine a une action très spécifique sur une partie seulement des lymphocytes T, ceux activés par la reconnaissance du greffon étranger et qui régulent l'activation des autres lymphocytes nécessaires à une réponse immunitaire complète, en inhibant leurs récepteurs à l'interleukine-2, un signal nécessaire à leur activation et à la production de la réponse immunitaire.

> La CS inhibe fortement les lymphocytes T auxiliaires qui constituent l'élément central de la réponse immunitaire puisqu'ils interviennent dès l'étape initiale de reconnaissance de l'antigène étranger. Cette première étape est suivie du développement des réponses immunitaires humorale et cellulaire de type hypersensibilité retardée et cytotoxique, directement mises en œuvre par les lymphocytes T auxiliaires et donc relativement sensibles à l'action du médicament. La connaissance du mode d'action de la CS permet de comprendre son excellente efficacité dans la prévention du rejet de greffe, car le médicament peut être administré dès le premier contact avec le greffon, c'est-à-dire l'antigène étranger. Cependant, la CS est aussi efficace en autoimmunité, où elle parvient à supprimer la réactivation constante des lymphocytes autoagresseurs. Ainsi elle peut interrompre une crise aiguë et maintenir la rémission tant qu'elle est administrée.[723]

Elle est en dehors de cette action peu toxique pour les autres cellules de l'organisme et pour les autres sous-groupes de cellules immunitaires, provoquant donc peu d'effets secondaires – même si ceux-ci restent présents – et affaiblissant peu les défenses immunitaires de l'organisme. Son action est de plus rapidement réversible.[724] A la différence de l'azathioprine, elle ne provoque pas de dépression de la moelle osseuse. En diminuant fortement le nombre d'épisodes de rejet, elle autorisa à diminuer fortement les doses de stéroïdes voire à s'en passer, diminuant ainsi leurs effets secondaires très handicapants et le nombre d'infections des patients transplantés. Elle aura permis également de moins tenir compte de la compatibilité des greffons entre eux, permettant l'essor de l'emploi de greffons « mismatchés » et des greffons d'origine cadavérique.

1. Un parcours chaotique

[721] Nicholas Tilney, *Transplant*, *op. cit.*, p. 235.

[722] Et la littérature sur la transplantation allait exploser. Calne rapporte comment en 1959 il mit quelques semaines à s'informer de la littérature médicale sur la transplantation pour s'y lancer, alors qu'aujourd'hui "it would be difficult to through half the publications in a lifetime." Roy Calne, *The Ultimate Gift, op.cit.*, p. 40.

[723] Jean-François Borel, « L'histoire de la ciclosporine », *Revue d'histoire de la pharmacie* 84 (312), 1996. Actes du XXXIe Congrès International d'Histoire de la Pharmacie (Paris, 25-29 septembre 1995), pp. 413-421, ici pp. 419-20.

[724] Thomas Starzl, "History of clinical transplantation", *art.cit.*, p. 768.

Pourtant la molécule avait failli ne pas voir le jour. Jean-François Borel, qui la mit au point pour le laboratoire Sandoz, souligne ce parcours tortueux de la ciclosporine dans l'article où il rend compte des étapes de sa mise au point, tout en s'interrogeant à cette occasion sur la part de la chance et de la méthode dans la découverte scientifique, techno-scientifique en l'occurrence, et sur les responsabilités éthiques du chercheur. Cette histoire permet aussi de percevoir le rôle nouveau joué par l'industrie pharmaceutique dans la configuration de la biomédecine au vingtième siècle, alors que les premiers traitements immunosuppresseurs comme l'azathioprine ou plus encore le sérum anti-lymphocytaire avaient encore été développés de manière relativement artisanale, en tout cas dans des rapports directs entre chimistes et praticiens ou même par les praticiens eux-mêmes, sans que le développement de la molécule par les groupes pharmaceutiques aient une influence importante sur le destin du soin.

Le laboratoire Sandoz avait comme spécificité de chercher à développer de nouvelles molécules à partir de molécules naturelles ; il demandait en conséquence à ses collaborateurs de rapporter de leurs voyages des échantillons susceptibles d'être testés quant à leurs propriétés ; c'est ainsi que fut découverte la ciclosporine sur des hauts plateaux de Scandinavie.[725] La molécule fut d'abord testée pour ses propriétés anticancéreuses, peu probantes ; mais sa très faible toxicité incita à la tester pour d'autres propriétés éventuelles. C'est en la soumettant à des séries de tests de routine que ses propriétés immunosuppressives exceptionnelles en l'absence de cytotoxicité secondaire furent découvertes. D'où le constat par Borel d'un mélange de chance et de logique dans la découverte de ce nouvel agent :

> Le fait d'avoir obtenu de la CS à tester représente évidemment un coup de chance ; par contre, le fait d'avoir découvert son activité immunosuppressive était un acte délibéré, puisque nous cherchions des immunomodulateurs. […] En ce qui concerne l'histoire de la CS, je pense qu'il est particulièrement difficile de discerner à chaque étape le rôle qu'ont joué la chance et la logique, la routine et l'originalité, l'observation et l'expérience.[726]

Borel relie cette trouvaille à la tradition originale cultivée par le laboratoire Sandoz :

> L'idée de rechercher des principes actifs à partir de micro-organismes trouvés dans des échantillons de sols est certes originale, mais les tests effectués pour découvrir une activité antibiotique appartiennent à la routine. Sandoz possède une longue tradition dans le développement de molécules naturelles, comme par exemple les dérivés de l'ergot de seigle. Est-il alors étonnant qu'au cours d'une réunion scientifique nos chercheurs décident de donner une seconde chance à des substances microbiologiques semi-purifiées dont les tests antibiotiques n'ont

[725] "In 1969-70 [a] new strain of fungi w[as] isolated by Sandoz field botanists from a bleak highland plateau in Norway called Hardanger Vidda" (Nicholas Tilney, *Transplant, op.cit.,* p. 232.)
[726] Jean-François Borel, « L'histoire de la ciclosporine », *art.cit.*, p. 414.

> pas été probants, mais qui sont peu toxiques ? On les soumet à des tests de criblage déjà en cours, sensés [*sic*] révéler d'autres effets pharmacologiques. Ces tests, quand ils sont établis sur des données scientifiques rigoureuses, doivent pouvoir déceler des substances actives, si on a la chance d'en rencontrer une. Ceci confirme la célèbre phrase de Pasteur : « Dans le champ de l'observation, le hasard ne favorise que les esprits préparés ».[727]

De nombreux micro-organismes présents dans le sol ont en effet des propriétés antibiotiques voire antifongiques remarquables qui leur sont nécessaires pour se faire une place dans leur biotope.[728]

Au moment de reproduire les tests qui avaient permis de repérer les propriétés remarquables de la ciclosporine, un obstacle imprévu survint, celui des doses à donner pour que la substance produise son effet.

> Le premier résultat positif, extraordinaire, obtenu avec une CS semi-purifiée, ne fut reproductible, ni une seconde, ni une troisième fois. Malgré le sentiment sournois du doute, j'ai refusé d'accepter la défaite. […] Lors du premier test, 100 mg de substance furent dilués dans 1 ml de milieu et injectés par voie intrapéritonéale, ce qui équivaut à une injection intraveineuse. Nous n'avions alors pas connaissance que 100 mg/ml représentaient la concentration maximale pour diluer la CS qui - rappelons-le ici - est très hydrophobe. En vue du second test devant confirmer le résultat positif du premier, je demandai de traiter simultanément un groupe supplémentaire de souris avec 300 mg/ml par voie orale. Les doses orales sont généralement sensiblement plus hautes que les doses intraveineuses. En effet, il était important de savoir dès le début, si la CS était également active par voie orale, car un immunosuppresseur doit être pris par un transplanté pendant de nombreuses années ; donc il ne peut guère être administré quotidiennement par voie intraveineuse. Cependant 300 mg/ml n'étaient plus solubles dans aucun des milieux utilisés. […] Par la suite, certains facteurs expérimentaux ont été modifiés et progressivement l'activité immunosuppressive est réapparue. Ce sont la curiosité scientifique et l'expérience du métier qui ont finalement abouti au développement préclinique de cette molécule.[729]

Néanmoins le développement industriel de cet « immunosuppresseur inédit et révolutionnaire » en présence duquel les chercheurs de Sandoz avaient le sentiment d'être manqua de ne pas avoir lieu du fait d'un changement d'orientation sur ces entrefaites de la stratégie globale du groupe Sandoz, dans laquelle l'immunologie ne figurait plus. Le caractère confidentiel encore de la transplantation à la fin des années 1970 n'incitait pas à consentir en faveur d'un marché si réduit les investissements massifs nécessaires au développement industriel d'une nouvelle molécule. En réalité, le développement de la ciclosporine va au contraire en retour développer dans des proportions inattendues l'activité d'allogreffe, assurant une très bonne rentabilité du traitement développé. En ceci, l'histoire de la

[727] Id.
[728] Jean-Noël Fabiani, Ces histoires insolites qui ont fait la médecine, op.cit., p. 215.
[729] Jean-François Borel, « L'histoire de la ciclosporine », *art.cit.*, p. 415.

ciclosporine rejoint bien l'intuition de Gilbert Simondon qu'un progrès technique correspond moins à une innovation ponctuelle qu'à un réseau de moyens qui se soutiennent les uns les autres pour le développement d'une activité nouvelle. Tout comme la clé de voûte permet le développement des voûtes romanes impossibles sans elle, qui en retour justifient la clé de voûte, la ciclosporine aura permis l'essor de l'activité des greffes qui en retour justifient pleinement son développement.[730] Mais en l'absence de prévision de ce développement, de bonnes raisons incitaient à l'abandon de la ciclosporine à ce stade préclinique :

> Sa production et sa purification s'avéraient particulièrement compliquées et surtout extrêmement coûteuses ; de prime abord elles semblaient pratiquement irréalisables à grande échelle. La transplantation était considérée comme une rareté médicale sans intérêt commercial. Malgré les récents progrès majeurs en immunologie, aucun de ceux-ci n'avait produit de résultats tangibles ou simplement prometteurs en clinique. Il faut également signaler que le développement d'un médicament mobilise des ressources considérables, tant au point de vue des hommes que des finances (environ 500 millions de $) et dure en moyenne 10 à 12 ans. Vu que ces ressources sont forcément limitées, cela signifie que chaque projet en cours bloque des capacités nécessaires pour en entreprendre un autre ; d'où la nécessité de répartir le plus judicieusement possible ce dont on dispose et de miser sur les développements les plus prometteurs. De plus, les risques assumés sont toujours lourds et souvent même disproportionnés : sur environ 15 000 molécules testées au départ, une seule arrive à finalement passer avec succès le cap de l'enregistrement et à être mise sur le marché.[731]

La complexité très grande de la mise au point d'un médicament jusqu'à sa mise sur le marché est soulignée d'emblée par Borel dans son texte :

> Le développement d'une molécule thérapeutique représente de nos jours un phénomène extrêmement complexe, qui s'échelonne sur des années, et qui implique d'une façon ou d'une autre toutes les divisions d'une société pharmaceutique. En particulier, la CS représente le fruit d'environ douze années d'efforts, effectués par de nombreux chercheurs, en commençant par le microbiologiste, le chimiste, le pharmacologue, - et j'en passe - pour finalement impliquer un grand nombre de cliniciens et de chirurgiens, sans oublier l'apport du patient lui-même.[732]

Ce furent les propriétés de la ciclosporine dans la lutte des maladies auto-immunes qui permirent de justifier son coûteux développement, car les maladies auto-immunes faisaient elles partie des nouvelles orientations stratégiques du groupe Sandoz. Starzl souligne lui aussi que le développement

[730] "The directors of Sandoz were amazed to find that the introduction of this drug caused a whole new branch of surgery to be developed worldwide." Roy Calne, *The Ultimate Gift, op.cit.*, p. 117.
[731] Jean-François Borel, « L'histoire de la ciclosporine », *art.cit.*, p. 416.
[732] *Ibid.*, 413.

de traitements immunosuppresseurs pour la transplantation aura eu des retombées pour le soin des maladies auto-immunes dont le traitement devenait une priorité dans la nouvelle configuration de la biomédecine dans la deuxième moitié du vingtième siècle parmi les maladies chroniques.

> Avec un immunosuppresseur possédant un mécanisme d'action aussi sélectif pour le lymphocytes [*sic*] T et une toxicité presqu'inexistante aux doses thérapeutiques, spécialement concernant l'hématopoïèse, un domaine médical infiniment plus important que celui de la transplantation s'offrait à la CS : celui des maladies autoimmunes. Or, nous avions déjà la preuve que la CS était efficace non seulement de manière préventive, mais aussi thérapeutique dans certains modèles animaux d'autoimmunité, entre autre celui de l'arthrite de Freund chez le rat. Comme le domaine de l'arthrite rhumatoïde figurait en priorité dans le nouveau plan décennal de la recherche, c'est par ce biais que nous réussîmes à légitimer la poursuite de ce projet : la CS serait développée comme médicament antiinflammatoire chronique. Ceci n'était aucunement aberrant, puisque c'est la présence des lymphocytes T qui transforme l'inflammation aiguë en inflammation chronique et qui contribue à son entretien.[733]

Se posa ensuite lors du développement la question de la forme galénique appropriée.

> La CS était très hydrophobe […]. Un biochimiste ayant de l'expérience dans le métabolisme des lipides, nous conseilla d'essayer de diluer cette substance lipophile dans de l'huile d'olive, ce qui permit de nettement augmenter son absorption et de sensiblement réduire les doses. Par la suite, j'entrepris une longue série d'expériences comparatives avec d'autres formes galéniques chez différentes espèces. Les résultats de cette étude approfondie allaient servir plus tard à sauver la CS lors des premiers essais cliniques chez l'homme. En effet, la CS avalée sous forme de poudre dans des capsules de gélatine n'était pas absorbée du tout. C'est en me basant sur les expériences précitées qu'il fut possible de prouver en auto-expérimentation que la CS correctement préparée pouvait être absorbée par l'homme.[734]

De la même manière un des collaborateurs de Roy Calne, d'origine grecque, chargé de tester la molécule confiée par Sandoz, dut utiliser l'huile d'olive envoyée par sa mère pour dissoudre correctement le produit et le rendre assimilable par l'organisme.[735] Les premiers essais par l'équipe de Calne convaincront le groupe pharmaceutique de développer la molécule d'abord pour la transplantation.

---

[733] *Id*.
[734] *Ibid.*, p. 417.
[735] Nicholas Tilney, *Transplant*, *op.cit.*, p. 234.

> C'est en 1976 que nos résultats expérimentaux furent présentés pour la première fois à la Société Britannique d'Immunologie à Londres. Plusieurs chercheurs se déclarèrent aussitôt intéressés à utiliser expérimentalement la CS, mais ce seront finalement les travaux issus du groupe dirigé par Sir Roy Calne qui apporteront, après des discussions argumentées, le soutien nécessaire pour convaincre la Direction de la Recherche chez Sandoz d'entreprendre avec la CS des études de phase clinique. Ce choix est important, car il a engagé l'entreprise pharmaceutique dans un cycle d'investissements à long terme, dont les risques financiers étaient alors immenses. Il fut décidé de développer la CS en vue de son utilisation pour prévenir le rejet des greffes. Il était logique de tester cette nouvelle substance d'abord en transplantation, où elle était indispensable et vitale, et de l'utiliser plus tard seulement dans les maladies autoimmunes qui, certes, peuvent devenir graves, mais qui menacent rarement la vie.[736]

2. Un usage clinique délicat

Au moment du test de la molécule chez l'homme par Roy Calne, des effets secondaires inattendus car non observés chez le chien apparurent.[737] Calne utilisa chez l'homme la même dose qui avait démontré sa très grande efficacité chez le chien ; mais les reins transplantés ne produisaient parfois pas d'urine, de nombreuses infections et des cancers de type particulier, les lymphomes, apparaissaient en grand nombre, obligeant parfois à revenir au traitement à l'azathioprine. Les greffons apparaissaient fortement infiltrés par des cellules immunitaires. Tilney rapporte aussi le grand étonnement des cliniciens à l'égard de ces effets secondaires jamais encore observés de la ciclosporine :

> One [of our patient] put out no urine for one hundred days, the other for fifty-seven days. […] The two waited on dialysis. All of us waited for the grafts to function. Finally, in desperation, we substituted azathioprine for Cyclosporin A as maintenance immunosuppression, a step that was far from standard practice at the time. Within twenty-four hours, both individuals excreted large amounts of urine. Kidney function returned to normal and the patients were discharged. This unheard-of graft behavior gave us much to think about.[738]

Calne lui-même aboutit rapidement au constat que le traitement donné était excessif.

> Sir Roy réalisa soudain le paradoxe : ses patients étaient au contraire hyperimmunosupprimés ! Il réagit aussitôt en baissant sensiblement la dose de CS [...]. Ceci provoqua une nette amélioration chez les patients. Cependant, il observait fréquemment, surtout postopérativement, des dysfonctions rénales qui étaient confirmées

[736] Jean-François Borel, « L'histoire de la ciclosporine », *art.cit.*, p. 417.
[737] Roy Calne, *The Ultimate Gift*, *op.cit*., p. 116.
[738] Nicholas Tilney, *Transplant*, *op.cit.*, pp. 236-7.

> histologiquement. Vu que la baisse de la CS compensée par l'addition de corticosteroïdes améliorait généralement la fonction rénale, il conclut que la CS à haute dose se révélait néphrotoxique chez l'homme, tandis que ceci n'était pas le cas chez les animaux.
>
> Paradoxalement, cet état de faits représente un de ces heureux impondérables qui sauva le médicament. En effet, si la CS avait induit une néphrotoxicité similaire chez le chien, le porc ou le singe, elle n'aurait jamais été utilisée chez l'homme. Par contre, si la CS n'avait pas produit cet effet toxique chez l'homme, elle aurait constamment été utilisée à trop forte dose, ce qui aurait précipité son abandon à cause de ses effets cancérigènes dans des doses soi-disant thérapeutiques. Rétrospectivement, nous avons appris que l'infiltration cellulaire postopératoire représente une réaction inflammatoire précoce, uniquement possible avec la CS qui premièrement n'est pas cytotoxique et deuxièmement rend ces cellules inoffensives en inhibant spécifiquement la production des cytokines ; car après quelques jours l'infiltration disparaît spontanément. Il a donc fallu toute la perspicacité, l'expérience, et la persévérance du chirurgien Sir Roy et de son équipe pour sauver la CS au tout début de sa phase clinique. Cet exemple illustre combien la chance a joué en plaçant à ce moment délicat la CS en de bonnes mains. [739]

Le point essentiel fut donc celui du juste usage du nouveau traitement, problème qui fut récurrent tout au long de l'histoire de l'établissement de l'usage clinique de l'allogreffe. Ce fut, comme on le verra, le point pivot de l'œuvre de Starzl que de comprendre la nécessité de combiner plusieurs traitements immunosuppresseurs entre eux pour que leurs effets positifs se complètent et que leurs effets secondaires indésirables soient limités par un usage modéré de chacune des molécules, en ne se confiant pas à une seule d'entre elles comme la molécule miracle, jusqu'à parvenir à un régime immunosuppresseur de maintenance au long cours, relativement modéré une fois les principaux épisodes de rejet repoussés. Starzl souligne lui-même cet apprentissage d'un usage modéré et combiné de la ciclosporine.

> Overdosage caused multiple serious side effects: nephrotoxicity, neurotoxicity, diabetogenicity, a 10% incidence of B cell lymphoma, and cosmetic changes (gingival hyperplasia, facial brutalization, and hirsutism). When cyclosporine in lower doses was combined with prednisone [...], the prognosis of cadaver kidney recipients was improved, and transplantation of the liver, heart, and lungs was brought to the level of a practical clinical service.[740]

Tilney décrit cette même tendance naturelle à la sur immunosuppression dès les années 1970.

[739] Jean-François Borel, « L'histoire de la ciclosporine », *art.cit.*, pp. 418-9.

[740] Thomas Starzl, "History of clinical transplantation", *art.cit.*, p. 768. Starzl considère ainsi qu'il a sauvé la ciclosporine d'une disparition précoce en pensant, comme pour l'azathioprine, non pas à utiliser seul et massivement le nouvel agent – ce qui est la tentation spontanée – mais en le combinant à nouveau avec d'autres agents. Voir Thomas Starzl, *The Puzzle People. Memoirs of a Transplant Surgeon*, University of Pittsburgh Press, 1992, pp. 209-14.

> The prevalent philosophy that the addition of ever more steroids could inevitably reverse what was often an irreversible rejection process produced a high incidence of complications and death from oversuppression. […] Our group at the Brigham was among the first to call attention to the excessive fatality rate and suggest means to ameliorate it. […] When we saw irreversible changes of rejection on biopsy specimens under the microscope, we discontinued the immunosuppression and quickly removed the graft. […] In essence, those responsible for patients lowered their threshold for acceptance of failure, replacing the previous atmosphere of zealotry to retain a graft at all costs with more sensible clinical judgment. The death rate within the first year after transplantation fell to […] 5 percent.[741]

Le taux de 5% (pour les reins de donneurs cadavériques) de décès des patients au cours de la première année après la greffe est à comparer au taux de survie de 50% des greffons donné par Roy Calne avant l'apparition de la ciclosporine. Ici les progrès de la dialyse, permettant de sacrifier le greffon rejeté pour sauver le patient qui peut encore être soigné par dialyse, rendant l'allogreffe rénale une procédure moins « engagée », de l'ordre du tout ou rien, furent essentiels à l'amélioration de l'allogreffe elle-même. Grâce à la dialyse, la greffe de rein devenait moins vitale, traitant des patients en meilleur état global et moins menacés par une mort imminente, ce qui donnait aussi une marge d'échec possible de la procédure d'allogreffe et participa à la rendre plus sûre. Ainsi, on y reviendra, il y eut une collaboration des deux voies du soin de l'insuffisance rénale, par l'organe artificiel et par la greffe, et non seulement une concurrence.

Dans l'usage même de la ciclosporine un consensus favorable à un usage modéré finit par se dégager :

> It took considerable experience on the part of many clinical groups before such adverse effects were generally appreciated and effectively controlled, primarily by progressive reduction of dose and close regulation of levels in the blood. Before accurate chemical assays became available and blood or serum levels of Cyclosporin A were measured or understood, dosages were administered empirically, based primarily on data from the dog experiments.[742]

Là encore la prime ne peut être donnée, dans l'usage clinique de la substance, à l'empirisme seul, dont on a vu qu'il est loin aussi d'être le seul facteur à prendre en compte dans l'élaboration de la molécule elle-même. Ce problème pose aussi la question, elle aussi récurrente, de la non reproductibilité pure et simple, sans modification, des résultats obtenus chez l'animal en clinique humaine. A chaque fois les traitements immunosuppresseurs (azathioprine, sérum anti-lymphocytaire, ciclosporine enfin)

[741] Nicholas Tilney, *Transplant, op.cit*., pp. 230-1.
[742] *Ibid.*, p. 237.

eurent des effets inattendus au moment du passage à l'homme qui ne pouvait se faire de manière automatique, sans discernement et sans un examen nouveau des effets du traitement. Se posait aussi la question du modèle animal adéquat (lapin, souris, chien, cochon) pour de telles transpositions plus ou moins fiables en clinique humaine.

Roy Calne lui-même souligne la tendance à sur immunosupprimer dans l'histoire des greffes, dont il fut au départ un exemple pour la ciclosporine. “There has been an unfortunate tendency to add more and more potent immunosuppressive agents to therapy with concomitant over-immunosuppression.”[743] C'est en un sens une règle générale de l'histoire de la découverte d'un nouveau traitement que la tendance à le voir, du fait de ses effets impressionnants, comme une panacée, selon le vieux rêve de l'humanité du médicament miracle universel, imaginaire auquel la ciclosporine à ses débuts n'a pas échappé. On trouve une tentation comparable par exemple dans l'histoire de la transfusion sanguine : une fois celle-ci, après un long processus historique, mise au point comme un geste fiable et extrêmement utile – après avoir été extrêmement dangereuse à ses débuts en toute ignorance du gravissime choc hémolytique -, on eut tendance à la voir comme la solution miracle. On transfusait ainsi un temps préventivement toute personne ayant séjourné à l'hôpital, pour « lui redonner du rose aux joues », et en grande quantité, de manière indiscriminée. L'apparition d'effets secondaires indésirables d'une telle pratique amena à l'usage de la transfusion de fractions ciblées du sang plutôt que de sang entier et à un usage plus modéré, mieux discriminé de la transfusion.[744] On peut penser que de la même manière la saignée, efficace en quelques rares cas, fut étendue à un traitement de routine donné à tous de manière indiscriminée, avant que les premières études statistiques de l'histoire viennent en montrer l'inutilité la plupart du temps ; de même la pénicilline nouvellement découverte fut donnée de manière très large dans les années 1950.[745] Cela correspond à un apprentissage également, et à une évolution en fonction de nécessités changeantes du fait du progrès d'autres formes de soin, des indications réellement pertinentes d'un traitement donné.

3. Biomédecine et technoscience

Le développement et les usages de la ciclosporine sont enfin pour Borel un exemple de la collaboration et du brouillage des frontières entre science fondamentale et recherche appliquée :

[743] Roy Calne, “History of transplantation”, *art.cit.*, S51.

[744] Olivier Boudot, Transfusion sanguine. Une grande aventure humaine, Anabole, 2009, p. 23-4 ; 30.

[745] Francis D. Moore, *A Miracle and a Privilege. Recounting a half century of chirurgical advance*, Joseph Henry Press, Washington, 1995, p. 404. La saignée fut un des premiers procédés médicaux à faire l’objet d’une étude statistique de sa pertinence.

> Avec la CS on ne peut souvent guère faire de distinction entre recherche fondamentale et recherche appliquée. En effet, la CS possède aujourd'hui une importance comparable en tant que médicament dans le domaine de l'immunosuppression que comme instrument de recherche dans de nombreux phénomènes immunitaires et biomoléculaires.[746]

A travers l'énorme développement de l'activité de l'allogreffe consécutif à la mise au point de la ciclosporine, ce sont aussi des questions nouvelles qui se trouvèrent posées, particulièrement celles liées à la pénurie de greffons qui commença alors à apparaître. Borel se fait l'écho de ces interrogations nouvelles, l'amenant dans son cas à réfléchir sur la responsabilité du chercheur quant aux conséquences de ce qu'il met au point :

> Paradoxalement, l'immense succès remporté par la CS engendre de graves conséquences éthiques. […] Le geste apparemment anodin du chercheur qui injecte quelques souris est un geste coupable, potentiellement lourd de conséquences. En effet, la volonté du scientifique, qui est à la base d'une découverte et du développement d'un médicament, sa volonté de faire avancer la connaissance dans un domaine médical délaissé et plus tard la certitude d'avoir abouti à soulager la condition de beaucoup de patients à travers le monde ne peuvent l'absoudre d'avoir créé en même temps une réalité qui ne correspond pas à son idéalisme [*sic*] et qui le dépasse largement. C'est soudain l'éthique de la transplantation qui se pose dans toute son acuité. La transplantation est une médecine coûteuse qui n'est pas à la portée de tous ceux qui en auraient besoin. Grâce aux progrès obtenus avec la CS, il est résulté une pénurie d'organes qui nous confronte avec des problèmes urgents et insurmontables. D'une part il y a la décision des priorités entre receveurs, c'est-à-dire qui recevra et quand un organe et qui n'en recevra pas, ce qui dans ce dernier cas peut signifier le plus souvent la mort du patient. D'autre part, il y a le problème terrible de la provenance des organes, incluant leur commerce avec toutes ses formes les plus révoltantes. Cette pénurie-même a donné naissance à un nouveau domaine de la recherche médicale : celui de la xénotransplantation, c'est-à-dire la possibilité du prélèvement d'organes sur un animal, comme par exemple des reins d'un porc, pour les implanter chez un receveur humain. Et finalement il y a encore l'aspect des limites de la transplantation qui surgit : combien de fois peut-on ou faut-il retransplanter un patient ? Ou encore combien d'organes peut-on lui transplanter en une fois ?[747]

On peut ajouter aux questionnements soulevés par Borel les questions que nous traiterons justement dans toute leur ampleur plus loin : quelles sont les limites de la transplantation en termes de ce que l'on peut transplanter ? C'est en effet là tout l'enjeu des allogreffes « non vitales », dont Borel ne fait pas état car son texte est écrit deux ans avant la première greffe de main. L'interrogation de Borel fait ressortir la question de la portée parfois insoupçonnée d'une invention dans le contexte de la

[746] Jean-François Borel, « L'histoire de la ciclosporine », *art.cit.*, p. 420.
[747] *Ibid.*, pp. 420-1.

biomédecine mondialisée. Ce qui frappe Borel, c'est la disproportion apparente entre l'acte de départ, « le geste apparemment anodin du chercheur qui injecte quelques souris », et ses conséquences à long terme dans une réalité « qui le dépasse largement » et qu'il a pourtant contribué à faire émerger. La deuxième source d'étonnement, c'est aussi que ces questions de la transplantation émergent, non d'un échec thérapeutique, mais au contraire de son pourtant immense, inattendu et précieux succès. La racine des problèmes nouveaux est bien dans « l'immense succès remporté par la CS », le fait d'avoir fait « avancer la connaissance dans un domaine médical délaissé » et « abouti à soulager la condition de beaucoup de patients à travers le monde ». L'interrogation portée ici par Borel correspond bien à la situation décrite par Hans Jonas en ouverture du *Principe responsabilité*, celle d'un développement technique qui nous pose des questions inédites, qui nous dépassent et auxquelles nous sommes peu habitués.[748] Borel souligne cette disproportion entre notre pouvoir nouveau et nos capacités d'analyse de celui-ci dès le début de son texte :

> Dans le domaine de la recherche scientifique et technologique l'attitude de l'art pour l'art est inacceptable, car les conséquences peuvent être incommensurables. En ce siècle, la science n'a cessé d'avancer plus vite que l'homme et en conséquence, nous réagissons avec retard au lieu de prévoir, d'évaluer les risques et de prévenir les abus. La recherche doit être réglementée par un code éthique. Le progrès doit avoir un sens […].[749]

Hans Jonas lui aussi souligne que la technique moderne pose des questions inédites face auxquelles nous pouvons nous sentir démunis du fait de l'échelle nouvelle à laquelle les conséquences de nos actions doivent être lues. La technique ancienne (qui soulevait déjà des questionnements éthiques, comme le montre l'hymne à l'homme et sa technique dans l'*Antigone* de Sophocle, que Jonas cite) avait des conséquences portant sur nos proches, des personnes que nous connaissions ; mais la science et la technique modernes nous donnent un pouvoir d'action qui s'étend à la planète entière et sur une échelle temporelle vaste. Si bien que les conséquences de nos actions porteront sur des personnes que nous ne connaîtrons jamais (des hommes à l'autre bout de la planète ; les générations futures particulièrement chez Jonas), ce qui doit nous obliger à reconfigurer notre réflexion éthique, habituée à traiter seulement de notre comportement à l'égard d'*alter ego* rencontrés ici et maintenant. C'est tout l'enjeu du livre de Jonas, autour d'une herméneutique de la peur nous invitant à la précaution et des impératifs d'un type nouveau à l'égard des générations futures. C'est cette même prise de conscience qui est traduite par Borel dans son engagement dans une réflexion sur la portée de ses recherches cliniques : « J'essaie d'approcher les problèmes fondamentaux en immunologie d'une manière

[748] Hans Jonas, *Le principe responsabilité*, Paris, Flammarion, 1990 [1979], chap. 1.
[749] Jean-François Borel, « L'histoire de la ciclosporine », *art.cit.*, p. 413.

conceptuelle, voire philosophique. Voici ma réponse personnelle à la fin de ma carrière de chercheur. »[750]

Le développement important de l'activité d'allogreffe suite à l'invention de la ciclosporine eut donc pour effet, non seulement de proposer enfin des solutions qui soulevèrent elles-mêmes de nouveaux problèmes, mais d'aviver l'interrogation éthique déjà présente dès l'origine. Ainsi le gain de puissance nouveau s'accompagnait, comme il est fréquent, non d'une mise de côté des questions éthiques, contre l'idée naïve d'un développement technique permettant de régler les cas de conscience, mais au contraire d'un avivement du questionnement, rendu plus urgent par les responsabilités nouvelles et la capacité opératoire nouvellement acquise. Le « boom » de la transplantation attira le regard des sciences humaines (sociologie, anthropologie, psychologie) sur cette procédure médicale qui sortait de la confidentialité pour devenir répandue. Il permit également une accumulation d'expérience encore plus grande dans l'accompagnement et le soin des patients transplantés, par le biais du regard médical de nombreuses équipes mais également celui des patients qui ne manquaient pas de témoigner sur leur expérience du soin.

C'est avec l'avènement de la ciclosporine que se configura donc le champ de l'allogreffe tel que nous le connaissons aujourd'hui, peu modifié dans ses traits fondamentaux par les traitements immunosuppresseurs plus efficaces encore qui furent découverts par la suite (tacrolimus, sirolimus, alemtuzumab, micophenolate mofetil).

[750] *Ibid.*, p. 421. Ce sont là les derniers mots de son article.

I. L'établissement du paradigme par Starzl

A. Une situation morose

Thomas Starzl ne fut bien sûr pas le seul à participer à l'élaboration du paradigme de l'allogreffe ; mais il fut le premier à présenter, en 1963, une série, commencée fin 1962, de patients traités avec succès. Or à cette époque l'optimisme n'était pas de mise, les résultats, même avec l'azathioprine récemment découverte, restant extrêmement décevants. Les critiques à l'égard de ceux qui tentaient encore de pratiquer des allogreffes étaient nombreuses :

> Even as the clinical advances had begun to unfold, Burnet had written in the *New England Journal of Medicine* that "much thought has been given to ways by which tissues or organs not genetically and antigenically identical with the patient might be made to survive and function in the alien environment. On the whole, the present outlook is highly unfavorable to success." Pessimism also was deeply ingrained in conventional practitioners of medicine. Well into the 1960s editorials were published in major clinical journals questioning both the inherent feasibility and the ethnical [*sic* ; ethical] basis of transplantation procedures.[751]

Les résultats décevants étaient le fait de centres très peu nombreux :

> At the time this bellwether series was compiled between the autumn of 1962 and April 1963, the only other active clinical transplantation programs in the United States were in Richmond (directed by David Hume) and at the Peter Bent Brigham Hospital in Boston (directed by Joseph Murray and John Merrill). The important earlier program of Willard Goodwin at UCLA had been closed because all of the recipients died in less than 5 months. In Europe, TBI [Total Body Irradiation] briefly remained the preferred treatment at the long-standing

[751] Thomas Starzl, "History of clinical transplantation", *art.cit.*, p. 766. Les références de Starzl sont les suivantes : Burnet, F.M., "The new approach to immunology" N. Engl. J. Med. 264: p. 24, 1961 et Elkinton, J.R., "Moral problems in the use of borrowed organs, artificial and transplanted", Ann. Intern. Med. 60: p. 309, 1964.

> Paris centers of Jean Hamburger and Rene Küss, whereas Michael Woodruff of Edinburgh had begun testing azathioprine.[752]

Les résultats avec l'azathioprine étaient peu probants, induisant un doute sur la valeur d'une immunosuppression médicamenteuse : “Only one of the first 10 kidney recipients treated with either 6-MP (n = 2) or azathioprine-based immunosuppression (n = 8) [par Murray] survived more than 6 months.”[753] ; “even well into 1962, there was little evidence that drug therapy would yield results substantially better than those obtained with total body irradiation.”[754] Ces résultats suggéraient même un moratoire sur les tentatives d'allogreffes, notamment du fait que les greffes étaient réalisées le plus souvent à partir de proches, donneurs vivants, qui apparaissaient lésés inutilement pour une procédure si peu probante – Starzl en gardera une aversion de long terme pour le principe même du prélèvement sur donneur vivant.

> During the Conference on Human Kidney Transplantation in Washington, DC in September 1963, many participants referred to the poor overall survival rates of the recipients of kidney grafts. Some transplanters thought that such "poor dividends" did not justify the permanent mutilation of living kidney donors.[755]

B. Une éclaircie

Les résultats de Starzl furent donc reçus, à sa propre surprise, avec une grande surprise à cette même conférence de 1963 pleine de pessimisme. Starzl était en effet un relativement nouveau venu dans le champ de la transplantation, travaillant de manière relativement ignorée des autres praticiens jusque-là bien qu'étant lui-même au courant de leurs procédures. Il raconte s'être avancé intimidé pour parler à des hommes qui lui semblaient bien plus expérimentés que lui[756] ; ses résultats furent scrutés durant toute la fin de la conférence et plusieurs praticiens, dont Roy Calne, firent un séjour à Denver immédiatement après la conférence pour apprendre de ses pratiques.[757] C'est à cette occasion qu'il réalisa pleinement avoir obtenu des résultats qu'aucun autre n'avait obtenus avant lui. “I remember

[752] *Ibid.*, p. 764.

[753] *Id.*

[754] Thomas Starzl, “Personal Reflections in Transplantation”, *art.cit.*, p. 881.

[755] Ilana Löwy, “The Impact of Medical Practice on Biomedical Research: The Case of Human Leucocyte Antigens Studies”, *art.cit.*, p. 186. Löwy cite Schackman, R., in "Proceedings of Human Kidney Transplantation Conference", Transplantation, II (October 1964), p. 881.

[756] “Thomas Starzl”, in Paul Terasaki (ed.), *History of Transplantation: Thirty-five Recollections, op.cit.*

[757] Thomas Starzl, “Personal Reflections in Transplantation”, *art.cit.*, p. 885.

the surprise, if not incredulity, that greeted our report of a very high survival rate (20 of the 27 patients were alive) with so many examples of essentially normal renal homograft function."[758] L'intérêt de Starzl pour la transplantation s'est développé à partir de la fin de ses études de médecine, à la Northwestern University à Chicago l'été 1958, essentiellement à partir de la perspective de la greffe de foie.

> At about this time, I had decided to remain in university work in preference to entering private practice and had spent several weeks in the medical library trying to decide upon some broad area of research in which to make an investment.
>
> Transplantation seemed a worthwhile challenge, partly because of the deeply pessimistic attitudes that prevailed about the prospects of clinical organ transplantation in any except the most unusual cases such as those involving fraternal twins. Transplantation of the liver was especially appealing at that time because of its technical challenge.[759]

C'est dans le but de parvenir à la greffe hépatique, dont il fit d'ailleurs d'emblée des essais, même chez l'homme, que Starzl s'est intéressé à la greffe rénale. Swazey décrit les pionniers de l'allogreffe comme imprégnés de l'idéologie américaine de la Frontière et de l'éthique protestante du travail ; on retrouve bien ces deux dimensions dans les termes utilisés par Starzl pour justifier son choix de l'allogreffe comme objet d'étude : « a challenge », et également « an investment ».[760]

C. Le paradigme de la greffe

La trouvaille de Starzl consista à combiner les traitements immunosuppresseurs connus à l'époque au lieu de tout miser sur un seul d'entre eux appliqué à haute dose. L'idée fondamentale est celle de la nécessité d'un cocktail immunosuppresseur, avec usage massif mais temporaire des stéroïdes pour lutter contre les rejets les plus aigus des premiers mois. Cette stratégie fait usage de l' « effet presque miraculeux de la prednisone lors de ce temps critique ».[761] Cette phase critique passée, il devenait possible de revenir à la seule azathioprine, donnée d'emblée de toute façon, comme traitement de maintenance qui devenait alors capable de réguler un rejet qu'elle était incapable de réguler seule dans

[758] *Ibid.* p. 884.

[759] Thomas Starzl, "Personal Reflections in Transplantation", *art.cit.*, p. 882.

[760] Starzl décrit dans son autobiographie son milieu d'origine, protestant allemand. Thomas Starzl, *The Puzzle People, op.cit.*

[761] Thomas E. Starzl, Thomas L. Marchioro, William R. Waddell, "The reversal of rejection in human renal homografts with subsequent development of homograft tolerance", *Surg Gynecol Obstet* 117, 1963, pp. 385-93, ici p. 388. C'est l'article présentant sa série de greffes réussies.

les premiers temps de la greffe. A ce traitement combiné viendrait s'ajouter quelques années plus tard l'usage du sérum anti-lymphocytaire, donné lui aussi de manière temporaire, par épisodes, du fait de l'immunisation du receveur contre les protéines du sérum qu'il provoque qui empêche de le donner de manière continue comme seul immunosuppresseur.

> ALG had potent but imperfect immunosuppressive qualities when used alone; with continued administration of the heterologous serum derivatives there was a highly significant risk from a variety of foreign proteins reactions; and ALG could be used effectively and probably with increased safety in combination with other drugs.[762]

Ainsi fut constitué le « paradigme de la greffe », selon une stratégie qui allait rester globalement inchangée, l'azathioprine étant remplacée par d'autres molécules plus puissantes. C'est bien à cette idée d'une combinaison des traitements que Starzl lui-même attribue les progrès des résultats :

> The most important development which made immunosuppression practical was the discovery of the way in which azathioprine and prednisone could be advantageously used together. There were essentially no preceding laboratory data to indicate that the benefit with this now universally accepted combination of agents would be as great as proved to be the case.[763]

Les concepts fondamentaux de ce paradigme sont donc d'abord la nécessité d'un traitement immunosuppresseur au très long cours – même si Starzl, comme on le verra, s'interroge sur la possibilité d'un traitement qui en viendrait à provoquer une « acceptation » du greffon sur le long terme (une situation s'approchant de la tolérance), comme c'est le cas dans la greffe hépatique qui est immunologiquement mieux acceptée et exige des traitements immunosuppresseurs plus modérés ; Starzl propose d'ailleurs dans son article *princeps* le terme de « tolérance » pour décrire la situation à laquelle aboutit son traitement, et la discussion de l'usage du terme sera passionnée, jusqu'à aujourd'hui. Le deuxième concept est, comme on l'a vu, celui d'une combinaison de différents traitements. ”Successful treatment of a rejection crisis is evidently dependent upon the synergistic action of a combination of agents which are individually ineffective.”[764] Le troisième concept fondamental est celui de la réversibilité du phénomène du rejet, qui n'apparaît alors plus comme un phénomène de l'ordre du tout ou rien, inarrêtable une fois enclenché ; les stéroïdes, souligne Starzl, s'ils ont des effets secondaires très importants, assurent une fiabilité du contrôle du rejet que n'avaient

[762] Thomas Starzl, “Personal Reflections in Transplantation”, *art.cit.*, p. 885.
[763] *Ibid.*, p. 882.
[764] Thomas E. Starzl et *al.*, “The reversal of rejection...”, *art.cit.*, p. 388.

apportée aucun autre traitement. Starzl souligne qu'il a ainsi fait la démonstration « que le rejet était un processus hautement contrôlable et réversible »[765]. Cette réversibilité est fiable : sur 10 patients de la série entre fin 1962 et début 1963, 7 firent un épisode de rejet explicite : “In each instance, the process was reversed by the addition of massive doses of prednisone to the pre-existing therapy with azathioprine.”[766] Cette fiabilité rend inutiles les tentatives de suppression des défenses immunitaires par l'irradiation de la moelle osseuse, qui est difficile à contrôler, induit une susceptibilité aux infections secondaires et une morbidité très forte chez les patients astreints à un environnement stérile, et n'assure pas pour autant que le rejet n'ait pas lieu. “The great risks and highly unpredictable effectiveness of total body irradiation as the sole or main modality of immunosuppression made the undertaking impractical.”[767] Le quatrième concept est celui d'une évolution dans le temps du processus du rejet : important au début de la greffe, il apparaît quasiment à chaque fois ; au lieu de chercher à l'éviter par des procédures abaissant beaucoup trop les défenses immunitaires du patient, il s'agit d'accepter le caractère inéluctable de son apparition, quelques jours après l'opération, puisqu'il peut être désormais maîtrisé. Mais ce rejet a lui-même des phases : une fois sa ou ses phases aiguë(s) passée(s), l'activité immunologique reflue et permet d'adopter un traitement de maintenance modéré, quitte à revenir à un traitement plus fort quand un nouvel épisode de rejet apparaît.

> The reversibility of rejection in these patients [ceux de la série de 1962-3] was only one of the features which established the clinical feasibility of organ transplantation. The quantities of adrenal corticosteroids necessary to achieve reversal were often *too* large to be compatible with long survival of the recipient if continued indefinitely. Fortunately, another event of equal practical importance transpired coincidentally with the reversal of rejection or shortly afterward. With the passage of time, the need for intensive therapy usually diminished both in patients who did and those who did not pass through a clinically evident rejection. Thus, the patient whose course is depicted in Figure 2 had returned within five months after transplantation to treatment only with azathioprine, a drug which at the outset did not prevent the onset of a moderately severe rejection.[768]
>
> As soon as clear evidence was available that reversal of rejection had occurred, the dose of prednisone was reduced.[769]

De ce point de vue, la capacité à surmonter les rejets aigus des premiers temps fit apparaître un phénomène jusqu'ici jamais vu dans les allogreffes sans traitement immunosuppresseur, qui étaient promptement rejetées : celui d'un affaiblissement du conflit immunologique avec le temps. De ce

[765] “Demonstration that rejection was a highly controllable and reversible process” (Thomas Starzl, “Personal Reflections in Transplantation”, *art.cit.* p. 883.)
[766] *Id*.
[767] *Id*.
[768] *Ibid.*, p. 880. C'est Starzl qui souligne.
[769] Thomas E. Starzl et *al.*, “The reversal of rejection...”, *art.cit.*, p. 386.

point de vue, le fait de traiter au départ des patients en situation critique fut une chance : le but étant de les sauver d'une mort imminente, il paraissait acceptable d'utiliser des doses massives de prednisone et d'espérer leur offrir ainsi une survie supplémentaire ; mais des cas moins désespérés n'auraient sans doute pas justifié de se lancer dans l'usage d'un traitement aussi fort et insupportable sur le long terme, ce qui n'aurait jamais révélé l'estompement du conflit immunologique avec le temps.

Voici comment Starzl présente de manière synthétique la séquence qui amena à la mise en place du paradigme, en reconnaissant que son rôle fut plus celui de synthétiser, au chevet des patients, des découvertes faites par d'autres :

> In September 1960 Willard Goodwin of Los Angeles produced severe bone marrow depression with methotrexate and cyclophosphamide in a young female recipient of her mother's kidney. The patient subsequently developed multiple rejections that were associated with bone marrow recovery. They were temporarily reversed with prednisone several times during the 143 days of survival. It was the first example of protracted human kidney allograft function with drug treatment alone. However, the case was not reported until 1963. [...]
>
> Although adrenal cortical steroids were tested, they did not appear to potentiate the value of azathioprine […].
>
> At the nadir of the resulting pessimism, two reproducible observations, first in dogs and then in humans, were made at the University of Colorado. Taken together, these findings profoundly shaped future developments in transplantation of all organs and eventually of bone marrow. The observations were encapsulated in the title of a report published in October 1963: "The Reversal of Rejection in Human Renal Homografts with the Subsequent Development of Homograft Tolerance". The reversal was readily accomplished by temporarily adding unprecedented high doses of prednisone (200 mg/day) to baseline immunosuppression with azathioprine. The evidence that the living donor kidneys had self-induced tolerance under an umbrella of immunosuppression was equally clear. Most of the recipients had a subsequent progressively diminishing need for immunosuppression, usually to doses lower than those that initially failed to prevent rejection. The tolerance was complete enough to allow the patients to go home to an unrestricted environment. Nine of the first ten of these kidney recipients achieved prolonged graft survival.[770]

Le premier patient traité avec l'emploi de prednisone fut le dernier encore traité avant et après l'opération par irradiation provoquant la dépression de sa moelle osseuse.

[770] Thomas Starzl, "History of clinical transplantation", *art.cit.*, p. 764.

> After two weeks a severe rejection developed in spite of the fact that there were virtually no circulating white blood cells. […] Prednisone in daily doses of as high as 150 mg was added and daily doses of azathioprine were cautiously added about two weeks later.
>
> Although the rejection was thereby reversed with survival of the patient to the present time, the frightening experience with total body irradiation and consequent bone marrow depression convinced us that the irradiation should be omitted on the next occasion. In the following 44 cases azathioprine was started shortly before operation and continued in the maximum doses that were thought to be possible without the production of leukopenia. Prednisone was withheld until graft repudiation had clearly started. […] The greatest disadvantage was that the rejections which developped under treatment with azathioprine alone were sometimes very severe and difficult to reverse with delayed steroid therapy. It was found that their incidence and seriousness were reduced if prednisone was given from the beginning. Consequently, it has been our policy since December, 1963, to immediatly treat virtually all recipients of organ homografts with prednisone and azathioprine […], to which in recent years heterologous antilymphocyte globulin (ALG) has been added in a triple drug program.[771]

On voit ici combien l'élaboration d'un traitement immunosuppresseur cliniquement efficace fut le fruit de tâtonnements issus de l'observation clinique attentive de l'évolution des patients, avec l'abandon de l'irradiation provoquant une inutile dépression de la moelle osseuse – ce qui correspond à l'acceptation définitive d'en passer par le rejet, une fois celui-ci susceptible d'être contrôlé par la prednisone ; puis l'abandon de la stratégie consistant à attendre les épisodes de rejet pour donner de la prednisone, celle-ci étant ensuite donnée d'emblée après la greffe à tous les patients.

D. Une interprétation nouvelle du rejet

On peut noter l'évolution remarquable du vocabulaire employé par Starzl pour parler du rejet : il emploie le terme de « repudiation », pour désigner un processus enclenché mais qui ne va désormais plus aboutir au rejet définitif de l'organe, à son dysfonctionnement complet. De même dans l'article de 1963 Starzl utilise l'expression « rejection attempt » ; ou encore « a rejection crisis ».[772] Dans le texte cité précédemment il est significatif qu'il utilise le pluriel (« *the rejections* that developed under treatment »), qui dénote que le rejet n'est plus un phénomène d'un bloc, un processus continu car inarrêtable amenant à son achèvement définitif et l'échec, pour être réparti en plusieurs rejets, plusieurs phases qui peuvent être contrôlées. Le rejet est également différencié selon sa sévérité et sa capacité à résister au traitement, perdant là encore son homogénéité de processus univoquement violent et définitif : “the rejections […] were sometimes very severe and difficult to reverse […] ;

[771] Thomas Starzl, “Personal Reflections in Transplantation”, *art.cit.*, pp. 882-3.
[772] Thomas E. Starzl et *al.*, “The reversal of rejection...”, *art.cit.*, p. 386.

their incidence and seriousness…" Il existe ainsi *des* rejets, qu'il devient important de classer, évaluer, traiter de manière différenciée – et c'est d'ailleurs leur traitement désormais différencié qui fait apparaître ces nuances dans le phénomène biologique sous-jacent. De la même manière, les rejets doivent être différenciés entre ceux qui apparaissent clairement aux soignants et ceux qui peuvent advenir de manière discrète, sans symptômes apparents, d'où la distinction de Starzl entre les patients « qui passèrent et ceux qui ne passèrent pas par un rejet *cliniquement évident* »[773]. Les rejets se différencient par leur intensité mais aussi par leur chronologie : "In seven [patients of the 10] […] clear cut rejection of variable intensity occurred from 4 to 34 days after operation, in one case actually leading to anuria."[774]

D'où le ton triomphal de l'article de 1963 où Starzl présente ses résultats, conscient de mettre en place de nouveaux concepts opératoires de la transplantation.

> Because of the high failure rate after renal homotransplantation, there has been an air of pessimism concerning the possibility of long term function of the grafted kidney. *The immunologic processes subserving rejection*[775] are generally thought to be so powerful and persevering that consistent success cannot be expected with the use of any of the currently available methods of antirejection therapy.
>
> Recent personal experiences in caring for patients with renal homografts has resulted in alterations in many of our preconceived notions concerning the management of such patients. It has led to the beliefs that the rejection process can almost never be entirely prevented, but that its effects can be reversed with a high degree of regularity and completeness. Furthermore, the subsequent behavior of patients who have been brought through a successfully treated rejection crisis suggests the early development of some degree of host-graft adaptation, since the phenomenon of vigorous secondary rejection has been encountered only once.[776]

La stratégie de l'usage limité de la prednisone mais à haute dose suppose aussi une reconnaissance fine, immédiate du rejet et de sa cessation, qui repose elle aussi sur l'expérience clinique et est décrite dans la section « Diagnosis of rejection » de l'article de 1963.

> The diagnosis of rejection crisis is relatively easy provided that the homograft has functioned well from the beginning. In all but Patient 5 there was an immediate diuresis and prompt resolution of the pre-existing azotemia. A variable period of normal function then ensued, lasting from 4 to 25 days, wich was ultimately

[773] "Patients who did and those who did not pass through a *clinically evident* rejection", Thomas Starzl, "Personal Reflections in Transplantation", *art.cit., id.* C'est nous qui soulignons.
[774] *Id*.
[775] Là encore « le » rejet est pluralisé, ramené à des causes sous-jacentes également.
[776] Thomas E. Starzl et *al.*, "The reversal of rejection…", *art.cit.*, p. 385.

> interrupted by an episode of acute renal failure. This characteristic sequence, rather than any single symptom or finding, was the most easily recognized feature of a rejection crisis. […]
>
> The patients became oliguric or anuric. Severe hypertension developed. Urinary sodium excretion abruptly declined […]. Fluid retention and weight gain followed. The blood urea nitrogen rose and the creatinine clearance fell […]. There was also a marked febrile systemic response at the time of a rejection attempt. Temperatures often rose to 40 degrees C or higher, with accompanying tachycardia. Malaise and mental depression were observed, and 2 patients made suicidal gestures at this time. Leukocyte counts were often strikingly elevated to as high as 45,000.[777]

Dans la discussion qui suit la présentation de ses résultats, Starzl met d'emblée en valeur le changement de perspective sur le phénomène du rejet que permet son nouveau mode opératoire clinique :

> As commonly used, the term rejection carries an implication of finality. The observations herein reportedindicate that this phenomenon is not necessarily such a decisive event. It has been demonstrated that the features of reversion can be reversed in most cases in humans, even when the degree of acute renal functional impairment is profound.[778]

Grâce à cela, le sens du rejet change : il n'est plus « un phénomène de l'ordre du tout ou rien ».[779] Apparaît également plus pleinement son caractère dynamique. Le rejet n'est plus un processus uniforme, marchant à un pas unique – là encore seule la clinique permettait de le révéler.

C'est également la portée de l'allogreffe qui change, même avec ce traitement encore « imparfait ».[780] Car son usage va pouvoir être étendu à plus de patients, avec des effets secondaires encore trop présents mais moins graves ; surtout, c'est l'allogreffe d'autres organes qui pour Starzl (qui garde en tête la perspective de la greffe hépatique) va pouvoir être relancée.

> It is hoped that increased knowledge about the reversibility of rejection will allow wider application of the use of homografts than has been possible in the past. In addition, the prior knowledge that a rejection crisis is almost a certainty and that it can usually be managed by relatively conservative means should serve as a deterrent to the excessive early use of measures which may cause fatal bone marrow depression. […] The natural tendency to apply marrow-depressant therapy to prevent the onset of rejection may have contributed heavily to unfavorable

[777] *Ibid.*, p. 386.
[778] *Ibid.*, p. 387.
[779] "an all or none phenomenon". *Ibid.*, p. 388.
[780] *Ibid.*, p. 390.

> mortality statistics in the past.[781] […] The application of the foregoing concepts to other than renal homografts may be of importance in the future. […] It would seem probable that the principles of reversal of rejection, as defined with the kidney, can eventually be applied to other organ homografts.[782]

Cette solidarité profonde des recherches sur les différents organes, souvent menées par les mêmes praticiens (dans le cas par exemple de Calne et Starzl) et au sein d'une communauté qui se sent liée par un même projet global et échange de manière approfondie sera soulignée rétrospectivement par Starzl :

> The lead organ for azathioprine was the kidney. The developmental responsibility for cyclosporine was shared by the kidney and liver, and the liver bore the principal burden for tacrolimus. Progress with one kind of organ allograft inevitably meant progress for all. Thus survival of each kind of organ graft rose in the same three distinct leaps between 1962 and 1998.[783]

A chaque étape fut reproduite la même stratégie, ce qui permet de qualifier en effet les procédures établies en 1962-3 de « paradigme » stable de l'allogreffe jusqu'à nos jours : "Because none of the [...] drugs could be used alone, they had to be incorporated into "cocktails" in which the requisite doses of the individual drug constituents were determined on a case-to-case basis by trial and error."[784] Ainsi la transplantation put ensuite se développer au sein d'un paradigme durablement incontesté, auquel furent apportées des améliorations successives qui n'en changeaient pas la nature profonde. La transplantation devenait aussi paradigme en un autre sens du terme, dans une confusion conceptuelle que personne ne cherchait à dissiper par ailleurs, celui du soin par excellence : "In the early 1960s, the introduction of chemical immune suppression initiated a new phase in the history of transplant surgery. […] Transplantation became the fix of choice for the growing number of medical problems that were redefined as being caused by organ malfunction."[785] De la même manière Starzl justifie ses recherches sur l'allogreffe de foie par le fait qu'elle serait un traitement très supérieur aux autres si elle parvenait à la praticabilité : « Un traitement idéal pour plusieurs types de maladies hépatiques serait de retirer l'organe malade et de le remplacer de manière orthotopique avec une homogreffe hépatique. »[786]

---

[781] Le rejet n'apparaît plus ici comme synonyme d'échec de la greffe, le phénomène à éviter absolument ; normalisé, il devient un épisode de l'allogreffe qui n'en est pas le terme.

[782] *Ibid*., pp. 388-9-90.

[783] Starzl, "History of clinical transplantation", *art.cit.*, p. 768.

[784] *Id*.

[785] Thomas Schlich, "Nobel prizes for surgeons", *art.cit.*, pp. 131-2.

[786] Thomas Starzl, T. Marchioro, *al.*, "Homontransplantation of the liver in humans", *Surg Gynecol Obstet.*, 117, 1963, pp. 659-76 ; ici p. 659.

Commence alors pour Starzl une période d'intense activité : de 1962 à 1964, il greffe 64 patients, tout en menant de front des recherches expérimentales et en formant les autres cliniciens à ses méthodes. Dossetor signale que beaucoup à l'époque trouvaient que Starzl allait trop vite au lieu d'attendre les résultats à long terme de ses procédures ; mais qu'à travers cette activité intense, il avait fait passer en peu de temps l'allogreffe d'une procédure expérimentale à un usage clinique courant ; qu'il avait entraîné l'enthousiasme là où le scepticisme était encore souvent présent ; qu'il avait par là soutenu les autres centres de transplantation ailleurs dans le monde dans leur entreprise.[787] Dans tout cela c'est bien la clinique, indépendamment de la science biologique mais pas sans liens avec elle cependant, qui avait trouvé la solution, comme le reconnaît Medawar :

> The widespread and rather simplistic illusion that my colleagues' and my research on transplantation laid the foundations for organ transplantation as it has been practiced for the last ten or twenty years is a mistaken attribution: transplantation of kidneys and subsequently of other organs was introduced by a number of sanguine, adventurous, and skillful surgeons in France, America, and Great Britain by making use of drugs that diminished the immunity that was responsible for graft rejection, without reducing it to a level that might dangerously impair protective immunity against micro-organisms.[788]

[787] Dossetor, in Paul Terasaki (ed.), *History of Transplantation: Thirty-five Recollections, op.cit*., p. 297.
[788] Peter Medawar, *Memoir…, op.cit.*, p. 167-8.

II. Les conditions de possibilité de l'allogreffe, entre facteurs limitants des greffes et standardisation des procédures

Il est possible désormais d'élucider les nombreuses conditions de possibilité, qui sont d'ordre inextricablement conceptuel et technique, qui permettent la pratique des allogreffes dans le cadre du paradigme qu'on a vu s'instaurer. Pour pratiquer des allogreffes, il faut à la fois des greffons, dont la viabilité soit assurée ; un appariement relatif avec le receveur ; des capacités chirurgicales nouvelles ; une organisation du soin et une clinique renouvelée par ces procédures innovantes avec l'apprentissage du suivi au long cours des patients transplantés ; des aides techniques indispensables sous la forme de différentes machines capables de suppléer les organes défaillants pour permettre que les procédures de greffe soient moins « engagées ». Ces conditions de possibilité sont apparues de plus en plus clairement aux praticiens au fur et à mesure que les greffes s'instauraient comme pratique régulière, plus fiable. Ainsi, certaines de ces conditions avaient été anticipées – mais la clinique réelle a souvent modifié ces anticipations églement ; d'autres sont apparues, à la surprise des praticiens eux-mêmes, dans le suivie de la clinique des premiers patients greffé, pour lesquels on obtenait enfin des survies à long terme : de geste héroïque et désespéré, sans durée réelle, la greffe devenait une clinique de long terme, avec l'apprentissage d'un suivi nouveau des patients. Ainsi ces conditions de possibilité ont dû aussi prendre en compte la progressive massification du soin qu'est la greffe, avec une certaine standardisation du soin en vue de son efficacité optimale pour un ensemble de patients, là où les premières tentatives, hautement expérimentales, impliquaient un suivi unique du patient, avec une très forte implication des équipes envers chaque cas – et souvent de peu de durée encore –. Mais même à travers cette standardisation et massification du soin, la greffe garde encore et toujours son caractère exceptionnel, avec une forte implication des équipes et du patient, particulièrement dans les greffes plus rares que sont par exemple les greffes cardiaques.

A. Des greffons

La première condition de possibilité de la greffe est l'obtention de greffons qui soient viables, qui puissent être transplantés et fonctionner dans leur nouveau lieu d'implantation.

1. Le principe d'une survie des organes

Avant même la question d'assurer, pratiquement, la survie correcte du greffon le temps qu'il soit transplanté et une fois transplanté, le saut conceptuel consiste à postuler une survie possible des organes et tissus hors de leur corps d'origine, que celui-ci soit en vie ou non au moment du prélèvement. Il faut ici s'étonner de cette conception qui nous paraît désormais banale : « Mesure-t-on aujourd'hui que la démonstration de survie possible d'un organe séparé du corps représentait une condition *sine qua non* pour envisager l'étude expérimentale de sa transplantation ? »[789] Ce pas conceptuel opéré, il restait encore à apprendre à réaliser ce geste chirurgicalement (prélever, greffer), et à assurer la survie de l'organe une fois celui-ci transplanté.[790] Mais avant ces questions, il s'agit bien d'assurer la plausibilité d'une survie temporaire des organes et tissus hors du corps, et de leur survie encore une fois transplantés. Car il s'agit bien de pouvoir greffer des tissus vivants, bien que ceux-ci ne le soient pleinement que réinsérés dans un nouvel organisme, avec les conflits immunologiques et les questions anatomiques, physiologiques que cela soulève. Roy Calne, le pionnier anglais de la transplantation rénale et hépatique, insiste sur cette dimension essentielle de la transplantation :

> From the beginning of the modern era of transplantation, there have been worries and practical difficulties concerning the source, removal and preservation of organs for transplantation. Structural scaffold-like grafts or prostheses, such as arteries and bones, can be dead or made of inorganic materials such as plastic. But, to be of any use, functioning organs must consist of living cells placed in their normal anatomical relationship to each other.[791]

Il s'agit ici d'une étrange survie, dans laquelle l'organe, s'il est prélevé sur un organisme décédé de manière récente, survit à sa propre détérioration imminente, et peut survivre longtemps à l'organisme lui-même dont il a été détaché, pour assurer la survie de l'organisme où il a été implanté. « La survie d'un organisme traité avec une transplantation d'organe est donc précédée – en théorie comme en pratique – par une autre survie, celle de l'organe lui-même. »[792] Cette étrange survie, on peut le voir exemplairement dans le témoignage de Jean-Luc Nancy sur sa greffe cardiaque, ne manque pas d'interroger le patient receveur lui-même. Jean-Luc Nancy souligne qu'il a eu le sentiment d'avoir vu

[789] René Küss, *Une histoire illustrée des greffes d'organes, op.cit*., p. 25.
[790] *Id*.
[791] Roy Calne, The Ultimate Gift. The Story of Britain's Premier Transplant Surgeon, Headline, Londres, 1998, p. 57.
[792] Katrin Solhdju, « Une nouvelle culture de l'intérêt : des organes survivants à la médecine de transplantation », in François Delaporte, Bernard Devauchelle, Emmanuel Fournier (dir.), *Transplanter. Une approche transdisciplinaire : art, médecine, histoire et biologie*, Paris, Hermann, 2015, pp. 119-127, ici p. 126.

un cœur devenu plus vieux que lui car usé être remplacé par un cœur plus jeune que lui car issu d'un donneur, lui-même faisant plus vieux que son âge du fait de sa maladie, tout cela introduisant un brouillage pour lui sur son âge réel.

Il faut alors à la fois s'interroger sur les moyens d'assurer cette survie, mais également sur l'étrange état du greffon entre son prélèvement et sa transplantation : est-il vivant ? De quelle vie est-il vivant ? Peut-on qualifier alors l'organe ou les tissus d'individus ? On retrouve ici la question de savoir à quel niveau on peut identifier un corps comme vivant : au niveau des cellules ? de l'organe et des tissus ? de l'organisme entier ? Est-ce un abus de langage que de qualifier un organe de « vivant » ou non ? Les praticiens préfèrent d'ailleurs insister sur la viabilité d'un organe, désignant par là sa capacité intacte, fragilisée ou disparue à reprendre son fonctionnement ultérieurement, une fois greffé.

Les premières interrogations sur la survie des organes hors du corps ou *postmortem* se sont déployées de manière relativement indépendante de la perspective de la greffe elle-même, même si cette perspective rendit la question encore plus aiguë, la transformant de curiosité relativement gratuite et excentrique en un véritable programme de recherche demandant à être poursuivi à son terme. A travers cette recherche, la grande fragilité des organes, leur survie extrêmement précaire hors de l'organisme fut mise en lumière, amenant ensuite à des recherches importantes sur la conservation des greffons, après que fut postulée de manière quelque peu fantasmée leur possible survie indéfinie hors du corps.

Hunter au 17ème siècle étudia les possibilités de la greffe, notamment de dent, et de manière parallèle la vitalité des tissus séparés du corps et leur temps de survie.[793] De la même manière, Brown-Sequard étudie la survie des tissus *postmortem* et la possibilité de restaurer leur vitalité. Il observe par exemple une contractibilité de l'iris encore quatorze jours après la mort.[794] En réinjectant son propre sang à des condamnés à mort récemment guillotinés, il parvient à annuler la *rigor mortis* de leurs membres.[795] Ce sont donc là deux des signes habituels attestant du décès qui se trouvent brouillés, et qui semblent permettre de lutter contre le processus définitif de la mort. Ce découplage entre le décès de l'individu, les signes habituels qui l'attestent, et les processus biologiques qui se déroulent après la mort encore dans l'organisme est connu depuis longtemps : certains processus biologiques peuvent en effet se poursuivre quelques temps après le décès et la question de l'attestation certaine de la mort a toujours été objet d'inquiétude, de discussion, au point que le constat du décès a très vite et est encore confié au médecin.[796] Mais ce découplage va être encore accentué par l'apparition au 19ème siècle des

[793] David Hamilton, *History of Organ Transplantation, op.cit*., p. 36.

[794] *Ibid.*, p. 67.

[795] René Küss, *Une histoire illustrée des greffes d'organes, op.cit*., p. 25 ; Nicholas Tilney, *Transplant, op.cit*., p. 166.

[796] Jean-Christophe Ruffin fait du constat de décès, et également du constat que la mort est inéluctable et que le patient doit y être préparé, des traits absolument fondamentaux de l'exercice de la médecine, désignant le médecin comme à la fois celui qui lutte contre la mort mais aussi qui est un passeur vers elle, qui se tient au seuil.

procédures de réanimation : deux des signes habituels de la mort (l'arrêt de la respiration et celui des pulsations cardiaques) vont être destitués de leur rôle de marqueur absolu du décès.[797] Avec les procédures de réanimation, l'arrêt cardiaque ou respiratoire n'est plus le signe absolument certain de la mort, puisqu'on peut désormais survivre à ces arrêts – s'ils sont brefs et traités de manière adéquate -, amenant à nommer pompeusement ces procédures de « réanimation » justement. L'anglais, soulignant de manière encore plus emphatique le lien avec le vœu de résurrection, emploie le terme de « *resuscitation* ». Ces progrès exceptionnels, qui ne manquent pas de poser leur lot de questions inédites (jusqu'où faut-il aller dans la réanimation ? Quelles séquelles sont acceptables ?), ont participé au découplage du décès, de ses signes les plus habituels, et de la cessation de toute activité physiologique dans l'organisme. C'est ce découplage qui permet de penser la viabilité des organes prélevés pour la greffe après la mort de l'organisme : "the life of some tissues survives the life of the body as a whole. It is thus possible to transplant successfully such tissue from a corpse to a living organism."[798] En poussant cette distinction à l'extrême on a pu espérer parvenir à une survie indéfinie des organes ou tissus hors du corps, et éventuellement *postmortem*. C'est le postulat (chargé d'idéologie) que fait par exemple Le Gallois au début du 19ème siècle : "If one could substitute for the heart the kind of injection of arterial blood, either naturally, or artificially made, one would succeed in maintaining alive indefinitely any part of the body whatsoever."[799]

C'est dans cette lignée que se plaça Carrel dans ses recherches sur la survie des tissus. Le but de ses expérimentations n'est pas seulement de rechercher une conservation adéquate de greffons pour leur transplantation, mais également d'étudier la possibilité d'une survie indéfinie des organes et tissus, ceux-ci s'adaptant à leurs conditions de vie *in vitro* et y mettant en œuvre selon lui des capacités nouvelles, inexploitées dans le contexte de leur vie habituelle dans l'organisme, mais bien réelles.[800] C'est ainsi que Carrel prétendit (frauduleusement en réalité[801]) avoir maintenu en vie des cellules de cœur de poulet pendant de nombreuses années, bien plus longtemps que la durée de vie d'un tel animal. L'article qui rend compte de certaines de ses expérimentations en ce sens porte un titre explicite quant à l'objectif recherché : "On the *Permanent* Life of Tissues outside the Organism."[802] Le but n'est donc plus d'étudier la précaire survie de greffons le temps de les transplanter – Carrel a à

[797] Voir Michael Nurok, « Réanimation », *in* D. Lecourt (ed.), *Dictionnaire de la pensée médicale, op.cit.*, pp. 961-5.
[798] Erich Lexer, "Free transplantation", *art. cit.*, p. 168.
[799] LeGallois, Experiments on the Principle of Life, cité in Nicholas Tilney, *Transplant, op.cit*., p. 166.
[800] Voir Céline Cherici, « Alexis Carrel (1873-1944) : la culture des organes », in Delaporte, *al.* (ed.), *Transplanter, op.cit.*, pp. 107-112.
[801] Voir J. A. Witkowski, "Dr. Carrel's immortal cells", *Medical History* 24, 1980, pp. 129-142 (particulièrement pp. 139sv).
[802] Alexis Carrel, "On the permanent life of tissues outside the organism", *Journal of Experimental Medicine* 15, 1912, pp. 516-30. (c'est nous qui soulignons).

ce moment-là abandonné le projet de la transplantation à cause de la perception du rejet -, mais bien de parvenir à leur survie permanente :

> The purpose of the experiments described in this article was to determine the conditions under which the active life of a tissue outside of the organism could be prolonged indefinitely. It is [...] conceivable that the length of the life of a tissue outside of the organism could exceed greatly its normal duration in the body, because elemental death might be postponed indefinitely by a proper artificial nutrition.[803]

Le postulat est que les tissus peuvent acquérir un autre comportement quand ils sont « libérés du contrôle de l'organisme dont ils dérivent ».[804]

Pourtant, les expérimentations autour de la survie des parties de corps séparées de l'organisme vont bien plutôt montrer que leur survie est très problématique et fragile. Les opérations de greffe se firent dans les premiers temps dans une forme d'urgence très prononcée, à une époque où, avant la reconnaissance de la mort encéphalique il fallait attendre le décès du donneur selon les critères physiologiques traditionnels du décès (cessation de l'activité cardiaque, de la respiration) et avec des moyens rudimentaires encore de conservation du greffon prélevé ; elles restent soumises encore aujourd'hui à des contraintes de temps (d'ischémie notamment) importantes. Les expérimentations sur la survie des organes et tissus, même hors de la perspective de la greffe au dix-neuvième siècle, ont donc plutôt montré la grande dépendance de l'organe pour le maintien de sa vitalité envers le tout de l'organisme :

> Leur viabilité ne se révéla envisageable que dans le contexte des liens *entre* eux et leur milieu – une viabilité, donc, conditionnée par leurs rapports d'échanges, de variations et d'*inter*dépendances. […]
>
> Lors des expérimentations sur les organes survivants, la vitalité de ces derniers se révéla radicalement *relationnelle* […]. Les organes survivants n'existaient donc pas en tant qu'unité passive ; ils […] exigeaient, sous la menace de leur propre mort, un environnement très spécifique. […] Ces intérêts exigeants et divers en faisaient en même temps des êtres vivants très fragiles ; si l'un des paramètres n'était pas respecté, les organes prélevés mouraient rapidement ou leurs fonctions déclinaient à tel point qu'ils ne pouvaient plus servir d'objets d'étude physiologiques [*sic*] très longtemps. L'isolation des organes annoncée par Tigerstadt et d'autres scientifiques, qui devait mettre en lumière dans le cadre expérimental le côté « propre et se suffisant à lui-même » de ces organes survivants, s'avéra donc, au regard des expériences menées, davantage comme un idéal que comme une réalité expérimentale. Cette « relationnalité » implique un concept de vitalité qui ne se rattache pas à la matérialité

[803] *Ibid.*, p. 516.
[804] *Ibid.*, p. 528.

circonscrite d'un organe isolé, mais qui rappelle plutôt une définition de la vie de l'organe telle que Schelling l'a proposée dans sa philosophie de la nature – à savoir, une vitalité définie comme « empruntée ». [805]

Pour faire survivre un organe, on imagine une série de machines de plus en plus sophistiquées, au point que cela constitue une machinerie impressionnante.

Ainsi l'organe « survivant » ne vit-il pas, comme le comprend déjà l'intuition la plus immédiate, de sa vie propre ; si bien qu'il « fait preuve d'une vitalité […] qu'on ne peut donc pas considérer comme une partie clairement délimitée de la réalité matérielle – de l'organe en question. »[806] Il n'a, dans le temps de son transfert à un autre organisme, qu'une vitalité en suspens, à la fois en acte mais attendant également d'être ranimée, et par ailleurs très fragile, et se dégradant avec le temps. Il est comparable à la main détachée du corps qui selon Aristote n'est plus qu'une main « par homonymie »[807], avec la nuance qu'il peut redevenir un organe au sens plein et entier du terme, exerçant ses fonctions au profit du tout de l'organisme et bénéficiant en retour de l'activité du reste de l'organisme qui lui est nécessaire autant que la sienne l'est à l'organisme malade. C'est pourquoi les recherches se sont très vite concentrées sur les moyens de préserver – plutôt que conserver - le mieux et le plus longtemps possible les organes, d'abord dans l'attente de leur prélèvement dans le cas de la mort encéphalique, et également lors du temps d'ischémie pendant leur transfert, contre une dégradation qui les menace à très court terme dans l'état fortement instable et fragile qui est le leur – dont sont témoins les soins extrêmes qui entourent le greffon prélevé, manipulé avec soin et une quasi-vénération également par les praticiens. L'organe acquiert par là le statut d'objet précieux, du fait de son immense utilité potentielle pour le receveur, de la délicatesse des gestes nécessaires pour l'obtenir, du don dont il est issu qui a du traverser des barrières psychologiques, éthiques ; de son caractère rare également, mais encore de sa fragilité dans ce temps suspendu entre prélèvement et transplantation.

2. La viabilité du greffon

Du fait de cette grande fragilité reconnue, les recherches, une fois les premiers essais de greffes entrepris, se tournèrent vers la manière de permettre concrètement la survie la plus longue possible de l'organe sans dommage trop important une fois celui-ci transplanté, pour permettre une meilleure

[805] Katrin Solhdju, « Une nouvelle culture de l'intérêt : des organes survivants à la médecine de transplantation », *art.cit.*, p. 121 puis 125. La citation de Schelling est tirée de « Erster Entwurf eines Systems der Naturphilosophie », *Ausgewählte Schriften*, Band I, Frankfurt am Main, 1985, pp. 317-336.

[806] *Ibid.*, p. 126. Cela amène à distinguer *ce qui est* l'organe et *ce qu'est* l'organe, c'est-à-dire *ce qui* le compose dans sa matérialité circonscrite et *ce qu*'il est qui suppose de le rapporter à un tout dans lequel il prend sens.

[807] Aristote, *Les Politiques*, I, 2.

organisation du soin : possibilité de transporter le greffon d'un lieu à un autre ne nécessitant pas que le donneur soit dans le même lieu que le receveur, comme ce fut le cas aux débuts de la greffe hépatique en Angleterre sous l'égide de Roy Calne ; possibilité d'opérer dans une urgence moins grande, de mieux choisir l'horaire de la transplantation permettant aux équipes d'être moins sollicitées par la procédure.

Les principes qui gouvernent l'idée même de la survie des organes sont rappelés par Sicular et Moore, transplanteurs de Boston, dans leur article “The Postmortem Survival of Tissues. A Standardized Glucose Oxidation Procedure for Assessing Tissue Viability after Death of the Host”.[808] Voici comment ils expriment les problématiques propres à la conservation des tissus en vue de la greffe et à la possibilité de tester leur viabilité juste avant la transplantation :

> The advent of transplantation as an experimental and clinical method makes it essential that simple criteria for the viability of tissues be developed. Clinical experience indicates that after the death of the host, some tissues remain viable for many hours. Cadaver skin removed as long as six hours after death and transplanted to a recipient survives, lives and grows even though it may later be rejected as a homograft. Skin is a tissue that has a low metabolic requirement, is largely extracellular and, being on the outside of the body, cools rapidly after the death of the host. Experience with kidney transplant has shown that the kidney will live and function even though a period of from many minutes to five hours maypass in its transfer from the donor to the recipient, during which time it is completely anoxic. […] In the sense that the word is ordinarily used with reference to a whole organism, death connotes cessation of cerebral and cardiac activity. Irreversible cerebral damage quickly occurs following the cessation of the circulation. […] Other tissues continue to remain alive as long as they can respire on the residual oxygen made available to them from the stagnant blood within them and, after that, anaerobically as long as metabolite accumulation and hypoxic acidosis will permit. If oxygen demand is lowered by falling temperature, tissues will remain alive for a much longer period of time, resuming integrated cellular activity upon rewarming. Were it possible to remove an organ quickly from the human cadaver after death and preserve it at a low temperature and in a proper medium, it presumably would still be viable many hours or days[809] after death. For the evaluation of such an organ or tissue, a technique is needed by which viability may be judged after preservation and prior to transplantation. Although the ultimate criterion of viability of an organ rests upon its functional survival after transplantation or re-implantation, a method for the preliminary determination of its viability after isolation or preservation should ideally include... etc.[810]

[808] Arthur Sicular, Francis Moore, “The Postmortem Survival of Tissues. A Standardized Glucose Oxidation Procedure for Assessing Tissue Viability after Death of the Host”, *The Journal of Surgical Research*. 1 (1), 1961, pp. 9-15. L'expression de « postmortem survival » est impressionnante – et trompeuse.

[809] En réalité les organes ne se conservent que quelques heures (le temps d’ischémie), pour une durée variable selon les organes mais jamais une journée entière. On voit là encore combien les « pionniers » étaient peu conscients des difficultés redoutables qui les attendaient.

[810] *Ibid.*, p. 9.

A notre connaissance la méthode décrite ensuite par les auteurs n'a pas été en usage dans l'évaluation des greffons avant ré-implantation dans un nouvel organisme ; il est néanmoins intéressant de voir les critères qu'ils envisagent pour cette évaluation :

> Tissue viability may be inferred from the ability of cells to grow and multiply in tissue culture, the ability of tissue slices to restore depleted ionic gradients in the incubation medium, the ability to incorporate tritiated thymidine into tissue slice DNA or a variety of other indices, including survival and whole organ function upon re-implantation or transplantation. Conversely, the loss of viability may be followed by the appearance of morphologic changes or the release and activation of structural enzymes. The choice of any one of these indices in evaluating tissues preserved for later transplantation is arbitrary until extensive transplant experience has been gained.[811]

3. Le prélèvement

La question pour les transplanteurs se posait sous la forme de la nécessité de se procurer de tels greffons, en se posant d'abord la question de la source adéquate pouvant fournir de tels tissus. La question de se procurer les greffons nécessaires en un temps limité étant donné l'état très dégradé des premiers patient traités et des critères qui commencent à émerger de sélection des donneurs apparaît rapidement. Elle est soulignée par Hume dès son article de 1955 récapitulant ses premières tentatives :

> […] We found it extremely difficult to obtain kidneys from donors with the same ABO and Rh groups as the intended recipient. Several of our proposed recipients died in the hospital while awaiting a donor of the right blood type. Therefore, even if one were able to identify a donor whose blood (and renal) antigens were almost identical to those of the recipient, it would be unlikely that the donor kidney would become available at the right time, or that it would be suitable from other points of view (age, infection, cancer, etc.).[812]

Les critères d'un « bon » greffon étaient à l'époque encore mal déterminés ; mais à cela s'ajoutait le fait que peu de greffons potentiels étaient disponibles, les chirurgiens du Peter Bent Brigham ne prélevant que sur les patients de leur propre hôpital, sans l'organisation de partage des greffons qui ne tardera pas à se mettre en place, en ne concernant pourtant au départ que les hôpitaux de la région de Boston justement. Avant la reconnaissance, à partir de 1967-8, du concept de mort encéphalique, les greffons provenaient pour certains de suites opératoires : “Kidneys not infrequently became

[811] *Ibid.*, p. 13.
[812] David Hume, “Experiences with renal homotransplantation in the human”, *art.cit.*, p. 377.

available following unsuccessful operations on the extremly ill cardiac patients. In addition, neurosurgeons were removing one kidney from children with hydrocephalus on a relatively routine basis, to drain the fluid form their brains via the native ureter."[813] Parfois, les greffons provenaient de condamnés à mort qui avaient accepté que leurs organes soient prélevés après leur exécution. Dans la série de Starzl en 1962-3, les reins proviennent de donneurs vivants, dont la mutilation pour des bénéfices incertains posait question. Beaucoup d'organes étaient prélevés tout de suite après le décès de patients à l'hôpital : cela obligeait les médecins à attendre à son chevet, de manière relativement morbide, que le patient décède pour pouvoir prélever dans le temps extrêmement court où les organes restaient viables – alors que dans la situation de mort encéphalique, le maintien d'une respiration et circulation artificielles dans l'organisme du patient décédé produit une situation instable encore mais où les organes peuvent être prélevés dans une urgence moins grande. "As the use of brain-dead, heart-beating donors had not yet been considered, kidneys were taken from cadavers and transplanted as soon as possible. Surgeons even sat with the dying donor to be ready to move swiftly after cessation of the heartbeat."[814]Thomas Starzl fait aussi état de la difficulté de planifier une opération aussi délicate en l'absence de certitude d'obtenir un greffon disponible, cette possibilité étant soumise à des aléas. Ainsi, le troisième patient de sa série de tentatives de greffes hépatiques en 1963 dut subir un contre-temps du fait de la guérison inattendue du donneur potentiel qu'on s'attendait à pouvoir prélever :

> [Peu de temps après son inclusion à l'hôpital], the initial phase of the staged hepatic transplantation […] was performed. It was thought that death of a prospective donor was imminent at this time and that the second stage would follow within a few hours. […] Recovery of the proposed donor necessitated a delay of 14 days before the next suitable cadaver candidate became available. During this interval, it was known that the patient had continuing biliary soilage of the peritonel cavity. His condition by the time of the definitive transplantation had deteriorated considerably.[815]

L'attente du décès du donneur permettait néanmoins d'évaluer pendant cette même période la relativement bonne fonctionnalité du greffon attendu, en tout cas pour les deux derniers donneurs de la série à la différence du premier, décédé au cours d'une opération chirurgicale :

> The second donor died after a protracted terminal illness caused by a cerebral astrocytoma. The third donor died 2 days after massive cerebral hemorrhage. […] In the last 2 cases, it was possible to maintain a very close vigil

[813] Nicholas Tilney, *Transplant, op.cit.,* p. 56.
[814] *Ibid.*, p. 139.
[815] Thomas Starzl, *al.,* "Homotransplantation of the liver in humans", *Surg Gynecol Obstet.* 117, 1963, pp. 659-76, ici p. 660.

> on the donors for the 24 to 48 hours preceding their death. Two measures were followed with particular interest, the blood pressure and the hourly urine output. In both cases the maintenance of an effective blood pressure and the continued excretion of urine were considered to be evidence that good tissue perfusion was present until just before death.[816]

Des essais de xénogreffe furent même entrepris pour tenter de pallier l'absence de donneur adéquat immédiatement disponible.

> In 1963, the transplant world was electrified by the news that kidneys had been transplanted from chimpanzees and baboons to human patients in the United States, and some of these organs had worked well for short periods. The leader of the American programme was Keith Reemtsma in New Orleans, shortly followed by Thomas Starzl in Denver.[817]

Le prélèvement lui-même du ou des organes pouvait s'avérer un geste délicat, qui demandait la constitution d'un savoir-faire spécifique. “The removal of liver and kidneys without damaging them or their blood vessels is not a particularly easy operation, and it was necessary to develop the skills to perform it swiftly.”[818]

Il fallut également faire accepter que le prélèvement était un geste pleinement médical, qui requérait des conditions optimales pour être opéré. Pourtant la répugnance était profonde, et reste encore présente, à faire entrer les corps de patients décédés dans une authentique salle d'opérations réservée habituellement au soin en vue de les prélever. Le prélèvement en lui-même est souvent un acte séparé de celui de la transplantation, de plus en plus opéré par des équipes distinctes de celles qui transplantent – en partie pour éviter tout conflit d'intérêt amenant à prélever de manière abusive, notamment suite à l’« affaire d'Amiens » en France. Lors de cet épisode dramatique, les parents d'un jeune donneur décédé en état de mort encéphalique reçurent en effet par erreur la facture de l'acte de prélèvement et découvrirent à cette occasion que plus d'organes avaient été prélevés que ceux pour lesquels ils avaient donné l'autorisation de prélèvement, notamment les cornées dont ils avaient explicitement refusé le prélèvement. C'est notamment de cet épisode dramatique que date le découplage entre équipes de transplanteurs et équipes de prélèvement, qui n'existait pas à l'époque des pionniers. Mais ce découplage rend également en partie invisible la finalité profonde de l'acte de prélèvement, qui est bien orienté vers le soin, mais celui d'un autre patient que celui prélevé. C'est pourquoi les équipes de préleveurs, malgré des efforts pour les tenir informées des suites des

[816] *Id*.
[817] Roy Calne, *The Ultimate Gift*, p. 59.
[818] Roy Calne, *The Ultimate Gift*, p. 99.

opérations que leur action aura permise, peuvent avoir le sentiment tenace bien que rationnellement erroné de se comporter en « vautours »[819] - ce qui est augmenté de nos jours par une pression importante au prélèvement du fait de la pénurie de greffons. Roy Calne fait état d'une telle incompréhension de la finalité et nature du prélèvement aux premiers temps de la greffe, en 1963 :

> We did not feel […] that there was enough knowledge or good results to use living related donors. And we knew that kidneys had to be removed from the dead as quickly as possible after the heart had stoppedbeating, otherwise the organs would be useless. But […] the nurse superintendent of the operating theatres would not permit dead bodies to be brought into her operating rooms. So we had to remove the kidneys in the open wards.
>
> Looking back on the procedure, it must have resembled a horror film. Other patients in these large wards would see a team of surgeons rush in, go behind a curtain where a patient had died, and operate on the corpse in an ordinary hospital bed. This was very difficult and blood would often trickle onto the floor, where the patients would see it and be further terrified and upset. The outrage engendered by these goings-on finally made the theatre superintendent give way, and from then on we were able to remove kidneys from cadavers under surgical conditions in an operating theatre, but not without a great deal of resentment from some of the theatre staff.
>
> Since time was always at such a premium in these cases, we occasionally had to remove kidneys from patients who had died in the emergency casualty department. We even turned an ambulance into an operating theatre, when victims of road trafic accidents had died before the ambulance arrived and time was running out. These experiences of operating under terrible conditions made a deep impression on all of us, and helped increase our determination to achieve better working methods.[820]

Une autre dimension du prélèvement consistait dans le partage et la collaboration entre différentes équipes prélevant pour différents organes : telle artère devait-elle être prélevée avec le greffon hépatique ou rénal[821] ? Telle veine, avec le cœur ou avec le foie ?[822] Des procédures standardisées furent mise en place pour permettre le travail en bonne intelligence d'équipes travaillant chacune dans l'urgence et voulant obtenir le meilleur greffon possible pour leur patient. La collaboration se faisait dans un mélange de concurrence et de sentiment de fraternité entre travailleurs d'un même champ si particulier. Calne fait en 1998 le constat d'une relation relativement pacifiée entre les différentes équipes de prélèvement : “the liver and kidney units trust each other to remove the organs in good condition for transplanting in another centre – a degree of trust that has not yet permeated to the cardiac transplanters”.[823]

---

[819] Voir V. Schwach, « ‘Le complexe du vautour’. Attitude des professionnels hospitaliers concernés par le prélèvement d’organes », *in* Jean-François Collange (dir.), *Ethique et transplantation d’organes*, Paris, Ellipses, 2000.
[820] Roy Calne, *The Ultimate Gift, op.cit*., pp. 56-7.
[821] René Küss, *Une histoire illustrée des greffes d'organes, op.cit*., p. 71.
[822] *Ibid.*, p. 128.
[823] Roy Calne, *The Ultimate Gift, op.cit*., 108.

4. L’institutionnalisation du prélèvement

Une autre difficulté consistait à élargir le pool de donneurs auquel chaque centre pouvait avoir accès. En effet, limiter les possibilités de prélèvement aux décès ayant lieu dans d'autres services de l'institution même pratiquant les greffes empêchait d'obtenir des greffons en quantité suffisante et dans les délais nécessaires, surtout à une époque où seuls des patients à la survie extrêmement compromise étaient opérés. Très vite apparut la nécessité de se procurer des organes ailleurs que dans l'institution même opérant les transplantations, ce qui supposait la coordination des différents centres, leur mise en relation et la transmission des informations nécessaires, la formation des équipes dans chaque centre, enfin des moyens logistiques pour le transport des greffons prélevés. Cela posait aussi la question de la rémunération des équipes qui opèrent les prélèvements :

> Should the donor hospital and its staff be remunerated for the extra work involved in organ removal, the cost of intensive care beds and the stress? A modest remuneration, which goes to the institution not the individuals involved, has now been approved in the UK. Interestingly, Spain has the most successful co-ordination of organ donation in the world, with the highest percentage of donors per million population. The Spanish co-ordinators are well paid, highly motivated, medically qualified individuals, and their sophisticated system of remuneration may well be a factor in their enthusiasm for educating the public and the medical and nursing professions to think of organ donation in patients with brain-stem death.[824]

C'est d'abord de manière très empirique que naquirent les premières organisations locales coordonnant le prélèvement dans différentes institutions médicales au profit d'un centre opérant des transplantations. Comme on l'a signalé, une première organisation fut mise en place dans la région de Boston autour du Peter Bent Brigham Hospital dans les années 1950 ; une organisation semblable vit le jour également en Californie.

Les contraintes propres à de telles organisations sont importantes. Il fallait d'abord obtenir des greffons dans le laps de temps qui permettrait de les utiliser de manière adéquate pour les patients. La solution idéale aurait été de pouvoir constituer un stock permanent de greffons dans lequel les équipes pourraient puiser selon leurs besoins, comme c'est par exemple le cas pour les produits sanguins. Cette idée d'une « banque » de tissus était par exemple proposée par Medawar pour la peau, même si elle butait à l'époque contre le rejet que rien ne permettait encore de maîtriser :

[824] *Ibid.*, p. 64.

> There [would not] be any difficulty in setting up a "skin bank" to be drawn upon in just such an emergency, for skin may be stored alive and without deterioration for an indefinite period at the temperature of liquid air or solid carbon dioxide.[825]

De telles banques pour les cornées existent depuis 1945 aux États-Unis.[826] Mais cette solution est inenvisageable pour les greffes d'organes et des autres tissus, qui sont bien plus fragiles et se conservent durant un temps très limité – et pour lesquelles plus le temps d'ischémie est faible meilleur est le résultat. Le vœu de constituer une telle banque de tissus a néanmoins existé à cette époque, et reste constamment évoqué encore aujourd'hui. C'est le cas par exemple d'un article de 1971 dans lequel Herndon Lehr, de l'université de Pennsylvanie, présente ses recherches concernant la cryogénisation des organes :

> Organ transplants as allografts can be feasible clinically only when a large supply of reliable organs is available. Recent advances in tissue typing have emphasized the need for many potential donors to match adequately the prospective recipient. This can best be accomplished by a tissue bank capable of storing many organs for a prolonged period.[827]

L'auteur poursuit ensuite en faisant le parallèle entre la greffe d'organes, qui en reste à ses débuts, et la transfusion, qui a trouvé le moyen d'établir à son service de tels stocks, invitant donc à se pencher sur le même genre de solution :

> The use of human blood for transfusion - a kind of tissue graft needed in every general hospital - has resulted in the development of such storage. In the beginning of its use as an allograft in the early twentieth century, blood was transferred by joining two patients. It was then found that blood could be stored in a refrigerator approximately three weeks. Next a bank of prospective donors was established. Finallv, freezing has been developed as a method of storing blood for long periods. The development of storage of complex multicellular organs is following the same pattern, but still lags far behind.[828]

[825] Peter Medawar, "A Biological Analysis of Individuality", *art.cit.*, p. 632.
[826] David Hamilton, *A History of Organ Transplantation*, *op.cit*., p. 247.
[827] Herndon B. Lehr, "The Preservation of Tissues and Organs", *Proceedings of the American Philosophical Society* 115 (4), 1971, pp. 271-275, ici p. 271.
[828] *Id*.

L'auteur passe ensuite en revue trois méthodes possibles de conservation des organes – nous reviendrons sur celle qui a fini par s'imposer, le stockage temporaire au froid :

> Three general methods are presently under study for storage of organs. First is a form of organ culture which attempts to maintain in vitro the physiological processes necessary for life in vivo. An early example of this was the Carrel-Lindbergh flask, in which an organ was continuously perfused with a nutrient solution under aseptic precautions. Storage for as long as 72 hours has been accomplished by this method. Second is the use of low temperature with or without perfusion of the blood vessels with nutrient fluid and with or without hyperbaric oxygen. This is the most widely used method at present for storage of tissues and organs […]. By these and similar methods, a kidney can be successfully stored for use as a viable allograft as long as 24-72 hours. Both of these methods are applicable in the establishment of a permanent organ bank. However, present data suggest little likelihood of prolonging the storage time with either of these by themselves. The third method and the only one promising permanent storage of viable organs is freezing. This is economical and allows easy transport, but the problems of its development are formidable and a reliable method of preserving any such large solid organ by freezing does not yet exist. Our research has attacked these problems.[829]

Le problème du stockage à très basse température est en effet que le greffon peut être lésé durant les différentes phases du processus (le refroidissement – son réchauffement avant usage), des cristaux se formant à basse température à partir des liquides présents dans et entre les cellules qui lèsent ces dernières. L'article décrit les grandes difficultés que présente l'effectuation de ces différentes phases ; notamment pour les organes solides comme le rein, leur faible ratio surface – volume en empêche un réchauffage rapide qui est pourtant nécessaire au maintien de la viabilité du greffon. “The technique of preservation of viable organs by freezing consists of four steps: (1) pretreatment with a cryoprotective agent, (2) freezing at a controlled rate, (3) storage at a low temperature, and (4) controlled rate of thawing.”[830] Chacune de ces phases présente des difficultés spécifiques qui font que le projet n'a pas abouti ; par ailleurs l'idée d'un tel stockage suppose une abondance de greffons qui n'existait que dans les premiers temps de la pratique de la greffe et a rapidement disparu avec l'apparition de la ciclosporine ; elle repose également sur le postulat de l'importance capitale d'un bon appariement entre greffon et receveur qui sera en fait minorée avec le gain d'une expérience plus grande dans les allogreffes. Pourtant le vœu d'une telle banque d'organes et de tissus réapparaît, comme en témoigne ces recherches menées actuellement autour de la conservation des tissus composites :

[829] *Id.*
[830] *Id.*

> Les récentes avancées dans le domaine de l'allotransplantation d'organes composites à travers le monde et la reconstruction par allotransferts d'amputations partielle ou totale de membres supérieurs et plus récemment de face ont permis à la chirurgie réparatrice de faire un bon [*sic*] immense et une entrée remarquée dans le troisième millénaire. Ces techniques innovantes sont séduisantes mais limitées actuellement à la reconstruction d'amputation majeure et totale d'un organe. […] Nous étudions la possibilité d'élargir les indications des allotransplantations à la reconstruction d'unités anatomiques et fonctionnelles comme un complexe articulaire, une unité tendineuse ou une structure nerveuse. Or, ces reconstructions structurelles pour lesquelles la demande est très importante dans notre pratique clinique quotidienne, ne peuvent se concevoir qu'en chirurgie froide et réglée. La cryopréservation des organes prélevés est l'étape indispensable conditionnant la faisabilité de ces nouvelles procédures. […] Plus que jamais, la cryopréservation de tissus biologiques et d'organes composites anime la réflexion de la communauté scientifique dans le but de conserver les organes prélevés […]. Le rêve de créer une organothèque mettant à notre disposition un échantillon d'organes pour des reconstructions sur mesure semble à portée de main.[831]

Pour les greffes de moelle osseuse, des registres de donneurs potentiels avec leurs caractéristiques génétiques sont constitués, ces derniers étant sollicités en cas de besoin.

Ainsi la première raison d'être des organisations de prélèvement et partage des greffons entre différents centres est de rendre des greffons disponibles à des centres éloignés quand aucun n'est disponible dans ces mêmes centres dans une situation d'urgence. La deuxième raison d'être est celle de l'efficacité du prélèvement : il s'agit de ne pas passer à côté de l'opportunité d'un prélèvement qui se présenterait et qui, inutile dans les centres en question, pourrait être utile à d'autres. La troisième raison d'être, à partir de l'apparition progressive du typage HLA, est de répartir les greffons de la manière la plus efficace possible, en améliorant l'appariement du donneur et du receveur.

Est ainsi mise en place à Boston dans les années 1960 une Boston Interhospital (puis New England) Organ Bank. C'est ainsi que Francis Moore, lors de son premier essai de greffe de foie au Peter Bent Brigham Hospital de Boston, demande la possibilité de prélever le foie d'un policier touché à la tête soigné au General Massachussetts Hospital.[832] Terasaki décrit la constitution d'une telle organisation entre hôpitaux de la région de Los Angeles à la fin des années 1960 :

> Our experiences in sharing kidneys among hospitals in Los Angeles started in 1967. Because of the extensive polymorphisms in the HLA system, we realized it would be difficult to obtain matched transplants in a given city. […] Despite evidence that kidneys could be shipped, it was difficult to convince surgeons to share kidneys

[831] J. Bakhach, al., « La cryopréservation de tissus composites : principe, revue de la littérature et expérience de l'équipe bordelaise », *Annales de chirurgie plastique esthétique*, 52, 2007, pp. 531-47, ici pp. 532-3.
[832] Russell in Paul Terasaki (ed.), *History of Transplantation: Thirty-five Recollections, op.cit*, p. 320.

> for patients in other cities. We set up a computerized network for sharing kidneys, and 864 recipients were registered from 61 transplant centers; 215 kidneys were shared up to 1971.[833]

En France, Paris Transplant est créé en 1967[834] ; c'est également l'année de la fondation d'Eurotransplant.

Ces échanges entre centres nécessitent des moyens logistiques importants. Didier Houssin souligne que le progrès médical que représente l'allogreffe est solidaire d'autres progrès techniques de la deuxième moitié du vingtième siècle qui l'ont rendu possible et l'ont facilité, en termes de communications, de transports, d'informatisation.[835] Pour le transport des greffons, l'avion est parfois utilisé par les préleveurs pour se rendre en un point éloigné et en rapporter le précieux greffon ; les récits des pionniers de la greffe sont ainsi remplis d'anecdotes de trajets aériens périlleux, en des récits rappelant les premiers temps de l'Aéropostale qui rehaussent d'autant plus l'héroïsme attribué à ces chirurgiens.[836] La greffe d'un organe si vital pouvait parfois amener l'Etat, et notamment l'armée ou la police, à mettre leurs moyens logistiques à disposition des médecins dans ces cas exceptionnels et urgents : usage d'hélicoptères, d'aéroports militaires, ouverture de la circulation par une escorte de policiers pour faciliter le trajet vers l'hôpital, etc.[837] On voit de manière intéressante ici le soin médical, dans une situation d'urgence absolue et avant une institutionnalisation vraiment achevée d'une activité innovante, utiliser à son profit le réseau technique élaboré par l'Etat maillant tout un territoire au nom là aussi de sa protection.

5. Le problème de la méthode de conservation optimale

L'autre problème fondamental que soulevait le transport du greffon par rapport à un greffon prélevé dans l'institution même où il serait transplanté immédiatement était d'assurer la conservation adéquate du greffon durant le temps de son transport et avant sa replantation, les organes se dégradant très vite sans soin qui leur soit apporté. Ce problème est souligné notamment par Nicholas Tilney : “Before any type of preservation strategy had been devised, the interval between removal of the kidney and placement into the host had to be minimal or the cells of the isolated organ would die from lack of

---

[833] Paul Terasaki, “Longmire Lecture: My 50 Years at the University of California”, *art.cit.* p. 830. Voir aussi Patel, R., Terasaki, P., Bergwerff, K.: A city-wide scheme for cadaver kidney procurement, sharing, and tissuetyping. *Trans.Am.Soc.Artif. Internal Organs* 14: p. 132, 1968.

[834] René Küss in Paul Terasaki (ed.), *History of Transplantation: Thirty-five Recollections, op.cit*., p. 49.

[835] Didier Houssin, *L'aventure de la greffe, op.cit*. p. 70.

[836] Pour de tels récits, voir Didier Houssin, *op.cit.* ; Thomas Starzl, *The Puzzle People, op.cit.*, pp. 309-10 ; Roy Calne, *The Ultimate Gift, op.cit.*, « Hair-raising Journeys », pp. 105-8.

[837] David Hamilton, *A History of Organ Transplantation, op.cit*., p. 326.

blood."[838] L'apprentissage de la conservation des greffons répondait ainsi à plusieurs impératifs : permettre un échange de greffons entre centres, permettant une meilleure efficacité du prélèvement ne laissant pas de greffon inexploité ; améliorer l'appariement du donneur et du receveur en augmentant le pool de donneurs parmi lesquels sélectionner le greffon adéquat pour un patient ou au contraire le meilleur receveur pour un greffon prélevé ; permettre une meilleure évaluation du greffon (en terme d'innocuité de celui-ci et d'appariement génétique avec le receveur) durant le temps de sa conservation ; permettre de préparer le patient receveur à sa future greffe une fois seulement que le greffon a bien été prélevé pour éviter de commencer à le préparer en vain. Le but était aussi de permettre à la greffe de ne pas avoir à être pratiquée en la présence physique dans le même lieu du donneur comme du receveur, ce qui évitait d'avoir à transporter l'un ou l'autre (le donneur ou le receveur) ou d'attendre qu'un donneur se présente dans l'environnement immédiat.

De ce point de vue la greffe connut bien une évolution comparable à l'utilisation des produits sanguins, qui se faisait dans le premier temps de bras à bras, le donneur devant être physiquement présent dans le même lieu que le receveur et même en contact direct avec lui. En France, c'est en 1952 que la loi met fin au don de bras à bras.[839] L'apprentissage de techniques de conservation du sang et des produits sanguins permit au contraire de séparer le geste du don et celui de l'utilisation des produits sanguins qui en sont dérivés – ce qui, comme dans les greffes, contribua aussi à déréaliser la relation entre le donneur et le receveur. Dans les deux cas, le donneur ne sait plus exactement à qui il donne, et le receveur ne sait plus de qui il reçoit. Ainsi dans le cas du sang dans les premiers temps on demandait à l'entourage des patients de fournir ou trouver les donneurs nécessaires à l'opération, ou dans les années 1970 de reconstituer le stock utilisé pour l'opération immédiatement après, dans une injonction directe et fortement personnalisée.[840] Pendant la première guerre mondiale, les donneurs de sang pouvaient être réquisitionnés par l'armée parmi les blessés légers ou les infirmiers militaires eux-mêmes.[841] Dans le domaine de la transfusion sanguine, le changement technologique majeur fut l'invention de poches plastiques permettant de recueillir et conserver le sang de manière bien plus pérenne que les bouteilles de verre utilisées jusque là.[842] Là où le facteur limitant imposant l'urgence est le temps d'ischémie dans la greffe d'organes, la transfusion à ses débuts a été limitée par le spectre de la coagulation ; mais aussi par celui de la réaction hémolytique en cas d'incompatibilité des groupes sanguins, et de la transmission de maladies via le sang transféré.[843] Ainsi la conservation

[838] Nicholas Tilney, *Transplant, op.cit.,* p. 139.

[839] Jean-François Picard, William H. Schneider, « L'histoire de la transfusion sanguine dans sa relation à la recherche médicale », *Vingtième Siècle. Revue d'histoire*, 49, janvier-mars 1996, pp. 3-17, ici p. 12.

[840] Olivier Boudot, *Transfusion sanguine. Une grande aventure humaine*, Anabole, 2009, p. 63.

[841] *Ibid.*, p. 10.

[842] *Ibid.*, p. 48.

[843] Jean-François Picard, William H. Schneider, « L'histoire de la transfusion sanguine dans sa relation à la recherche médicale », *art.cit.*, p. 6.

du sang s'améliore-t-elle avec l'invention de moyens anti-coagulants (particulièrement le citrate et l'héparine), la mise au point d'une conservation à basse température et l'évolution technique des contenants (de la transfusion de bras à bras à celle utilisant des poches plastiques en passant par la conservation du sang en bouteilles).

Pour la greffe d'organes, parvenir à une telle conservation plus longue du greffon représente un enjeu essentiel : cela permettrait de desserrer l'étau d'urgence qui entoure la séquence prélèvement-replantation de l'organe. Belzer, l'inventeur d'un des premiers moyens de conservation, souligne que sa machine a permis d'opérer dans une urgence moins grande... et de permettre aux chirurgiens de dormir chez eux la nuit, pouvant attendre le lendemain matin pour opérer au lieu de se soumettre à un épuisement certain.[844] Par ce biais l'allogreffe d'organes changeait aussi de nature : "with these improvements in organ preservation, renal transplantation became an elective undertaking in comparison to the urgent conditions which had been necessary before."[845]

Pour cette conservation du greffon, la question s'est longtemps posée de privilégier le froid, qui ralentit les processus métaboliques dégradant le greffon isolé de l'organisme, ou le chaud, qui semble intuitivement plus proche des conditions physiologiques habituelles. Les tentatives d'Alexis Carrel cherchaient à imiter le plus possible les conditions normales connues par l'organe et se firent donc à température physiologique normale. Belzer évoque la possibilité, bien que peu commode, d'utiliser un organisme vivant comme hôte temporaire du greffon avant sa replantation auprès du receveur :

> Storage in an intermediate host entails the transplantation of human cadaver kidneys into baboons or other animals, and subsequent transplantation to a recipient. Technical factors, as well as the rejection in the intermediate host, would probably limit the success rate of this type of storage. However, the temporary host in man might be the patient himself with the kidney stored on a special arterovenous forearm shunt.[846]

Les solutions qui émergèrent consistèrent toutes deux à utiliser la conservation au froid : la perfusion continue du greffon (rénal en l'occurrence) par une machine complexe, à une température de 8 à 12°, ou plus tard la solution qui finit par s'imposer le plus largement, la conservation dans la glace (autour de 0°) avec la simple perfusion initiale du greffon pour le laver avant de le stocker.

---

[844] Folkert O. Belzer, "Organ Preservation: A Personal Perspective", in Paul Terasaki (ed.), *History of Transplantation: Thirty-five Recollections, op.cit.,* p. 597 ; p. 601 : "Cadaveric kidney transplantation ceased to be an emergency procedure at our hospital, where all cadaveric kidney transplants were performed electively during daytime hours" et p. 609 : "I presented two slides : one showing Starzl sleeping in a Lear jet and the other showing me sleeping at home in my bed. These slides illustrated the benefits, at least to the surgeon, of having an available method for preserving the liver for 24 hours or more. No longer would it be necessary for all livers to be harvested and immediately transplanted, regardless of the hour."

[845] Thomas Starzl, "Personal Reflections in Transplantation", *art.cit.*, p. 885.

[846] Folkert O. Belzer, "Current Methods of Kidney Storage", *Cryobiology* 5 (6), 1969, pp. 444-6, ici p. 444.

La solution consistant en une perfusion continue à relativement basse température par une machine complexe fut inventée par Belzer à partir de 1966 en Californie. Elle reprend cependant certains essais d'Alexis Carrel et Charles Lindbergh de créer des machines permettant la conservation des organes en imitant le plus possible les conditions dans lesquelles un organe normal se trouve au sein de l'organisme (circulation d'un sang régénéré en oxygène régulièrement), et plus lointainement encore les essais au dix-neuvième de constitution de telles machines,[847] sans qu'aucun lien ne soit fait cependant par Belzer à notre connaissance avec ces tentatives. Cette piste avait été également suggérée en une période plus proche de Belzer par Dempster en 1951 :

> If the immunological problems and other problems involved in procuring a normal functioning organ were solved our difficulties would be by no means over. There would still remain the problems of storage of organs. This presents many difficulties. While there is no difficulty in preserving skin and blood vessels in the frozen state, other organs, such as kidney, would require more delicate handling. It ispossible that an organ-perfusion apparatus may turn out to be the only safe method of preserving delicate organs ready for homotransplantation at any given moment.[848]

Dempster se propose un but exagéré en voulant rendre des organes « disponibles pour la transplantation à n'importe quel moment », sur le modèle des banques de peau et de vaisseaux sanguins qui peuvent être stockés, congelés, sur une très longue durée. Belzer gardera aussi continuellement cet objectif d'augmenter encore le temps de conservation au-delà des 24 à 72 heures qu'il parvient à obtenir, poursuivant indirectement, peut-être sans le savoir, le vœu de Carrel d'une préservation quasi indéfinie des tissus. C'est ainsi que Belzer recherchera à conserver des organes des semaines voire des mois : “Our goal was then, as now, to obtain truly long-term kidney preservation – weeks to months, rather than hours or days.”[849] C'est ce dont témoigne par exemple son article *princeps* en 1967, dans lequel il présente l'obtention d'une préservation déjà suffisante pour améliorer nettement la procédure de greffe : “Lenghtier periods of kidney preservation by means of extracorporeal perfusion are being undertaken, but 24-72 hours seem adequate for preparing human recipients and pre-transplant studies of the donor kidney.”[850] Ce but à long terme est encore celui de Belzer dans un article de 1969 : “Long-term storage of whole organs, such as the kidney, liver, or heart, representing a true organ bank, will probably not be possible until the problems of freezing and thawing have been solved.” Et plus loin : “a great amount of work still has to be done to improve the

[847] Katrin Solhdju, « Une nouvelle culture de l'intérêt : des organes survivants à la médecine de transplantation », *art.cit.*
[848] W. J. Dempster, “Problems Involved In The Homotransplantation Of Tissues, With Particular Reference To Skin”, *art.cit.*, p. 1048.
[849] Folkert O. Belzer, “Organ Preservation: A Personal Perspective”, *art.cit.*, p. 605.
[850] Folker O. Belzer, “24-hour and 72-hour Preservation of Canine Kidneys”, *The Lancet*, 2, pp. 536-9, 1967 (ici, p. 539).

quality *and extent* of preservation."[851] A la fin de sa carrière Belzer reconnaîtra que la quête n'a pas été achevée, bien que poursuivie continuellement : "Long-term storage remains as nearly elusive as it was 20 years ago"[852] ; surtout, le « boom de la transplantation » à partir de l'apparition de la ciclosporine et la pénurie d'organes qui le suivit rapidement effaça le but de la conservation à long terme des organes : ceux-ci sont si rares qu'ils sont désormais tous immédiatement utilisés et que leur stockage n'est plus envisagé.

Voici comment Belzer présente la situation en 1966 au moment de ses premières recherches sur la préservation des greffons, et les buts d'une meilleure préservation :

> Najarian had performed approximately 40 kidneys transplants in San Fransisco, all from living-related donors. My task was to develop a cadaver kidney transplant program to supplement that program. […] Cadaver kidneys were typically removed after cardiac arrest and, therefore, always experienced a period of warm ischemia. Little was known about how warm (or even cold) ischemia affected the viability of the human kidney. […] Thus we attempted, as much as possible, to limit the time between removal of thecadaveric kidney and its transplantation. […] I would start the donor operation after cardiac arrest and remove one kidney [et non deux, ce qui représente une perte de greffon potentiel]. If this kidney appeared to be transplantable, a call was made to Najarian […] and he would start the recipient operation. The kidney would be rushed from the donor hospital – usually in San Fransisco – to the University Hospital, where it would be transplanted immediately, limiting the ischemic time as much as possible.[853]

D'où la nécessité d'une méthode de conservation permettant de desserrer l'urgence, une meilleure coordination de la préparation du receveur avec le prélèvement sur le donneur, un délai supplémentaire pour examiner la viabilité et l'innocuité du greffon, un meilleur appariement du donneur et du receveur, un élargissement du pool de donneurs dans lequel puiser pour un receveur donné en étant moins lié aux contraintes de proximité.

> It was obvious that a better method of kidney transplantation was necessary. Specifically, we needed an improved method of preserving the organs so that higher quality kidneys could be obtained and there would not be such an emergency created by the procedure. Thus, I turned my attention to the laboratory to work on this problem.[854]

Najarian, qui a incité Belzer à entreprendre cette recherche, décrit les mêmes contraintes :

---

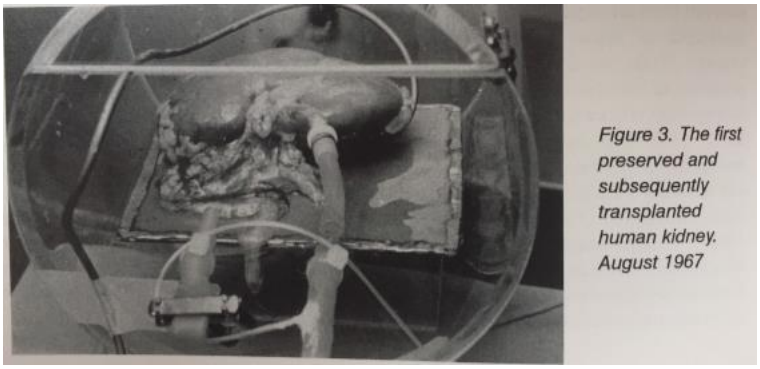
[851] Folkert O. Belzer, "Current Methods of Kidney Storage", *art.cit.*, ici p. 444 puis p. 445. (c'est nous qui soulignons).
[852] Folkert O. Belzer, "Organ Preservation : A Personal Perspective", *art.cit.*, p. 609.
[853] *Ibid.*, p. 597.
[854] *Id.*

> As head of the research laboratory, I was asked […] whether I could find a research project for Belzer, whose primary interest was vascular surgery rather than transplantation. After I talked with Belzer, it became apparent that he had no specific training in immunology, so I looked for a project that would suit his background and current clinical expertise. […]
>
> In those early days, when we received an offer of a kidney from a deceased donor, it usually came from one of the many emergency rooms in San Francisco, especially from the San Francisco County Hospital. Once the potential donor was determined to be brain-dead, most often after cardiac arrest, he or she would be placed on a life support system until the kidneys could be removed. Since we had no method of kidney preservation at that time, either of 2 scenarios would ensue. Sometimes, the donor's kidneys would be removed and then rapidly brought to UCSF for transplantation. At other times, the donor was transported by ambulance from the emergency room to UCSF, then placed in a operating room next to the potential recipient; the kidney transplant would then proceed very much as using a living donor. This procedure of moving the deceased donor was very awkward for us as well as stressful for the family members.
>
> Therefore I felt that one of our most pressing needs was to develop a preservation method so that the donor kidney could be removed at a distant site, then preserved and transported to the site of the recipient operation. […]
>
> By the time Belzer came to UCSF in late 1965, we had performed over 40 kidney transplants. The majority used living related donors, since transporting deceased donors and/or their kidneys was so problematic. Belzer set to work.[855]

Un problème important à résoudre était celle du fluide par lequel perfuser le greffon le temps de sa conservation. En effet, la perfusion de sang normal provoquait une augmentation de la pression dans le greffon en une demi-heure seulement qui lésait ce dernier. Le passage au plasma comme moyen de perfusion permettait de retarder cette augmentation à six à dix heures de perfusion, ce qui était encore un délai insuffisant. La solution vint par sérendipité : Belzer avait pour habitude d'utiliser du plasma pour les chiens sur lesquels il expérimentait qui avait été au préalable congelé pour le conserver, ce dernier étant réchauffé progressivement. Il oublia un jour de laisser décongeler durant la nuit le plasma prévu pour les opérations du lendemain et dut le décongeler de manière accélérée. Le plasma devint alors particulièrement trouble et dut être filtré avant d'être utilisé ; ce plasma filtré s'avéra bien plus efficace, aucune augmentation de pression n'apparaissant durant 24 heures avant la replantation du greffon sur l'animal, le greffon fonctionnant alors parfaitement.

[855] John S. Najarian, *The Miracle of Transplantation. The Unique Odissey of a Pioneer Transplant Surgeon*, Medallion, Beverly Hills, 2009, pp. 50-1.

Pour la clinique humaine, Belzer mit au point un système complexe et ingénieux de perfusion du greffon, qui présentait un circuit avec une pompe pulsant le plasma, ce dernier étant réoxygéné constamment par le biais d'une membrane.



Premier modèle de Belzer, in *Paul Terasaki (ed.)*, Thirty-five Recollections, op.cit.

Cet appareillage, dans sa totalité, était extrêmement volumineux ; Belzer ne tarda pas à en proposer un modèle plus compact, qui prenait place à l'arrière d'un van pour conserver les greffons prélevés dans les hôpitaux de la région de San Francisco. Il mit ensuite au point pour une commercialisation à plus grande échelle un modèle portable de sa machine à perfusion, qui lui permit de faire le premier voyage transocéanique d'un greffon en 1971, sa machine sur le siège à côté de lui, pour proposer un greffon qui allait rester inexploité en Californie faute de patient compatible en termes de groupe sanguin à une équipe hollandaise à Leyde.[856] Cet exploit attira fortement l'attention du grand public, qui s'intéressait déjà grandement à l'appareillage lui-même, à la grande surprise des praticiens qui ne s'attendaient pas à un tel écho dans l'opinion.[857]

Là encore le but d'une telle machine était de permettre la préparation sans urgence excessive du receveur et d'avoir le temps d'évaluer le greffon et sa compatibilité avec le donneur. Voici comment Belzer décrit les principes directeurs de son dispositif :

> The essential features of successful perfusion are: (1) a pulsatile pump; (2) moderate hypothermia (8-12°C); (3) a buffered perfusate of […] plasma to which are added magnesium sulphate, dextrose, insulin, penicillin, and hydrocortisone; (4) microfiltration of the perfusate before use; (5) oxygenation by means of a membrane oxygenator to limit the air-fluid interphase; and (6) control of pH, temperature, PO2, PCO2, and flowrates during perfusion.[858]

[856] Folkert O. Belzer, "Organ Preservation: A Personal Perspective", *art.cit.*, p. 601.
[857] David Hamilton, *A History of Organ Transplantation, op.cit*. p. 328.
[858] Folker Belzer, "24-hour and 72-hour Preservation of Canine Kidneys", *art.cit.*, p. 536.

Voici comment Belzer récapitule les gains de son dispositif :

> The advantages of such a program are multiple. It has reduced the total anoxia time to the warm anoxia only […]. It has allowed time for prospective leucocyte typing, and selection of the recipient is made by using the best possible match. Furthermore, this allows the potential recipients to stay at home, thus increasing the total potential recipient pool greatly. Patients on home dialysis, as far away as 200 miles from the University, have received transplants after a suitable cadaver kidney had become available. […] The actual transplant becomes a selective rather than an emergency procedure. Preservation has allowed a larger source of donor organs as smaller and private hospitals within a radius of 100 miles from the Transplant Center can be included as a source for potential donors. It has allowed us to perform the transplants with a smaller staff, as one team of surgeons is now able to both remove kidneys from the donor and then follow this procedure with the transplantation, performed consecutively […]. And finally, this method might allow us to exclude those kidneys which have been damaged beyond repair during the agonal period of the donor.[859]

Comme tout objet technique, l'appareil à perfusion évolua vers une miniaturisation et une intégration de plus en plus croissante des composants les uns aux autres, comme Simondon signale que c'est la loi d'évolution des objets techniques qu'il appelle loi de « concrétion ». Le parallèle peut ici être dressé avec l'évolution des ordinateurs au vingtième siècle, d'immenses machines requérant des hangars entiers au « Personal Computer ». Mais cette miniaturisation réussie ne permit pas cependant à la méthode de s'imposer durablement, car elle fut supplantée par une technique extrêmement simple, celle du stockage froid sans perfusion continue. C'est en effet quelques années seulement après Belzer que Collins propose sa méthode de préservation consistant en une simple « perfusion initiale puis stockage dans la glace ».[860] La méthode a le mérite d'une grande simplicité : après le lavage du greffon avec une perfusion, celui-ci est stocké dans l'eau glacée dans un bocal lui-même contenu dans une simple glacière. Le dispositif suppose une perfusion adéquate cependant qui permette de refroidir le greffon et de « remplacer le sang par une meilleure solution de préservation »[861] ; cette solution devant cependant ne pas léser elle-même le greffon. Le composé idéal pour une telle solution fut trouvé par Collins en partie par hasard, mais aussi par une recherche méthodique : "[The]perfusate was an attempt to simulate the electrolyte constitution of intracellular fluid ; […] stepwise modification of the solution led to the solution which permitted storage with almost no detectable damage."[862] Cette solution est encore aux yeux de Collins perfectible – ce qui sera d'ailleurs fait dans les années qui suivent par Belzer : "There is no reason to presume that the concentration of ions in

[859] Folkert O. Belzer, "Current Methods of Kidney Storage", *art.cit.*, p. 445.
[860] G. M. Collins, al., "Kidney Preservation for Transportation, Initial Perfusion and 30 Hours' Ice Storage", *The Lancet*, 2 (7632), 1969, pp. 1219-22.
[861] "replace the blood with a more ideal preserving solution", *Ibid.*, p. 1221.
[862] *Ibid.*, pp. 1220 et 1222.

the new perfusate is the best that can be achieved for dogs or man. The good results, especially after the modifications introduced, provide a startingpoint for further improvements."[863]

Le but recherché était bien la plus grande simplicité possible, à des fins de transplantation à courte échéance, et non une hypothétique préservation à très long terme :

> Our aim has been to find the *simplest* means possible for short-term storage of kidneys, particularly so that kidneys might be readily transportable to histocompatible recipients at distant centres.[864]
>
> A method was developed by which kidneys could be shipped *in a small box* containing *ordinary* ice for periods of up to 30 hours with almost no detectable damage.[865]

Collins insiste plus que Belzer sur le gain qui consiste, grâce à la préservation, à mieux apparier greffon et receveur (« so that kidneys might be readily transportable to histocompatible recipients at distant centres. ») C'est le cas également dans son article suivant, en 1970, où il décrit l'envoi de reins (de chiens) à des centres aussi distants qu'en Israël, en Australie, à Londres, où ils ont été greffés avec succès, pour démontrer la grande facilité de transport que permet sa méthode (le terme « transportation » est d'ailleurs présent dans le titre même des deux articles).[866] Cette méthode permet d'accomplir les buts de la préservation, qui sont ainsi présentés par Collins :

> This simple method, if applicable to man, would fulfil many of the requirements of human cadaveric kidney transplantation, allowing time for histocompatibility testing, greater flexibility in scheduling transplant operations, and considerable expansion of the recipient pool served by each kidney.[867]

Collins insiste particulièrement sur l'appariement et sur l'élargissement du pool de donneurs que permet une méthode de préservation aussi simple :

> It is believed that the improved function and survival of well-matched as opposed to mismatched renal allografts, coupled with the low probability of finding a well-matched recipient, justifies the formation of a national, or

[863] *Ibid.*, p. 1222.
[864] *Ibid.*, p. 1221.
[865] *Ibid.*, p. 1219 (c'est nous qui soulignons).
[866] G. M. Collins, al., "Kidney Preservation for Transportation IV. Eight-Thousand-Mile International Air Transport", *Aust N.Z. J. Surg*., 40 (2), 1970, pp. 195-7.
[867] *Ibid.*, p. 195.

> possibly an international, recipient pool. The most severe hindrance to the formation of such a national pool has been the lack of methods of preserving and transporting kidneys.[868]

Ici la méthode pour obtenir le meilleur appariement est inversée : il ne s'agit plus d'établir un pool de greffons le plus large possible par le biais d'une banque d'organes, mais un pool de receveurs le plus large possible en favorisant les échanges entre centres. En ceci Collins appartient bien à la sphère de Terasaki, qui cherche à cette époque à montrer la corrélation entre l'appariement optimal du greffon et du receveur et la réussite de la greffe, avant de réfuter cette perspective par la suite. C'est bien cette perspective de l'appariement qui fit mettre en œuvre cette méthode de conservation selon Terasaki lui-même :

> Because of the extensive polymorphisms in the HLA system, we realized it would be difficult to obtain matched transplants in a given city. For matching it would be necessary to develop a simple cold storage solution, permitting the shipment of kidneys over long distances.[869]

Dans le but de « partager les greffons au sein d'une vaste région »[870], la dernière méthode apparaît donc la meilleure : "For storage periods of 24 hours it would appear to be superior to the complex, bulky, and expensive continuous perfusion systems in current use."[871] Un défaut supplémentaire du dispositif de Belzer est qu'il n'est pas largement disponible et qu'il peut difficilement être utilisé pour le transport aérien.[872] La machine à perfusion représente désormais un coût financier et en termes de personnel (surveillant le fonctionnement de la machine) excessif par rapport à cette nouvelle solution.[873] C'est ainsi qu'on s'habituera à voir les praticiens des greffes transporter des glacières par avion, dans un contraste saisissant entre le prosaïsme du contenant et le caractère précieux du contenu.

Le dispositif de Collins, dans sa grande simplicité, fut rapidement adopté de manière universelle, mais d'abord en Europe, puis dans le reste du monde, et enfin seulement aux Etats-Unis où l'influence de Belzer et de ses imposantes machines, symboles de technologie avancée, était grande. Il y eut des résistances au changement, car les ambulances de Belzer et leur équipement impressionnaient favorablement les équipes médicales dans les institutions où les prélèvements avaient lieu ; de plus,

---

[868] *Ibid*.

[869] Paul Terasaki, "Longmire Lecture: My 50 Years at the University of California", *art.cit.* p. 830.

[870] "cadaver kidney sharing over a wide area", G. M. Collins, al., "Kidney Preservation for Transportation", *art.cit.*, p. 197.

[871] *Ibid*.

[872] "This technique [...] is neither widely available nor can it be easily used to transport kidneys by air", G. M. Collins, al., "Kidney Preservation for Transportation, Initial Perfusion and 30 Hours' Ice Storage", *art.cit.*, p. 1219.

[873] Paul Terasaki, in Paul Terasaki (ed.), *History of Transplantation: Thirty-five Recollections, op.cit.*, p. 520.

les machines qui imitaient la physiologie naturelle de l'organe (la perfusion continue par pulsations, l'oxygénation) semblaient intuitivement plus respectueuses de la naturalité de l'organe que le simple lavage et la conservation dans la glace.[874] Belzer et d'autres équipes continuèrent longtemps à utiliser ses machines, les deux dispositifs se maintenant en parallèle.

Comme le note Belzer lui-même, ce sont deux controverses qui se nourrissaient ainsi l'une l'autre : celle autour de la méthode de conservation des organes, et celle concernant l'importance de l'appariement pour un résultat optimal. Belzer faisait partie de ceux qui pensaient que l'appariement HLA n'était pas décisif[875] ; pour lui la conservation par perfusion permettait en revanche d'améliorer les résultats, étant légèrement supérieure à la conservation dans la glace. De l'autre côté, les partisans de la conservation dans la glace considéraient qu'elle était quasiment aussi efficace – et bien plus commode – que la conservation par perfusion continue, et permettrait d'améliorer les résultats par un meilleur appariement. Belzer fait explicitement le lien entre les deux controverses lui-même :

> One of the reasons that our group developed long storage periods for the kidney was to allow sufficient time for tissue matching and sharing of the organ. Sam Kountz [qui remplace Najarian à la tête du programme de transplantation de l'Univerité de Californie à San Francisco] was a strong believer in the value of tissue typing for matching kidneys with recipients. I had become disillusioned with the value of tissue typing because in our own, rather large series of cadaver kidney transplants we could not show a beneficial effect of tissue typing for long-term graft survival.
>
> A seminal paper was published in 1969 by Geoffrey Collins, working with Dr. Paul Terasaki's laboratory. […] Because of the simplicity of this method, it was rapidly adopted by many clinical centers throughout the world. For the next two decades, vey little was added to clincial preservation. Most studies that appeared during that period attempted to credit or discredit both preservation methods.
>
> During the same time the concept of tissue typing emerged as important in kidney transplantation; some believed in this concept, while others did not. Thus, the controversy was further fueled by the fact that simple cold storage would allow easier sharing of kidneys between transplant centers on the basis of tissue typing.[876]

Les positions respectives sont donc assez cohérentes : en une période d'installation de l'allogreffe comme pratique médicale, en l'absence encore de pénurie des greffons et surtout en un temps où les résultats stagnent avant la découverte de la ciclosporine, Belzer recherche une progression des résultats dans une procédure de conservation complexe qui lui semble être optimale, insistant rapidement beaucoup moins sur l'appariement ; l'équipe de Terasaki, qui à l'époque fonde encore,

[874] David Hamilton, *A History of Organ Transplantation, op.cit.*, p. 306.
[875] Folkert Belzer, al., "Is HLA typing of clinical significance in cadaveric renal transplantation?", *The Lancet* 1, 27 avril 1974, pp. 774-7.
[876] Folkert Belzer, "Organ Preservation: A Personal Perspective", *art.cit.,* 603.

comme beaucoup de sérologistes, de grands espoirs dans les progrès du typage HLA et de l'appariement, privilégie une solution légère et pratique de conservation, quitte à ce qu'elle ne soit pas absolument optimale, mais qui permet d'intensifier les échanges entre centres pour améliorer à terme l'appariement. René Küss souligne qu'à cette époque on hésitait sur la stratégie la plus prometteuse pour améliorer les résultats : fallait-il chercher à obtenir le meilleur appariement possible, quitte à augmenter le temps d'ischémie du greffon en le faisant voyager sur de grandes distances, ou privilégier un temps d'ischémie le plus court possible en minorant l'importance de l'appariement ?[877] De manière cohérente, Belzer propose lui une autre organisation, plus régionale, de la gestion des greffons ; il fait peut-être partie de ceux dont Terasaki fait dans l'article cité ci-dessus état des réticences à un partage sur une plus grande échelle des greffons. Pour Belzer, l'appariement n'ayant pas une importance décisive – sauf en cas d'immunisation préalable du receveur potentiel face aux antigènes du donneur -, l'accent doit être mis sur une utilisation locale des greffons permettant de diminuer le temps d'ischémie.[878] Voici comment Belzer présente son raisonnement dans son article de 1974 :

> An analysis of 200 consecutive primary cadaver kidney grafts showed no correlation between graft survival and HL-A matching. […] Therefore, for patients without preformed antibodies, no kidney should be discarded because of inadequate match. […] In patients with preformed antibodies to random donors HL-A matching, however, may play an important role. […] The difference between these results and those cited above [les études qui montrent une influence de l'appariement] could perhaps be explained by our use of a highly sensitive cross-match. [...] All of our cross-matches are done in a single laboratory by very experienced staff. Most reports describe series in which the cross-matching is usually done in smaller satellite laboratories by personnel with relatively less experience. […]
>
> The results of this study have certain practical implications. Organisation of transplant centres in many areas has focused on a central tissue-typing laboratory and peripheral satellite laboratories that do the cross-match of the shared kidneys. For many years we have advocated a regional transplant organisation with a central tissue-typing laboratory which also does the cross-matching and *utilisation of all locally obtained kidneys for recipients from the same area whenever possible*. Such a region should be large enough to provide sufficient new recipients and donors to accommodate an active transplant programme. [...] The logistical and practical advantages of such a programme are many, and the results reported here further suggest that from a tissue-typing standpoint such a programme is desirable for accuracy of cross-match. *Since HL-A match grades do not correlate with graft survival in cadaver kidneys, all cadaver kidneys should be transplanted even if the only available recipients are poorly matched for HL-A.* When a patient has antibodies against most random donors, our experience has been

[877] René Küss et Pierre Bourget, *Une histoire illustrée de la greffe d'organes, op.cit*., p. 69.

[878]Les sérologistes ont soutenu l'idée de partage des greffons pour leur meilleur appariement et ont participé bien souvent, comme van Rood aux Pays-Bas avec Eurotransplant, à l'instauration de réseaux de procurement des greffons. "Dr van Rood proposed, in a separate paper submitted to the workshop, that all the patients awaiting transplantation be listed in a file, and were a kidney to become available, it be given to the best matched recipient." Ilana Löwy, "The Impact of Medical Practice on Biomedical Research", *art.cit.*, p. 197.

> that, when a donor kidney with a negative cross-match is found, graft survival is comparable to that in non-sensitised patients. *Although organs should be shared when no cross-match and ABO-compatible recipients are available locally, the clinical value of organ sharing based on HL-A typing in primary grafts should be questioned.*[879]

La tension entre partage des greffons ou non recoupe, comme le note Guttman, la tension entre vision clinique et approche scientifique, et a des échos politiques profonds, obligeant à des décisions qui ont un enjeu important :

> Such a genetic identification achievement [la découverte du système HLA] could thus serve as a rationalizing force of a presumed necessary vital-organ-sharing scheme, across nations and continents, as the technology of preservation of organs improved - a quite noble goal and political gesture, made largely by laboratory scientists rather than the clinicians who needed nearly every organ to find its way to a local recipient. Such extensions of time between obtaining an organ and transplanting it made it increasingly difficult for donor centers to claim the right to the organs to be used in their own center. This exemplified another unique nature of the field: a technical and biological advance of a modest stepwise nature pushes an issue of ethics, social policy, and control that ultimately will become explosive. Thus, the tension between laboratory and surgical scientist, clinician, program and patient needs, and the necessity for social policy decisions were beginning to emanate from these advances in the late 1980s.[880]

En réalité il est intéressant de noter que la conservation dans la glace n'a pas fini par s'imposer parce qu'elle permet de meilleurs résultats ; en effet cette méthode de conservation n'est pas meilleure que celle par perfusion, et l'importance de l'appariement a été relativisée par les études de Terasaki lui-même sur la question et plus encore par l'apparition de traitements immunosuppresseurs efficaces qui économisent d'avoir à se soucier d'un appariement parfait. Elle s'imposa donc plutôt en raison de son caractère essentiellement pratique. Enfin, comme souvent les controverses en sciences, ni la controverse sur la méthode de conservation ni celle sur l'appariement ne sont aujourd'hui totalement refermées ; elles n'ont pas été tranchées définitivement, si ce n'est par un usage relativement commun qui a fini par s'instaurer et une perte d'intérêt envers la question, qui n'est plus apparue brûlante. L'apparition d'immunosuppresseurs comme la ciclosporine a en effet encore plus minoré l'importance de l'appariement optimal des greffons. Des articles paraissent cependant encore régulièrement examinant la question de la méthode pertinente de conservation ou l'importance de l'appariement, mais semble-t-il sans le caractère intense des premières controverses. L'usage de plus en plus fréquent ces derniers temps, du fait de la pénurie de greffons, de greffons qualifiés de « suboptimaux » - c'est-

[879] Folkert Belzer, "Is HLA typing of clinical significance in cadaveric renal transplantation?", *art.cit.*, passim. C'est nous qui soulignons.

[880] Ronald Guttman, "Technology, Clinical Studies, and Control in the Field of Organ Transplantation", *Journal of the History of Biology* 30 (3), 1997, pp. 367-379, ici p. 373.

à-dire qui dans des temps plus reculés auraient été refusés pour la greffe – a redonné une certaine acuité à ces questions : ces greffons étant de qualité moyenne, leur conservation optimale et un matching le meilleur possible reprennent de l'importance dans ces cas-là.

C'est ensuite Belzer qui va faire progresser la conservation dans la glace elle-même, par la mise au point méthodique d'une solution totalement artificielle pour laver les greffons avant leur stockage, en améliorant celle proposée par Collins. C'est ce qui donnera lieu, avec quelques modifications supplémentaires, à la solution UW (University of Wisconsin), encore appelée « le Belzer », qui est aujourd'hui universellement utilisée. Le problème à résoudre était celui du froid qui fait gonfler les cellules à cause du liquide qu'elles contiennent quand le greffon est réfrigéré, gonflement qui lèse les tissus.[881] Pour cela Belzer développe une perfusion qui est purement synthétique, à l'exemple de celle de Collins et à la différence de ses ancêtres organiques que furent le sang complet, le plasma et le plasma précipité après congélation. Cette perfusion fut totalement fabriquée en vue de la clinique des greffes, issue d'une recherche planifiée avec un cahier des charges précis, sans compter sur la pure sérendipité.

> Research is often based on serendipity, rather than solely on a detailed systematic mechanistic approach to a problem. There is nothing wrong with serendipity, and it often leads to successes. For instance, both advances in organ preservation – continuous perfusion and simple cold storage – had an element of serendipity. [...] Although serendipity continues to be an important aspect of our research in organ preservation, there is no doubt that a more systematic approach could also lead to improving organ preservation. Thus, we began a more deliberate and basic consideration of how to develop improved organ preservation methods. […] We turned our attention to the development of a purely synthetic perfusate for the kidney.[882]

Le titre de la publication qui rend compte de cette découverte revendique d'ailleurs fièrement ce caractère artificiel, fabriqué pour un propos précis, de la réalisation (RM Hoffmann, al., « 72 hour preservation of dog kidneys *using a purely synthetic perfusate* containing hydroxyethyl starch », *Archives of Surgery* 118, 919, 1983).[883]

6. L'évaluation du greffon

Au-delà de la question du prélèvement et de la conservation du greffon nécessaire, la question se posa vite également de définir ce qu'est un bon greffon, un greffon acceptable ou optimal pour tel patient.

[881] Folkert Belzer, "Organ Preservation : A Personal Perspective", *art.cit.*, p. 606.
[882] *Ibid.*, pp. 605-6.
[883] C'est nous qui soulignons.

Cette définition du bon greffon soulevait des problèmes anatomiques : il fallait que le greffon ait une taille et une constitution compatible avec sa transplantation ; par exemple la présence de vaisseaux sanguins en nombre adéquat, et suffisamment solides encore pour être anastomosés à ceux du receveur. L'appariement, on y reviendra plus loin, joue également un rôle important.

Dans les greffes de moelle osseuse, se posait également la question de la *quantité* de moelle à transfuser pour assurer la prise de la greffe, en fonction de la concentration du prélèvement en cellules souches hématopoïétiques qui viendraient nidifier dans l'organisme du receveur pour reconstituer une moelle osseuse fonctionnelle. Ce qui fut découvert à cette occasion, c'est qu'un groupe de cellules suffisait à repeupler une moelle osseuse entière, ces cellules souches étant capables de reconstituer ensuite la totalité des cellules sanguines nécessaires, et ceci pour toute la vie du receveur[884], alors que les cellules sanguines produites par la moelle osseuse ont elles-mêmes une durée de vie limitée d'environ trente jours. Cela permit de comprendre que les différentes cellules sanguines ne sont pas dues à des lignées différentes, mais ont les mêmes cellules mères pluripotentes ; et ainsi qu'une seule colonie de cellules souches produit tout l'arbre des cellules sanguines et lymphatiques, là où on a pu longtemps croire que les cellules sanguines étaient apportées à l'organisme par l'alimentation.[885] Ce qui est ici découvert par ce biais, c'est aussi le caractère de tissu vivant à part entière du sang, qui fut longtemps occulté. La transfusion avait déjà participé à souligner le caractère pleinement vivant du sang : Arnaud Tzanck, patron de la transfusion sanguine en 1940, parle déjà de la transfusion comme une « greffe vivante »[886], en un aller-retour entre greffe et transfusion - la transfusion aidant à comprendre la greffe mais se comprenant aussi sous le paradigme plus large, en train d'émerger, de la greffe -. Il y a encore un débat à la sortie de la seconde guerre mondiale cependant sur le statut à reconnaître aux produits sanguins :

> Doit-on les considérer comme des médicaments et les rattacher à la pharmacie ou, au contraire, faut-il appréhender la transfusion comme une transplantation organique qui relève de la médecine ? […] Le directeur général de la Santé, Aujaleu, et la direction de la Pharmacie proposent de soumettre ces produits sanguins à la législation des médicaments (loi du 11 septembre 1941), […] ce qui contredit le point de vue des médecins tels que le professeur Debré, le docteur Tzanck et ceux du Service de santé militaire pour lesquels la transfusion doit rester un acte clinique impliquant l'interdiction de vente des produits du corps humain.[887]

[884] Van Bekkum, in Paul Terasaki (ed.), *History of Transplantation: Thirty-five Recollections, op.cit*., p. 401.
[885] *Ibid.*, p. 402.
[886] Cité in Jean-François Picard, William H. Schneider, « L'histoire de la transfusion sanguine dans sa relation à la recherche médicale », *art.cit.*, p. 4.
[887] *Ibid.*, p. 12.

C'est un imaginaire mécaniste qui fit qu'on découvrit tard que le sang est un tissu cellulaire vivant à part entière.[888] Comme le souligne Patrice Pinet, l'idée que le corps soit composé de cellules, c'est-à-dire d'entités individuelles pouvant être indépendantes, mit longtemps à s'imposer. Une étape importante fut l'œuvre de Bichat, qui en 1801 substitue à la notion classique d'organe celle de tissu, un organe pouvant donc être composé de plusieurs tissus, fondant par là la physiologie sur l'histologie. C'est ainsi qu'on put progressivement comprendre qu'un fluide comme le sang est comme les tissus composé de cellules, mais que celles-ci sont à l'état libre et dissocié. Le pas décisif de la théorie cellulaire fut franchi quand on assimile l'œuf à une cellule et par l'affirmation célèbre de Virchow que « toute cellule vient d'une cellule ». Longtemps, au lieu d'y voir un tissu, avec l'activité propre de ses différentes cellules, on a vu dans le sang un reflet passif de ce qui se passait dans l'organisme. On voit ensuite qu'au lieu d'être simplement un instrument de transport, le sang réceptionne des substances actives, et en est lui-même une.[889] La greffe de moelle osseuse, comprenant qu'un greffon de moelle nécessite seulement d'apporter quelques millions de cellules contenues dans une poche plastique, contribua à consolider cette compréhension du sang comme tissu vivant à part entière. Medawar lui-même souligne qu'il faut cesser de comprendre le sang comme un simple moyen de transport mais comme un tissu actif à part entière, même du point de vue immunologique :

> Runt disease in both mice and chickens may be provoked by the leucocytes present in adult whole blood. This is an important discovery, because it suggests that blood is not merely the vehicle for immunologically activated cells produced elsewhere. It must contain some cell which is immunologically fully competent, i.e. a cell which is capable of undertaking the whole of an immunological response.[890]

Un point particulièrement important dans la compréhension progressive de ce qui constitue un bon greffon fut l'attention à son innocuité pour le receveur, le greffon pouvant être porteur d'infections par là transmises au receveur (devenant ainsi une sorte de cheval de Troie), ainsi qu'à son caractère fonctionnel, capable de fonctionner dans un autre organisme. L'importance de ce point, pressentie dès l'origine des tentatives de greffes, fut dans les années de l'établissement de la greffe rappelée aux praticiens de manière parfois dramatique. Ce fut le cas par exemple pour Roy Calne lors de sa toute première tentative de greffe rénale en Angleterre. Pendant que son collaborateur Hopewell opérait le

[888] Patrice Pinet, « Sang », *in* Dominique Lecourt (ed.), *Dictionaire de la pensée médicale, op.cit.*, pp. 993-8, ici p. 995.
[889] *Ibid.*, p. 996.
[890] Peter Medawar, "The Croonian Lecture: The Homograt Reaction", *art. cit.*, p. 161.

prélèvement sur un donneur en état de mort cérébrale suite à la rupture d'une artère proche du cerveau, Calne commença à préparer le receveur.

> Hopewell started to remove the kidney while I simultaneously prepared the woman to receive it. I was just about to make an incision in the lower abdomen, when Hopewell appeared at the door of the operating theatre with a large bowl in his hands. […] His face was a mixture of horror, disappointment and incredulity. […] Out of the bowl Hopewell took first one kidney and then the other, both huge and deformed, with a multitude of small and large cysts. The donor had the same polycystic disease as the recipient![891]

Les praticiens évaluèrent d'abord la probabilité d'une telle malchance à un sur un million ; ils découvrirent ensuite néanmoins un lien statistique faible mais réel entre la polycyctis rénale et l'anévrisme. Leur première patiente mourut faut de greffon trouvé à temps, et ce tout premier essai leur révéla que l'allogreffe, bien que pas impossible, se révélait plus compliquée que prévu ; qu'elle nécessitait une organisation optimale des équipes et une vérification soigneuse de l'état des greffons qu'on envisage de prélever. « We had learnt the hard way », conclut Calne.[892]

Un bon greffon apparaissait donc, à la lumière des premiers échecs, comme un greffon non seulement compatible (en termes de groupe sanguin ; de non sensibilisation du patient ; en termes anatomiques) ; mais également un greffon lui-même fonctionnel, et dont l'innocuité pour le patient soit vérifiée. Hume avait déjà soulevé ce problème, en plus de celui de la compatibilité tissulaire et anatomique, dans son article de 1955 qui évoquait la difficulté de trouver un greffon « adéquat à d'autres points de vue (âge, cancer, infection, etc) ».[893] Hume et Starzl découvrirent chacun la réalité de la possibilité de la transmission de cancer par l'allogreffe : « David Hume in Virginia described a patient who developed a liver tumor with lung metastases three years after transplantation with a kidney from a cadaver donor who had died of the same condition. »[894] Starzl rapporte un cas de receveur de greffe rénale développant un cancer suite à la transplantation d'un organe prélevé sur un patient victime de la même pathologie. L'allogreffe devenue pratique clinique renoue ici dramatiquement avec ses débuts expérimentaux de l'entre-deux guerres où l'allogreffe était utilisée pour étudier la résistance aux tumeurs cancéreuses elles-mêmes aisément transplantables et capables de proliférer dans l'organisme receveur. Cette problématique de l'infection via le greffon devint encore plus pressante à partir de l'utilisation de la ciclosporine qui amena rapidement à une pénurie de greffons obligeant à

[891] Roy Calne, *The Ultimate Gift, op.cit*., p. 44.
[892] *Ibid*.
[893] "suitable from other points of view (age, infection, cancer, etc)" ; David Hume, John Merill, *al.*, "Experiences with renal homotransplantations in the human", *art.cit.*, p. 377.
[894] Nicholas Tilney, *Transplant, op.cit.*, p. 133.

prélever parfois de nombreux organes et tissus auprès d'un même donneur. Pour pallier ce problème, des procédures d'examen du greffon avant prélèvement ne tardèrent donc pas à être mises en place :

> a complete evaluation confirmed the health of the donors, including the presence of two normal *uninfected* kidneys and a functioning bladder. The anatomy of the aorta and renal arteries was ascertained preoperatively by intra-arterial dye injection. (A technical failure of revascularization with loss of the organ had occured when a kidney was unexcpectedly found at operation to have two small unreconstructable arteries instead of the usual single vessel.)[895]

Ce problème avait été pressenti dès les toutes premières procédures pouvant être considérées rétrospectivement comme des ancêtres des greffes, comme les greffes de dents de Hunter au dix-huitième siècle. Hunter, en transférant une dent saine d'un donneur vivant à un autre, vit une syphilis qui n'était pas manifeste chez le donneur se développer chez le receveur, de manière souvent dramatique au point de décrédibiliser son entreprise. De la même manière, les greffes de peau au dix-neuvième siècle furent parfois le vecteur de transmission de la variole.[896] Ainsi apparurent les premiers signes de l'existence de porteurs sains d'une infection qu'ils étaient néanmoins capables de transmettre. De la même manière, l'apparition de cancers suite à des greffes à partir de donneurs apparemment sains dans les années 1960 fit suspecter la possibilité de la dormance tumorale.[897] Reverdin à la fin du dix-neuvième siècle avait bien conscience lui aussi du risque dans ses essais de greffe de peau : « Il est clair que, lorsqu'on emprunte les lambeaux à un autre sujet, il faut s'assurer qu'il est indemne d'affections inoculables ; car dans mon procédé on transporte une petite portion du derme contenant plus ou moins de sang ; et on sait que la syphilis peut se transmettre de cette façon. »[898] Rapaport dans les années 1960 utilisa les greffes de peau entre sujets humains pour étudier leur réactivité réciproque et établir les premiers groupes HLA ; il prit soin pour cela d'utiliser des sujets sains, qui s'étaient prêtés à d'autres expérimentations permettant d'éliminer le fait qu'ils soient porteurs d'affections transmissibles graves : “The donors were individuals known not to transmit serum hepatitis on the basis of their previous record of skin or blood donations at Bellevue Hospital.”[899]

Pour ce problème de la transmission d'affections via le transfert de tissus et organes, le parallèle peut encore être dressé avec la transfusion sanguine qui se met en place avant la greffe d'organes. En effet

---

[895] Nicholas Tilney, *Transplant, op.cit.,* pp. 63-4. C'est nous qui soulignons.
[896] David Hamilton, *A History of Organ Transplantation, op.cit*., xvii.
[897] *Ibid*.
[898] Reverdin, *De la greffe épidermique*, 1872, p. 9.
[899] Felix Rapaport, “Cross-reactions to skin homografts in man”, *Journal of Clinical Investigation* 41 (12), 1962, pp. 2166-72, ici p. 2166.

la transfusion a dû elle aussi surmonter les obstacles de la compatibilité (des groupes sanguins dans ce cas, plus faciles à identifier que le système HLA extrêmement polymorphe) ; de l'obtention du sang ; de sa conservation ; mais aussi du test de son innocuité pour le receveur. Picard souligne que le danger d'infection était perçu dans la transfusion mais fut parfois minoré au nom de l'urgence vitale à laquelle elle répondait, par exemple en temps de guerre ; ceci instaurant peut-être un *éthos* de la transfusion dont les failles éclatèrent lors de la pandémie du Sida :

> L'autre risque, récurrent dans l'histoire de la transfusion, est la transmission des maladies infectieuses. Là aussi, le danger est connu puisque le chirurgien Martel a mis en évidence la possibilité d'injecter le tréponème de la syphilis avec le sang (1912). Le même problème se pose avec la malaria et les troupes coloniales. Mais l'urgence commande et les médecins de guerre préfèrent accepter le risque plutôt que de laisser mourir leurs blessés : s'ils survivent, on saura les soigner, plaident-ils. On reviendra plus loin sur la manière dont la transfusion gère cet aléa épidémique, peut-être à l'origine de comportements qui poseront problème lors de l'apparition d'autres maladies infectieuses (hépatites, sida).[900]

La prise en compte seulement relative du risque d'infection via la transfusion restera le cas à l'issue de la seconde guerre mondiale :

> Le problème du dépistage syphilitique demeure. La déclaration de la maladie a été rendue obligatoire par la loi du 31 décembre 1942, et une enquête réalisée à Paris durant l'Occupation révèle encore 0,4 % de sujets positifs et 7 à 8 % de douteux. Cependant, la Commission de la transfusion, considérant la fiabilité incertaine du test de Wasserman et le fait que la maladie ne peut être décelée à temps avant utilisation du sang prélevé, décide de ne pas rendre l'examen suspensif. Il s'agit de ne pas décourager des donneurs qu'on estime en nombre encore insuffisant, mais on recommande de les avertir que leur responsabilité est engagée s'ils s'abstiennent de déclarer une maladie dont ils se savent porteurs. Malheureusement, cette prescription se révélera de mise en œuvre difficile avec l'industrialisation de la transfusion et la fabrication de plasma réalisée à partir des pools sanguins de milliers de donneurs.[901]

Les conséquences s'en feront particulièrement sentir au moment de l'épidémie de Sida qui secouera l'institution, en France particulièrement, de la transfusion sanguine.

> Dès 1983, la présence du rétro virus responsable, le VIH, [...] a été mise en évidence par une équipe de l'Institut Pasteur. Le drame se noue à cause du mode de collecte de sang. On a vu combien nos médecins-transfuseurs se

[900] Jean-François Picard, William H. Schneider, « L'histoire de la transfusion sanguine dans sa relation à la recherche médicale », *art.cit.,* p. 6.
[901] *Ibid.,* p. 11.

> réclament d'un modèle biologique plus immunologique que virologique. On a signalé qu'aux débuts de la transfusion on injectait, à l'occasion, du sang syphilitique quitte à soigner le transfusé, après. De même pour le risque d'hépatite virale auquel est resté pratiquement soumis jusqu'à aujourd'hui chaque transfusé. Or les caractéristiques du sida font qu'on ignore si un sujet séropositif, celui qui a les antigènes VIH, est malade ou simplement, selon la terminologie de l'époque, primo-infecté. Ce doute conduit la transfusion sanguine au mauvais choix, celui de continuer de prélever du sang dans des milieux dits à risque, comme la population pénitentiaire, pour diffuser des produits dont l'innocuité est incertaine. […] Au moins un millier d'hémophiles sera contaminé par de banales transfusions de confort, en même temps que quatre fois plus de transfusés pour diverses raisons chirurgicales.[902]

A travers les cas de la transfusion et de l'allogreffe, c'est le risque de tout échange pour l'organisme vivant qui est ici mis en lumière. Le vivant, et particulièrement l'animal, est contraint pour survivre et maintenir sa propre forme fragile dans le temps, à l'échange avec son milieu pour reconstituer constamment sa propre substance. C'est pourquoi le vivant est caractérisé dans la nature par des formes involuées, des plis et replis, qui sont autant de zones d'échange essentielles avec son milieu ; pour le vivant l'échange est indispensable, ne serait-ce que sous la forme la plus élémentairement biologique de la respiration, transpiration, nutrition, déjection. Le vivant prend et rejette, mais ces échanges représentent à chaque fois pour lui un risque car il s'agit de faire entrer à l'intérieur de lui quelque chose d'extérieur qui peut être nuisible là où il pensait le faire avec profit.[903] Le propre de la contamination est alors d'établir un contact avec une substance nuisible qui peut difficilement être refoulée après coup par l'organisme : la contamination suit le principe de non-retour qui fait qu'être une fois en contact, c'est l'être pour toujours désormais. Dans l'allogreffe le risque est particulièrement présent en ce qu'on insère durablement dans l'organisme une partie importante souvent d'un autre organisme, avec le but de l'y maintenir ; ainsi le greffon salvateur peut-il aussi prendre la valeur d'une menace. On retrouve cette inquiétude dans la perspective des xénogreffes, qui en plus de leur faisabilité pour l'instant non acquise, posent la question du risque d'une mutation de virus animaux une fois des organes animaux insérés dans des patients humains et d'une possible pandémie de ce fait.

B. La relativisation de l'appariement du greffon et du receveur

Une autre dimension importante est celle de l'appariement du greffon à son receveur, qui pose la question de leur compatibilité immunologique la plus grande possible, dans le but d'avoir le meilleur

[902] *Ibid.,* p. 16.

[903] Voir l'exemple de Hume sur le soupçon que le *pain,* la nourriture la plus quotidienne, pourrait s'avérer non comestible. C'est le cas par exemple dans l'épidémie de l'ergot de seigle.

résultat, particulièrement durant la période où les résultats de l'allogreffe restent insuffisants, avant l'apparition de la ciclosporine. Au final, comme on l'a déjà vu, l'importance de cet appariement sera relativisée, du fait du polymorphisme très important, plus encore même que l'on ne suspectait au début, du système HLA, rendant très improbable le fait de trouver un donneur très compatible pour un patient donné hors de la fratrie et du cas des CSH où on peut accéder sur fichier à des donneurs qui se sont déclarés volontaires et attendent d'être éventuellement un jour sollicités pour donner ; de plus, la mise au point de traitements immunosuppresseurs puissants permit de se passer d'un tel appariement. L'appariement n'est au final important que pour vérifier la non immunisation préalable du patient à l'égard des antigènes que présente le donneur (avec certaines latitudes), ainsi que pour faire correspondre, ce qui est la plupart du temps nécessaire, les groupes sanguins. Mais ceci ne fut établi que suite à un développement complexe, après des flux et reflux successifs des espoirs placés dans l'appariement optimal. Par cette recherche de l'appariement, c'est tout le champ du système HLA qui devint un enjeu de recherche fortement stimulé, particulièrement dans les années 1960. Par ce biais, de nouvelles disciplines s'intéressèrent à la transplantation : l'hématologie et la génétique, et donc la biologie moléculaire naissante. La coopération fut parfois intense, ainsi que les tensions dues aux impasses de la recherche biologique fondamentale.[904] C'est par tatônnements successifs que la juste place du typage HLA, entre promesses de permettre des greffes faciles à réaliser et négation totale de son importance, va être trouvée, dans un contrôle constant des résultats de la recherche la plus fondamentale par la clinique, aux nombreux acteurs, des patients greffés.

La recherche des antigènes de transplantation, responsables du déclenchement par le receveur d'une réponse immunitaire de rejet du greffon s'ils ne sont pas identiques chez les deux organismes, fut l'objet comme on l'a vu d'une recherche avant même la deuxième guerre mondiale notamment chez l'animal (la souris de lignée pure). Néanmoins la réussite exceptionnelle des greffes entre jumeaux identiques et les médiocres résultats dans le même temps des allogreffes dans les années 1950 stimula à nouveau fortement la recherche de ces antigènes responsables du rejet.

1. Les premières découvertes de la sérologie indépendamment de la perspective des greffes

Les premières étapes de la découverte du système HLA comme marqueurs de la transplantation furent faites indépendamment de la perspective de la transplantation chez des hématologues, particulièrement Jean Dausset, qui exploraient la réactivité des leucocytes du sang et non plus seulement celle des hématies ; ainsi une nouvelle discipline, l'hématologie, fut amenée à collaborer

[904] cf. Ilana Löwy, "The Impact of Medical Practice on Biomedical Research: The Case of Human Leucocyte Antigens Studies", *Minerva*, 25, 1987, pp. 171-200.

aux recherches sur la transplantation tout en poursuivant néanmoins ses propres intérêts, apportant une nouvelle tournure d'esprit, de nouvelles méthodes, une maturité scientifique plus grande également que la science naissante de l'immunologie de transplantation.[905] Dausset découvrit particulièrement que le sang de patients transfusés à de nombreuses reprises contient des anticorps dirigés contre les leucocytes de sérums qui leur sont étrangers, s'étant immunisés contre eux lors de ces différentes transfusions. Dausset découvrit en effet que le sérum de ces patients polytransfusés du fait de déficits en globules blancs (leucopénie) agglutine les globules blancs d'un autre individu, en une réaction forte et rapide. C'est le signe qu'ils ont développé des anti-corps antileucocytaires du fait de leurs transfusions successives ; ces anticorps sont de plus inactifs contre les leucocytes du malade lui-même, signe que ce ne sont pas des autoanticorps comme on aurait pu le croire et comme on l'a cru un temps dans le cas de ces maladies possiblement auto-immunes. Ces anticorps ne sont pas non plus innés, comme c'est le cas pour les groupes sanguins ; ils sont acquis suite aux transfusions successives et sont donc des anticorps immuns, développés contre les leucocytes des donneurs. Ce phénomène est de plus très fréquent chez les transfusés, ce qui élimine la possibilité qu'il s'agisse d'une allergie – dont l'incidence serait moins grande -. Il s'agit donc bien d'une réaction immunitaire développée suite à la confrontation à des antigènes leucocytaires, dont l'existence est par là démontrée, et qui varient d'un individu à l'autre.[906] C'est ainsi tout un nouveau champ qui s'ouvrait à l'étude, en plus de celui des réactions entre groupes sanguins déterminés par les hématies. Là où Landsteiner voyait dans les groupes sanguins une carte d'identité de l'organisme, c'est Dausset qui va accomplir son projet en identifiant dans les leucocytes des groupes beaucoup plus nombreux et partant une combinaison d'antigènes potentiellement beaucoup plus spécifique de chaque individu ; il commença d'ailleurs par postuler le caractère absolument individuel des antigènes de transplantation avant de découvrir l'existence de groupes tissulaires. D'où un tableau d'apparence assez confus encore au départ chez Dausset des réactivités très complexes des sérums qu'il teste :

> The agglutinations were sometimes obvious and sometimes weak, of very dubious reproducibility There were no computers at that time and our results were exposed on a large poster on the laboratory wall. We almost lost hope of ever making sense of it, so numerous were the different patterns.[907]

Dausset a néanmoins assez vite l'intuition que les nouveaux antigènes qu'il repère par l'agglutination des leucocytes par le sérum peuvent être extrêmement universels, portés par toutes les cellules du

[905] *Id.*

[906] Jean Dausset, *Clin d'oeil à la vie, op.cit.*, pp. 82 et 86.

[907] Extrait d'un commentaire de Jean Dausset à son article *princeps*, Dausset J. « Iso-leuco-anticorps », Acta Haematol. 20:156-66, 1958, en 1983. Consulté sur http://garfield.library.upenn.edu/classics1983/A1983QH93900001.pdf, accedé le 29 septembre 2017.

corps, là où les groupes sanguins ne caractérisent que les hématies (globules rouges). “While red blood cells are a very particular kind of cell - they have no nucleus - the nucleated leucocytes are much more like other body cells. It was plausible that markers found on leucocytes would also be found on other tissues.”[908]

> Dausset a l'intuition que ces antigènes leucocytaires ne résident pas uniquement dans le sang, mais qu'ils constituent l'armature immunitaire de tout organisme. Et il imagine des applications possibles en clinique, notamment pour réaliser des transplantations d'organes. Tzanck n'affirmait-il pas vingt ans plus tôt la valeur de « greffe vivante » de la transfusion ? Ainsi, en médecine, l'hématologie aboutit à la greffe d'organes tandis que, d'un point de vue biologique, la génétique et l'immunologie vont se rejoindre au sein d'une immuno-génétique.[909]

C'est pour tester la relation possible entre les groupes leucocytaires qu'il est en train de découvrir et « l'armature immunitaire de tout [l'] organisme » qu'il se rapproche de Felix Rapaport, qui cherche à la même époque à New York à établir des groupes tissulaires à partir de greffes de peau.[910] S'ouvre alors une fructueuse collaboration transatlantique entre les deux hommes, Rapaport faisant bénéficier Dausset de sa technique fine de la greffe de peau permettant des tests fiables de compatibilité (des individus incompatibles provoquant un rejet de la greffe à un rythme tout à fait régulier selon leur proximité génétique) :

> [Dausset] entreprend des greffes de peau expérimentales, les premières sur lui-même et sur ses collaborateurs. Mais la technique est déficiente et on ne réussit qu'à se couvrir les avant-bras de cicatrices. Dausset rencontre alors un confrère américain, Felix Rapaport (New York University Medical School) qui a […] mis au point une technique de contrôle de compatibilité par la vérification de la vascularisation des greffons.[911]

Rapaport décrit ainsi les expérimentations qu’il mène :

> The white graft is noted for its lack of vascularization, dead-white color, and its evolution into a distinctive tan-colored eschar. The appearance of the latter is quite different from that of the black eschar associated with first-set or accelerated rejection. […] The application of a skin homograft from one individual to another, i.e., a first-set graft, results in its initial vascularization and growth. This is followed 8 to 10 days later by an abrupt cessation

[908] Ilana Löwy, “The Impact of Medical Practice on Biomedical Research”, *art.cit.*, p. 183.
[909] Jean-François Picard, William H. Schneider, « L'histoire de la transfusion sanguine dans sa relation à la recherche médicale », *art.cit.*, p. 14.
[910] Jean Dausset, *Clin d’œil à la vie. op.cit.*, p. 92.
[911] Jean-François Picard, William H. Schneider, *ibid.*

> of blood flow in the graft vessels, multiple thromboses and hemorrhages, and the eventual change of the graft into a black eschar.[912]

Dausset de son côté apporte à Rapaport sa formation d'hématologue et un groupe de donneurs en France fidèles à l'aventure durant des années, qui permettent aux expérimentations d'avancer plus vite car décrits par Dausset comme « plus généreux, non rémunérés, enthousiastes, non chicaniers »[913] que les donneurs américains sollicités par Rapaport.

2. La rencontre de l'hématologie et de la clinique de la transplantation

La rencontre entre l'hématologie et la transplantation se fit donc assez vite après les premières découvertes d'agglutination des leucocytes par Dausset. Medawar avait déjà montré en 1946 que les groupes tissulaires impliqués dans le rejet de greffe sont distincts des groupes sanguins.[914] Dausset fut rapidement sollicité par les transplanteurs dans le but d'aider à identifier les jumeaux absolument identiques en vue de leur transplantation, la seule possible de manière convaincante à l'époque. Or le test de gémellité consistant en des greffes de peau réciproques était long, peu approprié donc à des patients à l'état général très compromis en attente de greffe, et les tests des groupes sanguins n'étaient pas assez spécifiques pour garantir la gémellité. "In 1957, a new test examining the antigens on white blood cells (leucocytes) was proposed. The French haematologist Dr J. Dausset showed that the leucocytes of monozygotic twins, but not of dizygotic twins, carry exactly the same "leucocyte antigens"."[915] C'est ainsi que la collaboration concrète entre hématologistes et transplanteurs se noua, malgré des optiques au départ tout à fait distinctes.

> The studies of leucoagglutinins and of the antigens - leucocyte groups against which the leucoagglutinins are directed - belonged entirely to the tradition of research in haematology. The methods used to study them were identical to those usually employed in studies of a new red blood cell group. All the first studies concerning leucocyte antigens and, until 1965, the majority of the later studies, were published either in medical journals or in specialised haematological journals, and were discussed at congresses dealing with haematology and blood transfusion.

---

[912] F. Rapaport, T. Lawrence, *al.*, "Cross-reactions to skin homografts in man", *Journal of Clinical Investigation* 41 (12), 1962, pp. 2166-72, ici p. 2166.
[913] Jean Dausset, *Clin d'œil à la vie. op.cit.*, p. 92.
[914] Medawar, Peter, "Immunity to Homologous Grafted Skin. II. The Relationships between Antigens of Blood and Skin", *British Journal of Experimental Pathology* 27, 1946.
[915] Ilana Löwy, "The Impact of Medical Practice on Biomedical Research", *art.cit.*, p. 183.

> At the end of the 1950s, two factors contributed to bringing together the typically haematological subject of leucoagglutinins and white cell antigens and the preoccupation of the "transplanters". The first was the finding that identical twins have identical leucocyte antigens. […] It was plausible that markers found on leucocytes would also be found on other tissues. The relative importance of this finding was emphasised by the fact that, unlike other articles dealing with leucocyte antigens, the paper on twins by Drs Dausset and Brécy appeared in *Nature*, and was therefore accessible to a much larger and less specialised public.[916]

Ces découvertes firent naître un premier espoir dans le fait qu'un appariement pourrait améliorer les résultats encore très décevants des greffes, comme en témoigne le cas de Morris, qui se tourne dans ces années là vers l'étude de l'histocompatibilité.

> The serological definition of histocompatibility antigens was then in its infancy and the application of serological typing of donors and recipients was just beginning to be explored. [...] I became increasingly interested in the possibility that the serological definition of histocompatibility antigens might alter the rather dismal picture presented by cadaver renal transplantation at that time.[917]

Mais il y a une distance importante entre la perception de l'existence de tels antigènes et la capacité de les repérer précisément pour les prendre en compte dans la clinique. Ce fut ainsi le cas aux débuts de la transfusion sanguine, où l'absence de tests faciles à effectuer pour déterminer les groupes sanguins empêchait de les prendre en compte alors qu'on pressentait qu'ils jouaient un rôle crucial dans la réussite des transfusions :

> Lorsque la guerre éclate en 1914, la demande de sang devient pressante, mais la transfusion reste un acte dont les conséquences sont parfois plus dommageables que les plaies qu'elle prétend soigner. En effet, si on commence à connaître le rôle de l'appariement ABO pour éviter l'hémolyse, on ne dispose encore d'aucun test rapide et fiable pour dépister les groupes. Celui d'Epstein-Ottenberg (1909) prend trois heures, délai peu compatible avec les nécessités de la chirurgie de guerre. Le danger d'accident transfusionnel est donc assumé « d'un cœur léger » par quelques médecins militaires, soucieux de ne pas laisser leurs blessés se vider de leur sang. L'un de ces pionniers, Emile Jeanbreau, estime le risque hémolytique à 3 % des cas traités. Mais on relève le faible nombre de transfusions, au moins jusqu'à la dernière année du conflit ; quelques dizaines seulement pour Jeanbreau, par exemple.[918]

---

[916] *Id.* (le deuxième, et le plus important facteur de rapprochement, étant pour I. Löwy l'essor des tentatives de greffes de moelle osseuse).

[917] Peter Morris, “Histocompatibility antigens and transplantation: reflections over 20 years”, *Immunology Letters* 21, 1989, pp. 25-32 ; ici p. 25.

[918] Jean-François Picard, William H. Schneider, « L'histoire de la transfusion sanguine dans sa relation à la recherche médicale », *art.cit.*, p. 6.

Jean Dausset fait le même constat quant à un important locus HLA découvert à la fin des années 1960 :

> When locus D was discovered, its importance in transplantation was immediately suspected. [...] Clinically, a correlation has been found between the intensity of proliferation during the mixed lymphocytic reaction, that is, between the recipient and the related donor, and the survival of the graft. However, it has not been possible to apply this observation to the transplantation of nonrelated organs because of the time required for its elaboration.[919]

Il y a donc un rôle prépondérant de l'aspect technique d'une méthode de typage du donneur et du receveur qui soit légère, efficace et faisable dans les temps nécessaires de la transplantation, particulièrement avec le développement de la greffe à partir de donneur décédé qui donne moins de latitude pour établir les caractéristiques biologiques du donneur ; cette contrainte est aussi importante, comme le souligne Terasaki, pour faire des études incluant de nombreux cas de manière commode :

> Seeing that kidney transplants were performed in relatively small numbers at each transplant center, we decided that it would be necessary to develop a shipping system, allowing us to type transplant donors and recipients from various centers. The lymphocyte cytotoxicity microtest had the advantage over the most frequently used leukoagglutination test in that lymphocytes could be shipped, whereas the agglutination test could not be performed on blood more than 1 day old. With a transport bag that we devised, we were able to collect HLA typing data on a large number of kidney transplant patients.[920]

C'est ainsi que la méthode de test mise au point par Terasaki supplanta rapidement celle de Dausset, plus complexe à mettre en œuvre.

3. Une tentative de réduction de la complexe réaction immunitaire de la greffe, et la recherche d'antigènes de transplantation « majeurs »

[919] Jean Dausset, "The Major Histocompatibility Complex in Man Past, present, and future concepts", *Science*, New Series, 213 (4515), 1981, pp. 1469-1474, ici p. 1470. (cet article est le texte de la conférence de réception du prix Nobel de Dausset).
[920] Paul Terasaki, "Longmire Lecture: My 50 Years at the University of California", *art.cit.*, p. 829.

Dans les tests d'histocompatibilité, on vit bientôt le typage leucocytaire se substituer à d'autres méthodes proposées au départ, la réaction entre leucocytes étant rapidement assimilée à l' « histocompatibilité » de manière plus générale. Le typage supplante notamment la greffe de peau,[921] plus complexe à mettre en œuvre, alors que les leucocytes sont facilement accessibles pour des tests.[922] Ilana Löwy souligne que par ce biais le concept d' « histocompatibilité » acquit un sens scientifique précis, au prix d'un réductionnisme l'assimilant à la compatibilité observée au niveau leucocytaire. Les praticiens de la transplantation vont un temps adopter ce sens, tout en reprochant plus tard aux sérologistes cette réduction d'un phénomène clinique complexe à une réaction *in vitro* qui ne rend pas totalement compte de leur expérience clinique. Comme l'a montré Ilana Löwy, cliniciens et biologistes plus fondamentaux ont noué à cette époque une alliance tactique permettant à chaque spécialité de poursuivre ses intérêts avec l'aide de l'autre ; mais ce fut au prix d'un certain flou conceptuel, savamment entretenu, les cliniciens gardant à l'esprit un sens clinique du terme « histocompatibilité » là où les biologistes allaient lui donner un sens de plus en plus réductionniste, le rapprochant de la génétique et de la biologie cellulaire naissante. Ce flou fut l'objet de tensions et de reproches réciproques, mais permit également une collaboration fructueuse. Il nous faut alors citer un peu longuement l'analyse par Ilana Löwy de ces variations de sens du terme « histocompatibilité » :

> In the first articles which discussed the topic of compatibility in grafts of humans, the term "histocompatibility" had an unambiguous, physiological meaning. Scientists understood this term to describe a phenotypical variability of unknown nature demonstrable in empirical tests, such as the time of survival of skin grafts, or the strength of a local inflamatory reaction following a sub-cutaneous injection of foreign white blood cells. Scientists attributed the differences in histocompatibility, revealed in these empirical tests, to differences in the genetic makeup of the donor and the recipient. They could not tell, however, if they should trace the differences in reactions to grafts in humans to a limited number of well-defined markers, or if they should view the differences as a reflection of the "degree of overall genetic differences," "the sum of a large number of factors depending upon the number of genetic differences between the individuals concerned." Thus, in 1962, scientists made a careful distinction between studies of tissue compatibility in consanguine strains of mice - an experimental model that allowed precise inquiries - and in the much more complicated areas of clinical investigations.
>
> At the same time, the 1950s, investigators who studied graft rejection clinically became interested in white blood cells. [...] Also during the 1950s, hematologists studying blood disorders like aplastic anemias and blood transfusion problems discovered specific, genetically controlled markers on white blood cells, similar to well-known red blood cell groups. Before, geneticists only concerned themselves with genetic markers controlling graft rejection in laboratory animals. Now, with possible links between white blood cells and graft rejection and

[921] Ilana Löwy, “The Impact of Medical Practice on Biomedical Research”, *art.cit.*, p. 186.
[922] *Ibid.*, p. 175.

with the discovery of genetic markers on human white blood cells, geneticists began to address the problem of clinical organ grafting in humans.

The four separate lines of inquiry - the empirical histocompatibility tests of transplanters, the observations of white blood-cell groups in graft rejection, the studies of leucocyte groups, and the studies of graft rejection in mice - converged in the mid 1960s. The geneticists most strongly influenced the resulting view of graft rejection. They contributed to the transformation of the physiological definition of histocompatibility in humans into a genetically oriented vision. The new approach stipulated that men, like mice, have a limited number of specific genetic markers that control graft rejection. The geneticists gradually identified the hypothetical histocompatibility markers with the newly described leucocyte groups. The many geneticists interested in human transplantation studies introduced a point of view different from that of the clinicians, who once dominated the field. Geneticists brought with them a new vocabulary and the higher intellectual prestige associated with their discipline. The transplanters, immunologists, hematologists, and geneticists solidified their close collaborations with the creation of a new institutional framework, the Human Histocompatibility Workshop, which began in 1964. In these workshops, the scientists elaborated their new perceptions of graft rejection and, at the same time, they strongly favored the establishment of a new specific specialty.

The publications of one of the principal groups in histocompatibility - Jean Dausset's group in Paris - illustrate the transformation in meaning of "histocompatibility" from a physiological definition to a genetic one. In 1963, Dausset and his collaborators saw the possibility of "more or less close links between one or more leucocyte antigens and one or more histocompatibility antigens." They also made a clear distinction between the degree of histocompatibility among individuals, which was measured *in viv*o, using skin graft rejection, and the degree of leucocyte incompatibility, which was measured *in vitro* using serological techniques. In 1964, the same group announced that "it appears that there is a relationship between the skin graft histocompatibility and the leucocyte compatibility as it is shown by leucoagglutinating sera." Two years later, Dausset asserted that "it is now possible to affirm that the leucocyte iso-antigen detected by serological methods are histocompatibility antigens." From that time on, the term "determination of histocompatibility" always meant the "study of leucocyte groups" and Dausset's group used the two expressions interchangeably. [...] During the first Histocompatibility Testing Workshop in 1964, studies of leucocyte antigens held no privileged status and were listed as one among several methods to measure histocompatibility. In 1965, the organizers of the same workshop explained that their only goal was "to include most of the present knowledge of leucocyte groups." From 1966 on, "human histocompatibility studies" became identified with the studies of a single group of antigens, referred to as the HLA system, or Human Leucocyte Antigens. This identification was based on the idea, first developed in immunological studies of mice, that a few, "major" histocompatibility markers play a key role in graft rejections. Hematologists, who were among the first to study human leucocyte groups, were already familiar with the concept of major blood groups (ABO, Rh), usually the only ones needing adjustment in blood transfusions. They found it easy to adopt a reductionist approach and to affirm that only a few transplantation antigens played an important role in graft rejection.[923]

[923] Ilana Löwy, “Variances in Meaning in Discovery Accounts: The Case of Contemporary Biology”, *Historical Studies in the Physical and Biological Sciences* 21 (1), 1990, pp. 87-121, ici pp. 91-4.

Une fois instaurés ces « workshops » internationaux d'étude de l'histocompatibilité, l'œuvre de dévoilement progressif de la complexité de ce qui sera nommé à terme le système HLA sera extrêmement collective, dans un mélange de compétition et de collaboration entre les équipes de recherche.

> The definition of this polymorphism began to emerge in three laboratories: in ours where the first antigen Mac (HLA-A2) was defined, in Van Rood's laboratory with the 4a 4b series, and Rose Payne's and W. Bodmer's with the two alleles HLA-A2 and -A3. Then, thanks to an intense international effort that has spanned more than 15 years and included eight workshops, the web began to be disentangled. The importance of this international effort, launched by Amos in 1964, and followed by other workshops directed by Van Rood, Ceppellini, Terasaki, Dausset, Kissmeyer-Nielsen, Bodmer, and again Terasaki, cannot be overemphasized and is to the credit of the whole histocompatibility community.[924]

4. Un polymorphisme insoupçonné, et des groupes tissulaires néanmoins

Ce qui apparaissait au fur et à mesure de ces découvertes, c'est ainsi l'extrême polymorphisme du système HLA, bien plus grand que soupçonné au départ et bien plus développé que les autres polymorphismes connus jusqu'ici, qui se limitaient à des allèles peu nombreux dont l'une était souvent bien plus représentée que les autres. Cette très grande diversité du système HLA dévoilée éloignait la perspective de trouver un appariement optimal entre donneur et receveur dans la greffe d'organes.

> Since Landsteiner's discovery of the first genetic polymorphism in man, knowledge of polymorphic genes has not ceased to increase [...]. Most of these systems, however, are pauci-allelic and more often than not have one very frequent allele, one that is more infrequent, and a few variants. None of these can be compared with the extreme polymorphism of genes in the MHC of vertebrates, and particularly in the human lymphocyte antigen (HLA) complex.[925]

Cette extrême complexité fut approchée par l'étude des réactions aux greffes de peau croisées chez l'homme, qui ne suivait pas un schéma de réaction clair et univoque. Cette étude fut menée par Rapaport, avant de comparer ses résultats dans un deuxième temps avec ceux obtenus par Dausset dans l'analyse des réactions leucocytaires. Le projet de Rapaport est au départ de reproduire les célèbres expériences de Medawar sur le lapin[926] en étudiant la réaction aux allogreffes et autogreffes

[924] Jean Dausset, "The Major Histocompatibility Complex in Man", *art.cit.*, p. 1469.
[925] *Id.*
[926] Rapaport, in Paul Terasaki (ed.), *History of Transplantation: Thirty-five Recollections, op.cit.*, p. 353.

de peau chez l'homme, ce qui n'avait jusqu'ici pas été fait de manière systématique. C'est ce que souligne Rapaport au tout début de son article de 1962 présentant les résultats obtenus :

> A considerable array of evidence has been secured to suggest that the tempo and intensity of the host's immune response to tissue transplants are conditioned by the degree of histocompatibility existing between the individuals studied. Although this subject has received a great deal of attention in animal species, it has not been studied extensively in man.[927]

Le but de Rapaport est de montrer, comme Medawar l'a fait chez le lapin, le caractère immun de la réponse de rejet, mais aussi son caractère extrêmement spécifique : "the exquisiteness of the individual specificity of the induced immunological responses."[928] Pour cela, Rapaport greffe, quelques jours après une première greffe de peau d'un donneur, une seconde greffe depuis ce même donneur ainsi que des greffes d'autres donneurs. Le but est de montrer que le receveur rejette plus rapidement la deuxième greffe depuis un même donneur – ce qui correspond à la réaction de "second set" démontrée par Medawar – tout en rejetant à un rythme normal les greffes d'autres donneurs, démontrant l'extrême spécificité de la réaction et donc celle des antigènes de transplantation portés par chaque individu. Pourtant, à sa grande surprise, les greffes d'autres donneurs sont pour certaines rejetées de manière accélérée, bien que moins vite que celle depuis le premier donneur, alors que d'autres sont rejetées à un tempo normal. Ce phénomène est rapidement interprété comme démontrant la présence de groupes tissulaires qui peuvent être communs entre différents individus ; si chaque individu est porteur d'une combinatoire absolument singulière d'antigènes (sauf dans le cas de la gémellité exacte), cette combinatoire peut être composée de gènes qu'on retrouve d'un individu à l'autre néanmoins. Ainsi un receveur peut avoir été sensibilisé par la greffe d'un premier donneur à certains des antigènes présentés par un tout autre donneur, provoquant une réaction immunitaire moyennement accélérée à ce tout autre greffon. Ainsi la réponse immunologique dans l'allogreffe apparaît comme n'étant pas absolument individuelle ; des individus pourtant bel et bien non identiques peuvent partager des groupes d'antigènes d'histocompatibilité, ce qui prouve donc qu'il y a des groupes d'histocompatibilité.[929] Voici comment Rapaport commente ses résultats :

> The present study suggests that the manifestations of homograft sensitivity in man may not necessarily follow the patterns of predictable individual specificity observed in grafts exchanged between lines of highly inbred

[927] F. Rapaport, T. Lawrence, *al.*, "Cross-reactions to skin homografts in man", *art.cit.*, p. 2166. Le constat est répété en fin d'article, au début de la section de discussion des résultats : "there has been a paucity of data bearing directly on the role of individual specificity in human skin homograft reactions.", *Ibid.*, p. 2170.
[928] Paul Terasaki (ed.), *History of Transplantation: Thirty-five Recollections, op.cit.*, p. 355.
[929] *Id.*

> animals of known genetic constitution. The broad variations observed in the length of survival of first-set skin homografts randomly exchanged between unrelated human subjects have prompted an evaluation of this problem in human recipients deliberately sensitized for this purpose by means of repeated skin homografts. In eight out of twenty instances, sensitization with skin grafts from one individual has resulted in cross-sensitization to skin grafts obtained from other unrelated individuals. The possibility that this phenomenon may be an expression of common tissue transplantation antigens present in the individual donors studied was tested by exchanging skin homografts between such donors. Grafts exchanged between members of one donor pair who had caused cross-sensitization to occur survived for a longer time than a graft exchanged between members of a donor pair who had not induced such cross-sensitization.[930]

Rapaport conclut ainsi prudemment à la possibilité que des individus humains aient des antigènes de transplantation en commun, tout en formulant ensuite des objections possibles à cette interprétation, comme celle d'une hyperimmunisation des sujets greffés une première fois qui pourrait avoir « obscurci » les capacités du système immunitaire du receveur à discriminer les antigènes étrangers (“may have blunted the capacity of the host to discriminate between closely related tissue transplantation antigens”), ou comme la présence « d'autres facteurs » immunologiques qui brouilleraient la réponse immunitaire.

> The findings reported in this study, taken together, *raise the possibility* that unrelated human subjects *may* share tissue transplantation antigens. […] The observed variations in survival times of skin homografts may be conditioned by immunological factors other than individual specificity.[931]

Ainsi l'étude de la réactivité entre leucocytes comme entre tissus de la peau apparaît dans un premier temps comme décevante, car elle n'a pas la spécificité escomptée :

> They observed that a recipient sensitised with the skin graft of a donor A always strongly reacted to A's leucocytes. This result was a confirmation of Dr Medawar's study of 1946. They were however disappointed to find that the same sensitised recipient also sometimes reacted to leucocytes of unrelated donors B, C, D, used as negative controls. The authors of the study concluded regretfully that “immunization with peripheral leucocytes is not as specific as immunization by the transplantation of skin”. One year later they were obliged to conclude that not only the immunity against leucocytes, but also rejection of skin grafts, was less specific than had been thought. [...]
>
> In 1960, Drs Rapaport, Converse and Lawrence tried therefore to look for the putative highly specific individuality antigens in leucocyte extracts. Their results too were somewhat disappointing: much cross-

[930] F. Rapaport, T. Lawrence, *al.*, “Cross-reactions to skin homografts in man”, *art.cit.*, p. 2170.
[931] *Ibid.*, pp. 1270 et 1271. C'est nous qui soulignons.

> reactivity was found in skin grafts and in leucocytes. They commented on the “inescapable variables for this type of experimental observation”, and on the fact that “individual specificity may be obscured by unpredictable chance donor combinations”.[932]

Mais cet obstacle apparent, cette déception, vont être rapidement réinterprétés comme une chance : le phénomène montre que les êtres humains ne sont pas si radicalement distincts et qu'ils partagent des groupes tissulaires dont le caractère commun pourrait être exploité pour faciliter la transplantation :

> A year passed, and the attitude of these authors to the “cross-reactivity phenomena” changed drastically. In 1961, these were no longer “obscuring factors” but the expression of a fundamental phenomenon with possible practical applications, which “raises the possibility that further studies may lead to the identification of human tissue transplantation antigenic groups or types”.[933]

5. L’espoir retombe

Les premiers essais de comparaison du typage leucocytaire avec la survie des greffes de peau donnent cependant des résultats peu concluants, comme le feront les premiers essais d'appariement dans les greffes d'organe, soulevant le scepticisme des cliniciens qui avaient pourtant le désir de croire en l'appariement comme une voie d'amélioration de leurs procédures, n'ayant pas d'autre voie du point de vue de l'immunosuppression pour améliorer substantiellement leurs résultats.

> In 1965, Dr Dausset's group was able to show a statistically significant correlation between the compatibility of leucocyte groups and the survival of skin grafts. [...] The clear-cut results of this experiment contrasted with all the previous studies, in which no statistically significant results could be obtained, and Dr Dausset was therefore able to declare that they gave validity to preceding work along this line. In order to convince the transplanters of the usefulness of leucocyte grouping, it was not enough, however, to show that leucocyte antigens are transplantation antigens. It was also necessary to show that these antigens are indeed “major”, i.e. the most important transplantation antigens, and that their number is sufficiently small to allow a practical application to the selection of donors. […] Dr Dausset was able to affirm that “significative progress has been made towards the goal of successful organ transplantation in man, and that strong transplantation antigen incompatibilities, difficult to control by immunosuppressive means, can now be avoided by appropriate leucocyte grouping”. For Dr Dausset, the evidence was sufficient to advocate the necessity of immediate introduction of leucocyte typing to the routine of clinical organ grafting. He used an argument which was very persuasive for physicians dealing

[932] Ilana Löwy, “The Impact of Medical Practice on Biomedical Research”, *art.cit.*, pp.182 et 187.
[933] *Ibid.*, p. 187.

> with clinical situations giving very uncertain results: the application of the new, relatively cheap, safe and simple test would at least enable them to feel that they had done everything possible to improve the chances of survival of their patients. "It appears clear that the performance of transplantation procedures without appropriate matching techniques may deprive the recipient of his best current chances of being grafted with an optimally compatible organ."[934]

Malgré cela, l'introduction de l'appariement dans les greffes d'organes à partir de 1964 et 1965 ne donna pas de résultats absolument probants. Les sérologistes fondaient leur espoir dans une amélioration des techniques de typage et dans une meilleure connaissance à venir des groupes HLA, notamment des groupes « majeurs » du complexe HLA qui devaient être plus importants dans l'influence sur le rejet et devaient donc simplifier la procédure d'identification de l'appariement le meilleur. Ce débat sur la place de l'importance du typage HLA divisait également le milieu des transplanteurs, partagés entre espoir et déception, alternant également entre les deux attitudes.

> Some physicians shared the early enthusiasm of the HLA specialists. […] Other physicians were more skeptical. They stressed the dangers of oversimplifying complex phenomena, and they remained faithful to a more complicated physiological vision of histocompatibility. […] In 1967, HLA specialists acknowledged that there was a partial and imperfect correlation between the physiological data (the fate of the graft) and the genetic data (the differences of leucocyte groups between the donor and the recipient). They believed, however, that the shortfall in correlation was a result of passing ignorance. They hoped that future HLA studies would identify all the antigens involved in graft rejection; "should this goal be achieved, organ tran splantation could find itself at the same stage at which blood transfusion is at present."[935]

Cet espoir était en effet entretenu par les sérologistes qui y trouvaient un point d'appui à leurs propres recherches jusqu'à ce que l'étude du système HLA soit nourrie par d'autres centres d'intérêts que la seule amélioration des transplantations. Dausset formule à nouveau cet espoir en 1970 : "Ranks of histocompatibility based upon current genetic concepts of the HL-A system may provide an approach to the selection of optimally compatible subjects for clinical organ transplantation."[936] Il reconnaît cependant immédiatement la complexité d'une telle procédure :

---

[934] *Ibid*., pp. 191-2.

[935] Ilana Löwy, "Variances in Meaning in Discovery Accounts: The Case of Contemporary Biology", *art.cit.*, p. 94. La déclaration est de Jean Dausset : Dausset and Rapaport, "Blood group determinants of human histocomptibility," in Dausset and Rapaport, eds., *Human transplantation,* New York, 1968, pp. 383-393.

[936] Felix T. Rapaport and Jean Dausset, "Ranks of Donor-Recipient Histocompatibility for Human Transplantation", *Science*, New Series, 167 (3922), 1970, pp. 1260-1262 ; ici p. 1260.

> A minimum of 500 prospective recipients may be required in order to give a cadaver organ donor a 95 percent chance of being transplanted to a serologically compatible host. […]. As progress is made in the isolation of additional HL-A alleles, the size of such a waiting list, if based upon this type of calculation, will inevitably grow in direct proportion to increases in the number of known alleles.[937]

C'est pourquoi Dausset et Rapaport proposent "an alternative approach to the selection of donors. Such an approach is based upon the notion that donor-recipient antigenic identities at the two known HL-A subloci are of the greatest importance in conditioning allograft survival."[938] En réduisant l'histocompatibilité à la compatibilité entre antigènes leucocytaire, et cette compatibilité à celle concernant deux loci du système HLA seulement, le but était de donner accès à un test améliorant les résultats d'une manière cohérente avec les nécessités de la pratique et de la sélection de l'appariement parmi des donneurs et receveurs en nombre limité.

Ainsi la perspective de l'appariement put-elle faire l'objet d'un véritable enthousiasme durant la période de stagnation des résultats dans les années 1970, même si cette perspective fut également rapidement contredite dès les études de la fin des années 1960 de Terasaki.

> Because of increasing enthusiasm about the cross-match and HLA matching as ways of improving the results of organ transplantation, the 1970s were halcyon years for tissue-typing laboratories. Many became available, and facilities and personnel expanded. Dialogue increased about the sharing of highly matched organs across countries and even continents. […] Some countries even began to write laws requiring specific matching parameters for transplantation between a given donor and a given recipient.[939]

A terme, l'importance de l'appariement fut en réalité fortement relativisée, même si la controverse continue à bas bruit d'être nourrie aujourd'hui dans les milieux de la transplantation : "the few very well-matched donors and recipients had a significantly better graft survival but [...] there was no indication that anything less than that had any influence on graft outcome."[940] Dausset lui-même, l'un des plus fervents défenseurs de l'appariement, et qui continue dans ce texte à le défendre d'un point de vue théorique, reconnaît en 1981 que son importance n'est pas essentielle dans l'allogreffe : "With regard to organ transplantation, we do not feel that the choice of the most compatible donor will be

[937] *Id*.
[938] *Id*.
[939] Nicholas Tilney, *Transplant, op.cit.,* p. 137.
[940] Peter Morris, "Histocompatibility antigens and transplantation: reflections over 20 years", *art.cit.,* p. 26.

the last word."[941] La perspective d'un appariement parfait fut abandonnée avec peu de regrets par les transplanteurs selon Nicholas Tilney :

> Few surgeons were bothered, as they felt compelled to use every appropriate organ for their waiting patients. They resented the extra laboratory time required to obtain matching results, as it lenghtened the storage interval before transplantation and potentially increased graft injury. They also feared that the number of kidneys going to their units could be reduced because organs might be transferre to better-matched recipients out of their region. For them, a negative cross-match was sufficient.[942]

6. L'importance clinique cruciale du « cross-match »

Le cross-match apparut en effet à cette même époque comme indispensable à vérifier, car les transplanteurs assistèrent avec surprise à l'échec inattendu de certaines greffes par rejet aigu, dès les premiers instants de la greffe, sur des receveurs qui étaient en fait pré-sensibilisés à certains des antigènes du greffon.

> In 1964 a brother-to-sister transplant was performed on closed-circuit television for those attending a small conference in Los Angeles. After a technically perfect revascularization, the kidney became pink for a few minutes, the rapidly turned blue, then black, then died. This was the first case of hyperacute rejection in a recipient with, as it turned out, preexisting circulating antibodies directed specifically against the donor.[943]

Peter Morris rapporte une même surprise dans l'équipe de David Hume à Richmond, Virginie :

> Kissmeyer-Nielsen in 1966 had described the immediate failure of two transplants performed in the presence of a positive cross-match between recipient sera and donor leucocytes as determined by leucoagglutination. […] On one particularly memorable weekend three out of four transplanted kidneys underwent hyperacute rejection, the first time that Hume had seen this phenomenon. I was able to demonstrate a positive crossmatch between recipient serum and donor lymphocytes […] This same phenomenon was reported by Patel and Terasaki and also by Starzl. […] From then on, a positive crossmatch between recipient and donor was considered an absolute contraindication to renal transplantation.[944]

---

[941] Jean Dausset, "The Major Histocompatibility Complex in Man", *art.cit.,* p. 1473. On est ici en 1981, soit aux tout débuts de l'usage de la ciclosporine.

[942] Nicholas Tilney, *Transplant, op.cit.,* p. 138.

[943] *Ibid.,* p. 137.

[944] Peter Morris, "Histocompatibility antigens and transplantation: reflections over 20 years", *art.cit.,* p. 27. On sait aujourd'hui mieux contourner le problème de la sensibilisation préalable de certains patients.

Les progrès consistèrent ensuite à identifier “a considerable number of positive crossmatches between donor and recipient that do not prohibit transplantation, and has enabled us to perform transplants in many patients who are highly sensitized.”[945]

7. La divergence progressive entre immunologie fondamentale et clinique des greffes

Ainsi les voies de recherche de l'allogreffe et de l'exploration du système HLA se réunirent durant un temps, de manière fructueuse, mais sans s'identifier strictement. La compréhension des concepts pourtant communs restait, de manière relativement tue, divergente ; les intérêts fondamentaux de chaque discipline leur restait propre, même si chaque camp tenait à marquer son intérêt pour la collaboration en cours. Ainsi les différentes disciplines finirent-elles par à nouveau diverger nettement, tout en maintenant néanmoins des liens constants. D'emblée les intérêts n'étaient pas exactement superposables :

> The physicians were not interested [...] in finding a method to make precise measurements of the degree of histocompatibility between two individuals - a very difficult, if not impossible, task. They were only interested in a heuristic device to facilitate donor recipient matches: the selection of the best living donor among family members willing to donate a kidney, or, in the case of a cadaver kidney, the choice of the best recipient for an available kidney among patients on a waiting list.[946]

C'est pourquoi il est selon Ilana Löwy impossible de suivre les praticiens qui font, après coup, un récit linéaire de leurs découvertes :

> The history of the term "histocompatibility" thus seems straightforward. A group of researchers postulated, then proved, that a poorly defined term, once used by physicians, had a precise genetic and biochemical meaning. But they were only part of the story. […] The pioneers of organ transplantation and the pioneers of HLA studies replace the complex history of the term, its present double meaning, and the partial failure of the research program with a simple, linear narrative. [947]

Ilana Löwy conclut au contraire à une congruence jamais complète entre les deux conceptions, l'une plus clinique et l'autre plus scientifique (fondée sur la génétique et la biologie cellulaire), de l'histocompatibilité. On ne peut ainsi assurer qu'une conception plus scientifique vint « remplacer »

[945] *Ibid.*, p. 28.
[946] Ilana Löwy, “Variances in Meaning in Discovery Accounts: The Case of Contemporary Biology”, *art.cit.*, pp. 90-1.
[947] *Ibid.*, pp. 94 et 96.

ou « remplir » d'un contenu enfin solide une conception plus intuitive parce que plus ancrée dans la clinique.

> The physiological and genetic conceptions of histocompatibility never merged completely. The goal of HLA compatibility tests was based on an analysis of genetic proximity between the donor and the recipient determined through the presence of specific structures on the surface of the cells. Most scientists [pour « transplanters »?] agreed, and still agree, on the theoretical soundness of such an approach. That did not prevent them from debating the practical value of the proposed solution. […] The controversy, fought out with a plethora of statistics, continued for many years. In the late 1970s, the parties called a temporary truce. The majority of the transplanters agreed then that HLA compatibility slightly improves the chances for a successful graft, and thus HLA compatible kidneys should be used when possible. […] Today, many transplanters, though not all, think that HLA compatibility does not improve the chances of a first kidney graft among patients treated with cyclosporin A. They never saw HLA compatibility as an important variable in grafts of other major organs.
>
> The transplanters never abandoned their physiological vision of histocompatibility. They continued to evaluate the compatibility of tissues through a method of "cross matching," a physiological, semi empirical test in which the recipient's leucocytes are incubated with perspective donor cells in order to check whether a recipient is presensitized against the proposed organ. This test, which allows for reliable elimination of grossly inadequate donors, demonstrates incompatibility between the tissues of the donor and the recipient without bothering to determine which biochemical structures are responsible for this incompatibility. […] Not surprisingly, some clinicians affirmed that the original project of HLA specialists had failed. They argued that the studies of the HLA antigens had led to important fundamental findings in immunology and in genetics, but they had only a limited application in organ grafts. These studies did not bring evidence that the partial correlation between HLA histocompatibility and graft rejection was the result of a direct role of HLA proteins in the clinical manifestations of graft rejection. And, more importantly, HLA studies were unable to bring a concrete solution to the clinical problem of graft rejection.[948]

Ainsi la distance se créait entre les deux disciplines, avec une remise en cause des apports réciproques ; pourtant, bien que régulièrement dite, cette rupture n'était pour autant pas proclamée, pour maintenir des liens qui étaient précieux pour chaque champ :

> In 1962, with the collaboration of Jean Dausset, Jean Hamburger, one of the key figures in kidney transplantation, first attempted to correlate the compatibility of leucocyte groups with the results of kidney grafts. In 1967, he was also among the first to refute firmly the reduction of the histocompatibility concept to a single family of proteins found on the surface of the leucocytes, and he advocated a more physiological approach to the problem of graft rejection. [...] Physicians were also not eager to point out their differences with the scientific community. Using both the physiological and genetic meaning of "histocompatibility," the immunogeneticists, immunologists, and physicians agreed that they were studying identical phenomena. Contrary to the initial high hopes, the scientists, and the transplanters who collaborated with them, did not make organ grafts as simple as blood transfusions […] By minimizing their differences through the "fixation" of meaning of the term

[948] *Ibid.*, pp. 95-6.

> "histocompatibility" in their discovery accounts, [Transplanters and the HLA specialists] expressed among other things a common desire to continue their collaboration and to maintain their institutional links.[949]

Pendant le même temps, d'autres voies de fécondité apparaissent pour l'étude des groupes tissulaires, indépendantes de l'impulsion clinique initiale donnée par les recherches autour de l'allogreffe et l'étude du système HLA s'autonomise du champ de la transplantation :

> The major drive to unravelling the genetic complexity of MHC up to this time had been its role in clinical transplantation, but then the association between the genetic control of immune responses to certain synthetic antigens and the MHC in the guinea pig and mouse was described, and this led to an explosion of interest in the MHC and especially the possible association of HLA with disease. In addition, the increasingly evident polymorphism of HLA suggested that it would be an excellent genetic marker for population studies.[950]

Cette diversification de l'intérêt porté aux groupes HLA correspondait aussi à une meilleure identification de leur rôle et de leur extrême importance, après des débuts tâtonnants. Les chercheurs de ce champ avaient en effet d'emblée le sentiment d'avoir fait une découverte d'une importance fondamentale, mais sans bien encore en saisir toute la portée, et en un sens leur volonté de faire progresser le champ de la transplantation les empêcha d'identifier immédiatement cette portée. Tous étaient en effet convaincus de l'importance de la découverte des groupes leucocytaires, même s'ils n'envisageaient encore comme horizon que les transplantations, et non le fait que toute l'immunologie allait en être renouvelée.[951] C'est pourquoi les groupes HLA furent d'abord désignés sous le terme, restrictif eu égard à leur rôle bien plus vaste, d' « antigènes de transplantation » : "It is in such terms that these membrane structures are most often defined, because at the same time that genetic polymorphism was being elucidated, transplantation in humans was assuming great importance in therapeutics."[952] La découverte des groupes HLA était au départ une découverte isolée à laquelle manquait le contexte nécessaire à en percevoir le rôle fondamental et à l'interpréter, comme le souligne Jean Dausset au tout début de sa conférence de réception du prix Nobel : "As George Snell so rightly said, the supergene, the major histocompatibility complex (MHC), is like a page from the nature book read outside of the context. »[953] C'est pourquoi son ambition dans cette conférence fut de replacer le HLA dans les contextes successifs qui ont permis une prise de conscience de plus en plus grande de son rôle effectivement essentiel :

---

[949] *Ibid.*, pp.97-8.
[950] Peter Morris, "Histocompatibility antigens and transplantation: reflections over 20 years", *art.cit.*, p. 26.
[951] Jean Dausset, *Clin d'œil à la vie. La grande aventure HLA, op.cit.*, p. 94.
[952] Jean Dausset, « The Major Histocompatibility Complex in Man », *art.cit.*, p. 1470.
[953] *Ibid.*, p. 1469.

> Today this context is beginning to be better understood. We would here like to recall the evolution of concepts regarding these molecular structures found in the membrane of cells. First, attention was centered on the almost botanical description of their genetic polymorphism. Then the spotlight was turned, for several years, on their importance in transplantation. More recently, their role in the immune response has become more and more apparent. This, however, is probably not the last stage in our search. We, as well as others, have suggested that the essential function of these structures resides in self-recognition. These structures are, in fact, the identity card of the entire organism.[954]

On voit ainsi que, si l'impulsion clinique, bien qu'arrivée dans un second temps, a été décisive pour stimuler la recherche scientifique, celle-ci n'a pas en retour eu totalement l'effet escompté, et peut-être imprudemment promis, sur la clinique – en tout cas celle de transplantation : les effets cliniques de la découverte du système HLA sont majeurs par ailleurs. Si la clinique, et à travers la pathologie existante, donne bien, selon l'analyse de Canguilhem, l'impulsion fondamentale à la recherche sur le vivant, le retour en sens inverse n'est pas aisé. Il y a bien ici une autonomie aussi de la science fondamentale à partir de sa source dans l'existence humaine ; elle poursuit ensuite en partie dans sa recherche ses propres intérêts. De la même manière, il y a bien aussi une autonomie de la clinique, qui a su trouver par elle-même les solutions nécessaires à sa pratique des greffes – et parfois révéler de nouveaux problèmes dont la science pouvait se saisir, et également de nouveaux faits apportés à l'édifice de la science. Ce n'est donc pas une dialectique simple de la clinique à la science et de celle-ci à la première en retour qui se dessine, mais bien des entrelacs plus complexes, et plus difficiles à évaluer, la science fondamentale n'ayant pas été non plus sans effet aucun sur la clinique.

C. Un nouveau geste chirurgical

Une dimension importante de l'instauration du paradigme des greffes réside dans l'aspect chirurgical nouveau de la procédure. La chirurgie de transplantation n'est pas en soin un geste extrêmement novateur, mais elle utilise les progrès de la chirurgie au vingtième siècle, comme la suture des vaisseaux sanguins à partir d'Alexis Carrel (établie en vue de pouvoir opérer des greffes, et qui permettra l'essor de la chirurgie vasculaire, à peu près inexistante à la fin du dix-neuvième siècle)[955], ou l'apparition de la microchirurgie. Néanmoins la chirurgie connaît une inflexion avec la chirurgie des greffes, quand il s'agit non seulement d'enlever des tissus, de corriger des défauts anatomiques,

[954] *Id*.

[955] René Küss, *Une histoire illustrée de la greffe d'organe, op.cit.*, p. 26. Küss rapporte que Carrel aurait déclaré en 1901 : « J'ai commencé les recherches sur la technique opératoire des anastomoses vasculaires dans le but de réaliser la transplantation de certains organes. »

mais bien ici en plus de rapporter des tissus nouveaux[956] – même si dans la chirurgie plus traditionnelle, ce qu'on enlève a bien pour but de dessiner avant tout ce qu'on laisse.[957] Cet apport de tissus nouveaux demandera ses propres innovations techniques, les chirurgiens devant apprendre les méthodes efficaces pour prélever un greffon, enlever l'organe défaillant, raccorder le nouvel organe, et contrôler entre temps le maintien du patient durant l'opération.

Le propre de la chirurgie, fleuron de la médecine du vingtième siècle, est d'opérer souvent durant le sommeil du patient – l'anesthésie. Cette donnée fait que, comme le souligne Anne-Laure Boch, en chirurgie l'essentiel se fait « en l'absence » du patient,[958] le chirurgien étant face à un corps sur lequel il intervient. C'est pourquoi la relation chirurgicale exige du patient une grande confiance à l'égard de celui qui va intervenir durant son sommeil. De ce point de vue, la chirurgie de transplantation rejoint étonnamment un des premiers récits mythologiques de la transplantation, celle de la *Légende dorée* de Jacques de Voragine. Ce récit du Moyen-Age attribue à saint Côme et saint Damien, frères jumeaux saints patrons des médecins, le miracle consistant en le fait d'avoir greffé à un sacristain qui les invoquait à son secours la jambe d'un Maure décédé pour soigner sa jambe gangrènée. Le récit rapporte que l'intervention miraculeuse aurait eu lieu la nuit, pendant le sommeil du sacristain, celui-ci se réveillant le matin tout étonné et heureux d'avoir un nouveau membre sain ! Il y a ce même rapport au réveil dans la chirurgie de transplantation, de la découverte du greffon, qui peut aussi être porteuse d'ailleurs d'inquiétude – thème dont se sont saisis de nombreuses mises en fiction des greffes où des personnes découvrent avec horreur à leur réveil un nouvel aspect de leur corps. Ce caractère « en absence » de l'opération chirurgicale est aussi ce qui nourrit les fantasmes de vols d'organes, avec l'image du voyageur dans un pays exotique se réveillant avec une cicatrice inconnue de lui dans sa chambre d'hôtel... Dans la clinique, certains patients peuvent parfois sombrer dans le coma du fait de défaillances hépatiques qui exigent une greffe dans une urgence absolue, et se réveillent alors en ayant été entre temps greffés, sans que la nécessité de la greffe n'ait jamais pu leur être présentée. Entre confiance et méfiance possible, ce temps de la chirurgie pendant le sommeil de l'anesthésie est une dimension essentielle de la relation médicale mise en jeu dans les greffes.

Pour pouvoir réaliser les greffes, les chirurgiens ont été contraints à inventer de nouvelles procédures chirurgicales, chaque organe posant ses difficultés propres ; un des éléments importants de ces découvertes fut la compréhension de la nécessité de ne pas suivre strictement comme norme de reconstruction l'anatomie normale, en s'en échappant dans une relative mesure. Par là, les greffes ont également fait progresser l'anatomie : le pr. Cabrol décrit par exemple combien les traités d'anatomie

[956] Bernard Devauchelle, dans le domaine de la greffe de visage, insiste sur cette dimension de nouveauté de la greffe – même si elle a été préparée par les procédures plus traditionnelles de la reconstruction du visage par greffes autologue de tissus prélevés sur le corps même du patient. P. Bernard Devauchelle, communication personnelle.

[957] Pr François-René Pruvot, communication personnelle.

[958] Anne-Laure Boch, « Une éthique pour la chirurgie », *art.cit.*, p. 634.

qu'il a consulté au début de sa carrière de chirurgiens étaient en réalité incomplets[959] ; de même, Starzl souligne que ses opérations sur les greffes de fois lui ont permis de découvrir des fonctions physiologiques du foie inconnues. Starzl souligne aussi que les greffes ont fait progresser les connaissances des pathologies qu'elles traitaient, dont certaines étaient délaissées par les médecins car incurables ; la greffe, en permettant d'ouvrir une perspective pour les soigner, a permis de s'intéresser à nouveau à ces pathologies – et pour certaines, au point que la greffe ne fut plus nécessaire pour les traiter.[960]

Dans la greffe de rein par exemple, les premières tentatives eurent lieu sans chercher à insérer le rein greffé à l'intérieur de l'enveloppe corporelle : l'organe était greffé au pli du coude, à la cuisse, au cou même ; ces greffes étaient pour certaines conçues comme devant être temporaires, et l'essentiel était d'obtenir la possibilité de raccorder l'organe d'un côté à une artère et de l'autre à une veine, l'écoulement de l'urine se faisant vers l'extérieur. Hume dans ses premières tentatives chez l'homme dans les années 1950 insérait le rein sous un lambeau de la cuisse, l'uretère étant reconduit vers la surface pour l'écoulement de l'urine, ce qui provoqua des infections chez les patients à partir de ce point d'entrée et le placement du greffon rendait leurs mouvements après la greffe malaisés – bien que pas impossibles. Le pas chirurgical décisif fut accompli par l'invention par Küss du placement hétérotopique, et non orthotopique, du greffon rénal. Küss a l'idée de placer le greffon dans la fosse iliaque, qui est un lieu facile d'accès en cas de reprise chirurgicale nécessaire, permet un raccordement facile du greffon à la circulation sanguine, et de raccorder l'uretère directement à la vessie du receveur, sans anastomose des deux uretères qui pouvait s'avérer fragiles, permettant également un écoulement de l'urine par les voies naturelles. Quelques greffes rénales furent réalisées de manière orthotopique, dans la région lombaire,[961] mais le site est difficile d'accès et la technique de Küss fut rapidement adoptée de manière universelle. Ainsi il apparut que le site d'implantation le plus efficace n'était pas celui qu'on pouvait spontanément penser idéal, à savoir celui dans lequel l'organe est situé de manière naturelle. Par ce geste décisif, la chirurgie de transplantation se permet de profiter d'une certaine plasticité de l'organisme, et de transgresser la norme naturelle.

De la même manière, dans la greffe hépatique, la pénurie de greffons pédiatriques amena à la mise au point de la technique de la partition hépatique – qui fut également une étape importante dans la meilleure connaissance de l'anatomie et de la physiologie du foie. Un greffon adulte y est partagé *ex vivo*, permettant d'obtenir un et parfois deux greffons de taille plus réduite adaptés à la greffe chez l'enfant.

---

[959] Christian Cabrol, *Mes 400 greffes cardiaques à l'hôpital de la Pitié.Entretiens avec Pierre Bourget*, Paris, Plon, 1987.

[960] La greffe d'organes a aussi permis de plus s'intéresser à la mucoviscidose, maladie qu'on avait tendance à délaisser (Pr. F.-R. Pruvot, communication personnelle).

[961] Küss, in Paul Terasaki (ed.), *History of Transplantation: Thirty-five Recollections, op.cit.*, p. 52.

On voit donc ici que la greffe peut se permettre – très relativement cependant – de réorganiser le corps, permettant la réparation de manière plus efficace que ne l'aurait fait la volonté de restaurer une identité à la situation naturelle d'origine. Cela suppose de comprendre que la bonne organisation naturelle du corps n'est pas une norme absolue et le guide univoque pour la restauration de l'organisme. Aristote soulignait déjà que, si le vivant obéit à la finalité, qui est même essentielle pour lui pour comprendre le vivant, tout n'est pas pour autant finalisé dans le vivant. Il y a en effet aussi, même pour Aristote dont on fait souvent le tenant d'un finalisme rigide, de la contingence dans la forme naturelle des corps. Selon son exemple célèbre, si la forme de l'œil provoque l'émerveillement devant l'adaptation de l'organe à sa finalité – la vision -, la couleur de la rétine est elle contingente en ce qu'elle ne permet pas une meilleure ou moins bonne vision. Il est donc pensable qu'aller contre ce qui est le cas dans la nature (dans le cas de la greffe hétérotopique) soit, même pour un Aristote, une manière possible de respecter la finalité de la nature, tant la finalité pour Aristote ne peut pas (ni ne doit) informer toutes les parties du vivant. De la même manière, Medawar réfute-t-il les objections à l'égard de la théorie de l'évolution qui reposent sur le fait que certaines caractéristiques des vivants ne sont pas bien adaptées à leur fonctionnement optimal. Medawar souligne que le postulat de la théorie de l'évolution que celle-ci se fait par la sélection s'appuyant sur des éléments d'adaptation des vivants ne suppose pas pour autant que tout soit idéalement adapté dans les organismes.[962] Medawar souligne que l'œil n'est en réalité pas parfait, mais plein d'imperfections, notamment qu'il est mal centré. Il développe dans son article trois autres imperfections majeures qui montrent que l'évolution n'est pas une modification constamment pour le mieux, ce qui est l'argument pour Medawar de ceux qui veulent y voir un processus en fait dirigé : la possibilité de maladies hémolytiques ; les défauts que comporte la station debout ; les difficultés de la cicatrisation de la peau chez l'homme. Là encore se trouve justifié, sur le fondement d'une finalité, d'un perfectionnement incomplet des organismes, la possibilité d'intervenir sur leur constitution en s'éloignant de leur norme naturelle pour poursuivre une norme médicale, artificielle mais souhaitable, comme c'est le cas dans la greffe hétérotopique.

Dans la greffe cardiaque également, mise au point sur le long terme par Shumway mais réalisée en premier par Barnard, il fallut se distancier de la procédure qui paraissait spontanément la plus évidente. Shumway découvrit en effet qu'au lieu de raccorder les six vaisseaux autour du cœur aux vaisseaux du patient, ce qui était long, délicat, et produisait des résultats fragiles, il était bien plus efficace de coudre à même les ventricules du greffon, en des sutures plus aisées et plus solides.[963] On conservait ainsi, en plus des vaisseaux entiers du patient, une partie des oreillettes originelles, ce qui allait contre l'intuition de respecter ce qui apparaît comme les limites naturelles d'un organe.

[962] Peter B. Medawar, *The Uniqueness of the Individual*, *op.cit.*, "The imperfections in man", p. 102sv.

[963] René Küss, *Une histoire illustrée de la greffe d'organes, op.cit.,* p. 84 ; et Christian Cabrol, *Mes 400 greffes cardiaques à l'hôpital de la Pitié, op.cit.,* p. 96.

Dans l'extension progressive des greffes aux différents organes solides, chaque organe posait ainsi ses difficultés propres, exigeant des praticiens une inventivité nouvelle, et permettant également une meilleure compréhension, anatomique comme physiologique, des organes en question. Pour la greffe hépatique Starzl dut inventer, en reprenant des travaux antérieurs, des techniques de dérivation de la circulation sanguine (une part très importante de la circulation sanguine passant par le foie) durant le temps de l'intervention. C'est par ce biais il découvrit aussi le rôle jusque là méconnu du foie dans la production de certaines substances essentielles au fonctionnement du corps. Jean-Michel Dubernard dut inventer de nouvelles techniques d'obstruction de certains conduits du pancréas pour améliorer la greffe de pancréas. La greffe de poumons posait quant à elle des problèmes particulièrement délicats : étant une zone d'échange constante, les poumons contiennent de nombreux germes inoffensifs en temps normal mais qui deviennent virulents chez le patient sous immunosuppression ; le traitement immunosuppresseur empêche une bonne cicatrisation du greffon, particulièrement pour les bronches :

> As experience slowly broadened, the threat of opportunistic infections – not only bacterial but also from an increasingly recognized virus, cytomegaolvirus – became ever more prevalent, possibly because a lung, like a bowel allograft, is always open to the outside environment and more at risk form external hazards than truly internal organs.[964]

De plus le poumon est particulièrement difficile à conserver le temps de sa transplantation, car l'air qu'il contient, son volume important par rapport à sa surface extérieure rend difficile de le refroidir pendant le temps d'ischémie. On dut comprendre également qu'il était meilleur, ce qui est là aussi contre-intuitif, de greffer un seul poumon plutôt que deux : " the bilateral procedure was found to interrupt a nerve reflex essential for respiration. In single lungs such reflexes could be preserved by leaving the nerve supply of the retained native organ intact."[965]

Ainsi l'histoire des greffes connut une évolution paradoxale : le désir fut d'abord, avant toute possibilité chirurgicale réelle, de greffer des membres ou parties visibles du corps, dans l'ignorance de l'anatomie exacte des organes et surtout du fait que certaines pathologies avaient pour cause des défaillances de ces mêmes organes ; puis quand le projet de greffes d'organes solides devient central, c'est par les organes en un sens les plus « internes » du corps (rein, cœur, foie) que la faisabilité fut acquise, avant de se porter, de manière délicate, vers des organes internes plus « externes » en un sens, c'est-à-dire ceux qui sont en relation non seulement avec les propres produits du corps comme c'est le cas du rein, du cœur, du foie, mais avec des éléments extérieurs au corps comme c'est le cas pour le système respiratoire et digestif, qui représentent des sortes d' « interfaces internes avec l'extérieur » pour un organisme. C'est ainsi que Hallé souligne une logique inversée, dans le vivant,

[964] Nicholas Tilney, *Transplant, op.cit.,* p. 184.
[965] *Ibid.,* p. 182.

entre le règne végétal et le régne animal : là où le végétal multiplie les surfaces d'échange, extériorisées, l'animal est caractérisé par une diminution et une intériorisation de ces surfaces d'échange.[966]

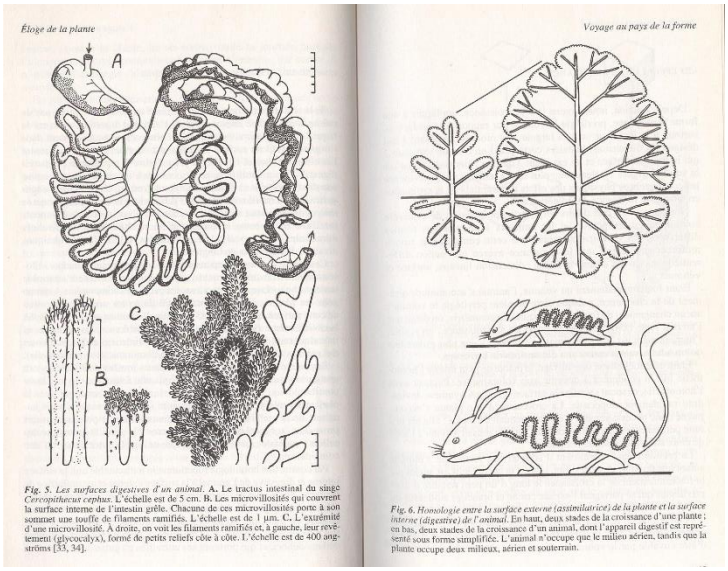


Fig. 5. Les surfaces digestives d'un animal. **A.** Le tractus intestinal du singe *Cercopithecus cephus*. L'échelle est de 5 cm. **B.** Les microvillosités qui couvrent la surface interne de l'intestin grêle. Chacune de ces microvillosités porte à son sommet une touffe de filaments ramifiés. L'échelle est de 1 µm. **C.** L'extrémité d'une microvillosité. À droite, on voit les filaments ramifiés et, à gauche, leur revêtement (glycocalyx), formé de petits reliefs côte à côte. L'échelle est de 400 angströms [33, 34].

Fig. 6. Homologie entre la surface externe (assimilatrice) de la plante et la surface interne (digestive) de l'animal. En haut, deux stades de la croissance d'une plante ; en bas, deux stades de la croissance d'un animal, dont l'appareil digestif est représenté sous forme simplifiée. L'animal n'occupe que le milieu aérien, tandis que la plante occupe deux milieux, aérien et souterrain.

Analogie de structure entre les zones d'échange intérieures à l'animal et extérieures chez le végétal.

Francis Hallé, Eloge de la plante, op.cit., *p. 48-9.*

Des techniques chirurgicales nouvelles durent également être mises au point pour la préparation parfois délicate du receveur, ce dont témoigne par exemple Roy Calne, un des pionniers de la greffe hépatique : "first the diseased liver must be removed, in what is often a very difficult operation."[967] Le foie lésé à enlever est en effet souvent fortement détérioré ; son extirpation est ainsi délicate et peut provoquer des saignements extrêmement abondants, le foie malade étant capable de faire des hémorragies par sa simple manipulation, avant même que ses vaisseaux commencent à être sectionnés.

Des techniques devaient également être mises au point pour le prélèvement du greffon, comme on l'a vu ; cette étape exigeait des competences techniques réelles comme le souligne le chirurgien Najarian, décrivant la consitution d'une équipe de transplantation en Californie au début des années 1960 :

> To complete our team, I had to find someone who would be willing to perform the donor operation, removing 1 of the kidneys from a living donor. This individual had to be an outstanding technical surgeon who could remove a kidney without harming either it or the donor in any way. I chose Dr. Edwin Wylie […]. I knew he would do a superb job of removing a kidney with its blood vessels and ureters intact.[968]

[966] Francis Hallé, *Eloge de la plante, op.cit*., p. 47.
[967] Roy Calne, *The Ultimate Gift, op.cit*., p. 99.
[968] John S. Najarian, *The Miracle of Transplantation. The Unique Odissey of a Pioneer Transplant Surgeon*, Medallion, Beverly Hills, 2009, p. 43.

Jean-Michel Dubernard rapporte ainsi le cas dramatique d'un prélèvement de rein sur donneur vivant qui aboutit au décès du donneur à cause d'une erreur lors du prélèvement, son collègue ayant accidentellement touché une artère vitale en prélevant le greffon.[969]

D. Une organisation complexe

Une autre exigence qui est rapidement apparue également dans la pratique des greffes, en plus des gestes opératoires délicats, était la qualité de l'organisation, et d'une organisation très pluridisciplinaire, qu'elles demandaient.

L'opération de greffe reste, bien que souvent désormais programmée, une opération qui se réalise dans une relative urgence. La greffe à partir de donneur vivant peut elle être largement programmée, mais il existe encore des greffes qui requièrent une urgence absolue – pour des organes vitaux qui subissent une défaillance brutale comme le foie ou le cœur ; dans le cas, la plus répandu encore, de l'usage de greffons prélevés sur des personnes décédées, la greffe doit être réalisée dans un espace de quelques heures pour que l'ischémie du greffon soit la moins grande possible, après parfois une longue attente du greffon pour le patient comme, dans une moindre mesure, pour l'équipe. Cela suppose une intense préparation pour pouvoir passer à l'action quand l'occasion se présente, comme c'est le cas par exemple dans les greffes de tissus composites comme le visage ou les membres supérieurs, où l'attente du greffon peut être longue. Ce temps d'attente permet à l'équipe, dans ces opérations innovantes, de répéter méticuleusement l'opération à venir, en examinant soigneusement le patient receveur, en répétant les gestes à l'avance sur des corps, en planifiant les étapes qui devront être suivies. Ainsi existe un mélange d'urgence et de calme nécessaire dans ces opérations longues. C'est le sentiment qui ressort par exemple du témoignage de Goodwin, qui assista en 1959 durant une année sabbatique aux opérations de greffe rénale de Murray et Merrill sur des jumeaux à Boston. Il constate à cette occasion à quel point l'opération réclame une équipe extrêmement formée. Ce qui l'impressionne aussi est le mélange de calme et d'empressement de l'équipe : “There is an air of urgency but not of screaming, blind emergency.”[970] Goodwin observe aussi une équipe collaborant de manière extrêmement efficace, avec un apport réel de chacun, loin d'une pratique hiérarchisée où les exécutants n'ont pas leur mot à dire ; ce trait est souvent rapporté pour expliquer l'excellence à l'époque de l'équipe du Peter Bent Brigham Hospital de Boston.

[969] Jean-Michel Dubernard, « Smiles and Tears », pp. 329-350, p. 332 (« A living donor death »).
[970] Paul Terasaki (ed.), *History of Transplantation: Thirty-five Recollections, op.cit.*, p. 219.

L'interdisciplinarité très importante demandée par les greffes est d'ailleurs un des aspects de ces pratiques qui intéressent tant les praticiens, par rapport à des pratiques médicales habituelles plus balisées et surtout extrêmement spécialisées ; dans la pratique des greffes les cliniciens retrouvent en effet une vision plus globale du patient, notamment dans leur nécessaire collaboration et imprégnation d'autres spécialités médicales. Nombreux sont les praticiens qui témoignent du fait que, sans leur activité dans le cadre des greffes, ils auraient sans doute eu un champ d'activité beaucoup plus restreint, et que la pratique des greffes a fortement élargie leur horizon médical, mais aussi humain, en leur faisant rencontrer une grande diversité de questions ; ceci est encore vrai aujourd'hui, au-delà des pionniers qui avaient eux le sentiment de défricher un champ nouveau et ont eu à s'appliquer à de nombreuses activités de recherche en laboratoire.[971]

L'excellence de l'ensemble de l'équipe intervenant dans les allogreffes est une nécessité mise en avant par de nombreux praticiens, tant l'allogreffe est une entreprise collective mettant en jeu bien plus que le ou les chirurgiens. Une organisation bien réglée est ainsi indispensable à la réussite des greffes, ce qui suppose l'invention d'une nouvelle profession médicale dédiée entièrement à cette coordination, celle de coordinateur de greffe :

> To achieve a successful transplant team, I had to have a well-organized person to help coordinate our 3-pronged efforts on the clinical side (working with potential kidney donors and recipients), in the operating room, and in the laboratory. This person would be called a transplant coordinator. I recruited for this position a surgical nurse, Justine Willmert, who became the very first transplant coordinator, that I'm aware of, in the United States.[972]

Najarian souligne à plusieurs reprises dans ses mémoires sa volonté d'emblée de monter un service de transplantation qui propose un soin excellent en tous points ("develop a first-class kidney transplant program"[973]) ; Najarian sera par ailleurs un ardent défenseur de l'introduction des essais randomisés dans la recherche médicale, permettant des progrès médicaux à un rythme plus lent mais également plus sûr.[974]

Cette nécessité d'une expérience approfondie des équipes sera démontrée *a contrario* par la vague de transplantations cardiaques qui furent entreprises en 1968 ("the year of the heart", dit Hamilton) après la première mondiale réalisée par Barnard qui eut un écho retentissant. Barnard étant un inconnu au moment de cette première, qui opéra en Afrique du Sud, on crut que l'opération était simple à réaliser, ignorant que Barnard s'était soigneusement et longuement préparé durant plusieurs années auprès des meilleurs dans ce domaine de recherche, tout en leur dissimulant son projet. Il put ainsi bénéficier de

[971] Dr. Aram Gazarian ; Pr. Jean-Pierre Jouet (communications personnelles).
[972] John S. Najarian, *The Miracle of Transplantation. op.cit*., p. 43.
[973] *Ibid.,* p. 52.
[974] René Küss, *Une histoire illustrée de la greffe d'organes, op.cit*., p. 70.

leurs découvertes et réaliser lui-même la "première" dans ce domaine. Mais les greffes entreprises à son imitation partout dans le monde furent pour le plus grand nombre des échecs, faute de préparation suffisante des équipes médicales :

> Only a few surgical investigators in experienced centers appreciated the biologic intricacies of transplantation. The majority of the cardiac surgeons climbing in the bandwagon were unschooled on immunosuppression and ignorant of the responses of the host immune system that become activated against a vascularized foreign graft. They thought their technical abilities and expertise could transcend such theoretical matters. Lacking laboratory experience or background, many joined the race to demonstrate that they, their institutions, and even their countries had scientific and clinical ressources comparable to those of the leaders.[975]

Le diagnostic est le même chez Roy Calne, très attentif lui aussi dans ses mémoires à souligner l'aspect organisationnel essentiel à la pratique clinique des greffes :

> Since any cardiac surgeon can technically transplant a heart, there were few major heart centres where transplants were not attempted. The surgical results were usually satisfactory but most of the cardiac surgeons had no experience of transplantation immunology or immunosuppression and the infrastructure needed to prevent or control destructive rejection. Virtually all these poor patients therefore perished […]. This series of failures had an extremly bad effect on the image of transplantation and resulted in a self-imposed moratorium on heart transplantation, except in a few centres where the procedure could be done with the appropriate infrastructure.[976]

Pour David Hamilton, les nombreux échecs de l'année 1968 sont imputables non seulement à l'inexpérience en matière d'allogreffe des équipes en question, mais aussi au fait que les équipes de greffes rénales habituées aux greffes ont peu été consultées, et au fait que les services de cardiologie ont pour habitude de renvoyer vite les patients dans leur ville d'origine où ils sont suivis par leur médecin, et non d'accompagner le patient sur le long terme comme il est indispensable de le faire dans les greffes.[977] Ainsi la NIH en 1968 imposa-t-elle de réserver les tentatives de greffes cardiaques aux seules équipes réellement expérimentées en la matière, faisant apparaître la préparation optimale des équipes comme un requisit éthique indispensable de la greffe.[978]

Roy Calne insiste à plusieurs reprises sur cette dimension d'organisation optimale, dans un suivi en amont et en aval des patients, par une équipe nombreuse et transdisciplinaire, pour la réalisation des allogreffes. C'est notamment le constat qu'il fait après l'échec de sa première tentative, le prélèvement

[975] Nicholas Tilney, *Transplant, op.cit.*, p. 174.
[976] Roy Calne, *The Ultimate Gift, op.cit.*, p. 129.
[977] David Hamilton, *A History of Organ Transplantation, op.cit.*, p. 351.
[978] Nicholas Tilney, *Transplant, op.cit.*, p. 177.

ayant révélé de manière inattendue que le donneur escompté souffrait de la même maladie que le receveur et que ses reins étaient eux-mêmes gravement lésés :

> The recipient died of her condition, and we realised that a sound infrastructure was necessary if kidney grafting was to become established. We needed access to regular dialysis, and collaboration with colleagues in renal medicine, haematology, biochemistery, radiology and bacteriology, besides surgery and drugs to prevent rejection.[979]

Invité en Argentine pour opérer une transplantation et aider au lancement d'un programe de greffe à Buenos Aires, Calne rapporte que le patient, après avoir été opéré sans aucun événement notable, se mit à saigner quelques heures après l'opération, au petit matin. Cette complication fait partie de celles qui étaient bien connues et une transfusion suffisait à faire stopper le saignement, mais dans cet hôpital seule la Mère Supérieure, absente à cette heure très matinale et habitant un couvent éloigné, avait les clés donnant accès au sang stocké. Le patient fut transfusé dès l'arrivée de la responsable et son état s'améliora.

> Again I had learnt a lesson – this time on how important it is for the back-up and infrastructure to be appropriate for the operations carried out in an institution. It doesn't matter how well trained the surgeon is : without this back-up, patients will perish.[980]

De la même manière, invité à Innsbrück par Raimond Magreiter à le former aux procédures d'allogreffe rénale pour y lancer un programme de transplantation, il pratique une opération qui se déroule de manière satisfaisante ; mais à son retour chez lui il apprend que le patient est décédé, suite à un excès d'administration de potassium dans la période de soins intensifs, au sein d'une institution pourtant excellemment organisée par ailleurs.

> This was a salutary and tragic warning that, although the surgical team may be exhausted and unable to continue the standard of care required after the operation, there should always be trained people available who are capable of caring for a patient with the same expertise after the operation as during the procedure.[981]

Calne insiste également sur la nécessité pour les services de transplantation d'être en relation avec des cliniciens qui ne pratiquent pas les greffes mais susceptibles d'orienter vers eux les patients qui pourraient bénéficier de telles procédures et qui n'iraient pas solliciter par eux-mêmes une transplantation ; ce qui suppose des cliniciens attentifs à ces procédures encore nouvelles, les

[979] Roy Calne, *The Ultimate Gift, op.cit.,* p. 44.
[980] *Ibid.,* p. 81.
[981] *Ibid.,* p. 83.

comprenant et en percevant l'intérêt. C'est ainsi qu'il se mit en relation avec un néphrologue londonien ayant une patientèle étoffée : “Because he understood prognoses and realised when conventional treatment would no longer help patients, he was well qualified to refer patients for transplantation.”[982] On se rappelera par exemple que les jumeaux qui firent l'objet de la première greffe rénale réussie en 1954 avaient été adressés à Murray par leur médecin qui avait entendu parler de la renommée de l'équipe de Boston en néphrologie mais également de leur projet de greffe rénale qui lui semblait pouvoir être tentée dans le cas d'un patient ayant un frère jumeau.

Dans l'instauration à laquelle Calne participa de la greffe hépatique, les dimensions d'organisation furent encore plus cruciales, dans cette procédure extrêmement engagée, pour pouvoir « franchir le Rubicon ».[983] “There was no room for error in the long surgical procedure ; a mistake at any stage could have been fatal for the recipient.”[984] Un élément essentiel dans les opérations de greffe hépatique était la possibilité d'obtenir du sang à transfuser, et des facteurs coagulants, en quantités très importantes – notamment parce que le foie est un des lieux essentiels de production d'anticoagulants de l'organisme -, l'opération provoquant des saignements extrêmement abondants au moins dans les premiers temps de sa pratique, au point que les stocks de l'institution étaient parfois épuisés. L'épuisement des stocks de sang représentait ainsi une véritable « épée de Damocles » qui planait au-dessus de l'opération, et qui demanda de modifier les habitudes de l'institution où opérait Roy Calne.

> For reasons already mentioned, we used a vast amount of blood in nearly all the early liver transplant operations. A complicating factor was that the blood bank would not issue extra blood clotting factors unless there was a demonstrable defect in the specimens we had sent to the laboratory. Because there was a time lag between collecting the blood, sending it to the laboratory and getting the result, the patient could deteriorate to a critical state during this time, losing blood, consuming the few clotting factors that were left and producing the usually fatal condition we call 'red ink syndrome', when the blood fails to clot successfully.
>
> I asked for clotting factors urgently for a patient in this condition, and was told by the haematology lab that the clotting factors in the sample of the patient's blood were normal. The patient was meanwhile losing copious amounts of blood onto the floor. I spoke to the consultant heamatologist and said that perhaps if she came to the operating theatre, she would be convinced that their assessment was erroneous. She reluctantly sais she would come, but didn't know which theatre we would be in. I explained that this would be a very easy task for her: all she had to do was walk along the corridor, and enter the operating theatre with a pool of blood issuing from beneath the door. She came and was suitably impressed, realising that the arrangements for blood clotting were unsatisfactory. So together we worked out a method of assessing blood clotting [...][985]

[982] *Ibid.*, p. 97.
[983] « Crossing the Rubicon » est le titre du chapitre consacré par Roy Calne à l'instauration de la greffe de foie.
[984] *Ibid.*, p. 99.
[985] *Ibid.*, pp. 103-4.

Une autre dimension essentielle de la greffe hépatique était les ressources financières très importantes qu'elle exigeait – elle fut longtemps l'acte médical le plus cher des nomenclatures de remboursement. Il fallut donc convaincre de la nécessité de consacrer des fonds importants à cette entreprise.

> Our liver program was not initially granted a budget. It was not even considered by the administration as a distinct unit: it just seemed to fit in, as a variant of the reasonably well-established kidney programme. It gradually became apparent, however, that liver transplantation was an expensive exercise, involving intensive care beds, blood requirements, personnel, and of course the chartering of flights to destinations as far away as Scotland or southern Europe. […]
>
> Difficulties also frequently arise because of lack of funds and insufficient understanding of the expensive infrastructure needed to support organ transplantation. The time spent in the operating theatre is only a part, although an extremly important one, of the ongoing process of achieving a life-saving transplant that will provide full rehabilitation for the patient. The care received before and after the procedure is also vital.[986]

D. Une nouvelle clinique

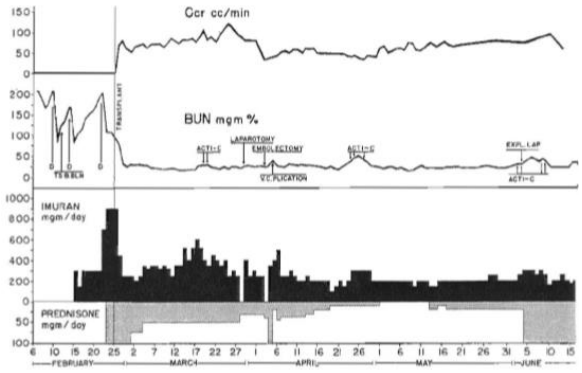
Avec l'instauration du paradigme de la greffe, c'est toute une nouvelle clinique qui émergea progressivement et qui était nécessaire à leur réussite réelle, au-delà du seul temps opératoire pris en lui-même. Une fois la réalisation du geste opératoire lui-même assurée, ce furent de nouvelles complications qui apparurent, certaines ayant été anticipées, liées au suivi des patients greffés. Il s'agissait pour les équipes d'apprendre à surmonter les obstacles soulevés par la gestion des différents épisodes de rejet et d'apprendre à maîtriser la modulation du traitement immunosuppresseur ; de traiter les effets secondaires directs et indirects de ce même traitement immunosuppresseur ; de traiter le rejet chronique qui nécessite à long terme de déposer le greffon et de greffer une deuxième fois. Il s'agissait ici d'assurer non plus la seule réussite de l'opération, mais la meilleure condition du patient greffé pendant le reste de sa vie. Les patients passaient en effet du stade de la maladie grave à une forme mal identifiée, aux contours fluctuants, de quasi maladie chronique due aux suites de leur condition originelle et aux effets du traitement immunosuppresseur. L'attention se focalisait, une fois les survies mieux assurées, sur la qualité de vie du patient greffé, avec par exemple les premiers cas de grossesse de patientes greffées des reins. C'est toute une clinique au long cours qui émergeait ainsi, pour des équipes parfois peu habituées à un suivi aussi long des patients, comme c'est parfois le cas des équipes chirurgicales. Ce problème d'une mutation vers un suivie au long cours est encore soulevé

[986] *Ibid.*, pp. 108 et 189.

de nos jours par l'apparition des greffes de mains et de visage, qui obligent des équipes peu habituées à un tel traitement durant toute la vie du patient à se constituer une expérience en la matière.[987]

Roy Calne reconnaît ainsi à Starzl d'avoir, en plus de sa pratique chirurgicale pionnière, participé à instaurer une telle clinique, précise et documentée, des patients greffés :

> Starzl […] was the first to keep records showing the progress of patients. […] It was the first time I had seen flow charts recording the day-to-day condition of a patient in tabular form – a most important advance which enabled us to see trends occurring in different aspects of the function of the graft and behaviour of the patient.[988]



Charte de suivi d'un patient greffé du rein.

Extrait de T. Starzl, al.*, "The reversal of rejection",* art.cit.*, Fig. 4.*

1. Gérer le fonctionnement du greffon et les suites opératoires

Une des premières compétences qu'il fallut acquérir concernait le fonctionnement du greffon dans les suites de l'opération. Le rein greffé peut en effet mettre parfois plusieurs jours à fonctionner – notamment à cause, paradoxalement, de la nephrotoxicité de certains traitements immunosuppresseurs ; ensuite il peut fonctionner de manière relativement anarchique, produisant trop d'urine au point de provoquer des risques de déshydratation pour le patient.[989] Il s'avéra également parfois nécessaire d'enlever les reins originels du patient après la greffe, ceux-ci provoquant chez le patient de l'hypertension ou des infections.[990]

---

[987] Nous reviendrons sur ces questions dans notre troisième partie. Voir par exemple Luccie Wo, Ericka Bueno, Bohdan Pomahac, "Facial transplantation: worth the risks? A look at evolution of indications over the last decade", *Current Opinion in Organ Transplantation* 20 (6), 2015, pp. 615-20.

[988] Roy Calne, *The Ultimate Gift, op.cit.*, pp. 91 et 89. Thomas Starzl attachait en effet beaucoup d'importance à la précision du suivie des patients. Il rapporte qu'il s'est présenté au colloque de 1963 où il fit état de son exceptionnelle série de greffes rénales avec les feuilles de suivi des patients, qui furent scrutées avidement par les chercheurs présents à la conférence, David Hume et Kendrick Porter passant toute la nuit suivante dans la chambre d'hôtel de Starzl à compulser avec lui le dossier de chaque patient de sa série. Thomas Starl, "Personal Reflections in Transplantation", *art.cit.*, p. 884.

[989] Francis D. Moore, *A Miracle and a Privilege, op.cit*., p. 182.

[990] René Küss et Pierre Bourget, *Une histoire illustrée de la greffe d'organes, op.cit*., p. 55.

2. Surveiller le rejet et moduler le traitement immunosuppresseur

Un autre problème était de parvenir à surveiller et réagir promptement aux épisodes de rejet, qui nécessitent d'augmenter temporairement le traitement immunosuppresseur pour éviter le rejet définitif. Comme le souligne Christian Cabrol, on a d'abord cru que le rejet était un phénomène continu nécessitant un traitement lui aussi continu, avant d'observer que le rejet avait lui-même des phases de latence et de crise, qu'il connaissait des formes aiguës, particulièrement dans les tout premiers temps après la greffe, puis ensuite des formes chroniques, plus modérées mais encore présentes à très long terme.[991] C'est ainsi que Cabrol, pour prendre en compte les effets secondaires importants de la ciclosporine, mit au point la stratégie consistant à ne commencer à la donner au patient que quelques jours après la greffe et à petite doses.[992]

Il s'agissait de trouver l'utilisation adéquate des traitements immunosuppresseurs entre les deux écueils d'une immunosuppression trop faible conduisant au rejet du précieux greffon et celui d'une sur-immunosuppression provoquant des effets secondaires néfastes chez le patient. La tentation comme on l'a vu fut grande pour chaque nouvel immunosuppresseur découvert de l'utiliser à très fortes doses et de le considérer comme une panacée. Comme pour tout médicament, l'enjeu n'était donc pas seulement de découvrir la substance active, mais aussi de manière essentielle sa posologie : le dosage nécessaire, son mode d'administration adéquat. De ce point de vue les études sur l'animal, bien qu'essentielles, ne permettaient pas de connaître tous les effets secondaires en clinique humaine. Ainsi la ciclosporine comme on l'a vu n'avait lors de ses tests chez le chien jamais révélé sa nephrotoxicité qui fut seulement découverte lors du passage à la clinique humaine. Encore plus précisément, le traitement s'avérait devoir être modulé selon chaque patient, selon une problématique classique là encore dans l'usage des médicaments.

Pour moduler le traitement, il devenait essentiel non seulement de savoir traiter le rejet, mais également de savoir le repérer le plus tôt possible lors de son déclenchement.[993] Ceci suppose de ce fait une observation journalière aux débuts d'une greffe, pour éviter que le rejet ne se développe trop, provoquant des lésions irréversibles à l'organe même quand on parvient à le contrôler.[994] Il fallait pouvoir anticiper sur les signes classiques du rejet qui affectent le greffon et son fonctionnement (par exemple, la cessation de la production d'urine dans le cas du rein). Pour cela la pratique d'examens et de biopsies régulières fut introduite, le plus légères possible pour ne pas léser le greffon dont on

[991] Christian Cabrol, *Mes 400 greffes cardiaques à l'hôpital de la Pitié, op.cit*., p. 109.
[992] *Ibid.*, p. 127.
[993] Barnard, in Paul Terasaki (ed.), *History of Transplantation: Thirty-five Recollections, op.cit*., p. 568.
[994] Christian Cabrol, *Mes 400 greffes cardiaques à l'hôpital de la Pitié, op.cit*., pp. 111 et 113.

cherche à connaître l'état, par exemple par le biais des rayons X et la scintigraphie dans la greffe rénale[995], d'aiguilles[996] puis de micro prélèvements via la veine à la cicatrisation immédiate pour le cœur.[997] Le monitoring immunologique permet de percevoir l'augmentation des cellules du système immunitaire en cours d'activation et d'intervenir aux tout débuts du déclenchement d'une réaction de rejet en en contrant les préparatifs, avant tout effectuation réelle, par le système immunitaire.[998]

Dans les greffes multi-organes on apprit également que le rejet s'attaquait de manière différenciée aux différents organes greffés (le cœur et le poumon, le foie et d'autres organes), et que l'observation du rejet devait englober tous les organes greffés. Dans les greffes de mains et de visage, des « greffes-sentinelles » de peau, notamment à la hanche, sont pratiquées en plus de la greffe pour pratiquer de manière commode des biopsies permettant de surveiller le rejet sans léser les greffons eux-mêmes en pratiquant sur eux ces biopsies à répétition qui auraient un résultat esthétique (cicatrices) contraire à une des finalités de l'opération – restaurer une apparence acceptable.[999] Ces « greffes-sentinelles » permettent parfois, en plus des biopsies régulières, d'observer des épisodes de rejet plus aigu, car elles subissent ce rejet de manière plus marquée et précoce que le greffon lui-même – ce fut le cas notamment en 2015 pour Isabelle Dinoire, la première patiente greffée du visage en 2005. Ces « greffes-sentinelles » jouent donc ici le rôle d'avertisseurs biologiques, comparables aux canaris emportés au fond des mines par les ouvriers pour repérer de manière plus précoce le grisou,[1000] ou aux rosiers plantés en bout de rangée dans les vignes pour repérer le début d'une infection de phylloxéra.

3. Le traitement des effets secondaires du traitement immunosuppresseur

Un des problèmes majeurs qui apparut rapidement fut de gérer les effets secondaires dus au traitement immunosuppresseur nécessaire pour éviter le rejet du greffon. Les effets secondaires sont ceux, directs, du traitement lui-même ; mais aussi les effets secondaires indirects dus à l'affaiblissement chez le patient greffé des défenses immunitaires. De ce fait le patient transplanté, sous immunosuppression, répond mal aux infections: un des premiers patients transplantés développa ainsi

[995] David Hamilton, *A History of Organ Transplantation, op.cit*., p. 285 ; et Kolff, in Paul Terasaki (ed.), *History of Transplantation : Thirty-five Recollections, op.cit*., p. 255.
[996] Nicholas Tilney, *Transplant, op.cit.*, p. 185.
[997] Christian Cabrol, *Mes 400 greffes cardiaques à l'hôpital de la Pitié, op.cit*., p. 114.
[998] *Ibid.*, p. 115.
[999] Bernard Devauchelle, communication orale à la MESHS (Lille), « Vivre avec le visage d'un autre », 22 mars 2016 ; Jean-Michel Dubernard et Marco Lanzetta (ed.), *Hand Transplantation*, Milan, Springer-Verlag, 2007, « Monitoring the Graft ».
[1000] La comparaison a été proposée par François-René Pruvot (Conférence « Vivre avec le visage d'un autre », MESHS, 22 mars 2016, communication orale).

une appendicite contre laquelle son système immunitaire diminué par les traitements ne parvenait pas à lutter.[1001] Les premiers patients du Massachussets General Hospital sous immunosuppression furent maintenus en chambre stérile, comme les patients greffés de la moelle lors de leur période d'aplasie : c'est tout l'accompagnement des patients transplantés qu'il s'agissait de penser.[1002] Les effets secondaires directs de l'affaiblissement du système immunitaire par le traitement immunosuppresseur sont essentiellement de deux types : les infections opportunistes plus fréquentes, et une susceptibilité accrue de développer des cancers.

Les patients immunodéprimés subissent des infections normalement inoffensives chez un sujet normal, soit par infection *de novo* soit par résurgence d'une infection préalable dormante et jusque là maîtrisée par le système immunitaire du patient. Les patients greffés sont ainsi touchés par l'herpès,[1003] ou, à la grande surprise des médecins qui les observaient, par l'habituellement bénin cytomégalovirus.[1004] Ils sont susceptibles d'être affectés par des infections rares, que plus personne dans nos contrées ne présente ou de manière rarissime[1005] ; on a ainsi assisté à des résurgences de maladies tropicales rares pour lesquelles les patients greffés immunodéprimés représentent une niche écologique exceptionnelle.[1006] La gestion de ces infections opportunistes fut faite dans l'improvisation au départ, mais l'expérience acquise par ce biais représentera un gain dans la lutte dans les années 1980 contre le SIDA,[1007] qui attaque lui aussi le système immunitaire et dont les malades subissent eux aussi des infections que les sujets normaux surmontent facilement. La nouvelle virulence de germes anodins dans la situation du patient sous immunosuppression sera longtemps un facteur limitant particulièrement dans la greffe de poumon, car le poumon, zone d'interface essentielle de l'organisme avec l'extérieur, contient de tels germes en grande quantité, habituellement sans conséquences pour le sujet sain non immunodéprimé.[1008]

Les patients immunodéprimés développent également des ca p. ncers en plus grand nombre que la population normale, notamment à cause des virus résurgents qui peuvent participer à l'étiologie du cancer. Starzl note en 1975 que 6% de ses patients greffés ont développé un cancer, soit cent fois plus que la population comparable.[1009] Un des premiers patients de l'équipe de Boston, Joe Palazola, connut ainsi un parcours compliqué après sa greffe rénale. Il fut notamment arrêté par la police de

---

[1001] Francis D. Moore, *A Miracle and a Privilege, op.cit*. p. 183.

[1003] Roy Calne, *The Ultimate Gift, op.cit*. p. 187.
[1004] David Hamilton, *History of Organ Transplantation, op.cit*., pp. 284, 367.
[1005] Christian Cabrol, *Mes 400 greffes cardiaques à l'hôpital de la Pitié, op.cit*., pp. 118.

[1006] Dr. Eduardo Dei-Cas, communication personnelle.
[1007] David Hamilton, *History of Organ Transplantation, op.cit*., 284.
[1008] René Küss et Pierre Bourget, *Une histoire illustrée de la greffe d'organes, op.cit*., p. 108.
[1009] Nicholas Tilney, *Transplant, op.cit.* p. 134.

Boston, qui dut appeler ses médecins pour l'innocenter, car il fut suspecté de préparer une attaque à main armée quand on le trouva au volant de sa voiture avec un masque sur le visage, masque qui lui avait été recommandé par ses médecins pour limiter le risque d'infection ![1010] Surtout, il fut trouvé porteur d'un cancer seize mois après son opération : son donneur, en état de mort encéphalique, avait été victime d'une tumeur développée à partir d'un cancer du poumon non diagnostiqué lors du prélèvement. Le traitement immunosuppresseur fut immédiatement stoppé pour aider son organisme à lutter contre la tumeur, mais cela provoqua en même temps le rejet du rein qui se mit à dysfonctionner, provoquant le retour du patient en dialyse. Pourtant le système immunitaire du patient, à nouveau pleinement actif, parvint à résorber la tumeur qui était jugée inopérable ; mais lors de l'opération visant à le vérifier, une des artères du greffon, fragilisée par le traitement immunosuppresseur, fut rouverte, provoquant une hémorragie. Le patient reçut alors une deuxième greffe et ne développa pas à nouveau de cancer malgré la reprise du traitement immunosuppresseur ; il mourut douze ans plus tard, d'autres causes, ayant été greffé une troisième fois suite au rejet chronique du deuxième greffon et en attente d'une quatrième greffe.[1011]

Les patients greffés subissent des cancers dus à la transmission de cellules néoplasiques avec le greffon ; ou du fait de la résurgence d'un cancer précédemment traité ; ou encore des cancers *de novo* du fait d'infections virales ou de la faiblesse de leur système immunitaire. Hume rapporte ainsi la transmission du cancer d'un donneur à un receveur malgré l'ablation du greffon cinq jours après la greffe à cause d'une infection, et dans un autre cas sept jours après la greffe, les examens ayant démontré après le prélèvement la présence de métastases chez le donneur. L'article de Hume rapportant ces cas parle d'ailleurs de « transplanted carcinoma ».[1012] Un des premiers patients de René Küss, M. Coq, connaîtra en 1960 une récidive de son cancer après la greffe : la greffe avait été rendue nécessaire par un cancer ayant obligé à enlever ses reins, mais le cancer connut une récidive sur les reins greffés et surtout provoqua le décès du patient quatre mois et demi après la greffe du fait de multiples métastases.[1013] Étaient ainsi produits des indices importants du phénomène de « dormance tumorale » dans les cancers guéris. Ainsi était également révélé le rôle du système immunitaire, et particulièrement de la réponse cellulaire, dans la « surveillance immunologique » (Burnet) des tumeurs apparaissant dans l'organisme, là où Loeb pouvait penser que la réponse cellulaire avait pour seul rôle biologique d'empêcher les greffes.[1014] On comprenait par là que le mécanisme du rejet immunologique du greffon avait des similarités avec celui de la maîtrise du cancer par l'organisme.

[1010] *Ibid.*, p. 1.
[1011] *Ibid.*, pp. 2-3.
[1012] Zukoski, Killen, *al.*, "Transplanted carcinoma in an immunosuppressed patient", *Transplantation* 9, 1979, p. 71. (cité in Tilney, *Transplant, op.cit.* p. 133).
[1013] *Ibid.*, 132.
[1014] David Hamilon, *A History of Organ Transplantation, op.cit*., 287.

A travers ces effets secondaires, c'est toute la nécessaire modulation du traitement immunosuppresseur qui apparut : plus important quand le rejet s'accentuait, moins important le reste du temps pour moins léser le système immunosuppresseur en temps normal, et encore moins important pour aider l'organisme du patient à lutter contre infections et cancers.

A ces effets indirects du traitement immunosuppresseur il fallait encore ajouter les effets du traitement lui-même, qui amoindrissaient nettement la qualité de vie des patients greffés et qui furent résolus, imparfaitement encore, par la découverte progressive de traitements immunosuppresseurs à la fois plus puissants et moins délétères.

Dans les premières combinaisons de traitements prodiguées aux patients greffés, les effets secondaires des stéroïdes, parfois donnés à haute dose pour traiter les phases de rejet aigus, notamment quand on pensait que tout rejet devait être nécessairement maîtrisé et que l'abandon du greffon paraissait inacceptable, étaient les plus importants. La litanie des effets secondaires des stéroïdes est impressionnante[1015] : “patients developed moon faces, buffalo humps, and protuberant abdomens.”[1016] La peau des patients était fragilisée, affinée, provoquant une susceptibilité accrue aux bleus et déchirures. Nicholas Tilney rapporte avoir avec effroi constaté qu'après avoir énergiquement serré la main d'un de ses patients pour célébrer la réussite de sa greffe il avait trouvé une partie de la peau de sa paume dans sa propre main ! Les corticoïdes diminuent les capacités de cicatrisation – ils ralentissent la division des cellules, notamment immunitaires (d’où leur effet immunosuppresseur) mais aussi celles de la peau : les plaies cicatrisées peuvent alors se rouvrir, tout comme les sutures de vaisseaux.[1017] Ils empêchent la cicatrisation des bronches également dans la greffe de poumon, si bien que celle-ci n'a pu être réalisée qu'à partir de l'apparition de la ciclosporine.[1018] Les stéroïdes provoquent également un ralentissement de croissance chez l'enfant ; une fragilisation des os ; des cataractes. Ils entraînent des troubles métaboliques : hypertension, diabète, cholestérol, et des pneumonies résistantes aux antibiotiques. De ce fait certains patients furent fortement déprimés par les suites de l'opération et cessèrent de prendre leur traitement, voire se suicidèrent ; si bien que le traitement semble parfois aux yeux de Tilney avoir des effets pires que la maladie d'origine.

Il convient néanmoins de souligner que l'usage des stéroïdes venait avant tout de leur capacité unique à contrôler le rejet aigu, chez des patients dont la survie était en jeu à très court terme, et de la part d'équipes qui avaient vu de manière désespérée tous leurs essais de greffe échouer jusqu'ici à cause du rejet : l'emploi des stéroïdes avait un effet quasi miraculeux aux yeux des équipes sur des reins subissant le rejet aigu tout de suite après la greffe, qui jusqu'ici étaient irrémédiablement perdus. Voici

[1015] Voir aussi Toni Stark, *Knife to the Heart. The Story of Transplant Surgery*, London, McMillan, 1996, pp. 106-7.
[1016] Nicholas Tilney, *Transplant, op.cit.*, p. 129.
[1017] *Id.*
[1018] René Küss et Pierre Bourget, *Une histoire illustrée de la greffe d'organes, op.cit*., p. 113.

comment Jean Crosnier décrit le premier usage des stéroïdes par l'équipe de Jean Hamburger en 1962. Le patient en question, Jean V., fut greffé à l'adolescence et allait plus tard devenir lui-même médecin là où sans la greffe il serait décédé dans de brefs délais :

> Les deux premiers jours, le rein greffé avait fonctionné parfaitement. […] Puis, brusquement, cinquante et une heures après l'opération, le rein greffé s'était mis à gonfler et à devenir dur, il n'émettait que très peu d'urine, la fièvre s'élevait : nous savions que ces signes étaient annonciateurs de rejet et d'échec. Je crois avoir été, dans notre équipe de médecins, celui qui eut le premier l'idée d'administrer à notre malade des doses énormes d'un dérivé de la cortisone : aussitôt, le flux d'urine reprit, le rein greffé dégonfla, la fièvre disparut, la « crise » de rejet était jugulée.[1019]

L'azathioprine, donnée en traitement de fond contre le rejet en même temps que les stéroïdes dans les premières réussites des années 1960, a ses effets secondaires propres : elle provoque une dépression de la moelle osseuse et donc des composants sanguins dont elle est la productrice, et altère la paroi du conduit intestinal.

Les traitements trouvés à partir des années 1980, bien que moins toxiques, ne sont pas eux non plus dénués d'effets secondaires : la ciclosporine est toxique pour le rein ; elle provoque un accroissement de la pilosité, de l'hypertension, des complications neurologiques (tremblements) et des troubles hépatiques. Le tacrolimus, qui apparaît plus tardivement dans les années 1980, est lui aussi toxique pour les reins et provoque des diabètes. Ainsi son usage dut être apprivoisé également : dans certains cas il est plus toxique que la ciclosporine mais dans d'autres, bien spécifiques, il est plus efficace qu'elle.

Ainsi la greffe put parfois à ses débuts, et encore aujourd'hui dans certains cas, apparaître comme un parcours du combattant qui remettait en cause les gains vitaux, extrêmement importants pourtant, qu'elle permettait de réaliser. C'est ainsi que certains des patients de Starzl, dans les greffes de viscères très compliquées à réaliser, et dont la survie était très compromise par leur maladie, firent parfois le choix de ne pas poursuivre les opérations alors que l'équipe leur proposait une nouvelle greffe qui représentait encore une chance de survie, mais au prix de complications possiblement très grandes qu'ils avaient pour certaines déjà expérimentées lors de greffes précédentes.[1020] Nicholas Tilney souligne qu'il fallut au cours des années 1970, décennie de relative stagnation des résultats des greffes, accepter de changer de stratégie : il ne s'agissait plus de conserver à tout prix le greffon,[1021] au détriment parfois de la qualité de vie du patient ; Samuel Kountz, successeur de John Najarian à

[1019] Jean Crosnier, in Jean Hamburger, *Demain les autres. L'aventure médicale en contrepoint de l'aventure humaine*, Paris, Flammarion, 1979, pp. 173-4.
[1020] Toni Stark, *Knife to the Heart, op.cit.*
[1021] Nicholas Tilney, *Transplant, op.cit.*, pp. 230-1.

l'UCSF, insista sur l'obligation d'accepter l'idée de perdre des greffons pour permettre aux patients de maintenir une certaine qualité de vie, tout en proposant si nécessaire de les greffer à nouveau en cas de perte du premier greffon.[1022] Il s'agissait de s'éloigner le plus possible du mot d'esprit qui courait à la fin des années 1960 sur les excès de l'immunosuppression : “Yes, the patient died, but with good renal function and no sign of rejection.”[1023] Guttman voit dans ce changement de perspective une victoire du bon sens et d’une approche clinique :

> This major turnaround of the early 1970s with improved clinical results, happened when bedside clinical sensibilities finally won the day. Not a new wonder drug but simply using less of the toxic drugs, a step to be repeated in the 1980s and '90s as experience was gained with each of the new immunosuppressive agents introduced. […] Sound clinical care and judgment had over-shadowed the evangelistic approach to immunosuppression, in which "more" was equated with "better," and the risk of losing the organ-rejection battle (immunological failure) was subconsciously seen to be a greater defeat than patient morbidity and mortality (treatment failure). […] Rejection was not only reversible, it was often either misdiagnosed or overtreated. Often not appreciated at the time was that certain manifestations of severe viral and fungal infections were frequently viewed as associated with rejection. Finally, these were seen by some clever clinicians to be the signals to cease and desist on the heavy immunosuppressive drug dosing before more patient damage was done.[1024]

C'est ainsi tout une nouvelle clinique qui s'est instaurée, selon les anticipations dès le départ de Thomas Starzl : “One of the most interesting things that could come out of all this will be observations of what may turn out to be new diseases in some of these long range survivors.”[1025] C’est aussi les indications pertinentes pour les greffes qu’il allait falloir progressivement affiner, dans leur aspect constamment évolutif également – par exemple, dans la greffe hépatique les cirrhoses dues à l’alcool commencèrent par être exclues absolument des indications alors qu’elles font partie aujourd’hui des indications courantes de greffe ; la greffe a aussi évolué entre autres vers l’inclusion de patients de plus en plus âgés, avec néanmoins des limites, délicates à cerner.

Pour accepter de donner moins de traitement immunosuppresseur, et traiter le patient plutôt que l’organe, encore fallait-il avoir avec la dialyse la possibilité de se permettre de perdre l’organe sans que le patient ne meure ; c’est tout le rôle de la dialyse, en soutien mais aussi en concourrence des greffes rénales, qui est ici mis à jour.

[1022] Paul Terasaki (ed.), *History of Transplantation: Thirty-five Recollections, op.cit.,* p. 590.
[1023] Ronald Guttman, “Technology, Clinical Studies, and Control in the Field of Organ Transplantation”, *art.cit.,* p. 371.
[1024] *Ibid.,* p. 371-2.
[1025] Thomas Starzl, *The Puzzle People, op.cit.,* p. 144 (cité in Nicholas Tilney, *Transplant, op.cit.,* p. 128).

F. Des instruments

1. L'invention de la dialyse et son rôle initial de soutien aux greffe rénales

a) L’utilité de la dialyse pour les greffes rénales

La pratique des greffes est également tributaire d'appareils sans lesquels elle n'aurait jamais été possible, et particulièrement de la dialyse pour la greffe rénale. Ainsi il est en partie exagéré d'opposer la dialyse et la greffe, tant toutes deux ont progressé de concert, et l'une par l'autre. Sans l'invention de la dialyse par Kolff puis Scribner, les insuffisants rénaux n'auraient jamais pu en grand nombre attendre d'être greffés, la dialyse étant essentielle dans les premiers temps pour améliorer quelque peu leur état avant de les greffer. C'est ce que signale David Hume dès son article de 1955 :

> The development of the artificial kidney, more than any other single thing, led to the undertaking of our study of human homotransplantation at this time. A modified Kolff kidney was constructed and put in operation at the Peter Bent Brigham Hospital in 1949. By this means it became possible to prepare seriously ill uremic patients for surgery, and to maintain them in the post-operative period, so that it was feasible to perform transplantation in the terminal stages of chronic renal failure.[1026]

L'existence de la dialyse permet également à terme de proposer la greffe rénale en ayant une solution de repli en cas d'échec de la greffe, le patient pouvant être replacé en dialyse de manière permanente ou en attendant un autre essai de greffe ; ainsi la suppléance mécanique de la fonction rénale, bien que moins efficace et diminuant plus la qualité de vie et sa durée que la greffe, permet de faire de cette dernière un soin moins engagé, n'étant plus de l'ordre du tout ou rien. On put désormais, souligne Hamilton, publier des données qui distinguent d'un côté la survie du greffon et de l'autre celle du patient, devenues enfin différentes.[1027]

> Ces transplantations […] devaient bénéficier […] de la mise en service dans les unités de transplantation du rein artificiel susceptible de rééquilibrer le donneur [*sic* pour « le receveur »?], de permettre au receveur de passer le cap d'une éventuelle tubulopathie ischémique […] ; et aussi, en cas d'échec, de recevoir le patient en hémodialyse chronique dans l'attente d'une nouvelle greffe.[1028]

[1026] David Hume, “Experiences with renal homotransplantation in the human”, *art.cit.*, p. 327.
[1027] David Hamilton, *A History of Organ Transplantation, op.cit*., p. 338.
[1028] René Küss, « Histoire de la transplantation rénale », pp. 677-82, ici p. 681.

L'existence de la dialyse a permis de ne plus faire du sauvetage du greffon attaqué par le rejet une nécessité absolue, ce qui obligeait à user de traitements immunosuppresseurs à haute dose, au détriment du patient lui-même. René Küss souligne que, si la greffe seule représente une véritable guérison de l'insuffisance rénale par rapport à la dialyse, cette dernière a permis, en constituant une voie de secours en cas de rejet du greffon, de modérer les traitements immunosuppresseurs donnés pour préserver le greffon : si la greffe échouait à long terme par rejet chronique, là encore la dialyse représentait une solution de repli. Cette voie de secours en cas de rejet non maîtrisable a permis de faire baisser fortement la mortalité et la morbidité dues à des traitements immunosuppresseurs excessifs.[1029]

De manière significative, la néphrologie comme discipline naissante (le premier congrès international de néphrologie se tient à Genève en 1960[1030]) assume de manière conjointe, sans encore les opposer l'une à l'autre, les deux procédures de soin de l'insuffisance rénale que sont la dialyse et la greffe. Ainsi une des revues scientifiques de la néphrologie naissante s'intitule-t-elle *Proceedings of the European Dialysis and Transplant Association*.[1031] Les pionniers de la greffe rénale participeront aux efforts à la fois pour mettre en place la procédure de la greffe et pour mettre au point les machines à dialyse, ou « rein artificiel », et leur usage clinique de plus en plus performant. Ainsi la voie censée être la plus naturelle - la greffe -, bien qu'ayant recours fortement à l'artifice via le traitement immunosuppresseur, fut solidaire de la voie censée être la plus mécaniste, artificielle, celle de la machine à dialyse.

Pourtant la machine de dialyse a failli ne pas voir le jour, et fut au départ accueillie avec un certain scepticisme par les praticiens eux-mêmes.

b) La naissance compliquée de la dialyse

> Having heard that a Dutch physician, Willem Kolff, had been able to filter waste products from the blood of uremic patients via an external device called an artificial kidney, Thorn invited him to present his findings in Boston. Kolff had already donated his machines to hospitals in London, Cracow, Montreal, and New York. Most were unappreciated. In London, where there was professional antipathy toward the idea, one device was reputedly dismantled and its pieces used to improve the hospital's plumbing.[1032]

[1029] René Küss et Pierre Bourget, *Une histoire illustrée de la greffe d'organes, op.cit*. p. 63.
[1030] Jean Hamburger, *Demain les autres. L'aventure médicale en contrepoint de l'aventure humaine*, Paris, Flammarion, 1979, p. 155.
[1031] *Ibid.*, p. 165.
[1032] Nicholas Tilney, *Transplant, op.cit.,* p. 53.

La machine de Kolff eut du mal à trouvers sa place en Grande-Bretagne, mais fut accueillie aux Etats-Unis et en France – Hamburger rapporte les efforts financiers considérables qui durent être faits pour se procurer dans le Paris d'après-guerre, en 1954, une telle machine importée au départ des Etats-Unis[1033] –. Elle fit particulièrement ses preuves en 1953 lors de la guerre de Corée en étant imposée par les médecins contre l'avis des militaires où elle sauva la vie de nombreux soldats en état d'insuffisance rénale aiguë.

Kolff n'était pas le seul à chercher, au début de ses recherches durant la seconde guerre mondiale, à constituer un tel « rein artificiel » et se découvrit au fur et à mesure des prédécesseurs ; il œuvra néanmoins au départ dans un relatif isolement dans un petit hôpital reculé en Hollande, dans la situation difficile d'un pays occupé. Kolff commente ainsi cette situation inhabituelle : “If there's anything to be learned from this story, it is first that important work can be done in a very small hospital and need not be restricted to large universities.”[1034]

L'impulsion lui en vint de la clinique, particulièrement de la situation désespérée de ces malades souvent jeunes, victimes d'une insuffisance rénale terminale :

> One of my first patients was a 22-year-old man who slowly and miserably died of renal failure and malignant hypertension. He became blind, and I had to tell his mother that her only son was going to die. There was nothing at that time that one could do about it. I thought though that if I could only remove as much urea per 24 hours as this man produced, I could probably save his life.[1035]

Jean Hamburger décrit également en des termes pathétiques la situation des patients en état d'insuffisance rénale, aiguë ici, à la même époque, parfois causée par un avortement clandestin :

> Nous recevions souvent alors […] des femmes atteintes d'un mal qu'on ne voit plus guère aujourd'hui, heureusement. La jeune malade arrivait d'ordinaire dans l'état le plus impressionnant : quelquefois elle était déjà privée de conscience ou, en tout cas, hébétée, haletante, aux bords de la syncope. Son teint était jaune sombre, presque noir. Elle avait les extrémités glacées et bleuâtres. Parfois même, sur les orteils, les doigts, le nez ou les oreilles, de petites zones mortes, gangrenées faisaient taches noirâtres. La malade n'urinait plus. L'examen donnait l'impression la plus alarmante. Le pouls était imperceptible et la tension artérielle effondrée ou même imprenable. Une prise de sang montrait à la fois la disparition des trois quarts des globules rouges, une urémie très élevée. [1036]

[1033] Jean Hamburger, *Demain les autres, op.cit.*, pp. 39-40.
[1034] Willem J. Kolff, “The Beginning of the Artificial Kidney”, *Artificial Organs*, 17(5), 1993, pp. 293-299, ici p. 296.
[1035] *Ibid.*, p. 293.
[1036] Jean Hamburger, *Demain les autres, op.cit.*, pp. 18-9.

Le principe général d'une machine à dialyse est le suivant, comme le récapitule Kolff *a posteriori* en 1965 :

> A simple cross section of the artificial kidney may serve as a reminder of the extreme simplicity of the function of all currently used artificial kidneys. The patient's blood is separated from a dialyzing solution by a semipermeable membrane. During treatment with the artificial kidney three things take place: (1) urea, creatinine, uric acid, phosphates, sulfates, and other retention products are removed from the blood by dialysis; (2) equilibration takes place between the electrolytes of the blood plasma and those of the dialyzing solution, so that the electrolyte composition of the blood plasma of the patient can be corrected regardless of the prior abnormalities; and (3) water is removed by ultrafiltration, since the blood is under pressure and the dialyzing fluid is not.[1037]

Le principe simple sur lequel repose la dialyse est celui de la pression osmotique, découverte au dix-neuvième siècle par le chimiste écossais Thomas Graham. Celui-ci définit de manière élégante la force osmotique comme « la conversion de l'affinité chimique en force mécanique. »[1038] En 1913, Abel, Rowntree et Turner, trois médecins américains, décrivent un appareil qu'ils appellent d'abord de « vivi-diffusion » puis « rein artificiel » mais qu'ils n'utilisent que chez l'animal, de manière expérimentale.[1039] La première tentative de dialyse de patients humains fut faite par un médecin allemand, Georg Haas, en 1924-5, après avoir testé la méthode chez l'animal – méthode qu'il appelle « lavage du sang ». Les résultats en furent décevants, mais le principe jugé prometteur par Haas néanmoins qui ne put poursuivre ses recherches :

> There have been only three cleansings on a grand scale up to now – and I know that one swallow still doesn't make a summer – but despite the limited number of observations, I have already gotten the distinct impression that it is worth the effort to continue along the path taken.[1040]

Les progrès techniques décisifs dont bénéficia Kolff pour la mise au point de son propre appareil, malgré la précarité de la situation de guerre, furent l'invention de l'héparine comme anticoagulant en remplacement de l'huridine issue des sangsues qui la produisent pour éviter la coagulation du sang dont elles se nourrissent, et l'utilisation du cellophane – Kolff de manière célèbre utilisait du cellophane en tube disponible dans le commerce pour la fabrication de saucisses -, qui se révèle une membrane très efficace pour les échanges osmotiques. La membrane laisse passer dans le bain

---

[1037] Willem J. Kolff, "Present status of artificial internal organs", *Annals of the New York Academy of Sciences* 120, 1965, pp. 535-9, ici p. 537.

[1038] "the conversion of chemical affinity into mechanical power", cité in Carl W Gottschalk, Susan K Fellner, "History of the science of dialysis", *American Journal of Nephrology* 17, May-Aug 1997, pp. 289-98, ici p. 290.

[1039] *Ibid.*, pp. 291-2.

[1040] Georg Haas, « Über Blutauswaschung », *Klinische Wochenschrift* 7, 1928, pp. 1356-62, cité in Carl W Gottschalk, Susan K Fellner, "History of the science of dialysis", *art.cit.*, p. 294.

extérieur les plus grosses molécules, dont l'urée, qui représentent les déchets dont le sang est purgé chez l'individu sain par le rein. L'héparine présente quant à elle l'avantage d'être un anticoagulant réversible, là où l'huridine est toxique et coûteuse, difficile à se procurer.

Quand Kolff entreprend de mettre au point une machine de dialyse à Groningue – c'est l'objet de sa thèse de médecine qui présente les différentes options techniques examinées par Kolff pour la mise au point de son appareil -, il trouve une oreille attentive auprès de Brikman, professeur de biochimie dans le même hôpital, familier du cellophane et qui avait déjà construit une première machine de dialyse. Kolff entreprend immédiatement de tester le principe même, nouveau pour lui, de la dialyse :

> I took a small piece of cellophane tubing [...], put a little blood in it, and moved it up and down in a bath of saline. The cellophane tube was 45 cm long, and in it was 25 cc of blood. From this, I calculated that a cellophane tube of 10 m containing 500 cc of blood should remove in 15 min about 2 g of urea, which would become 8 g per hour. It follows that we had to build a dialyzer containing at most 500 cc of blood using 10 m of cellophane tubing. The blood and the dialyzing fluid should be in continuous movement. It should be easy to bring the blood in and out of the dialyzer.[1041]

A la grande surprise de Kolff, le procédé est à la fois simple et extrêmement efficace, le sang se trouve débarrassé de l'urée qu'il contient dans de très brefs délais – en comparaison d'un processus qui fait de manière continue dans l'organisme sain :

> I was surprised to find that after half an hour all the urea was gone. And I subsequently found out that in 5 min most of the urea had been removed by dialysis. I had not realized that dialysis could be so fast. The conditions are that both the blood and the dialyzing fluid should be in movement, and that the surface area should be large and the volume of blood small. I then set out to build an apparatus that would do just this.[1042]

Les résultats de la première machine sont que l'urée est efficacement triée, mais les patients ne sont pas pour autant sauvés – le rein se révèle être un organe bien plus complexe qu'un simple centre de tri de l'urée, même si ce produit est particulièrement important à éliminer : “Of the first 15 patients treated in Kampen, only 1 survived”[1043], et Kolff doute du fait que ce seul patient guéri l'ait été grâce aux bénéfices de la dialyse – son uretère bloqué ayant été opéré dans le même temps. Malgré cet échec, le principe de la machine de dialyse lui semble prometteur : “Although I had not saved any patients during the war, I had seen such remarkable temporary improvement of our patients that I was

[1041] Willem J. Kolff, “The Beginning of the Artificial Kidney”, *art.cit.,* p. 295.
[1042] *Ibid.* p. 293.
[1043] *Ibid.,* p. 295.

convinced of the capability of our rotating drum artificial kidney."[1044] Comme le relève Jean Hamburger, les premiers essais de la dialyse furent en grande partie décevants :

> Chaque fois, de grandes quantités d'urée étaient soustraites et pourtant, chaque fois, le malade continuait son inexorable descente vers la mort. […] On était parti d'une idée fausse, à savoir que l'accumulation d'urée suffit à expliquer la mort dans l'urémie aiguë. […] Des tentatives comme celle de Kolff arrivaient dix ans trop tôt, à un moment où l'on ignorait encore des choses essentielles sur les responsabilités réelles du rein normal et les conséquences complexes de sa défaillance.[1045]

Une fois de plus c'est l'invention technique au service du soin, celle d'une dialyse primitive, qui va donner l'essor à une étude renouvelée du rein par la biologie fondamentale qui permettra en retour de réaliser un appareil enfin performant. La réelle utilité du rein artificiel viendrait donc d'une compréhension élargie et approfondie des fonctions du rein normal :

> Le rein n'est nullement un simple appareil à éliminer d'indésirables déchets, tels que l'urée. Sa responsabilité est beaucoup plus étendue : elle n'est rien moins que le maintien d'une composition chimique de l'organisme rigoureusement constante, ou en tout cas demeurant dans la marge étroite de variations compatible avec la vie harmonieuse de notre corps. […] Le rein est à tout moment *informé* de la composition des liquides de l'organisme par une série d'agents de transmission qui sont d'ordinaire des « hormones ». […] Le rein […] réagit aussitôt à tous les écarts de composition des liquides de notre corps. […] L'échec des premiers reins artificiels s'explique alors aisément. On ne remplaçait que la fonction d'*élimination* de produits toxiques par le rein. On ne palliait pas la faillite des fonctions de *régulation* et on laissait, sans en comprendre le risque, divaguer les concentrations de potassium, de sodium, de chlore, la balance entre acides et bases, la répartition interne de l'eau et bien d'autres équilibres chimiques […].[1046]

Ainsi se dévoilait la nécessité d'un dispositif capable de suppléer l'ensemble de ces fonctions de filtration et de régulation opérées par le rein, ce qui pouvait se faire là aussi de manière étonnamment simple – même s'il fallut ensuite régler encore une succession de problèmes rencontrés par la dialyse :

> La concentration de chaque substance diffusible tend, au cours de la séance [de dialyse], à devenir identique des deux côtés de la membrane. […] Ainsi, *à la condition que le volume du liquide utilisé dans le rein artificiel soit assez grand* (ou, ce qui revient au même, assez vite renouvelé), *il suffira que ce liquide ait la composition idéale des liquides du milieu intérieur d'un homme sain pour que la composition du milieu intérieur de l'homme malade se normalise, quels que soient le sens et la nature des distorsions dont il était victime avant la séance de rein artificiel.*[1047]

[1044] *Ibid.*, p. 296.
[1045] Jean Hamburger, *Demain les autres, op.cit.*, pp. 29-30.
[1046] *Ibid.*, pp. 31-4.
[1047] *Ibid.*, pp. 36-7.

A la sortie de la guerre, en 1945, Kolff parvient à traiter avec succès une patiente en état d'insuffisance rénale aiguë, mais le traitement par le rein artificiel lui semble limité à ces seuls cas, ne pouvant être multiplié à l'infini pour traiter l'insuffisance rénale chronique – qui deviendra pourtant au fil des années l'indication principale de la dialyse :

> Chronic nephritis is no indication for treatment with the artificial kidney […]. An acute uremia, whatever the cause may be, is an indication for treatment with the artificial kidney as soon as it threatens the patient's life.[1048]

Le même constat est fait par Gordon Murray en 1949 qui développe une machine à dialyse indépendamment de celle de Kolff à Toronto : "dialysis obviously can only function as a temporary measure."[1049]

c) La dialyse comme traitement permanent de l'insuffisance rénale chronique

C'est seulement avec l'œuvre décisive de Belding Scribner à Seattle que la dialyse va pouvoir être proposée, à partir de 1960, comme un traitement permanent, maintenant en vie de manière indéfinie les patients atteints d'insuffisance rénale chronique. Voici comment Hamburger retranscrit la proposition audacieuse que lui fait Scribner lors d'une visite à Paris en juin 1958 : « Puisqu'un rein artificiel peut remplacer les reins pendant plusieurs jours, ou même plusieurs semaines, j'ai le dessein d'aller plus loin. Pourquoi ne pas tenter de traiter *pendant toute une vie* par le rein artificiel ceux dont la maladie a définitivement détruit les reins ? »[1050] Hamburger accueillit l'hypothèse avec admiration, même si des objections se soulèvent en lui immédiatement à un tel projet. En particulier, le rein artificiel supposait de raccorder les vaisseaux du patient urémique à la machine de dialyse, et cette opération pour être répétée supposait une petite opération chirurgicale à chaque fois ; on arrivait rapidement à une limite, l'organisme ne pouvant plus proposer de points de raccordement disponibles, toutes les veines ayant été successivement utilisées. L'invention majeure de Scribner consista donc en un tube inséré de manière permanente dans les vaisseaux du patient permettant de les raccorder un nombre de fois potentiellement indéfini à la machine à dialyse.

> In 1944, Kolff achieved the first successful application of hemodialysis but for the next 16 years this therapy was restricted to patients suffering from acute, potentially reversible, renal failure. In 1960, Quinton and Scribner

[1048] Cité in Carl W Gottschalk, Susan K Fellner, "History of the science of dialysis", *art.cit.*, p. 296.
[1049] *Ibid.*, p. 297.
[1050] Jean Hamburger, *Demains les autres, op.cit.*, p. 151.

> devised the first "permanent" blood access route, an indwelling arteriovenous shunt made of polytetrafluethylene. Although clotting and infection caused multiple problems, this apparent simple innovation had far-reaching consequences. For the first time the concept of long-term prolongation of life for a person suffering the lack of a vital organ could be attempted in a rational manner.[1051]

Guttman qualifie cette invention fort simple de "the most significant advance in renal therapy of all."[1052] Voici comment Scribner décrit sa propre invention dans son article fondateur :

> This technique permits a single cannulation of vessels at the outset of treatment of acute renal failure. Dialysis may then be performed at any time simply by replacing the shunt with the hemodialyzer. No anticoagulation is required when the shunt is in place, and the risk of infection is minimized by the tunnel and puncture wound. […] The teflon tubing used in our bypass has ideal characteristics to prevent clotting.[1053]

Voici comment est évaluée, en 1988, l'œuvre de Scribner par un journal scientifique spécialisé dans l'étude de la dialyse :

> Scrib[ner]'s name is best known in connection with development of the Teflon arteriovenous shunt which first made possible long-term chronic hemodialysis. At that time, 1960, hemodialysis had been in use for treatment of acute renal failure for some years, and Nils Alwall and others had attempted to provide ongoing blood access by shunting the arterial and venous cannulas. This was not successfuluntil Scrib tried it with a new material, Teflon, because it did not cause a tissue reaction […]. This was a major factor in the establishment of nephrology as a subspecialty of internal medicine, but most importantly, a previously uniformly fatal disease could now be treated successfully. […] Scrib's success, first described at the American Society of Artificial Internal Organs meeting in 1960, at first was ignored except by the few physicians interested in the artificial kidney. However, in Seattle Scrib began to develop a team of physicians from around the world to join in his efforts to understand the problems of management of the patient with chronic renal failure. This was the time when complications such as peripheral neuropathy, metastatic calcification, hypertension and its relation to sodium and fluid overload, uremic osteodystrophy, the anemia of renal failure, and iron overload began to be studied. […] It was these developments in dialysis in the 1960's and 1970's that made nephrology a specialty, both in the United States and worldwide. [1054]

d) Tensions et complémentarité entre greffe rénale et dialyse

[1051] Robert L. Stephen, "Artificial kidneys: Past, present, and future", *Annals of Biomedical Engineering* 8, 1980, pp. 487-502, ici p. 488.

[1052] Ronald Guttmann, "Technology, Clinical Studies, and Control in the Field of Organ Transplantation", *art.cit.*, p. 369.

[1053] Wayne Quinton, David Dillard, and Belding H. Scribner, "Cannulation of Blood Vessels for Prolonged Hemodialysis", *Transactions of the ASA* 10, 1960, Vol. 6, pp. 104–107 ; reprint in *Hemodialysis International* 8, 2004, pp. 6-9, ici p. 6. Il est notable que dans cet article il parle encore seulement du traitement de l'insuffisance rénale aiguë, bien qu'il ait en tête celui de l'insuffisance rénale chronique ("at the outstet of treatment of acute renal failure").

[1054] "Belding Scribner: A Tribute", *Seminars in Dialysis* 1 (1), 1988, pp. 1-2.

A partir des années 1970, le développement de la dialyse comme soin continu de l'insuffisance rénale provoqua une tension entre la greffe et la dialyse comme activités rivales ; et ceci d'autant plus que le développement de la dialyse est le premier exemple d'une activité médicale très lucrative (des centaines de milliers de patients étant concernés) développée avec l'aide de l'industrie et l'intervention de capitaux privés, tout en bénéficiant aux Etats-Unis d'un remboursement.[1055] La greffe connaissant encore des réussites précaires par rapport à la dialyse, on ne proposait à la greffe que des patients en situation très compromise, qui avaient du mal à supporter la dialyse pour des raisons psychologiques, médicales ou sociales.[1056] Les équipes médicales se disputaient les patients selon leur spécialité. Un compromis finit par se dégager autour du soin de ces patients, même si les tensions persistent :

> It took years for a more comprehensive therapy of those with end-stage renal disease and their increasingly recognized physiological complexities. The modern multidisciplinary team has been the result, with its global approach to these difficult patients. But even now, controversy persists.[1057]

Pourtant dès cette époque Kolff lui-même concevait une répartition des rôles possibles entre la greffe et la dialyse ; il demanda à John Merrill, qui l'avait appelé après la guerre pour qu'il lui explique le fonctionnement de son appareil, de venir l'aider à instaurer un centre de transplantation en plus de son centre de dialyse à Cleveland. Il témoigne dans un article de 1965 de la possibilité de relations pacifiées entre ces deux méthodes de traitement de l'insuffisance rénale chronique :

> A more active attitude towards our fellow citizens, presently doomed to die from renal failure, is particularly indicated, since it is becoming possible to offer them a kidney by homotransplantation. An illustration is the case history of a 55-year-old man. He was admitted to the Cleveland Clinic Hospital on November 8, 1962. He had uremia, malignant hypertension, and was in heart failure. He remained comatose for five days after a series of convulsions. He was treated with the artificial kidney. Complications were pericarditis with cardiac tamponade, which necessitated a pleuropericardial window which was followed by pleuritis and empyema. He was maintained with dialysis twice weekly, and although there were periods in which he enjoyed life, he was not rehabilitated completely, mainly because of difficulties with his blood pressure. It ranged from severe hypertension to orthostatic hypotension. On November 17, 1963, more than a year after the beginning of regular dialyses, he received a kidney homotransplantation from a cadaver. On December 4, 1963, his own kidneys were removed. At the present time, six months later, he is enjoying life, has an unrestricted diet, a normal blood pressure, and lives at home. May this show that there is no rivalry between artificial kidneys and transplantation, but that both serve the patient. Both have their limitations and their indications.[1058]

[1055] Nicholas Tilney, *Transplant, op.cit.*, pp. 143-59.
[1056] David Hamilton, *A History of Organ Transplantation, op.cit*., p. 337.
[1057] Nicholas Tilney, *Transplant, op.cit.*, p. 154.
[1058] Willem J. Kolff, "Present status of artificial internal organs", *art.cit.*, p. 538.

De nos jours de nombreux systèmes de santé cherchent à favoriser l'activité de greffe ; celle-ci est en effet reconnue apporter une meilleure qualité de vie aux patients, en les soulageant de l'asservissement à une machine trois fois par semaine durant de nombreuses heures, auquel il faut parfois ajouter de longs trajets vers un centre de dialyse, ce qui est particulièrement problématique dans le cas des patients en pédiatrie ; la greffe améliore également la durée de vie et est moins coûteuse pour les systèmes de santé. La dialyse n'est pas dénuée de complications et la fistule qui doit être maintenue pour la poursuivre régulièrement est pénible ; elle s'accompagne de restrictions alimentaires difficiles à supporter et fait peser un poids sur la mobilité des patients. Le lien avec la machine apparaît régulièrement comme un asservissement douloureux, témoin ce poème amer et ironique d'un patient dialysé :

> The Travenol[1059] salesman wears glasses and a dark suit:
> "Do you
> Take this Machine
> In sickness and in health
> Till death do you part?"
> I do. […]
> I am
> The final essence of the technological age,
> Flesh conjoined with plastic, vessels with steel,
> Coils, alarms, twisted tubing turning scarlet
> Deep within the machine dark blood
> Mixing with fluid, cellophane-separated, plugged in and turned on.
> « Dear God
> Purify me. »[1060]

Cette astreinte à vie à la machine était une des objections que Hamburger se fit quand Scribner lui dévoila son projet de dialyse permanente :

> Comment imaginer qu'un homme accepte de passer d'aussi longues heures à l'hôpital, deux ou trois fois par semaine, pendant toute sa vie, pour être chaque fois branché à une machine ? Comment l'idée d'une telle dépendance sera-t-elle tolérée, avec la mort toujours pendante pour peu que le traitement soit suspendu, fût-ce un temps très court ? Même quand il ne s'agit que d'appliquer pendant quelques jours le rein artificiel, dans une urémie aiguë, il n'est pas rare que d'immenses efforts soient nécessaires pour que le malade ne se décourage pas : qu'en sera-t-il une vie durant ?[1061]

A la grande surprise de Jean Hamburger, les patients allaient néanmoins s'adapter, contraints et forcés, à de telles contraintes.

Les défauts de la dialyse restent néanmoins importants :

[1059] Travenol est une marque de machines à dialyse.
[1060] M. Sapperstein, "Dialysis: A poem", *NAPH News* 2, 1971, p. 8 ; cité in Nicholas Tilney, *Transplant, op.cit.,* p. 155.
[1061] Jean Hamburger, *Demain les autres, op.cit.,* pp. 164-5.

> The criteria whereby all artificial kidney systems may be assessed include safety, chemical performance, reliability, treatment time required, patient acceptance, social acceptability, cost, convenience, mobility, spaced occupied, energy requirements, and absence of side effects. In spite of nearly 20 years of widespread clinical application of artificial kidney treatments, all artificial kidney systems rate poorly when judged on the last five criteria. […] A better understanding of the limitations of artificial kidneys is obtained by a brief review of the normal kidney's functions which are [1] fine regulation of body fluid, osmotic control, acid-base balance and electrolyte homeostasis; [2] the excretion of metabolic waste products; [3] selective reabsorption (and secretion) of a variety of solute contents of plasma; [4] the release and/or activation of several hormones such as renin, erythropoietin, and the active form of vitamin D; [5] metabolism of basic food products such as amino acids, fatty acids, and glucose. All of the above are examples of control and decision processes responsive to signals generated both locally and from distant parts of the body. Furthermore, they are essentially continuous processes; whereas artificial kidney treatments are performed approximately 3x3-6 h/week (hemodialysis and hemofiltration) or 3x8-12 h/week (intermittent peritoneal dialysis). […] the artificial kidney substitutes for only the first two of the above listed normal kidney functions and does so very imperfectly.[1062]

Ainsi, malgré ses effets secondaires propres, la greffe apparaît-elle régulièrement comme une amélioration précieuse aux patients qui parviennent à y avoir accès. Elle est de plus bien moins coûteuse pour les systèmes d'assurance maladie et pour cette raison entre autres la greffe rénale est promue par les institutions directrices de la santé comme l'Agence de biomédecine en France ; c'est ainsi que la greffe à partir de donneurs vivants a été récemment promue en France. Mais les institutions responsables des lucratifs centres de dialyse résistent encore à l'extension des greffes rénales, de toute façon limitée par la pénurie de greffons.

2. Le problème du cœur artificiel

a) Une entreprise périlleuse

Dans le sillage de la réussite de l'instauration de la dialyse, des essais furent faits de suppléer de manière mécanique les cœurs défaillants, menant à différents essais de cœurs artificiels dans les années 1960, 80 et encore de nos jours (le cœur Carmat). Mais ces essais furent des échecs ; les procédures furent fortement controversées, accusées de s'être déroulées de manière imprudente avec des tests sur l'animal insuffisants avant le passage à la clinique humaine. Les essais notamment des années 1960 furent entachés de "professional and personal competition, feuds, and the eventual destruction of several careers."[1063] Ainsi les tentatives furent-elles désavouées et les essais entrepris

[1062]Robert L. Stephen, "Artificial kidneys: Past, present, and future", *art.cit.*, pp. 488 et 491.
[1063] Nicholas Tilney, *Transplant, op.cit.*, p. 187.

de manière seulement sporadique ; Kolff, qui s'est lancé dans la confection de cœurs artificiels après la mise au point de sa machine de dialyse, souligne qu'à la fin des années 1980 il ne bénéficiait plus d'aucun financement public pour son projet. Il y a là à notre sens un objet d'étonnement : le rein est en effet un organe beaucoup plus complexe que le cœur, qui peut être compris comme deux pompes juxtaposées, l'une pour envoyer le sang vers le poumon et l'autre pour l'envoyer dans tout l'organisme où les cellules capteront l'oxygène nécessaire à leur fonctionnement dans les hématies de la circulation sanguine ; le cœur est uniquement composé de muscles et présente une structure bien moins complexe que le rein et ses innombrables néphrons. Comment expliquer l'échec récurrent des tentatives de mise au point de cœurs artificiels là où le rein a réussi à être suppléé de manière convenable par la machine de dialyse ?

Il faut d'abord souligner qu'il existe un usage important des assistances mécaniques en cardiologie. L'invention de la circulation extra-corporelle dans les années 1950 a été un pas en avant essentiel pour permettre la chirurgie « à cœur ouvert », supposant l'arrêt du cœur jusqu'à parfois 45 minutes pour intervenir chirurgicalement sur lui. Sans la circulation extra-corporelle la greffe de cœur n'aurait jamais pu être réalisée.[1064] De même, des cœurs artificiels peuvent avoir une utilité temporaire pour les patients. Le cœur artificiel total peut servir de transition en attendant la greffe pour des patients gravement défaillants[1065] ; il permet d'attendre la disponibilité d'un greffon en cas de non disponibilité immédiate et permet de réhabiliter les patients gravement atteints pour leur permettre de mieux supporter dans un second temps l'opération.[1066] Ainsi le cœur artificiel permet de desserrer quelque peu l'urgence de la greffe dans certains cas de défaillances cardiaques sévères. Il permet parfois de soulager le cœur du patient qui pourra ensuite reprendre sa propre activité sans avoir à être greffé.[1067] Nicholas Tilney en donne un exemple dès les années 1960, où une patiente de 37 ans se vit implanter un tel appareil durant dix jours le temps que son cœur guérisse pour vivre ensuite de nombreuses années.[1068]

De ce point de vue le cœur artificiel semble devoir suivre le même chemin que la machine de dialyse, qui servit dans un premier temps de pont vers la greffe, ou de suppléance seulement temporaire dans des cas d'insuffisance rénale aiguë où le rein, surmontant l'empoisonnement temporaire, reprenait ensuite, une fois réhabilité, son activité propre. Il semblerait logique que de la même manière que la

[1064] Christian Cabrol, *Mes 400 greffes cardiaques à l'hôpital de la Pitié, op.cit*., p. 52.

[1065] Au point que certains patients, satisfaits par l'appareillage censé être temporaire, ne désirent plus être greffés, la greffe leur paraissant une opération plus redoutable que la pose d'un cœur mécanique. Il y a de plus peut-être un caractère moins inquiétant de l'appareillage par rapport à la greffe d'un organe étranger (Philippe Bizouarn, communication « Le greffon comme "tiers" : relation médecin-malade et greffe cardiaque, point de vue du réanimateur », Workshop « Corps individuel, corps collectifs. Quelles subjectivités dans les pratiques de transplantation ? », Programme « La Personne en médecine », Paris, 10 octobre 2014).

[1066] *Ibid.*, p. 222.

[1067] *Ibid.*, p. 206.

[1068] Nicholas Tilney, *Transplant, op.cit.*, p. 190.

dialyse fut étendue d'une pratique seulement ponctuelle dans des cas urgents et rares à une pratique permanente dans l'insuffisance rénale chronique, le cœur artificiel puisse parvenir à fournir une assistance permanente dans l'insuffisance cardiaque ; mais c'est justement ce changement de nature et de dimension qui n'a pu jusqu'ici être opéré avec le cœur artificiel.

C'est pourtant bien par une extension d'une pratique seulement temporaire que certains pionniers cherchèrent à parvenir à l'instauration du cœur artificiel permanent, mais sous la forme d'un passage en force non explicité. En 1969, Liotta et Cooley aux Etats-Unis entreprirent le premier remplacement chez l'homme d'un cœur défaillant par une prothèse qui se voulait permanente. Leur patient, Haskell Karp, s'opposait à une greffe cardiaque ; ils entreprirent une tentative pour réparer le cœur du patient mais, devant l'impossibilité de le faire constatée une fois le cœur ouvert, choisirent de placer un cœur artificiel dans l'attente d'une possible greffe. Nicholas Tilney commente ainsi : “The line between use of the artifical heart as an emergency last-stage procedure in a dying patient and as a purposeful event was a fine one.”[1069] Mais l'appareil avait été préparé plusieurs jours à l'avance, à l'insu du directeur de Liotta, De Bakey, qui l'expérimentait sur l'animal. Les recherches de Liotta lui-même sur l'animal furent menées en partie à l'insu de De Bakey ; les résultats présentés étaient décevants et grevés d'approximations scientifiques. Le patient avait été sollicité quelques jours auparavant pour donner son consentement à la pose éventuelle d'un tel appareil. Tout semble donc indiquer un projet préparé mais sans le caractère public qui paraîtrait de mise dans une telle opération innovante. Le patient reçut finalement une greffe en urgence après 64 heures d'assistance mécanique pour décéder le jour suivant la greffe. L'opération, d'abord célébrée, fut ensuite l'objet de nombreuses critiques. Citons le commentaire que fait Francis Moore de cette séquence à quelques années d'intervalle :

> Desperate measures like the interim substitution of a machine heart […] call up for consideration a special ethical question : Does the presence of a dying patient justify the doctors taking *any* conceivable step regardless of its degree of hopelessness ? The answer to this question must be negative... There is simply no evidence to suggest that it would be helpful. It raises false hope for the patient and his family, it calls into discredit all of biomedical science, and it gives the impression that physicians and surgeons are adventurers rather than circumspect persons seeking to help the suffering and dying by the use of hopeful measures. The dying person becomes the object of wildly speculative experiments when he is hopeless and helpless rather than the recipient of discriminating measures carried out in his behalf. It is only by work in the laboratory and cautious trail in the animal that « hopeless desperate measures » can become ones that carry with them some promise of reasonable assistance to the patient. The interim substitution of a mechanical heart in the chest, in the location of the normal heart, had not reached this stage for the simple reason that animal survival had never been attained.[1070]

[1069] *Ibid.*, p. 191.

[1070] Francis Moore, *Transplant: The Give and Take of Tissue Transplantation*, New York, Simon & Schuster, 1972, p. 275 ; cité in Nicholas Tilney, *Transplant, op.cit.*, p. 193.

On trouve également chez Kolff à la fin des années 1980, après de nouveaux échecs de tentatives d'appareillage cardiaque permanent, l'idée, mais ici explicite et exprimée publiquement, que l'appareillage temporaire des patients en attente de greffe pourrait constituer une voie pour parvenir à l'établissement d'un appareillage durable. Kolff vient de souligner que sur 23 patients ayant reçu un cœur artificiel temporaire quinze sont encore en vie :

> for at least three patients, notwithstanding every attempt, no matchable donor heart could be found. So you see that the total artificial heart is coming in through the backdoor, not intended as a permanent implantation in the beginning, but inadvertently becoming so because no donor heart is matchable.[1071]

Un autre problème posé par les tentatives de cœur artificiel est celui du rôle qu'il faut attribuer aux échecs rencontrés : quand faut-il dire qu'ils constituent un démenti du projet lui-même, et quand peut-on les tenir pour des limites seulement temporaires qui ne décrédibilisent pas le principe lui-même ?[1072] Les essais des années 1980 se soldèrent par des survies d'au maximum deux ans ; les patients purent parfois revenir à une vie normale appréciable, mais connurent également de très nombreuses complications, donc souvent une survie grevée d'une qualité de vie très amoindrie. Pour De Vries, qui travaille auprès de Kolff dans l'Utah, cela ne doit pas réfuter le principe même du cœur artificiel : "despite the relatively complicated postoperative course in our patient, the overall experience... nonetheless leads to an optimistic appraisal of the future potential for total artificial heart systems."[1073] On se souvient que Kolff eut des déclarations semblables quant à la première version de sa machine de dialyse – mais en s'appuyant lui sur de réelles améliorations perçues de l'état du patient ; Kolff refusait de voir le principe même de la dialyse invalidé par les premiers échecs, et beaucoup de pionniers d'une procédure, comme Starzl dans les greffes rénales puis hépatiques, durent surmonter des revers initiaux qui nourrissaient des critiques quant à la faisabilité réelle du projet. Quand doit-on alors reconnaître le caractère infaisable d'un projet et l'abandonner, pour ne pas faire preuve d'une obstination déraisonnable ? En sens contraire, une censure précoce d'un projet au nom de ses premiers échecs ne risque-t-il pas de stériliser le progrès des soins médicaux ? Kolff aimait à citer la devise de Guillaume Ier, prince d'Orange, considéré comme le père des Pays-Bas, qui connut une série d'échecs dans sa vie mais dont les idéaux de tolérance, de liberté religieuse et d'indépendance

---

[1071] Willem Kolff, "Experiences and Practical Considerations for the Future of Artificial Hearts and of Mankind", *Artificial Organs* 12(1), 1988, pp. 89-111, ici pp. 92-3.

[1072] Gérard Feyrerolles relève que c'est un des défauts de l'imagination qu'analyse Pascal, que de sacraliser le donné et le préjugé. Ainsi « c'est l'imagination qui bloque l'invention, […] parce qu'elle considère que [l'objet de notre recherche] ne saurait être atteint, et c'est un préjugé contre lequel s'élève l'inventeur de la machine arithmétique : 'Par un injuste préjugé, la difficulté que l'on s'imagine aux choses extraordinaires fait qu'au lieu de les considérer pour les estimer, on les accuse d'impossibilité, afin de les rejeter ensuite comme impertinentes'. » Gérard Feyrerolles, *Les reines du monde. L'imagination et la coutume chez Pascal*, Paris, Honoré Champion « Lumière classique », 1995, p. 165 (la citation de Pascal est de la *Lettre dédicatoire à Monseigneur le Chancelier*, *OC*, II, 331).

[1073] W. De Vries, *al.*, "Clinical use of the total artificial heart", *New England Journal of Medicine* 310, 1988, pp. 273sv ; cité in Nicholas Tilney, *Transplant, op.cit.*, p. 196.

politique des Pays-Bas furent réalisés quatre-vingts ans après sa mort : "Even without hope, you shall undertake and even without success, you shall persevere."[1074] Quand se situe-t-on dans l'idéologie condamnable qui justifie les échecs présents par des promesses futures démesurées voire idéalistes, et quand maintient-on avec raison la perspective d'une voie prometteuse bien qu'encore balbutiante ? Il est en un sens indispensable d'avoir de telles perspectives dans la clinique humaine, tout comme les idéologies, si on utilise ce terme dans un sens plus neutre et moins péjoratif que l'usage commun, sont nécessaires dans une vie politique démocratique normale. Luuk van Middelaar propose ainsi de définir, de manière relativement neutre, les idéologies qui nourrissent nos débats politiques comme « des anticipations du futur qui attendent confirmation des faits »[1075]. Cette définition peut sans doute être transposée au clinicien qui trace des voies d'avenir incertaines. Ainsi seul le déploiement de la clinique et de l'invention technique humaine peut-il valider *a posteriori* les intuitions prometteuses et invalider les autres ; il s'agira donc ici d'abord de continuer d'expérimenter, avec toute la prudence requise au présent, sans exagérer le poids à donner à l'argument qu'on ouvre par là une voie novatrice. Il y a peut-être de l'idéologie, au sens négatif du terme d'un court-circuitage abusif de la patiente recherche toujours tâtonnante, dans l'analogie trop simple qui s'appuie sur les progrès de la dialyse pour promettre pour très bientôt ceux du cœur artificiel.

La prothèse cardiaque rencontre en effet, malgré la relative simplicité de l'organe qu'est le cœur, de nombreux obstacles techniques. Ceux-ci tiennent à l'autonomie énergétique de la prothèse ; à sa taille nécessaire pour pouvoir être implantée en lieu et place du cœur défaillant ; à sa fiabilité en terme de performance et d'étanchéité ; à sa composition qui suppose des matériaux ne provoquant pas de coagulation ; aux risques d'infection que l'implantation d'un tel appareil soulève.[1076] Mais en plus de ces problèmes de faisabilité, le cœur artificiel pose un problème important lors de son fonctionnement, celui d'être, paradoxalement, trop régulier, trop rigide. Un cœur en bonne santé ne bat pas à un rythme régulier, contrairement à l'intuition première, mais doit pouvoir adopter des rythmes extrêmement variés en fonction de l'effort de la personne. De ce point de vue, la machine, fiable, manque de la souplesse du vivant ; si bien que dans la situation du cœur artificiel, c'est plus l'organisme du patient qui est amené à s'adapter, et plutôt mal, au cœur artificiel que l'inverse.[1077]

b) Machine et organisme

[1074] Willem Kolff, "All Is Not Well with the Artificial Heart", *Artificial Organs* 16(2), 1988, pp. 118-122, ici p. 118.
[1075] Luk van Middelaar, *Le passage à l'Europe*, Paris, Gallimard, Bibliothèque des Idées, 2012.
[1076] Willem Kolff, "Experiences and Practical Considerations for the Future of Artificial Hearts and of Mankind", *art.cit.*, pp. 94sv.
[1077] Christian Cabrol, *Mes 400 greffes cardiaques à l'hôpital de la Pitié, op.cit*., p. 224.

Peut-être touche-t-on avec la tentative de cœur artificiel à des limites de la conception mécaniste de l'organisme, et pour l'organe même qu'il est le plus évident d'identifier à une machine précise – la pompe, selon l'analogie qui est faite dès Harvey. C'est pourquoi les analyses de Georges Canguilhem dans son article « Machine et organisme » peuvent ici nous éclairer quant aux échecs étonnants de la mise au point du cœur artificiel par rapport à la réussite de la dialyse.[1078] Canguilhem souligne dans cet article que l'assimilation, qui paraît intuitive une fois formulée, des organes à des machines, qui est le fondement du mécanisme en biologie, repose en fait sur la création préalable de machines extérieures au corps de l'homme qui fonctionnent de manière automatique et servent d'organes, artificiels et extérieurs, à l'être humain. Ainsi il n'est pas naturel de lire dans le cœur une pompe ; les machines elles-mêmes n'ont pas toujours une fonction visible immédiatement, elles n'ont une telle fonction qu'aux yeux d'un observateur qui a préalablement connaissance de leur utilisation :

> Il est bien connu que, devant un mécanisme insolite, nous sommes obligés pour vérifier s'il s'agit bien d'un mécanisme, c'est-à-dire d'une séquence nécessaire d'opérations, de chercher à savoir quel effet en est attendu, c'est-à-dire quelle est la fin visée. Nous ne pouvons conclure à l'usage, d'après la forme et la structure de l'appareil, que si nous connaissons déjà l'usage de la machine ou de machines analogues. Il faut par conséquent voir d'abord fonctionner la machine pour pouvoir ensuite paraître déduire la fonction de la structure.[1079]

Pour Canguilhem, pour que l'explication de l'organisme comme mécanisme puisse être formulée, il faut d'abord que soient apparues des machines, dont certaines imitent d'ailleurs des gestes de l'homme, selon une inventivité elle-même vitale et non strictement mécanisable : « L'explication de l'organisme par la machine […] ne peut se concevoir que le jour où l'ingéniosité humaine a construit des appareils imitant des mouvements organiques, par exemples [*sic*] le jet d'un projectile, le va-et-vient d'une scie […]. »[1080] C'est pourquoi Canguilhem propose de faire remonter cette assimilation de l'organisme non seulement à Descartes bien sûr, mais aussi à Aristote et à Platon, qui eux aussi proposent l'analogie à partir des machines connues de leur époque, dans un contexte beaucoup moins mécaniste. Ainsi l'explication d'un organe par la machine a-t-elle peu de valeur, car la machine elle-même est déjà le produit d'une créativité non réductibale à des règles mécaniques, et qu'au fond il est tautologique d'expliquer l'organe par la machine dont on a d'abord oublié qu'elle était elle-même la projection à l'extérieur du corps, dans son prolongement, d'un fonctionnement naturel du corps. « Le mécanisme peut tout expliquer si l'on se donne des machines, mais […] le mécanisme ne peut pas rendre compte de la construction des machines. Il n'y a pas de machine à construire des machines et

[1078] Georges Canguilhem, « Machine et organisme », *La connnaissance de la vie*, Vrin, 1967² [1965], pp. 101-127 (la conférence en question fait partie des trois conférences du recueil prononcées en 1946-1947 au Collège philosophique).
[1079] *Ibid.*, p. 116.
[1080] *Ibid.*, p. 106.

on dirait même que, en un sens, expliquer les organes ou les organismes par des modèles mécaniques, c'est expliquer l'organe par l'organe. Au fond, c'est une tautologie. »[1081] Ainsi c'est par l'oubli du fait que nos machines sont des projections de l'organisme que nous sommes surpris de retrouver en elles des modèles pour penser le corps.

Il faut apporter cette nuance au propos de Canguilhem qu'il glisse ici de manière subreptice de l'organisme à l'organe. Si les machines sont parfois la concrétisation, le prolongement, de gestes de l'organisme, il n'est pas totalement tautologique de voir en elles des modèles de nos organes, qui sont eux seulement des parties, parfois non maîtrisées par nous-même et inconscientes, insues même, de l'organisme. On peut comprendre qu'il y a tautologie à voir dans le levier d'une catapulte, qui imite le mouvement de jet du bras, un modèle pour l'expliquer en retour ; mais dans le cas du cœur, peut-on dire que la pompe a été calquée dans son invention sur l'organe lui-même dont le rôle central dans la circulation a longtemps été inconnu et que nous ne « sentons » battre que depuis que nous connaissons son anatomie ? De la même manière, sur quel geste naturel pourrait-on avoir copié le procédé technique de filtration du sang dans la dialyse ? Il reste que pour Canguilhem, et c'est là l'essentiel de sa thèse, la technique ne doit pas être comprise comme l'application dérivée d'un modèle scientifique ; elle est au contraire une activité première, vitale, tâtonnante et pleine de surprises, résistant aux prétentions de l'ingénieur d'en faire une activité mécanique justement suivant des règles. « C'est la raison pour laquelle nous trouvons plus de lumière […] sur la construction des machines dans les travaux des ethnographes que dans ceux des ingénieurs. »[1082] Canguilhem s'appuie sur le Kant de la *Critique de la faculté de juger* pour justifier cette distinction entre la technique et la science théorique : « L'art, habileté de l'homme, se distingue aussi de la science comme pouvoir de savoir, comme la faculté pratique de la faculté théorique, comme la technique de la théorie. Ce que l'on peut dès que l'on sait seulement ce qui doit être fait et que l'on connaît suffisamment l'effet recherché ne s'appelle pas de l'art. Ce que l'on n'a pas l'habileté d'exécuter tout de suite, alors même qu'on en possède complètement la science, voilà seulement ce qui, dans cette mesure, est de l'art. Camper décrit très exactement comment devrait être faite la meilleure chaussure, mais il était assurément incapable d'en faire une. » Canguilhem cite le commentaire de ce passage par Krannhals, que « toute technique comporte essentiellement et positivement une originalité vitale irréductible à la rationalisation. »[1083] L'activité technique apparaît ainsi comme une activité « aussi authentiquement organique que celle de la fructification des arbres et, primitivement, aussi peu consciente de ses règles et des lois qui en garantissent l'efficacité, que peut l'être la vie végétale. »[1084] Ce qui ne signifie pas pour Canguilhem que l'invention technique soit strictement irrationnelle pour autant, mais seulement

[1081] *Ibid.*, p. 115.
[1082] *Ibid.*, p. 122.
[1083] *Ibid.* La citation de Kant vient du § 43 de la *Critique de la faculté de juger*.
[1084] *Ibid.*, p. 121.

« qu'en ce domaine, comme en tant d'autres, il fa[ut] savoir faire place à l'irrationnel, même et surtout quand on veut défendre le rationalisme. »[1085] Ce rappel du caractère vital, créatif et hasardeux, de l'invention technique, qui ne se réduit pas à la planification par l'ingénieur mais suppose un tâtonnement parfois long, permet de comprendre comment la dialyse ait pu être mise en place – par tâtonnements là encore, comme on l'a vu, et dans une relative ignorance du rôle réel du rein qu'elle a au contraire permis de plus explorer -, et que la prothèse cardiaque n'ait pas vu le jour : car telle serait l'inventivité hasardeuse, pleine de hasards et de surprises, de l'être humain, qui ne peut être réduite à l'application de règles préétablies. C'est ainsi qu'on peut parfaitement connaître ce qu'on attend d'un cœur artificiel, connaître de mieux en mieux les contraintes qu'il faut savoir surmonter, sans pour autant être capable encore de le réaliser. « A partir de ces vues, le problème de la construction des machines reçoit une solution tout à fait différente de la solution traditionnelle dans la perspective […] selon laquelle l'invention technique consiste en l'application d'un savoir. »[1086]

Canguilhem donne une autre raison qui permet de comprendre la difficulté de parvenir à la construction d'une machine dont on a les critères pourtant parfaitement en tête ; ce critère porte particulièrement sur le problème de la construction d'appareils suppléant des organes naturels : c'est celui de la distance immense qui existe entre toute machine et un organe.

> Dans la machine […] la finalité […] est rigide et univoque, univalente. Une machine ne peut pas remplacer une autre machine. Plus la finalité est limitée, plus la marge de tolérance est réduite, plus la finalité paraît être durcie et accusée. Dans l'organisme, au contraire, on observe – et ceci est encore trop connu pour que l'on insiste – une vicariance des fonctions, une polyvalence des organes. […] Pour la plupart des organes, dont nous croyons traditionnellement qu'ils servent à quelque fonction définie, en réalité nous ignorons à quelles autres fonctions ils peuvent bien servir. C'est ainsi que l'estomac est dit en principe organe de digestion. Or, il est un fait que, après une gastrectomie instituée pour le traitement d'un ulcère, ce sont moins des troubles de la digestion qu'on observe que des troubles de l'hématopoïese. On a fini par découvrir que l'estomac se comporte comme une glande à sécrétion interne. […] Nous serions donc tentés de renverser, sur ce point, une proposition d'Aristote. « La nature, dit-il dans *La Politique*, ne procède pas mesquinement comme les couteliers de Delphes dont les couteaux servent à plusieurs usages, mais pièce par pièce, le plus parfait de ses instruments n'est pas celui qui sert à plusieurs travaux mais à un seul. » Il semble au contraire que cette définition de la finalité convienne mieux à la machine qu'à l'organisme. […] La machine, produit d'un calcul, vérifie les normes du calcul, normes rationnelles d'identité, de constance et de prévision, tandis que l'organisme vivant agit selon l'empirisme. La vie est expérience, c'est-à-dire improvisation, utilisation des occurrences ; elle est tentative dans tous les sens. D'où ce fait, à la fois massif et souvent méconnu, que la vie tolère des monstruosités. Il n'y a pas de machine monstre. Il n'y a pas de pathologie mécanique […].[1087]

[1085] *Ibid.*, p. 125.

[1086] *Ibid.*, p. 124.

[1087] *Ibid.*, pp. 117-118. Notons que la thèse d'Aristote dans *La Politique* d'une nature supérieure à la technique car économe vient en contradiction avec sa description de la main comme l'organe le plus parfait car capable de polyvalence, « outil des outils ».

Notons que l'idée de Canguilhem que l'organe est polyvalent et est caractérisé par une relative ignorance de notre part des fonctions variées qu'il accomplit a été vérifiée par l'histoire même des greffes : celles-ci ont à de nombreuses reprises fait progresser les connaissances en physiologie – particulièrement la greffe hépatique avec Starzl – en révélant des fonctions jusque là inconnues des organes en question. L'élément essentiel quant à notre propos est la distinction entre la machine, à la fonctionnalité rigide et univoque, et l'organe, à la fonctionnalité plurielle et souple. Cela permet de comprendre que les machines suppléant le fonctionnement d'un organe soient difficiles à mettre au point, comme le montre exemplairement la prothèse cardiaque, mais aussi toujours insatisfaisantes, comme le montre la dialyse. Ainsi s'explique également la supériorité, malgré les effets secondaires du traitement immunosuppresseur, des résultats de la greffe sur ceux de la dialyse, seule la première représentant en ce sens une véritable guérison aux yeux de René Küss, même si nous discuterons plus loin ce constat. Cette analyse laisse cependant ouverte la question des insuffisances constantes de la prothèse cardiaque là où la dialyse a su rencontrer le succès, car la fonction cardiaque semble en première apparence plus facile à délimiter que les complexes fonctions exercées par le rein – il reste alors que la fonction cardiaque, dans sa relative simplicité, semble plus difficile à reproduire mécaniquement encore dans sa souplesse vivante que la complexité des fonctions du rein.

Ainsi apparaît ce qui fait à nos yeux toute la complexité du paradigme de la greffe : en plus de la question longtemps centrale et encore présente du rejet, le « point de passage obligé » qu'il fallut gagner, le passage des greffes à une application clinique substantielle puis fortement étendue a fait apparaître d'autres réquisits qui lui sont indispensables et en limitent également l'extension.

Jusqu'à l'apparition de la ciclosporine, les greffes sont restéees des prouesses certes extrêmement remarquées mais peu répandues – en nombre comme dans la diversité des organes concernés. Avec la ciclosporine, les résultats très fiables qui sont obtenus en font un soin plus routinier, où le talent propre des médecins semble moins impliqué, où la spécialisation devient importante et le soin par là standardisé – ce qui participe aussi de sa fiabilité.

Cette fiabilité nouvellement acquise du soin participe peut-être à en dissimuler les enjeux, qui paraissent moins cruciaux ; ils se déplacent aussi vers les questions aujourd'hui centrales en greffe d'organes de la procuration des greffons en situation de pénurie, de leur allocation juste, les moyens de desserrer cette pénurie (le don entre vivants quand il est possible) et la question des indication optimales.

Mais l'essor en volume des greffes, leur installation dans le temps, aura fait aussi apparaître des phénomènes insoupçonnés, qui parfois ont peu retenu l'attention, et qui amèneront à s'interroger sur la pertinence du paradigme qui a été instauré dans les années 1960.

CHAPITRE 6. LE PARADIGME CONTESTÉ : L'ÉPISTÉMOLOGIE CRITIQUE DE THOMAS STARZL

S'il y eut et s'il y a des scientifiques qui se sont délassés de leurs rapports laborieux avec la science en acte en composant des histoires narratives de leur science en repos, il y a et il y a eu des scientifiques qui ont su, à l'appui d'une épistémologie aux concepts de laquelle ils acquiescaient, composer des histoires critiques, capables d'intervenir positivement dans le devenir de la science même.[1088]

A partir des années 1990, le paradigme de la greffe qu'on a vu s'instaurer dans les années 1960 va se trouver contesté par les pionniers mêmes qui ont participé à l'établir, Roy Calne en Angleterre et particulièrement Thomas Starzl aux Etats-Unis. Ce sera l'occasion pour ce dernier de relire les premiers résultats, les siens et ceux des équipes de Boston et de Paris qui l'ont tout juste précédé dans les années 50 et au début des années 60, pour les interpréter d'une nouvelle manière qui propose des pistes nouvelles pour la clinique. Starzl va d'ailleurs mettre en œuvre, au prix de résistances, ces nouveaux principes, qui semblent néanmoins ne pas avoir percé : les équipes de Pittsburgh où il travaillait ne poursuivront pas les essais dans le sens qu'il a voulu mettre en œuvre.[1089] Il y a là néanmoins un effort particulièrement intéressant de renouveau d'un paradigme que Starzl a lui-même participé à établir, en essayant de remettre en cause des « dogmes » (l'expression revient souvent chez lui à cette époque) durcis par un consensus.[1090] Ces dogmes n'ont pour Starzl jamais fait l'objet de

[1088] Georges Canguilhem, « Le rôle de l'épistémologie dans l'historiographie scientifique contemporaine », *Idéologie et rationalité dans l'histoire des sciences de la vie*, Paris, Vrin, 2009 [1977], pp. 11-36, ici p. 18 [17].

[1089] Dr. Emmanuel Morelon, communication personnelle.

[1090] Starzl a dès les années 1970 dénoncé ce qui lui semblait une paresse intellectuelle du milieu de la transplantation, lors de la première vague de son développement suite à son remboursement par le système de santé aux Etats-Unis : "The economic plight of patients and their families was relieved in 1973 by the federally mandated End-Stage Renal Disease (ESRD) program. The new system originated in 1972 with an amendment to the Social Security Act. It was one of the most noble examples of health care legislation and a step toward "socialized" medicine. In fact, it *was* socialized medicine for end-stage disease of one organ, the kidney. This legislation created overnight a national network for the care of patients with kidney failure. The government would pay the bill for both dialysis and transplantation." Mais cette situation économique favorable, et nécessaire à ses yeux, avait pour revers de la médaille une prudence nouvelle des soignants entrant dans ce champ nouvellement créé sans l'esprit pionnier des premiers praticiens : " A large cash flow can contribute to the fixation of therapeutic practices at an unsatisfactory level. Because a major change requires inconvenient or expensive retraining, one refuge may be blind adherence to, and event insistence upon, historically important but dangerous, morbid, and ineffective treatment practices. This is what happened in kidney transplantation. […] It was disillusioning to see how the new system was governed by reactionary kidney specialists and newly arrived surgeons who became wealthy from the flow of federal money and whose riches then made them into a powerful lobbying force against policy changes. Many were people who lacked insight into the process of scientific inquiry and who had a minuscule

contestation du fait qu'ils ont permis à termez la réussite (pratique) des greffes, notamment grâce à l'invention de nouveaux traitements immunosuppresseurs, qui ont selon lui participé aussi à masquer des phénomènes biologiques essentiels qui se déroulent lors d'une greffe. Selon le titre impressionnant d'un article tardif de Starzl, qui récapitule ses attaques contre le paradigme qu'il a lui-même participé à installer, les allogreffes (d'organes) sont « un triomphe pratique et un effondrement épistémique ».[1091] Au contraire A.P. Monaco pense de manière plus traditionnelle que les progrès réalisés dans les greffes ont été permis par de meilleures connaissances en biologie fondamentale.

> Progress in the *understanding* of allograft rejection, immunobiology, and immunosuppression has been the basis for the enormous success of solid organ transplantation.[1092]

Cette position de Monaco nous paraît grevée du préjugé positiviste, scientiste, que la relation entre clinique et science fondamentale ne peut être que dans un seul sens, la science seule permettant enfin à la pratique de triompher de ses difficultés. La position adoptée par Starzl nous semble plus audacieuse, en ce qu'il perçoit une autonomie de la clinique à l'égard de la science fondamentale – même s'il perçoit également bien sûr leurs relations, tout autant essentielles. Pour Starzl, la réussite pratique est venue en partie dans une forme d'ignorance des processus fondamentaux en jeu dans l'allogreffe – ce qui n'a pas empêché, de manière très empirique mais aussi efficace, le développement de la clinique des greffes, poussée par l'urgence de soigner des patients gravement atteints. Mais chez Starzl, la clinique peut elle aussi venir éclairer la science fondamentale en retour – elle n'en est pas seulement l'application et les cliniciens ne doivent pas seulement attendre servilement les éclairages de la science. Ce retour depuis la clinique vers la science fondamentale doit évidemment pour Starzl permettre d'améliorer en sens inverse la clinique elle-même, qui est sa préoccupation première. C'est pourquoi il nous paraît intéressante d'examiner comment Starzl a réévalué vers la fin de sa carrière le paradigme de la greffe dont nous avons décrit comment il a participé à l'instaurer.

---

record of discovery and contribution to the field." Thomas Starzl, *The Puzzle People, op.cit.*, p. 206-7. Starzl rapporte sa volonté de secouer le champ de la transplantation en train de s'endormir à ses yeux – on est au milieu des années 1970, période de « plateau » des résultats de la greffe : "The purpose was to improve things. To make change, I had to identify publicly [lors d'un discours de récéption de prix pour son œuvre] whose dogma were being challenged. They were my own. […] I analyzed once more how the field had reached an impasse that could be broken only by harsh self-assesment and fresh ideas. In addition, I asked if the integrity of the field had been undermined by persistently optimistic claims in kidney transplantation that were deceptive at best and potentially fraudulent at worst. Very few centers published their own results with cadaver kidney transplantation, and those that did reported unsatisfactory graft survival and high patient mortality. The public receveived a far more optimistic message." (*Ibid.*, p. 208). Starzl rapporte avoir discuté avec Calne à cette époque des possibilités de faire évoluer le champ : "We talked for a long time about the second and third waves of transplant surgeons who were resistant to change. Change, it seemed, would depend upont those who had opened the fields. The professional risks were too great for younger surgeons whose career could be ruined by derivation from 'standards'." (*Ibid.*, p. 209).

[1091] Thomas Starzl, "Organ Transplantation: A Practical Triumph and Epistemologic Collapse", *Proceedings of the American Philosophical Society,* 147 (3), 2003, pp. 226-245.

[1092] Anthony P. Monaco, "Strategies for Induction of Clinical Tolerance", *Transplantation Proceedings* 33, 2001, pp. 51-6, ici p. 51. C'est nous qui soulignons.

A cette époque, de manière significative, Starzl signe beaucoup de ses textes en tant qu'auteur unique – en dehors de ceux qui présentent les résultats des tentatives faites sur la base de ses intuitions et de ceux qui présentent les résultats, méconnus jusqu'ici, qui ont nourri sa perplexité et l'ont amené à reformuler le paradigme de la greffe. Dans certains textes de portée plus épistémologique, proposant de nouvelles interprétations des mécanismes immunologiques de l'allogreffe, Starzl s'adjoint la collaboration de Rolf Zinkernagel, prix Nobel de médecine en 1996 et spécialiste d'immunologie.[1093] Dans un monde médical où les articles ont des listes d'auteurs souvent impressionnantes, cela signe une posture différente prise à ce moment-là par Starzl : celle d'un penseur qui propose des hypothèses, discute en profondeur les résultats et les interprétations d'un champ, la médecine de transplantation, qui est devenu extrêmement développé. Starzl est également amené par là à relire l'histoire de l'établissement de la transplantation, pour retracer les moments où des erreurs ont été commises et quelles voies prometteuses elles ont empêché de suivre ; c'est pourquoi Starzl publie également toute une série d'articles retraçant cette histoire, en cherchant à y déceler les moments d'illusion.

Comme le souligne Canguilhem, si le but d'une épistémologie doit être aussi de faire l'histoire critique de la science en question, pour trier dans cette histoire la part du vrai et du faux qui ont cheminé ensemble pour la constituer et par là mieux la relancer, le scientifique lui-même peut être un excellent candidat à constituer une telle épistémologie de sa propre science – même si l'épistémologue a aussi à ses yeux toute sa place, pouvant se doter d'une expérience scientifique par la fréquentation des textes. « N'est-il pas normal que l'objectif de l'épistémologue ne puisse être atteint que par le scientifique ? N'est-ce pas lui qui a compétence pour indiquer quels sont les points d'arrivée dont l'intérêt scientifique, estimé selon le pressentiment de développements futurs, mérite d'être confirmé par la reconstitution du cheminement discursif dont il est la conclustion provisoire ? »[1094]

Rappelons le paradigme selon lequel les greffes se sont instituées, que nous avons retracé dans les points précédents de ce chapitre : pour que l'allogreffe réussisse là où un greffon sans traitement est naturellement rejeté en une semaine environ, il convient d'être capable de contrer le rejet dont le greffon fait inévitablement l'objet par une immunosuppression importante ; celle-ci doit néanmoins être modulée pour en éviter les effets secondaires indésirables : forte au départ et lors des crises de rejet, l'objectif, bien souvent atteint, est de parvenir à un traitement de maintenance le plus faible possible, pour éviter de trop léser le système immunitaire et d'infliger des effets secondaires trop

[1093] Voir Thomas E. Starzl, Rolf M. Zinkernagel, "Antigen localization and migration in immunity and tolerance", *New England Journal of Medicine* 339, 26, 24 décembre 1998, pp. 1905-1913 ; et "Transplantation tolerance from a historical perspective", *Nature Reviews Immunology*, 1, 3, décembre 2001, pp. 233-239.

[1094] Georges Canguilhem, « Le rôle de l'épistémologie dans l'historiographie scientifique contemporaine », *art.cit.*, pp. 17-18 [16].

importants. Contrer les crises de rejet permet d'éviter la perte du greffon, mais aussi doit retarder l'apparition du rejet chronique qui amène pourtant inéluctablement à la perte du greffon à long terme. Les mécanismes immunologiques sous-jacents sont donc l'attaque du greffon par le système immunitaire du receveur qu'il convient de tempérer de manière équilibrée.

Ce paradigme est bien résumé par exemple par Roy Calne : “The general pattern of immunosuppression worldwide, for all organ tranplants, is to combine a number of agents in small doses so as to get an added immunosuppression effect, but without the individual side-effects of the different drugs”.[1095] Des énigmes restent alors présentes qui nuisent aux résultats optimaux des greffes mais dont la pratique est capable de se satisfaire car il existe la possibilité de regreffer les patients : pourquoi le rejet chronique, à long terme, est-il une nécessité inévitable et comment s'opère-t-il ? Est-il impossible d'induire la tolérance tant recherchée, qui permettrait une survie indéfinie du greffon et d'abandonner ou de baisser drastiquement l'immunosuppression du patient ? Et même, plus profondément encore : comment l'allogreffe d'organes est-elle tout simplement possible et pas irrémédiablement rejetée ? Medawar tenait ainsi la possibilité même de la greffe rénale, lorsqu'elle fut établie, après ses nombreuses observations du rejet, pour un phénomène étonnant et encore insuffisamment expliqué :

> Foreign kidneys do sometimes become acceptable to their hosts for a reason other than acquired tolerance in the technical sense. [...] There has been an adaptation of some kind.[1096]

« An adaptation of some kind » dit bien la perplexité du scientifique qui accepte bien sûr le fait, l'existence et les premières réussites des allogreffes, tout en pointant la nécessité d'une explication plus profonde du phénomène – et laissant ouverte les possibilités d’interprétation. Celle que propose Starzl à partir des années 1990 se revendique d'ailleurs de l'inspiration de Medawar, renouant avec ses explications des années 1950 de la possibilité de la tolérance, qui furent selon Starzl mises de côté de manière à la fois légitime – il est apparu vite impraticable d'instaurer la tolérance chez l'adulte – et indûment – les réussites tant attendues se sont faites sur des bases scientifiques incomplètes et en oblitérant les vraies voies d'explication selon lui, qui permettraient d’améliorer les résultats si elles étaient suivies.

Il nous faut donc désormais développer l'explication des mécanismes de la greffe proposée par Starzl ; précisons immédiatement que nous sommes incapable de trancher absolument la validité de ses hypothèses dont nous savons qu'elles ont connu finalement peu d'écho et que des objections leur ont été opposées – que nous restituerons aussi. Elles ont néanmoins le grand mérite à nos yeux de proposer

[1095] Roy Calne, *The Ultimate Gift, op.cit*., p. 186.
[1096] Peter Medawar, “Transplantation of Tissues and Organs: Introduction”, *art.cit.*, p. 98.

une explication élégante et puissante des phénomènes liés à l'allogreffe, et de venir audacieusement remettre en cause un paradigme que Starzl a pourtant lui-même grandement participé à instaurer, même s'il fait part de son scepticisme dès les années 1960 (peut-être aussi dans une relecture *a posteriori* des faits) à l'égard des explications qui feront consensus. Dans ce parcours, la recherche obstinée d'une forme de tolérance même dans les greffes d'organes chez l'adulte reste le point d'horizon de Starzl ; on a vu combien cet horizon de la tolérance peut paraître en partie une idéologie scientifique – au sens où on prétendrait pouvoir facilement l'atteindre, promesse sans cesse repoussée dans les faits, qui risque d'être trompeuse pour les patients et le public, et qui anticipe abusivement un accomplissement prétendument à portée de main à partir de résultats partiels. Mais on voit aussi combien cette recherche de la tolérance, qui peut encore une fois être une idéologie scientifique au sens de Canguilhem, peut aussi être un puissant stimulant pour renouveler la réflexion sur les greffes.

I. Des observations étonnantes

Comme le souligne classiquement Kuhn, le passage d'une période de « science normale » à une période de « science en crise » qui rend possible un changement de paradigme suppose l'accumulation d'observations qui ne rentrent pas dans le paradigme précédent, celui-ci s'avérant incapable de les expliquer, qui constituent donc autant d'« anomalies » dans le cadre du paradigme instauré. Néanmoins, Kuhn souligne également que ces anomalies sont en temps normal rapidement balayées, voire même non perçues, car le paradigme en place s'avère assez robuste dans bien des domaines, et propose un programme de recherche suffisamment fécond. Elles peuvent recevoir une explication *ad hoc* dans le cadre du premier paradigme pour ne pas laisser l'étonnement s'installer, le paradigme ne constituant jamais un ensemble théorique parfaitement cohérent logiquement ; c'est la multiplication de la nécessité de telles explications *ad hoc* d'anomalies qui peut amener à remettre en cause le paradigme en place. Néanmoins, ces anomalies peuvent aussi parfaitement s'accumuler sans réellement fragiliser le paradigme en place : celles-ci ne sont pas la cause réelle du changement de paradigme. Ce n'est qu'à partir de l'apparition d'un nouveau paradigme qui les explique de manière plus convaincante que ces anomalies deviennent centrales dans le débat, comme moyen pour les tenants du nouveau paradigme de contraindre les tenants de l'ancien à l'abandonner – en se rendant eux-mêmes le plus souvent aveugles aux contradictions du nouveau paradigme. Dans le cadre du paradigme de la greffe, les phénomènes inattendus – en plus en un sens de la possibilité de l'allogreffe d'organes elle-même si l'on suit Medawar, à la différence des greffes de moelle osseuse – étaient les suivants.

Morris avait observé que, de manière inexplicable, des transfusions sanguines multipliées chez le receveur, au lieu de l'immuniser à l'excès contre les antigènes du futur greffon, présentaient parfois un avantage en améliorant les résultats de la greffe, ce qui était contraire aux résultats attendus.

> Peter Medawar had shown many years earlier that pretreatment of rabbits with leucocytes induced sensitization and accelerated rejection of a subsequent skin graft. Thus we felt that patients who had been transfused before transplantation might be sensitized and so do badly after transplantation. In 1968 I analyzed the outcome of cadaveric renal transplants in Melbourne and their transfusion history before transplantation. Much to my surprise I was unable to show any deleterious effect of multiple blood transfusions, and at the time I suggested in a paper entitled 'The paradox of blood transfusions in renal transplantation' that transfusions before transplantation might be producing some degree of specific or non-specific unresponsiveness.[1097]

[1097] Peter Morris, "Histocompatibility antigens and transplantation: reflections over 20 years", *art.cit.*, p. 29.

Morris entreprend alors d'étudier ce phénomène, mais ses résultats expérimentaux sont décevants ou capricieux, lui interdisant le passage à la clinique :

> I then began experiments with skin grafts in the rat, pretreated with blood transfusions, but in general the blood transfusions produced shortened graft survival rather than prolonged survival. […] We were successful in establishing a renal allograft model in the rat that enabled us to do experiments more closely resembling the clinical situation. Here the results were dramatic for […] either single or multiple transfusions produced prolonged graft survival. However, even with this standard experimental protocol and inbred strains of rats, not all grafts showed prolonged survival and occasionally there was even an accelerated rejection. For this reason I did not feel it was ethical to consider taking this experimental approach into the clinic.
> Then Opelz and Terasaki, looking at the transfusion question the other way round, made the seminal observation that patients who had never been transfused before transplantation had a very poor graft survival. Since then the transfusion effect has been confirmed everywhere, although now in the cyclosporine era it must be said that the existence of this transfusion effect is uncertain.[1098]

Voici l'explication, prudente néanmoins, que propose Jean Dausset de ce phénomène dont aucune explication satisfaisante n'existe aujourd'hui à notre connaissance – l'intérêt pour cette question, du reste de faible ampleur et de courte durée, s'étant rapidement émoussé :

> In the normal state, helper cells dominate suppressor cells. However, it must be made clear that in certain circumstances, the suppressor cells dominate the helper cells and the scale then tips in favor of tolerance. It is possible that the indisputably beneficial effect of preoperative transfusions is due to the development of suppressor cells or factors in the recipient.[1099]

La clinique des patients greffés au long cours, notamment du foie, allait apporter deux autres observations étonnantes, anticipées par des expérimentations animales produisant les mêmes résultats.

La première observation, propre à la greffe hépatique, est celle de la très faible immunosuppression qu'elle exige, amenant Roy Calne à parler d'un « effet tolérogène du foie » - expression que Starzl réfutera, sur les bases que nous verrons, refusant à attribuer à l'organe lui-même un phénomène qu'il ne conteste pas, l'ayant lui aussi observé. Certains des patients greffés du foie ont même pu arrêter tout traitement immunosuppresseur sans rejeter l'organe greffé, se libérant du traitement immunosuppresseur et connaissant un état rarement rencontré et inexpliqué de tolérance de l'organe greffé qui ne cadre pas avec le paradigme de l'allogreffe supposant un traitement à vie d'un greffon

[1098] *Ibid.* On retrouve ici l'idée que l'invention de traitements immunosuppresseurs puissants comme la ciclosporine a participé à une réussite pratique, mais aussi peut-être à masquer des phénomènes importants.
[1099] Jean Dausset, “The Major Histocompatibility Complex in Man Past, present, and future concepts”, *art.cit.*, p. 1471.

considéré comme étranger de manière indéfinie. Cette tolérance semble d'abord tout à fait propre au foie :

> Workers in Pittsburgh, with an unrivalled numerical experience of liver grafting over many years, have reported their observations in more than seventy recipients of liver allografts who had stopped taking immunosuppression for various reasons between 6 months and 20 years after grafting. Follow-up of these patients was between 4 months and 14 years. So far there have been only two rejection episodes, one requiring a return to immunosuppression and the other resolving spontaneously. This "operational tolerance" in man, albeit usually after a long period of immunosuppression, has only exceptionally been duplicated in recipients of grafts of other organs.[1100]

L'observation avait déjà été faite précédemment, dès les débuts de la transplantation, par Calne chez l'animal mais sans qu'elle soit reproductible chez l'homme :

> In 1969 an editorial in *The Lancet*, entitled "Strange English pigs", referred to experiments by ourselves and others showing that a pig can survive indefinitely after receiving an orthotopic liver graft from an unrelated pig without the need for immunosuppression. This operational tolerance also applied to prolongation of survival for other allografts from the same donor. Similar observations were subsequently made in rats. Unfortunately, such unaided tolerance does not occur in all species, and in man immunosuppressive drugs are necessary to control rejection of liver grafts. In pigs the outcome varies: some animals reject their livers and others become tolerant. All go through a rejection reaction, well documented histologically and biochemically, followed by spontaneous recovery of the tolerant recipients.[1101]

Nicholas Tilney commente ainsi les découvertes de Calne :

> Calne and his colleagues made the intriguing observation that although kidneys and skin transplanted between normal pigs were rejected acutely, they were protected and rarely rejected when grafted together with the donor's liver. The data suggested that an immumodulatory or immunoprotective effect mediated by the liver may produce a type of specific host tolerance. These unxpected findings were supported when Calne's group showed that transplants of kidneys and other organs often performed better in human patients who also received livers.[1102]

Cette découverte chez l'animal comme chez l'homme sera complétée par la découverte par Starzl d'une forme comparable de tolérance chez de rares patients greffés du rein au long cours, qui ont pu eux aussi suspendre tout traitement immunosuppresseur sans connaître de rejet de l'organe greffé. Il trouva ces patients parmi la toute première série opérée en 1962-3, celle qui redonna l'espoir à la

[1100] Roy Calne, “Organ graft tolerance: the liver effect”, *The Lancet* 343, 8 janvier 1994, pp. 67-68, ici p. 68.
[1101] *Ibid.*, p. 67.
[1102] Nicholas Tilney, *Transplant, op.cit.*, p. 205.

communauté des transplanteurs et participa à établir le paradigme de l'allogreffe, mais avec une immunosuppression encore rudimentaire.

> Nine patients treated in Denver during 1962-63 had function of their kidney grafts for the ensuing four decades. Seven of the nine eventually stopped all immune suppression and remained drug-free for [...] periods […] as long as thirty-eight years. One of the patients was murdered in a love triangle after thirty-six years of drug freedom, and had a normal kidney at autopsy. The remaining eight are the longest surviving kidney recipients in the world, all but one with normal kidney function. The current world's champion was thirty-eight years old when he received a kidney from his younger sister. […] Now, almost eighty years old, he still has completely normal kidney graft function, and has been off all antirejection medication for more than a dozen years.[1103]

La série de Starzl en 1962-3 étant composée de 46 patients, cela représente environ 15% qui peuvent être considérés comme présentant une forme inattendue de tolérance à un greffon rénal. La tolérance, bien que rare, était-elle tout de même possible ? Starzl considérait déjà, comme on l'a vu, l'établissement d'une greffe de rein non rejeté comme une forme de tolérance, acquise par le biais de l'immunosuppression, dès son article de 1963 ; chose qu'il ne manque pas de faire remarquer dans son article de 2003 :

> The second observation [en plus de la réversibilité du rejet sous l'effet de la cortisone à haute dose, dans cette série de 1962-3] was that organ grafts could self-induce tolerance. Tolerance was inferred from the rapid decline in many patients of the amount of treatment required at the outset to prevent or control rejection. Such kidney recipients could have stable graft function while retaining a surprisingly complete ability to mount an immune defense against infections. [...]
> The term "tolerance" to describe this privileged state was strongly criticized at the time. However, it proved to be the *bon mot*.[1104]

Mais ce qui allait changer pour Starzl c'est surtout l'interprétation de cette tolérance ; après l'avoir cru un premier temps être induite par l'immunosuppression, il postulera dans les années 1990 qu'elle a été obtenue malgré l'immunosuppression, mais néanmoins sous sa couverture protectrice, grâce à des observations décisives menées pour tenter d'expliquer ces cas étonnants.[1105]

[1103] Thomas Starzl, "Organ Transplantation: A Practical Triumph and Epistemologic Collapse", *art.cit.*, pp. 234-5.

[1104] *Ibid*.

[1105] Starzl a déjà ces interrogations au moins depuis 1978 : "Cannon, who was the first to attempt liver replacement, apparently hoped that a hepatic homograft might suffer a different fate from that of other transplanted tissues since it presumably would not contribute to its own repudiation. As it turned out the liver has seemed to be less susceptible to rejection than any other major organ but for reasons that are still not understood" (Thomas Starzl, "Personal Reflections in Transplantation", *art.cit* p. 881) ; et dans le même article : "The foregoing phenomenon of graft acceptance is not understood" (*Ibid.*, p. 884).

II. Le paradigme alternatif

A. Des observations nouvelles

Starzl fut mis sur la piste de sa nouvelle interprétation des phénomènes qui accompagnent l'allogreffe par des explorations menées chez ces patients tolérants et d'autres, grâce à de nouveaux moyens d'exploration désormais disponibles. La découverte que Starzl fait est celle d'un microchimérisme, non détectable par les moyens de l'époque, chez les patients receveurs. Lui et ses équipes observent que les patients tolérants ont des leucocytes du receveur, longtemps inaperçus car en très faible quantité, disséminés dans les centres lymphatiques de toute l'organisme, bien loin parfois du greffon lui-même. C'est à cette migration invisible de cellules immunocompétentes du donneur que Starzl attribue l'établissement d'une tolérance du greffon par le receveur. Là où le paradigme traditionnel se représente le greffon comme un corps étranger compact et étanche aux cellules du receveur sauf en cas de rejet, Starzl postule une migration réciproque, une immixtion de cellules du receveur dans le greffon et de cellules du greffon dans l'organisme du receveur – bien que dans des proportions très déséquilibrées. Cette découverte fut d'abord décrite dans un article collectif de 1992[1106], dont le titre relie significativement un nouveau constat (le microchimérisme), un mécanisme sous-jacent susceptible de l'expliquer (la migration cellulaire), et un résultat qui était à expliquer (l'acceptation du greffon, terme utilisé ici peut-être par prudence plutôt que celui de « tolérance »). Il était connu depuis longtemps, mais sans que soit accordée l'importance nécessaire à ce phénomène, que des cellules du receveur pouvaient migrer dans l'organe greffé sans être synonymes de rejet :

> The chimeric nature of the transplanted liver was first shown in our long-surviving human recipients of orthotopic hepatic allografts in 1969. When liver grafts were obtained from cadaveric donors of the opposite sex, karyotyping studies showed that hepatocytes and endothelium of major blood vessels retained their donor specificity, whereas the entire macrophage system, including Kuppfer cells, was replaced with recipient cells.[1107]

La découverte qui venait s'ajouter était celle d'une migration en sens inverse de cellules du greffon chez le receveur, et ce de manière extrêmement durable, tout au long de la survie du greffon :

[1106] Thomas E. Starzl, Anthony J. Demetris, Noriko Murase, Suzanne Ildstad, Camillo Ricordi, and Massimo Trucco, "Cell migration, chimerism, and graft acceptance", *The Lancet* 339 (8809), 27 juin 1992, pp. 1579-1582. Nous citons la version électronique qui nous a seule été accessible, avec une pagination différente ne reproduisant pas l'originale : NIH Public Access Author Manuscript, pp. 1-10.

[1107] *Ibid.*, p. 1.

> Although this early evidence of systemic mixed allogeneic chimerism was circumstantial, we have recently shown with both anatomical and molecular techniques the presence, in clinically stable patients, of peripherally located donor cells many years after liver replacement.[1108]

Cette découverte était dépendante de nouveaux instruments d'observation au niveau cellulaire, et il était donc explicable que cette forme nouvelle de chimérisme puisse être passée inaperçue jusqu'ici, n'ayant de plus aucune manifestation clinique visible selon une phénoménologie naturelle. L'idée était au contraire que les cellules disparues du greffon avaient été purement et simplement détruites plutôt que d'avoir migré.

> Twenty-two years passed between the discovery of the transplanted liver's chimerism and the discovery of that of the intestine. Throughout this time, the tacit or explicit assumption was that the cells departing the liver had been destroyed. [...] In a letter on February 12, 1991, accepting the article by Iwaki et al. that showed the chimeric nature of the transplanted human intestine, Dr. Robin Fox, editor of the journal *Lancet* asked "Would you consider adding, at proof stage, a few words about the possible fate of the donor lymphocytes?" In addition to stimulating further studies of the intestine, this inquiry caused a reexamination of data from much earlier investigations of kidney and liver transplant recipients. Circumstantial evidence from these cases had suggested that donor leukocytes migrated from the engrafted organs and were not promptly destroyed. However, the observations had been largely ignored or forgotten.[1109]

Ainsi le greffon et le receveur apparaissaient avoir des relations constantes et distantes, relations ayant lieu non seulement à leur interface, là où le greffon est circonscrit, mais dans tout l'organisme du receveur ; ils n'étaient pas des réalités étanches l'une à l'autre et, encore plus, dont l'étanchéité devait être préservée absolument faute de rejet, contrairement à la représentation habituelle de la greffe : "Successful transplants were long envisioned as an alien patch in a homogeneous host."[1110]

B. Une nouvelle interprétation des phénomènes sous-jacents à la transplantation d'organes

Starzl compare ces découvertes à une épiphanie dans une compréhension encore limitée de ce geste pourtant efficace de l'allogreffe : "With these findings, the mystique of organ transplantation was

[1108] *Id.*

[1109] Thomas Starzl, *al.*, "Cell Migration and Chimerism After Whole-organ Transplantation: The Basis of Graft Acceptance", *Hepatology* 17 (6), 1993, pp. 1127–1152 ; la version à laquelle nous avons eu accès est NIH Public Access Author Manuscript, pp. 1-65, ici p. 2.

[1110] *Ibid.*, p. 1.

replaced by an epiphany"[1111] ; ce qui devait dessiner de nouvelles voies de progrès de la clinique par une meilleure compréhension de l'opération : "It was obvious that further progress in transplantation would require elucidation of the enigmatic mechanisms of both organ and bone marrow cell engraftment, rather than the development of ever more potent immunosuppression."[1112] Bien que peu fondée en raison, la méthode en usage était devenue le dogme accepté sans discussion de la transplantation :

> Although the empiric observations of rejection reversal and the seeming change in host-graft relationship were enigmatic in 1962 and 1963, they became the basis of the therapeutic dogma that has dominated the clinical field of whole-organ transplantation ever since. This dogma calls for daily baseline treatment (30 yr ago with azathioprine), plus intervention with the highly dose-maneuverable adrenal cortical steroids to whatever level is required to maintain stable graft function. The new drugs that have been added through the years have been increasingly effective. However, in every case the weaning off drugs after initially heavy induction therapy requires highly individualized dose adjustments in which each change must be evaluated after the fact by the patient's freedom from rejection or failure to maintain this state.[1113]

On pouvait cependant désormais expliquer la faisabilité de l'allogreffe d'organes autrement que par une vague « adaptation » de l'organe au receveur permettant après un temps de rejet aigu aux deux organismes de cohabiter sur le long terme, avec quelques réapparitions de phénomènes de rejet souvent moins aigus.

> The mechanism of graft acceptance under such therapy could not be explained. An ancient clue was the reduced allogenicity noted in thyroid tissue during a period of privileged sanctuary in the anterior chamber of the guinea pig eye before retransplantation to a subcutaneous location in the same recipient. Such graft "adaptation" (as Woodruff called it) in combination with recipient clonal lymphocyte deletion was used in 1963 to explain the reversal of rejection in the kidney recipients and the later donor-specific diminution of recipient immunological resistance to the transplant. The inability to explain how genetically proscribed transplant antigens could change caused the adaptation concept to lose favor.[1114]

Au contraire, Starzl allait proposer comme explication de l'acceptation progressive de la greffe le microchimérisme qu'il venait d'observer, dans les greffes qui pouvaient se passer de toute immunosuppression comme dans celles où l'immunosuppression restait nécessaire mais à doses faibles – ce qui définit deux formes de réussite des greffes. Le mécanisme sous-jacent pour Starzl est

[1111] Thomas Starzl, Clyde Barker, "The Shared Trail of Organ, Limb, and Face Transplantation", *Proceedings of the American Philosophical Society* 155 (1), 2011, pp. 1-12, ici p. 7.
[1112] Thomas Starzl, "Organ Transplantation: A Practical Triumph and Epistemologic Collapse", *art.cit.*, pp. 237-8.
[1113] Thomas Starzl, *al.*, "Cell Migration and Chimerism After Whole-organ Transplantation: The Basis of Graft Acceptance", *art.cit.*, p. 3.
[1114] *Ibid.*, p. 2.

celui d'une interaction dans les deux sens entre le greffon et le receveur, là où elle était conçue comme allant essentiellement dans un sens : du receveur sur le greffon, par le biais des mécanismes du rejet qu'il fallait absolument dompter, ou du greffon sur le receveur, sous la forme de la GvH qu'il fallait elle aussi maîtriser, dans la greffe de moelle osseuse. Starzl formule ainsi son changement de vision comme le basculement d'un « one-way paradigm » à un « two-way paradigm ». L'immunosuppression excessive du paradigme traditionnel permettait certes de lutter contre le rejet du greffon (ou contre la GvH dans la greffe de moelle osseuse), mais empêchait une migration des cellules du donneur qui s'avère pour Starzl essentielle pour établir l'acceptation du greffon, voire sa tolérance complète, phénomène qui ne sera presque plus observé à partir de l'instauration de traitements immunosuppresseurs puissants qui neutralisent cette interaction immunitaire entre greffon et receveur. Tout commence donc pour Starzl par la migration, rapide et pendant longtemps inaperçue, de cellules du greffon qui se disséminent dans tout l'organisme du receveur – de manière comparable à la manière dont les cellules souches hématopoiétiques « nidifient » lors de la greffe dans les cavités osseuses du receveur, mais ici dans toutes les directions.

> Under an umbrella of immunosuppression, or sometimes without this drug protection (e.g., the radiated Boston and Paris fraternal twins of 1959), the ancestral donor leukocytes migrate like a swarm of bees from an organ graft into a recipient during the first few post-transplant weeks. Thus, transplantation of an organ was the previously unrecognized equivalent of a bone marrow cell infusion.[1115]

Lors de cette dissémination, un « engagement » réciproque se fait entre les cellules du donneur et celles du receveur – traduit notamment, mais plus seulement à ses yeux, par la réaction de rejet aux débuts de la greffe -. Cet « engagement », sous la protection du traitement immunosuppresseur qui en tempère la violence, peut aboutir à une « immunosuppression mutuelle naturelle »,[1116] qui se produit par une destruction clonale réciproque.

> A grand design could now be pieced together, whose very simplicity had cloaked its existence and delayed its discovery. Rather than resulting from a one-way immune reaction, the outcome after organ transplantation, whether rejection or engraftment[1117], was the product of two immune responses that begin within minutes after

[1115] Thomas Starzl, Clyde Barker, "The Shared Trail of Organ, Limb, and Face Transplantation", *art.cit.*, p. 7.

[1116] Thomas Starzl, *al.*, "Cell Migration and Chimerism After Whole-organ Transplantation: The Basis of Graft Acceptance", *art.cit.*, p. 11.

[1117] Avec le terme d' « engraftment », Starzl reprend un concept utilisé uniquement dans les greffes de cellules souches (ou greffe de moelle osseuse) où effectivement à terme le patient ne requiert plus de traitement immunosuppresseur, et où les cellules du greffon de moelle osseuse migrent dans l'organisme pour aller nidifier en remplaçant la moelle osseuse d'origine du receveur ; dans cette greffe il y a bien une « prise » définitive de la greffe, qui demande aussi du temps pour s'opérer – un temps de latence, d'aplasie pour le patient. En reprenant ce concept Starzl cherche à souligner une communauté de nature fondamentale encore une fois entre les différents types de greffe. La différence entre « transplantation » (plus précaire, « forcée », définie par la suture de vaisseaux sanguins et une acceptation toujours provisoire du greffon même quand elle dure) et authentique « greffe » s'estompe.

> organ transplantation as myriads of the passenger leukocytes begin to leave the graft for peripheral locations in the patient. The resulting confrontation of the donor and recipient immune cells was a classical David versus Goliath mismatch, in which the role of David was played by the less numerous leukocytes of the organ. In addition to inducing an attack from the recipient immune system (the Goliath), these donor leukocytes mounted a counterattack (i.e., a graft versus host response). The responses, each to the other, of the aroused and multiplying donor and recipient leukocytes could result in their mutual exhaustion and disappearance. The technical term for the process is "reciprocal clonal exhaustion-deletion."
>
> […] Although outnumbered many times by the leukocytes of the recipient immune system, residual donor cells could escape destruction by migrating to inaccessible areas in the recipient body, where they were sheltered from immune injury. From these privileged locations, the residual donor cells may return to the main circulation and sustain the clonal exhaustion-deletion induced at the outset.[1118]

Ainsi ce sont les mêmes cellules du donneur qui sont responsables du déclenchement de la réaction immunitaire (le rejet) à l'égard du greffon, mais qui peuvent aussi permettre l'accommodation des deux organismes l'un à l'autre : “The emasculated but living cells that normally cause graft immunogenicity and rejection become instead the missionaries subserving chimerism, graft acceptance and, ultimately, tolerance.”[1119] Il convient donc pour Starzl, non pas de supprimer toute forme du rejet pour préserver le greffon, mais de baisser au contraire l'immunosuppression aux premiers temps de la greffe pour permettre à ces processus naturels de se dérouler, ce qui permettrait de favoriser une réelle tolérance du greffon et à terme une immunosuppression très limitée voire nulle.

Calne adoptera la même vision de la réaction d'allogreffe que Starzl, mais plus prudemment que lui, sans aller jusqu'à tester dans la clinique des greffes rénales ces hypothèses.[1120] Voici comment lui-même formule les mécanismes qui ont lieu après la greffe :

> There might be a reciprocal immunological engagement between donor passenger cells, especially Kupffer cells, with recipient lymphocytes reacting against the donor, resulting in an "immunological truce" in which potential combatants were either killed or became peaceful.[1121]

[1118] Thomas Starzl, “Organ Transplantation: A Practical Triumph and Epistemologic Collapse”, *art.cit.*, pp. 239-41. Voir aussi “History of clinical transplantation”, *art.cit.*, p. 773.

[1119] Thomas Starzl, *al.*, « Cell Migration and Chimerism After Whole-organ Transplantation: The Basis of Graft Acceptance », *art.cit.*, p. 9.

[1120] Calne exprime même une certaine distance à l'égard des conclusions de Starzl : “The Pittsburgh workers have shown that donor passenger cells migrate widely in the recipient and their survival is associated with long-term successful grafts of liver and ofkidney. Starzl believes that this "microchimerism" is responsible for long-term graft acceptance, but the causal relation has not yet been established. Microchimerism could be an epiphenomenon.” Roy Calne, “Organ graft tolerance: the liver effect”, *art.cit.*, p. 68.

[1121] *Ibid.*, p. 67.

Roy Calne reprend les mêmes hypothèses en 1998 dans ses mémoires, même si c'est là encore avec prudence, tout en proposant une nouvelle métaphore des mécanismes immunitaires en cours lors de l'allogreffe :

> Achieving tolerance probably requires an active relationship between the donor and recipient, which I have likened to a football match, and the immunosuppressive drugs are necessary to control the 'hooligans' (that is, the active lymphocytes which are of great value in times of 'war' or when the patient is threatened with an infection, but are harmful to a graft). If donor and recipient can engage with each other, like two football teams, then, when the game is finished, the teams shake hands and the graft is accepted. This window of opportunity for immunological engagement (or WOFIE) may be a requirement before a tolerant state can be produced. And it is likely that excessive immunosuppression (in addition to the well-known dangers of infection and malignancy) might prevent the 'football match' from taking place, meaning that tolerance would never occur.[1122]

C. De nouveaux concepts

Pour soutenir cette nouvelle compréhension de la réaction d'allogreffe, Starzl a besoin de forger de nouveaux concepts.

1. Les acteurs de l'« engagement » immunitaire

L'opérateur pivot, le point central du devenir du greffon, est donc pour lui les « passengers leucocytes » du greffon ; ceux-ci sont contenus en grande quantité dans le greffon hépatique et dans les greffons intestinaux, qui les ont donc fait découvrir, mais cela a permis de découvrir également *a posteriori* leur présence moins nombreuse mais bien réelle dans le rein. Ce sont des cellules immunitaires qu'on retrouve donc présentes en quantité plus ou moins grande dans chaque organe :

> It was later learned that adaptive immunity is dependent on white cells (leukocytes) that are generated in the bone marrow, and migrate through the blood to multiple destinations.[1123] The principal leukocyte reservoirs are the bone marrow, spleen, and lymph nodes (and in lower mammals, the thymus gland). However, significant

[1122] Roy Calne, *The Ultimate Gift, op.cit*., pp. 187-8.

[1123] Starzl postule ici une multiplicité de migrations des leucocytes : de la moelle osseuse à l'organe, chez le receveur ; puis de l'organe une fois greffé à de nombreux points de son organisme, notamment le système lymphatique du receveur jusqu'à atteindre des « sites privilégiés » de l'organisme où ils restent présents sans pouvoir être détruits. Ainsi ces cellules redeviennent encore plus, selon le paradigme cellulaire de l'immunité, des acteurs réels, en mouvement, et pas seulement responsables de réactions de nature chimique – même si c'est bien par des réactions de chimie moléculaire aussi que se déroule l'« engagement » immunologique que provoque la greffe.

> numbers of white cells of bone marrow origin also are part of the structure of all tissues and organs. These cells, often referred to as "passenger leukocytes, etc.…[1124]

Cette forme de tolérance acquise durant l'allogreffe suppose également la mise au jour d'un nouveau phénomène, celui d' « indifférence immune ». “We believe that antigen that fails to reach organized lymphoid collections is ignored by the immune system.”[1125] Le système lymphatique apparaît alors bien, contre un des dogmes de la transplantation, être essentiel dans la réponse du receveur au greffon, qui n'a pas lieu uniquement dans le greffon lui-même mais est activée dans tout le réseau lymphatique :

> Immune ignorance of heart allografts has been definitively studied during the past 5 years in mutant (aly/ aly) mice that have normal T lymphocytes and a spleen, but lack Peyer’s patches and lymph nodes. Cardiac allografts drained into the circulation by vascular anastomosis are indolently rejected, but when splenectomy is also performed, the hearts are permanently accepted. In addition to exemplifying immune ignorance, the results contradicted the historical dogmas that the immune response to primarily vascularized organs does not require the presence of host lymphoid organs, and that intragraft responses are generated ‘directly’ in the transplanted organ.[1126]

Starzl retrouve une intuition du rôle essentiel du passage des « passenger lymphocytes » du greffon dans le système lymphatique du receveur pour le déclenchement de la réponse de rejet, mais aussi pour l'établissement de la tolérance, dans une expérience de Billingham en 1968 :

> Why was the donor leukocyte always the indispensable cell in these variable manifestations of tolerance? This was explained by another crucial but neglected observation made in guinea pigs 4 decades ago by Barker and Billingham. It was found in these experiments that skin allografts were not rejected if they were placed on an island of recipient skin that had been detached from lymphatic drainage. It was concluded that the recipient immune system does not recognize the presence of antigen that fails to migrate to lymph nodes, spleen, and other components of the cellular immune apparatus (immune ignorance). The only mobile antigen in organs consists of passenger leukocytes. In essence, the preferential migration of these cells to recipient lymphoid or gans was an obligatory step for the immune response that could proceed to rejection, be exhausted and deleted, or result in a spectrum of scenarios between these extremes.[1127]

[1124] Thomas Starzl, “Organ Transplantation: A Practical Triumph and Epistemologic Collapse”, *art.cit.*, pp. 227-8.

[1125] Thomas E. Starzl, Rolf M. Zinkernagel, “Transplantation tolerance from a historical perspective”, *Nature Reviews Immunology*, *art.cit.*, p. 4.

[1126] *Id*.

[1127] Thomas Starzl, Clyde Barker, “The Shared Trail of Organ, Limb, and Face Transplantation”, *art.cit.*, pp. 8-10. L'article de Barker et Billingham cité est : Barker et Billingham, “The role of afferent lymphatics in the rejection of skin homografts”, *Journal of Experimental Medicine* 128, 1968, pp. 197-221.

2. Le rejet revalorisé

Surtout, il apparaissait que le rejet n'était plus seulement le phénomène redouté qui menait à terme à la destruction du greffon, mais qu'il fallait le laisser opérer, dans certaines proportions délicates à délimiter, pour que l'engagement mutuel des cellules du donneur et du receveur ait lieu et puisse aboutir éventuellement à une trêve synonyme de meilleure acceptation du greffon. On a déjà vu comment Starzl fut amené en 1963 à redéfinir le rejet, ayant observé qu'il pouvait être renversé à l'aide de la cortisone et d'un traitement de fond. Mais ici, le rejet se trouve situé par Starzl en continuité et non en opposition avec la tolérance elle-même, puisqu'il peut dans certains cas y aboutir. Starzl décrit cette distinction dans les premiers traitements opérés en application de ses nouveaux principes, dans lesquels le rejet n'était pas systématiquement contré par l'immunosuppression, amenant à distinguer un rejet commençant, signe de la prise de la greffe et étape nécessaire à une accommodation meilleure de celle-ci, et un rejet lésant irrémédiablement le greffon : "We frequently saw evidence of immune activation in graft biopsy samples, but unless this was associated with graft dysfunction or serious immune destruction, treatment usually was not intensified."[1128] Le vrai rejet, supposant de revenir au traitement traditionnel qui le contrôle au lieu de le laisser opérer librement pour établir la tolérance, est alors caractérisé comme « substantial deterioration », « unacceptable amount of immune activation or destruction » : "We terminated weaning if rejection was diagnosed on the basis of substantial deterioration of graft-specific function tests, and confirmed by biopsy samples showing an unacceptable amount of immune activation or destruction."[1129] Ce qu'il s'agissait d'éviter était seulement le « breakthrough rejection ».[1130] Au contraire le rejet initial apparaît désormais aux yeux de Starzl, non seulement comme un événement malheureux mais inéluctable et cependant contrôlable, mais comme un facteur essentiel de la prise de la greffe et permettant son résultat le meilleur. De la même manière dans la greffe de moelle osseuse, la GvH n'apparaît plus comme un événement dramatique incontrôlable, ni comme un élément malheureux et inéluctable mais contrôlable, mais bien comme un signe positif de la prise de la greffe et comme un élément indispensable – même s'il reste bien sûr essentiel de le contrôler, comme le rejet pour Starzl. C'est donc la valeur vitale, pour le patient même, de ces phénomènes qui change. La GvH a même un rôle positif, car elle est concomitante d'une GvD[1131], action du greffon hématopoïétique contre les cellules cancéreuses

[1128] Thomas E Starzl, Noriko Murase, Kareem Abu-Elmagd, Edward A Gray, Ron Shapiro, Bijan Eghtesad, Robert J Corry, Mark L Jordan, Paulo Fontes, Tim Gayowski, Geoffrey Bond, Velma P Scantlebury, Santosh Potdar, Parmjeet Randhawa, Tong Wu, Adriana Zeevi, Michael A Nalesnik, Jennifer Woodward, Amadeo Marcos, Massimo Trucco, Anthony J Demetris, and John J Fung, "Tolerogenic immunosuppression for organ transplantation", *The Lancet* 361 (9368), 3 mai 2003, pp. 1502–1510. Nous avons eu accès à la version NIH Public Access Author Manuscript, pp. 1-22, ici p. 1.

[1129] *Ibid.*, p. 3.

[1130] *Ibid.*, p. 1.

[1131] GvD : Graft versus Disease, parfois appelé aussi GvL : Graft versus Leukemia.

restantes du patient. Pour le patient, ce n'est plus du tout la même expérience, de se représenter le rejet comme une épée de Damocles terrible au-dessus de lui, ou comme un phénomène qui a aussi un rôle positif, signe que le conflit immunologique « travaille », se fait, et va peut-être aboutir à une forme appréciable de tolérance. Ainsi Starzl peut-il postuler une continuité jusqu'ici insoupçonnée entre le rejet et l'établissement à long terme de la tolérance :

> Clinical or histopathological evidence of immune activation has been widely thought to be categorically undesirable, and the equivalent of rejection. Instead, rejection and tolerance are stages of the same continuum in the notion from which our treatment algorithm derived. Thus, immune activation [...] could theoretically represent a stage in the evolution of immunological tolerance rather than predicting graft loss. In this view, organ engraftment entails the same mechanisms as bone marrow engraftment, beginning with contemporaneous host-versus-graft and graft-versus host reactions. These responses reach peak intensity in the first few weeks post-transplant, and might be manifested clinically as graft-versus-host disease, rejection, or both simultaneously.[1132]

3. La tolérance réinterprétée

La description que propose de faire Starzl de la situation du patient greffé qui après cette période d'intense « engagement immunologique » ne rejette pas fortement le greffon, soit sous immunosuppression minimale, soit même dans de rares cas en l'absence de toute immunosuppression, comme une forme de tolérance suppose également pour être suivie de réaménager le concept même de tolérance. La tolérance n'est alors plus comprise comme un état absolu, tranché, mais qui peut connaître des gradations, et des fluctuations. Cette gradation de la tolérance renvoie elle-même à une intuition qu'avait déjà eue Medawar :

> Medawar's experiment [sur les veaux mono ou dizygotes] revealed more complex aspects of tolerance than Owen's. It was found that 'the degree of tolerance' among the calves was 'widely variable'. While complete tolerance toward their dizygotic twin's skin was found in 36 cattle among the 42, the remaining six individuals also showed varied degrees of tolerance, measured by the number of days during which the skin patch survived on the host body.[1133]

Calne, qui adopte en grande partie la vision proposée par Starzl dans les années 1990, formule ainsi la souplesse nécessaire de la qualification de tolérance ; il propose le terme de « *prope tolerantia* » (« quasi-tolérance ») pour qualifier la situation des patients greffés qui ne font pas de rejet massif de leur greffon.

[1132] *Ibid.*, p. 8.

[1133] Hyung Wook Park, "'The shape of the human being as a function of time'", *art.cit.*, p. 119.

> By analogy, tolerance could be compared to the concept of happiness, something that can be achieved in different ways, and on occasion we do not know when we are blessed with happiness but we are usually acutely aware of the loss of happiness. So tolerance, again like happiness, may be complete or partial, and it can be lost by low grade, ill-understood, chronic rejection or precipitation of acute rejection by another stimulus (e.g., viral infection or an allergic response). A minimal baseline, nontoxic dose of maintenance immunosuppression could possibly guard against these hazards, but then the state of the patient would be almost, or prope, tolerance. In fact, some patients might not require maintenance immunosuppression, but at present we cannot determine this by any means except withdrawal of the maintenance drug.[1134]

D. Une explication des erreurs précédentes

A travers l'émergence de cette nouvelle explication, Starzl fait preuve d'un certain mépris pour les erreurs qui ont selon lui entaché les premières explications des réussites des allogreffes, qu'il a pourtant lui-même partagées un temps – tout en se défendant de les avoir pleinement partagées. C'est ainsi qu'il considère le champ comme grevé de « dogmes » infondés, posture typique du scientifique cherchant à renverser des idées précédentes qu'il accuse d'immobilisme.

> Although immunosuppression has improved, the central therapeutic dogma for solid organ transplantation has changed very little in nearly thirty years. The dogma calls for daily treatment with one or two baseline drugs with further immune modulation by the highly dose-maneuverable adrenal cortical steroids to whatever level is required to maintain stable graft function. This means that every solid organ recipient goes through a trial and potential error experience as drugs are weaned to maintenance levels.[1135]

Pourtant Starzl fournit également les raisons qui expliquent selon lui que de telles erreurs aient été faites à l'origine. Rappelons quelle est l'erreur fondamentale, due paradoxalement aux premières réussites, c'est-à-dire les siennes mêmes entre autres, pour Starzl :

> There were two seminal turning points in the evolution of clinical transplantation. […] [En plus de la découverte de la tolérance par Medawar], the second was the demonstration during 1962-1963 that organ allografts could self-induce tolerance[1136] with the aid of immunosuppression. All subsequent developments in organ transplantation depended on exploitation of this principle, using variations of the drug strategy that had made its discovery possible. Ironically, the down side of the resulting revolution in organ transplantation was the early

[1134] Roy Calne, "Prope Tolerance: A Step in the Search for Tolerance in the Clinic", *World Journal of Surgery* 24, 2000, pp. 793–796, ici p. 793.

[1135] Thomas Starzl, "France and the early history of organ transplantation", *Perspectives in Biology and Medicine* 37, 1, automne 1993, pp. 35-47, ici p. 42.

[1136] Notons d'emblée que cette expression, « self-induce[d] tolerance », ne se trouve pas dans son article séminal de 1963 auquel Starzl renvoie et que nous avons précédemment étudié. On y trouve seulement le terme de tolérance, sans explication. Cette notation est typique d'une relecture *a posteriori* de ses propres résultats par laquelle un savant les réinterprète et en approfondit la compréhension, comme Fleck a montré que c'était si souvent le cas dans les sciences, particulièrement biologiques.

> introduction of a conceptual error that distorted the maturation of transplantation immuology and adversely affected the orderly development of generel immunology.
>
> The error […] was the conclusion by consensus that organ allograft acceptance involved mechanisms different from the chimerism-dependent ones of neonatal tolerance and its clinical analogue bone marrow transplantation. Consequently, the vast literature that sprang up during the intervening 30 years admirably documented the progression of improvements in clinical transplantation while failing to explain what was being accomplished.[1137]

Starzl décrit ici comment une « révolution » scientifique amène à l'établissement d'un paradigme riche, dans lequel la « science normale », pour utiliser les concepts de Kuhn qu'il semble lui-même utiliser de manière assez consciente, peut faire de nombreux progrès ("the vast literature that sprang up during the intervening 30 years admirably documented the progression of improvements in clinical transplantation"), sans pour autant remettre en question ses propres fondements auxquels manquent des points fondamentaux : "while failing to explain what was being accomplished". On aurait ici le cas rare d'un clinicien capable de remettre en cause un paradigme puissant qu'il a lui-même contribué à établir – même si cette première « révolution » ne venait s'opposer à aucun dogme préétabli, la situation précédente étant plutôt celle d'un tâtonnement anarchique sans vision stable et partagée par les membres d'ailleurs fort restreints de la « communauté » des transplanteurs. On peut néanmoins noter qu'à partir des travaux de Medawar durant la guerre, l'inéluctabilité du rejet pouvait constituer un tel paradigme contre lequel il fallait lutter en 1962, ce que seuls quelques uns acceptaient de faire.

Starzl souligne le rôle de la communauté, de la « pensée du groupe », en des termes qui renvoient autant à Kuhn qu'à son prédécesseur Fleck que Starzl ne connaissait sans doute pas, dans la rigidification du dogme.

> Historically, an organ allograft had been envisioned as defenseless and vulnerable to immunologic attack in proportion to its histoincompatibility. The same dogma in reverse (i.e., the host was the defenseless target) was the conventional view of bone marrow transplantation. Only two pioneer workers raised objections to the definition of transplantation immunology in terms of a unidirectional immune reaction. In 1960-1961, Simonsen and then Michie, Woodruff and Zeiss postulated that the two populations of immune cells in neonatally tolerant mice managed to coexist in a stable state by becoming mutually nonreactive while retaining the ability to function collaboratively (i.e., in a joint immune response to infection).
>
> This heretical suggestion […] was recanted in 1962, ostensibly because no experimental support couldbe found for it. More importantly, however, it had been advanced in a non receptive climate in which "group think" had already turned in a different direction. For the next 30 years transplantation immunity and tolerance were

[1137] Thomas Starzl, "History of clinical transplantation", *art.cit.*, p. 760. Ici ce que décrit Starzl correspond au fait que c'est la clinique qui a mis la science fondamentale sur une voie erronnée : les tensions entre clinique et science fondamentale et les reproches possibles ne vont pas que dans un seul sens (Starzl dirait peut-être que la mauvaise influence, comme les apports, peuvent être « two way », dans les deux sens). L'urgence clinique à trouver des traitements et les appliquer rapidement a dissimulé des phénomènes importants.

> conceived as products of unidirectional immune reactions of the kind that could be studied in vitro by one-way mixed lymphocyte culture techniques.[1138]

Starzl semble bien plus attribuer, d'une manière qui rappelle également Kuhn, le choix de ne pas suivre les hypothèses de Simonsen et Woodruff, bien plus qu'au manque de preuve expérimentale à l'appui de leurs théories (« ostensibly because no experimental support could be found for it. More importantly, however, ... »), à un climat non réceptif déjà à la proposition de nouvelles hypothèses. De la même manière pour Kuhn également ce ne sont pas essentiellement les preuves scientifiques avancées en sa faveur qui font triompher une nouvelle théorie scientifique, mais un climat d'ensemble réceptif à une nouvelle explication des phénomènes de base – et qui repose d'ailleurs sur de nouveaux concepts, et via aux de nouvelles réalités rendues visibles. On retrouve également en filigrane la critique de Popper de la rigidification de certaines théories scientifiques en dogmes intouchables, qui en font des théories justement non scientifiques et bien plutôt des idéologies. C'est peut-être même au fond l'idée que la science puisse être une ontologie, qu'elle prétende être une vérité absolue et définitive, qui pose ici problème.

Pour Starzl la réception inamicale du « groupe » des transplanteurs aux hypothèses « hérétiques » dès l'instauration d'un paradigme satisfaisant dans la pratique clinique[1139] renvoie également à des positions d'autorité dans le groupe, notamment celle de Murray. Le groupe des cliniciens de la transplantation a pourtant souvent été décrit comme un groupe plus ouvert et moins hiérarchisé qu'il n'est coutume en médecine ; Starzl lui-même avait pu être écouté en 1963 pour ses découvertes alors qu'il était un tout nouveau venu, qui avait failli ne pas être invité, bien plus jeune et moins reconnu que les sommités reconnues de l'époque. De la même manière Calne put se faire une place dans le groupe des transplanteurs très jeune, tout en ayant une carrière médicale jusque là dénuée d'éclat. On a pu décrire également le laboratoire de recherche de Medawar comme un groupe de scientifiques dont le fonctionnement est plus démocratique, ouvert aux suggestions de tous, que la moyenne des communautés cliniques.

> Except for reports from the University of Colorado [c'est-à-dire les siens], the term “tolerance” was studiously avoided from 1964 onward when referring to the long-surviving dogs and human kidney recipients produced by the end of 1963.

[1138] *Ibid.*, pp. 772-3. Ici Starzl pointe nettement, dans une accusation qu’on a déjà vue chez les cliniciens, la responsabilité de la sérologie dans le maintien de ce qui lui apparaît une erreur, par son réductionnisme de la complexe réaction immunitaire lors de la greffe – dans les deux sens, et dans tout le corps – à une réaction unidirectionnelle qui peut être récapitulée *in vitro*.

[1139] La clinique rigidifie l'activité scientifique ici ; mais permettra de la rouvrir puisqu'elle permet de découvrir des faits que la science ne pouvait trouver, à partir de 1990.

> The article most often quoted as contravening tolerance was that of Murray et al. Despite the fact that, as the authors took pains to make clear, the evidence in their report was inconclusive and involved only two canine experiments […].
> In commenting Murray's 1964 report and conclusions, Medawar wrote: "There is, however, something special about renal homografts."[1140]

On peut voir dans cette protestation de Starzl une critique contre l'argument d'autorité. On voit également qu'il prend le soin de s'appuyer sur d'autres autorités (Medawar ici, prix Nobel comme Murray) à l'appui de sa thèse. De manière typique, Starzl rouvre ici une controverse scientifique qui avait été avortée aussitôt que née en 1963, emportée par la frénésie de la possibilité nouvellement ouverte de pratiquer des greffes. Starzl est également en 1990 dans une position cette fois-ci d'autorité dans le champ qui lui permet de se faire entendre quand il formule des propositions hétérodoxes et même de recevoir l'appui de ses pairs :

> During the Festschrift at Harvard honoring Paul Russell's retirement in late November 1990, Norman Shumway told me and Leslie Brent about his textbook on thoracic transplantation for which he wanted two chapters: one explaining the classic immunologic tolerance exemplified by bone marrow transplantation and the other defining the presumably different mechanisms of whole organ allograft acceptance. On learning that I thought the two were the same in principle, Shumway assigned me the task of defending this opinion.[1141]

La consolidation du dogme dans les années 1960 est explicable pour Starzl d'abord par la focalisation bien compréhensible à l'époque sur les réactions qui ont lieu dans le greffon, qui oblitèrent les phénomènes, de plus quantitativement bien moins importants, de migration de cellules du donneur chez le receveur. L'infiltration du greffon dans le début du rejet par des cellules immunocompétentes du receveur est elle massive, impressionnante et redoutée : elle attire toute l'attention des chercheurs, d'où l'établissement d'un « one-way paradigm » (une action seulement du receveur sur le greffon), et non une action réciproque - « two-way paradigm » - bien que fortement déséquilibrée en faveur de l'activité du receveur.

L'idée d'interpréter la réussite des greffes d'organes comme une forme de tolérance disparut aussi du fait de la réussite paradoxale des traitements immunosuppresseurs de plus en plus puissants : ceux-ci étant plus efficaces pour bloquer les réactions immunitaires, l' « engagement » immunitaire réciproque du greffon et du receveur s'opère moins, et de ce fait les patients tolérants de leur organe et capables de se passer de traitement immunosuppresseur ne se rencontraient presque plus : Starzl

[1140] Thomas Starzl, "History of clinical transplantation", *art.cit.*, pp. 764-5.
[1141] *Ibid.*, p. 771.

dans les années 1990 dut s'appuyer sur les survivants parmi ses patients traités en 1962-3 pour étudier la tolérance la plus approfondie dans les greffes d'organes.

> A frustrating decade passed before more potent drugs became available to replace azathioprine: cyclosporine in 1979-80 and tacrolimus in 1989-90. […] By the end of the twentieth century, transplantation of all of the vital organs had become part of the medical armamentarium in almost every developed country in the world. But the triumph was bittersweet. The daily antirejection treatment continued to pose risks from infections and from malignant tumors that are normally kept under control by the immune system. In addition, none of the drugs was free of toxic side effects, some of which could ruin the transplanted organs they were designed to protect. There were other concerns. It had been anticipated that reduction of the incidence of acute rejection to near zero would result in a larger number of drug-free patients such as those that had been seen in the pioneer era. But tolerant recipients were almost never seen again. In addition, chronic rejection now emerged as the most intractable problem in transplantation.[1142]

Les quelques cas de patients tolérants démontraient également la fragilité de la tolérance, ce qui n'invitait pas à la rechercher en clinique de manière systématique. Bernard Amos raconte une telle tentative et son échec : pour une patiente qui développait une infection post-chirurgicale, il stoppe le traitement immunosuppresseur, préférant perdre le greffon éventuellement, pour permettre à son système immunitaire de lutter contre l'infection. L'infection est alors surmontée, et pourtant la patiente ne rejette pas le greffon ; elle est alors laissée deux ans sans immunosuppression, dans ce qui apparaît comme un état de tolérance. Mais à la suite d'une nouvelle infection, pulmonaire, son système immunitaire reprend une activité importante, provoquant le rejet aigu du greffon. C'est pourquoi Amos dit avoir depuis cette séquence d'événements abandonné toute tentative de cesser le traitement immunosuppresseur.[1143] C'est donc aussi pour des raisons cliniques, et d'instabilité de l'état de tolérance même le plus achevé dans les greffes d'organes, que la voie proposée par Starzl a peu été creusée.

Une autre raison qu'avance Starzl est le modèle expérimental des tests de laboratoire utilisés en appui des greffes. Nous l'avons déjà vu dans une citation précédente : “transplantation immunity and tolerance were conceived as products of unidirectional immune reactions of the kind that could be studied in vitro by one-way mixed lymphocyte culture techniques.”[1144] L'accusation est encore plus explicite dans un autre article : “The unidirectional Mixed-Lymphocyte-Reaction assays, introduced in 1964, became widely accepted ‘minitransplant models’, reinforcing the idea that one-way immune reactions - GvH or HvG - were induced after [bone marrow] and organ transplantation,

[1142] Thomas Starzl, “Organ Transplantation: A Practical Triumph and Epistemologic Collapse”, *art.cit.*, p. 237.
[1143] Bernard Amos, in Paul Terasaki (ed.), *History of Transplantation: Thirty-five Recollections*, *op.cit*., p. 487.
[1144] Thomas Starzl, “History of clinical transplantation”, *art.cit.*, pp. 772-3.

respectively."[1145] Ici, de manière significative, c'est la réduction d'un phénomène biologique complexe à sa reproduction incomplète in vitro qui est critiquée – non bien sûr les tests en eux-mêmes, mais leur identification progressive avec la réaction biologique totale, oubliant qu'ils n'en sont dès le départ qu'une modélisation, une abstraction. Il y a là une confusion indue du test avec la totalité du phénomène, complexe, global et évolutif dont il est une tentative pour rendre compte. On retrouve chez d'autres cliniciens cette critique de la réduction par les scientifiques des phénomènes de la clinique à la même époque. Ces critiques ne sont pas sans rappeler également celles de Merleau-Ponty, à la suite de Goldstein, du réductionnisme du vivant par la biologie au phénomène observable de manière quantifiée en laboratoire dans *La structure du comportement*.

L'autre raison pour Starzl de l'incapacité de l'époque à lire la réussite des greffes d'organes comme une forme complexe et rare de tolérance est sa séparation précoce des greffes de moelle osseuse, qui elles présentent, quand elles sont réussies, un cas incontesté de tolérance, parvenant à accomplir chez l'adulte ce que Medawar opéra chez le nouveau-né. Mais la greffe de moelle osseuse, qui suppose un appariement HLA très fin, a de ce fait été mise en œuvre bien après celle d'organe (à partir de 1968 pour la greffe de moelle osseuse, par E Donall Thomas). Entre temps les deux voies s'étaient séparées et on tenait déjà les mécanismes responsables de la réussite des greffes d'organes pour radicalement différents de ceux de la greffe de moelle :

> Although transplantation immunology as a distinctive field began with the development of experimental models that showed the feasibility of bone marrow transplantation, organ engraftment was accomplished first in humans, and was thought for many years to occur by drastically different mechanisms.[1146]

En effet, après avoir tenté en vain de s'appuyer comme on l'a vu sur la greffe de moelle et l'irradiation pour réussir, c'est bien par la voie de l'immunosuppression chimique que la greffe d'organes solides fut réalisée, masquant selon Starzl son lien profond avec le chimérisme qui a lieu dans la greffe de moelle osseuse.

> The experience from Boston and Paris [between 1959 and 1962] showed that bone marrow infusion was not a necessary condition for prolonged survival of kidney allografts and ostensibly eliminated the requirement of chimerism. The stage was set for drug therapy.[1147]

De plus il manquait dans les années 1960 les observations du chimérisme qui ne purent être pleinement faites qu'à partir du plein développement de la clinique des allogreffes d'organes, et

[1145] Thomas E. Starzl, Rolf M. Zinkernagel, "Transplantation tolerance from a historical perspective", *art.cit.*, p. 2.
[1146] *Ibid.*, p. 1.
[1147] Thomas Starzl, "History of clinical transplantation", *art.cit.*, p. 773.

notamment au début des années 1990. Ces observations étant inaccessibles aux « Anciens », ils pouvaient bien être dédouanés de leur erreur, selon le modèle de progression des sciences expérimentales que propose Pascal déjà dans la *Préface au traité du vide*, dans laquelle il excuse Aristote de ne pas avoir pu conclure à l'existence du vide, faute des observations nécessaires qui seront faites après lui, notamment du fait de nouveaux instruments d'observation remettant en cause la cosmologie aristotélicienne.

> [Les Anciens] doivent être admirés dans les conséquences qu'ils ont bien tirées du peu de principes qu'ils avaient, et ils doivent être excusés dans celles où ils ont plutôt manqué du bonheur de l'expérience que de la force du raisonnement.
> Car n'étaient-ils pas excusables dans la pensée qu'ils ont eue pour la Voie de lait, quand, la faiblesse de leurs yeux n'ayant pas encore reçu le secours de l'artifice, ils ont attribué cette couleur à une plus grande solidité en cette partie du ciel, qui renvoie la lumière avec plus de force ? Mais ne serions-nous pas inexcusables de demeurer dans la même pensée, maintenant qu'aidés des avantages que nous donne la lunette d'approche[1148], nous y avons découvert une infinité de petites étoiles, dont la splendeur plus abondante nous a fait reconnaître quelle est la véritable cause de cette blancheur ?
> […] C'est ainsi que, sur le sujet du vide, ils avaient droit de dire que la nature n'en souffrait point, parce que toutes leurs expériences leur avaient toujours fait remarquer qu'elle l'abhorrait et ne le pouvait souffrir. Mais si les nouvelles expériences leur avaient été connues, peut-être auraient-ils trouvé sujet d'affirmer ce qu'ils ont eu sujet de nier par là que le vide n'avait point encore paru. Aussi dans le jugement qu'ils ont fait que la nature ne soufrait point de vide, ils n'ont entendu parler de la nature qu'en l'état où ils la connaissaient.[1149]

Selon Starzl, ce qui fut apporté par les années qui suivirent consiste en deux points fondamentaux : de nouveaux moyens d'observation, et de nouvelles expériences cliniques.

Les nouveaux moyens d'observation étaient les suivants :

> Chimerism as a reason for diminished antigenicity was demonstrated with immunocytochemical and PCR techniques in biopsy samples from the renal allograft, skin, and lymph nodes of several [...] patients.[1150]
> A [...] crucial factor was the increasing sophistication of cell phenotyping techniques with which to differentiate donor from recipient cells in either experimental animals or human beings. [...] Study of either the Y chromosome or chromosome 6, one or the other of two technologies, and usually both, was used. One was cytostaining, which allows the location and morphological characterization of phenotypically distinct donor and recipient cells. The other was polymerase chain reaction (PCR), which distinguishes donor from recipient DNA.[1151]

[1148] Il s'agit de la lunette astronomique perfectionnée et utilisée par Galilée.
[1149] Blaise Pascal, *Préface au Traité du vide, op.cit*., p. 457.
[1150] Thomas E. Starzl, *al.*, "Cell migration, chimerism, and graft acceptance", *art.cit.*, p. 2.
[1151] Thomas Starzl, *al.*, "Cell Migration and Chimerism After Whole-organ Transplantation: The Basis of Graft Acceptance", *art.cit.*, pp. 2 et 3.

Ainsi, c'est une nouvelle puissance d'observation qui permit d'étayer une hypothèse un temps formulée et rapidement discréditée faute de fondement empirique suffisant, sur le même modèle que la lunette de Galilée aux yeux de Pascal.

Mais il faut souligner que l'instrument ne suffit pas à justifier le changement : d'abord parce qu'il faut bien le pointer sur tel ou tel élément, ce qui suppose une théorie préalable de ce qu'on doit chercher : la théorie précède bien toujours l'observation, même si celle-ci vient la redresser et l'oblige à se formuler en des termes contrôlables ; ensuite parce que l'instrument lui-même peut être considéré comme dépendant d'une théorie – Bachelard parle ainsi des instruments scientifiques comme des théories concrétisées. De la même manière, lire les observations produites par les nouveaux instruments suppose là encore une théorie capable de donner sens aux données sensibles en soi illisibles qu'ils produisent.

Le deuxième élément décisif qui allait venir permettre la renaissance de l'hypothèse formulée en 1963 sera l'essor des greffes de foie et d'intestin. Paradoxalement, c'est l'invention de traitements immunosuppresseurs puissants, responsables dans un premier temps de l'effacement de la théorie de la tolérance, qui va permettre, par l'extension des greffes à des organes plus difficiles à greffer, de faire des observations décisives qui la feront renaître.

> The first unequivocal evidence that whole-organ grafts in human beings become genetic composites (chimeras) was obtained in 1969 with karyotyping studies in female recipients of livers obtained from male cadaveric donors. Postoperatively, the hepatocytes and the endothelium of the major blood vessels of the grafts retained their donor sex, whereas the entire macrophage system, including the Kupffer cells, was replaced with recipient female cells (identified by their characteristic Barr bodies) within 100 days.[1152]

Mais l'absence de découverte d'un chimérisme comparable dans les autres greffes d'organes, plus pauvres en cellules immunocompétentes du donneur, et ainsi plus faciles à réaliser mais qui parviennent moins à établir à terme une réelle tolérance du greffon, allait produire « l'illusion que la structure composite (chimérique) du greffon hépatique était une caractéristique spécifique à cette organe ».[1153]

> The illusion of uniqueness of the hepatic graft was dispelled in 1991 with the demonstration, first in rat models and then in human beings, that all successfully transplanted intestines also were chimeric. The epithelium of the bowel remained that of the donor, but lymphoid, dendritic and other leukocytes of recipient phenotype quickly became the dominant cells in the lamina propria, Peyer's patches and mesenteric nodes. The transformation in experimental animals and in human beings was the same whether the bowel was transplanted alone or as a part

[1152] *Ibid.*, p. 1

[1153] "the illusion that the composite (chimeric) structure of the hepatic allograft was a special feature of this organ", *Id.*

> of a multivisceral graft that also contained the liver, stomach and pancreas. As with that of the liver graft before it, the chimerism of the intestinal graft was made easier to demonstrate by the large constituency of lymphoreticular cells of the normal bowel. […] For the first time, it was speculated in 1991 that graft chimerism might be a generic feature of all accepted grafts. This speculation soon was demonstrated with the kidney and thoracic organs.[1154]

Ainsi, si l'organe clé pour forcer le « point de passage » de l'allogreffe fut le rein, organe plus facile à manipuler et affligé de pathologies plus courantes, ce sont les autres organes, auxquels le rein avait ouvert la voie, qui furent essentiels pour Starzl pour mieux comprendre *a posteriori* ces étonnantes réussites originelles. Starzl propose même de renverser la classification courante des organes, en soulignant que les organes techniquement les plus difficiles à greffer (foie, viscères abdominales) sont ceux qui sont le plus susceptibles à terme d'instaurer une tolérance approfondie et durable, étant plus riches en lymphocytes passagers capables d'engagement immunitaire réciproque avec le système immunitaire du receveur que des organes qui en sont moins richement dotés comme le rein et le cœur – pour lesquels il envisage donc que les greffes puissent être accompagnées d'une injection de cellules souches du donneur en même temps que le greffon pour augmenter l' « engagement » immunitaire entre les deux parties de la greffe.[1155]

> The amount of immunosuppression needed during the critical first 60 days of most active tolerance was essentially the same in our kidney and liver recipients. This observation does not lend support to the widely held view that the transplanted liver induces a weaker response than other organs. Instead, it is consistent with the hypothesis that hepatic grafts are unusually tolerogenic because of the greater content of immunostimulatory - ie, inducing - passenger leucocytes. [...]
> The load of donor leucocytes can be increased in recipients of less leucocyte-endowed organs by infusion of donor bone-marrow cells.[1156]

> Although this is a generic process, quantitative differences exist between organs that we attribute to the variable density of the potentially migratory dendritic cells, macrophages and lymphoid collections. The heavy endowment of the liver with macrophages, Kupffer cells and dendritic cells is a particularly striking feature that invites further speculation about the role of these cells in the well-known tolerogenicity of this organ. […] These foregoing observations have been attributed to "hepatic tolerogenicity," incorrectly we believe because the term implies that the hepatocytes are responsible. We propose that the crucial variable distinguishing the tolerogenicity of one organ graft from another under effective immunosuppression is its leukocyte (not its parenchymal) component, in a reversal of the immunogenic role described classically for these cells. Thus,

[1154] *Ibid.*, p. 2.
[1155] C'est la technique qui sera utilisée dans la première greffe du visage.
[1156] Thomas E Starzl, *al.*, "Tolerogenic immunosuppression for organ transplantation", *art.cit.*, p. 9.

> because of its dense constituency of these migratory leukocytes, the liver is high on the favorable tolerogenic list with the lung and intestine following and the kidney and heart bringing up the rear.[1157]

Les cellules du système immunitaire, et ici particulièrement celles présentes chez le donneur, peuvent ainsi se voir attribuer une fonction inverse de celle qui leur est classiquement attribuée : au lieu de provoquer le rejet (d'où les tentatives anciennes de dépléter l'organe à greffer de ses cellules immunocompétentes, par exemple en l'irradiant), elles sont susceptibles d'assurer l'établissement d'une tolérance. Mais Starzl souligne aussi qu'il y a une continuité entre le phénomène du rejet et celui de la tolérance. Il convient donc de penser les « fonctions » des cellules du système immunitaire dans une gradation ; elles n'ont pas de « fonction » strictement définie, et c'est plutôt l'état global du système immunitaire, dont elles deviennent des composantes, qui détermine son fonctionnement, dans une indépendance d'une illusoire « fonction » rigide de chacun de ses composants. Cela rejoint l'intuition de l'idée justement d'un système immunitaire comme un tout de nature holistique déterminé par des interactions fines de ses composants. Le système immunitaire peut donc être compris comme un tout doué d'une certaine autonomie, qui réagit comme un tout et non seulement selon des réactions partielles isolées les unes des autres, dans un fonctionnement homéostasique, comme le proposait Francisco Varela.[1158]

[1157] Thomas Starzl, *al.*, "Cell Migration and Chimerism After Whole-organ Transplantation: The Basis of Graft Acceptance", *art.cit.*, pp. 13-14. En commentaire de la figure qui accompagne cette analyse, voici comment Starzl formule à nouveau les choses : "We postulate that the dendritic leukocyte is the single most important, although not the only, tolerogenic cell. The tissue content of these potentially migratory cells is liver > intestine > lung > kidney and heart." (*Ibid.*, p. 54)

[1158] Mark R. Anspach, Francisco Varela, « Le système immunitaire : un « soi » cognitif autonome », *art.cit.*

III. Quelle fécondité pour ce nouveau paradigme ?

Starzl entend également démontrer la fécondité du nouveau paradigme qu'il défend. Il ne s'agit pas seulement de le démontrer via une amélioration de la clinique des greffes, même si c'est bien sûr l'objectif principal de Starzl. Pour que le nouveau paradigme convainque, il convient, comme c'est classique pour toute théorie scientifique nouvelle, de montrer que la théorie en question n'explique pas seulement les phénomènes pour lesquels elle a été au départ forgée ; qu'à travers elle, une vision plus cohérente de l'histoire des greffes entreprises jusqu'ici se dégage ; qu'à travers elle encore, la compréhension des greffes se trouve unifiée, permettant de comprendre sur un même modèle unitaire les greffes d'apparence si opposées de moelle osseuse et d'organes solides, et la diversité et variété des greffes d'organes solides. Starzl s'efforce également de montrer qu'il a eu des prédécesseurs ayant eu les mêmes intuitions que lui. Enfin, une théorie prouve également sa puissance en étant capable non seulement de rendre compte des phénomènes observés jusqu'ici, mais également de faire des prédictions. C'est le rôle que tient aussi ici l'expérimentation clinique menée par Starzl sur ces bases, dont on verra les résistances qu'elle a pu rencontrer.

A. L'explication d'autres phénomènes que ceux de l'allogreffe

Starzl souligne que sa théorie de l'engagement immunitaire réciproque du greffon et du receveur ne rend pas compte seulement de ce qui se passe dans l'allogreffe, mais renouvelle l'immunologie dans son ensemble. Le mécanisme de la migration des leucocytes du greffon dans les centres lymphoïdes du receveur, responsable à la fois du déclenchement du rejet et du possible établissement d'une forme de tolérance, entre en jeu en effet selon lui également dans des phénomènes aussi divers que la lutte contre certaines infections, la surveillance tumorale et la reconnaissance du soi.

> With the recognition in the 1990s that the key event in allograft acceptance is cell migration and relocation and that the adaptive immune response to non-cytopathic organisms is determined by the migration patterns of the pathogen, the analogies between infection and transplantation shown in Box 1 were obvious. In essence, the dose, kinetics and localization of antigen in or outside lymphatic tissues regulate immune responsiveness or unresponsiveness not only against infection and allografts, but also against tumours and self. An adaptive immune response could then be viewed as "a balance between potentially reactive lymphocytes versus the composition, quantity, kinetics, and distribution of antigen (foreign or extralymphatic self) within the host".[1159]

[1159] Thomas Starzl and Rolf Zinkernagel, "Transplantation tolerance from a historical perspective", *art.cit.*, p. 4. On se rappelle que Medawar déjà comparait la réaction face au greffon à la réaction immunitaire face aux infections.

> Early workers in transplantation recognized the resemblance of allograft rejection to the response against infections associated with delayed hypersensitivity, exemplified by tuberculosis. With the demonstration of the MHC-restricted mechanisms of adaptive infectious immunity by Doherty and Zinkernagel in 1973, it became obvious that allograft rejection must be the physiologic equivalent of the response to this kind of infection. […] However, unlike the complex dual immune response of transplantation, infectious immunity is essentially a host-versus-pathogen reaction. The analogies between transplantation and an infection with disseminated noncytopathic microorganisms can be exemplified etc... .[1160]

Par ces rapprochements, issus de sa collaboration à la même époque avec le biologiste Rolf Zinkernagel, Starzl entend montrer que sa théorie a une portée explicative au-delà du domaine des transplantations pour lequel elle a été élaborée. C'est ainsi que Hempel fait de la portée explicative d'une théorie une des clés de son acceptabilité par la communauté scientifique :

> La confirmation d'une hypothèse dépend non seulement du nombre de faits favorables qu'on a réunis, mais aussi de leur diversité : plus celle-ci est grande, et plus fortement l'hypothèse se trouve corroborée. […] La théorie newtonienne de la gravitation et du mouvement implique, par exemple, les lois de la chute des corps, du pendule simple, du mouvement de la Lune autour de la Terre et des planètes autour du Soleil, des orbites des comètes et des satellites artificiels, du mouvement des étoiles doubles l'une par rapport à l'autre, des phénomènes des marées, et de bien d'autres encore. Et tous ces résultats variés […] qui corroborent ces lois renforcent les théories de Newton.[1161]

B. Une vision plus cohérente de l'histoire des greffes

Pour Starzl le nouveau paradigme comprenant la greffe comme un engagement *réciproque*, bien que déséquilibré, entre le greffon et le receveur, ou « two-way paradigm », permet également de mieux comprendre l'histoire des premiers essais, échecs et réussites de l'allogreffe, histoire qui pouvait jusque là paraître chaotique, faite de réussites surprenantes et inexpliquées, d'échecs incompréhensibles, d'impasses et de voies prometteuses non poursuivies. On peut y voir l'effet d'une compréhension *a posteriori* d'événements passés qui ne dégagent mieux leur véritable sens qu'à distance de l'événement lui-même. Ainsi Starzl écrit-il à partir des années 1990 de nombreux articles à tonalité historique, retraçant les réussites et les moments où les voies de la clinique, malgré leur réussite, se sont en fait égarées.

Pour Starzl l'erreur théorique principale vient de l'abandon pratique (et légitime), au cours des années 1950 et au début des années 1960, des tentatives de produire la tolérance au greffon étranger chez l'adulte sur le modèle de l'obtention de la tolérance chez le nouveau-né par Medawar. Comme on l'a

[1160] Thomas Starzl, "History of clinical transplantation", *art.cit.*, p. 774.
[1161] Carl Hempel, *Eléments d'épistémologie*, Armand Colin, Paris, 1996² [1966], pp. 52 et 54.

vu, cette stratégie a été remplacée par la recherche de traitements immunosuppresseurs efficaces. L'abandon pratique de la recherche d'une véritable greffe des organes solides (Starzl parle ici à nouveau d' 'engrafment', sur le modèle de ce que les greffes de CSH parviennent à obtenir) est pour lui justifié : elle supposait la suppression du système immunitaire du receveur par une très forte irradiation, la greffe de moelle osseuse du donneur qui soit acceptée par le receveur au risque de la GvH, pour dans un second temps greffer l'organe du donneur qui serait accepté par le receveur. Or cette procédure était à la fin des années 1950 très mal maîtrisée, et avait des effets dramatiques comme on l'a vu sur les patients. Ce n'est que plus tard, à la fin des années 1960, que la greffe de moelle osseuse – qui suppose de maîtriser la GvH et de savoir apparier de manière très exacte donneur et receveur – a pu être réalisée, et avec des résultats encore très périlleux. C'est ainsi pour Starzl que se sont séparées les deux voies qui sont en fait pour lui profondément de même nature, la greffe de cellules souches et celle d'organe. Au moment où la greffe de cellules souches fut enfin mise au point, les voies s'étaient irrémédiablement séparées : celle-ci n'allait plus être utilisée pour greffer ensuite un organe, mais seulement pour traiter les maladies graves du sang – qui seules justifiaient, par leur gravité, une entreprise encore très périlleuse. La greffe d'organe de son côté, ayant choisi depuis longtemps la voie efficace du traitement immunosuppresseur, ne considérait plus qu'elle avait à obtenir une véritable greffe de l'organe, et que la transplantation d'un organe vital pendant plusieurs années avant qu'il subisse le rejet chronique était déjà un résultat satisfaisant et permettant d'offrir aux patients un soin appréciable et de plus accessible de manière réaliste.

A partir de la découverte au début des années 1950 de la tolérance par Medawar, la voie à suivre, bien que très difficile à obtenir, paraissait évidente – on a vu quel enthousiasme la découverte de Medawar souleva dans la petite communauté des transplanteurs :

> What [Billingham, Brent and Medawar] had done was to inject leukocytes that had been isolated from the spleen or bone marrow of adult mice into the blood stream of newborn mouse recipients. Because the immune system of the newborn mice was not yet developed enough to reject the donor leukocytes, these donor cells proliferated and appeared to have replaced the recipient immune cells. This condition is known as complete donor leukocyte chimerism. By 1955, comparable donor leukocyte chimerism was produced in adult mouse recipients whose immunity had been weakened by total body irradiation. Both the newborn and the irradiated adult chimeric recipients now could accept skin or other tissues from the original leukocyte donor, but from no other donor. These were the first examples of acquired donor-specific transplantation tolerance.
>
> The next step appeared to be obvious: i.e., the engraftment of bone marrow cells from the donor before or at the same time as organ transplantation. These plans ground to an abrupt halt when Medawar's associates, Billingham and Brent, discovered that the engrafted donor immune cells could turn the tables and reject the mouse recipients. In this truly horrible complication, called graft versus host disease, the recipient was eaten alive by the engrafted donor cells. The "out of control" graft versus host response came to be widely viewed as a unidirectional immune

> reaction that was in essence a mirror image of the ostensibly one-way host versus graft reaction responsible for tissue and organ rejection.[1162]

La greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH), c'est-à-dire de moelle osseuse, allait donc prendre une direction propre, indépendante de celle de la greffe d'organe :

> Clinical bone marrow transplantation was forestalled, however, until enough human tissue antigens were identified to permit the obligatory matching. By this time (1968), bone marrow cell engraftment was no longer a means to the end of organ transplantation. Instead, it became the definitive treatment for immune deficiency diseases, blood disorders, and numerous other indications.[1163]

La greffe de cellules souches allait donc apparaître dix ans plus tard que celle d'organe, et comme l'application méthodique d'une recherche scientifique approfondie, là où la greffe d'organe allait connaître une réussite plus précoce, et apparemment contre les dogmes établis de la recherche de l'époque. La greffe de moelle osseuse, la plus tardive, semblait la seule à correspondre avec les principes établis par Medawar – le caractère inéluctable du rejet, sauf en cas de chimérisme - ; la greffe d'organes, bien que réussie plus tôt, semblait en contradiction avec tous les dogmes établis. Ainsi les deux voies achevaient de se séparer, empêchant aux greffes d'organes de se rattacher à leur fondement scientifique réel, que seule la découverte d'un microchimérisme chez les receveurs allait retrouver dans les années 1990.

> The escalation of mouse research to human application [dans la greffe de moelle osseuse] was heralded as a prime example of "bench to bedside" research. In contrast, kidney engraftment was accomplished first in humans rather than in animals. […] Defined as patient and graft survival of at least one year, successes were recorded between January 1959 and the end of 1962 in the seven kidney recipients summarized in Table 2. The first six patients were preconditioned with the irradiation strategy that had never worked in animals.
>
> Although kidney transplant successes constituted a "breakthrough," the results were utterly inexplicable. They had been achieved without tissue matching, and with no hint of graft versus host disease. Because none of the patients had been given a bone marrow cell infusion, it was universally concluded that organ engraftment involved mechanisms other than the donor leukocyte chimerism-associated ones of acquired tolerance. In effect, this assumption detached organ transplantation from the scientific base that had been established by the mouse tolerance discoveries of Billingham, Brent, and Medawar. With the agreement of both Murray and Medawar, the consensus conclusion hardened into dogma and was not challenged for the next three decades.[1164]

Voici en effet ce que déclare Medawar en 1965 dans l'article auquel Starzl renvoie :

[1162] Thomas Starzl, "Organ Transplantation: A Practical Triumph and Epistemologic Collapse", *art.cit.*, pp. 230-1.
[1163] *Ibid.*, p. 231.
[1164] *Ibid.*, pp. 232-3.

> A renal homograft can succeed where a homograft of skin would have failed - an accomplishment of the Boston school which has gone some way towards overthrowing the doctrinal tyranny of skin grafts. Still more important, perhaps, for reasons of morale, is [...] the fact that the success of renal homografts in clinical practice, however meagre it may yet be, is so very much greater than people working in laboratories had dared to hope. [...] There is [...] something special about renal homografts [...]. Foreign kidneys do sometimes become acceptable to their hosts for a reason other than acquired tolerance in the technical sense. […] There has been an adaptation of some kind […] though there is no reason to believe it an antigenic adaptation.[1165]

Starzl dans un autre article éclaire ainsi la séparation des voies entre greffe de moelle osseuse et greffe d'organes au cours des années 1950 :

> The surgical interest generated by the demonstration that tolerance could be acquired was quickly dampened when it was learned by Billingham and Brent with further experiments in mice that the penalty for the prophylactic infusion of such donor cells could be lethal graft-versus-host disease (GVHD). Many of the inoculated mice failed to thrive ("runt disease") and had skin erosions, hair loss, diarrhea, diffuse pneumonitis, and characteristic changes in their lymphoid organs. Donor immune cells were found everywhere in the recipient tissues.
>
> Producing specific and stable allogeneic (often called Medawarian) nonresponsiveness became the holy grail of transplantation when in 1955, Main and Prehn simulated in adult mice an environment which they likened to that in perinatal Billingham-Brent-Medawar animals. The three steps were (1) to cripple the immune system with supralethal total body irradiation, (2) to rescue it with allogeneic bone marrow (creating a chimera), and (3) to engraft skin from the bone marrow donor. Their efforts were successful. When the results of Main and Prehn were confirmed by Trentin, the prototype strategy for induction of tolerance in large animals and in humans appeared at first to be obvious. Bad news was close behind. Within a few months, it became clear that GVHD similar to that in the perinatal mouse model could be expected almost invariably after all bone marrow engraftments that "took" following irradiation, except those from perfectly histocompatible donors.
>
> Although the bubble had burst, Mannick, Lochte, Ashley, Thomas, and Ferrebee at Cooperstown, New York (an affiliate of Columbia University), produced bone marrow chimerism in 1958 in an irradiated beagle dog, followed by successful kidney allotransplantation from the original marrow donor. The animallived for seventy-three days before dying of pneumonitis and was the first "successful" example of a marrow-kidney chimera in a large animal. However, efforts by Hume et al. and by others to extend the Main-Prehn irradiation plus bone marrow technology to mongrel dog kidney transplantation were totally unsuccessful. It was clear that this strategy could work in dogs (and humans) only when perfectly tissue matched marrow donors were used - usually littermates. Under all other conditions, lethal GVHD, rejection, or both were to be expected. This appreciation caused an early break in ranks between those interested in bone marrow transplantation for the treatment of hematologic disorders and those to whom the bone marrow was only the means to the end of transplantation of a needed solid organ of which the kidney was the sole candidate at the time. [1166]

[1165] Peter Medawar, “Transplantation of Tissues and Organs: Introduction”, *art.cit.*, p. 98.
[1166] Thomas Starzl, “France and the history of early organ transplantation”, *art.cit.*, p. 38.

Suite aux toutes premières et très rares réussites, à Paris et Boston au tout début des années 1960, via l'irradiation mais sans greffe de moelle osseuse, le relais allait être pris, avec Starzl lui-même entre autres, par l'immunosuppression chimique, qui allait permettre de généraliser la pratique de l'allogreffe de rein, puis de la généraliser également à d'autres organes. Ainsi la stratégie par irradiation sans greffe de moelle, qui avait participé à séparer la greffe d'organes de celle de moelle osseuse, allait elle-même apparaître comme une aberration inexplicable – et de toute façon elle aussi abandonnée quand l'immunosuppression apparut - ; créant ainsi une deuxième séparation artificielle aux yeux de Starzl. La théorie de la migration de cellules du donneur et de l'engagement réciproque entre donneur et receveur allait au contraire permettre de réintégrer *a posteriori* ces aberrations ponctuelles sous le paradigme commun nouveau, permettant de comprendre qu'un même mécanisme fondamental a pu permettre la greffe après irradiation et la greffe sous immunosuppression.

> Those examining this period historically have been inclined to consider irradiation-induced and drug-induced graft acceptance as different phenomena. However, it seems certain that the Boston and Paris fraternal-twin kidney recipients, as well as the five longsurviving nontwin French recipients, had achieved to variable degrees the kind of graft acceptance that later was seen in tens of thousands of drug-treated humans after all kinds of whole organ transplantation. The fact that the mechanism was the same has been appreciated only in the last few months when it was realized that extensive migration and repopulation of tissue leukocytes (most obviously of dendritic cells) from graft to host and vice versa are events common to the "acceptance" of all solid organs using any immunosuppressive modality - creating chimerism in the graft but also systemically in the recipient What has been achieved with drugs and antilymphoid agents compared to sublethal irradiation is a greater ease and reliability of achieving this transition.[1167]

Ainsi l'histoire des recherches autour de l'allogreffe retrouve pour Starzl une continuité insoupçonnée, dans sa plus grande profondeur historique, qui assure également l'unité des diverses allogreffes autour d'un même mécanisme commun :

> Small numbers of multilineage donor haematopoietic cells (that is, microchimerism) were shown in 1992 in the tissues or blood of 30 long-surviving human liver or kidney allograft recipients. Organ engraftment and [bone marrow]-cell engraftment seemed to be mirror images with reversed proportions of donor-recipient haematolymphopoietic cells, placing both in a continuum of leukocyte chimerism-associated tolerance models that could be related to the neonatal mouse experiments of Billingham, Brent and Medawar, and to Owen's original observation of blood-cell chimerism in freemartin cattle.[1168]

[1167] *Ibid.*, p. 40.

[1168] Thomas Starzl, Rolf Zinkernagel, "Transplantation tolerance from a historical perspective", *art.cit.*, p.3.

Cela permet à Starzl de juger que la validité du paradigme qu'il propose s'en trouve renforcée : "With this paradigm, it has been possible to view the historic milestones of clinical organ and bone marrow transplantation in a coherent way."[1169]

C. L'unification du champ des greffes

Un autre gain important du paradigme qu'il propose est pour Starzl qu'il permet de réunir sous un même mécanisme fondamental les greffes de moelle osseuse et celles d'organes qui avaient longtemps été considérées comme opposées l'une à l'autre, obéissant à des mécanismes étrangement symétriques mais différents par nature – dans la greffe de moelle osseuse, l'attaque du receveur par le greffon dans la GvH, qu'il fallait apprendre à maîtriser tout en permettant la prise de la greffe ; dans la greffe d'organes, l'attaque du greffon par le receveur, qu'il fallait modérer par le traitement immunosuppresseur tout en maintenant le plus possible les capacités immunitaires du patient. Ces deux types de greffe, encore couramment opposées comme répondant à des problématiques très différentes, et l'une seulement pouvant être appelée proprement « greffe », la greffe d'organe étant seulement une « transplantation » toujours précaire et sans acceptation définitive par le receveur, deviennent dans le paradigme de Starzl les deux pôles d'une même relation fondamentale entre greffon et receveur. Dans l'un (la greffe de moelle), le greffon envahit massivement le receveur et s'y multiplie ; l'avantage numérique est en faveur du greffon, plus puissant que son hôte dont le système immunitaire a préalablement été supprimé pour que la greffe puisse prendre, au point que peut se déclencher la GvH ; mais le receveur, de manière beaucoup moins massive certes, engage également le combat contre les cellules greffées. A l'autre pôle (la greffe d'organes, eux-mêmes plus ou moins richement dotés de cellules immunitaires), l'organe greffé est massivement attaqué par le système immunitaire du receveur, ce qui demande un traitement immunosuppresseur pour éviter le rejet ; mais le greffon lui-même, de manière moins visible mais réelle, dissémine lui aussi des cellules dans l'organisme du receveur qui procèdent à un « engagement immunitaire » avec les cellules du receveur, qu'elles échouent à gagner mais qui permet d'aller vers une forme de tolérance. De ce point de vue, la greffe de moelle n'est donc pas le remplacement total du système immunitaire du receveur par celui du donneur : "In the mirror-image scenario, successful bone marrow transplantation did not imply complete replacement of the cellular immune system as had previously been thought. A small residual population of recipient immune cells could always be found in bone marrow recipients who ostensibly had complete donor leukocyte chimerism."[1170] La communauté de mécanisme (un engagement

[1169] Thomas Starzl, "History of Clinical Transplantation", *art.cit.*, p. 772. Starzl renvoie ici à Starzl, T.E., Demetris, A.J., "Transplantation milestones: viewed with one- and two-way paradigms of tolerance", *J.A.M.A.* 273: p. 876, 1995.
[1170] Thomas Starzl, "Organ Transplantation: A Practical Triumph and Epistemologic Collapse", *art.cit.*, p.241.

réciproque des deux systèmes immunitaires) mais dans des proportions inverses explique également pourquoi la compatibilité HLA est essentielle dans la greffe de moelle osseuse mais beaucoup moins dans la greffe d'organes – alors que ce fait justifiait d'y voir des mécanismes intrinsèquement différents à l'oeuvre :

> Since cell migration quickly transforms both the graft and the recipient into chimeras, both the importance of HLA matching for bone-marrow transplantation (an inherently immunologically unbalanced procedure) and its imperfection as a predictor for outcome of solid organ transplantation might now have an explanation.[1171]

Cette unité profonde de greffes autrefois conçues comme de nature différente est soulignée dès le résumé de l'article de 2001 :

> Although transplantation immunology as a distinctive field began with the development of experimental models that showed the feasibility of bone marrow transplantation, organ engraftment was accomplished first in humans, and was thought for many years to occur by drastically different mechanisms. Here, we present our view of the concepts of allograft acceptance and acquired tolerance from a historical perspective, and attempt to amalgamate them into simple and unifying rules that might guide improvements in clinical therapy.[1172]

« Allograft acceptance » et « acquired tolerance » apparaissent désormais comme des phénomènes de même nature – le chimérisme -, même si dans des proportions différentes. C'est pourquoi Starzl peut parler de la greffe de moelle osseuse et de la greffe d'organes comme « de simples variations sur un même thème ».[1173] Il soulignait cette communauté de nature dès son premier article, fondateur pour sa nouvelle théorie, de 1992 :

> Recent experiments in rats have shown the timing and extent of seeding from the hepatic allograft to both non-lymphoid and lymphoid organs. A similar pattern of distribution was found after successful rat-to-mouse bone-marrow transplantation. This similarity between liver transplantation and bone-marrow transplantation has not been reported before.[1174]

Cette similitude, à partir d'un paradigme unique, est encore rappelée de manière synthétique dans la conclusion de l'article de 2001 :

[1171] Thomas E. Starzl, Anthony J. Demetris, Noriko Murase, Suzanne Ildstad, Camillo Ricordi, and Massimo Trucco, "Cell migration, chimerism, and graft acceptance", *art.cit.*, p. 3.

[1172] Thomas Starzl, Rolf Zinkernagel, "Transplantation tolerance from a historical perspective", *art.cit.*, p.1.

[1173] "merely variations on the same theme", Thomas Starzl, "Organ Transplantation: A Practical Triumph and Epistemologic Collapse", *art.cit.*, p. 238.

[1174] Thomas E. Starzl, Anthony J. Demetris, Noriko Murase, Suzanne Ildstad, Camillo Ricordi, and Massimo Trucco, "Cell migration, chimerism, and graft acceptance", *art.cit.*, p. 1.

> The assumption reached by consensus during the early 1960s that the two [types of graft] reflected different immune mechanisms led to inadequate explanations of organ allograft acceptance and clouded the meaning of successful bone marrow transplantation.
>
> The false assumption, which promptly became dogma, saddled succeeding generations of scientists and clinicians with a context that precluded synthesis of a clarifying central principle of immunology that could be applied to all transplant, much less non transplant, circumstances. After it was discovered in 1992 that organ recipients had persistent microchimerism, it was possible to see the essential commonality of organ and bone marrow transplantation, to relate observations after these procedures to the immune response to infectious diseases and neoplasms, and to explain the genesis of self/non-self discrimination.[1175]

Starzl souligne également que d'autres chercheurs que lui ont eu l'intuition de ce mécanisme fondamental en jeu dans l'allogreffe, mais sans parvenir à se faire entendre, dès le début des années 1960 comme on l'a vu (Simonsen et Woodruff). Certains de ses prédécesseurs, encore plus lointains, sont également des chercheurs dont les résultats, considérés comme impossibles, avaient de ce fait été décrédibilisés – en 1934, dans la période entre les deux guerres où les résultats des allogreffes étaient encore conçus de manière confuse. Le nouveau paradigme de la migration cellulaire de cellules du greffon dans le système lymphatique, et donc de l'absence de réponse du receveur quand elle ne se fait pas, permet de comprendre ces résultats d'une nouvelle manière et de les réhabiliter.

> We believe that antigen that fails to reach organized lymphoid collections is ignored by the immune system. In an early example, Stone, Owings and Gey reported that parathyroid tissue, which had been cultured for 2 weeks and transplanted into loose areolar subcutaneous tissue, functioned for prolonged periods in dog and human recipients. Long regarded as not credible, their findings are explained, in retrospect, by two features of the procedure. The first was the choice of a subcutaneous implantation site, which, like other privileged sites (for example, hamster cheek pouch and brain), has limited lymphatic drainage. Illustrating this principle in 1957, Frey and Wenk showed that no immune response is induced by otherwise sensitizing chemicals if the antigen is prevented from migrating to draining lymph nodes or spleen, an observation subsequently extended to skin allografts by Barker and Billingham.
>
> The second feature of the Stone procedure became apparent with the demonstration by Lafferty and co-workers that tissue culture comparable with that used 4 decades earlier in the parathyroid experiments depletes endocrine tissue of passenger leukocytes that are capable of migrating to host lymphoid organs.
>
> [...] In addition to exemplifying immune ignorance, the results contradicted the historical dogmas that the immune response to primarily vascularized organs does not require the presence of host lymphoid organs, and that intragraft responses are generated 'directly' in the transplanted organ.[1176]

D. L'épreuve de la clinique

[1175] Thomas Starzl, "History of Clinical Transplantation", *art.cit.*, p. 775.

[1176] Thomas Starzl, Rolf Zinkernagel, "Transplantation tolerance from a historical perspective", *art.cit.*, p.4.

Le point essentiel pour la théorie de Starzl est bien sûr de faire ses preuves dans le passage à la clinique. Les principes d'une possible innovation clinique sont annoncés dès l'article de 1992 :

> The objective perhaps should be to promote, not prevent, two-way cell migration while at the same time giving treatment to avoid graft destruction or GVHD, which are the normal and inevitable consequences of migration. If so, improved treatment strategies might include perioperative infusion of bone-marrow or other immunocompetent cells.[1177]

Starzl tire ici des conséquences possiblement observables de sa théorie, pour laquelle la clinique vaudra expérimentation. Il suit en cela le schéma logique proposé par Hempel de la validation des théories scientifiques : « les implications vérifiables d'une hypothèse ont […] une forme conditionnelle ; elles nous disent que, si des conditions expérimentales particulières sont réalisées, un événement d'un certain genre se produira. »[1178]

Starzl décrit ainsi le changement de mode opératoire qu'il propose par rapport au premier paradigme de l'allogreffe :

> In most organ centers today, heavy multidrug immunosuppression is begun at the time of transplantation, and decreased to maintenance levels over many succeeding weeks or months. The objective has been to reduce the antigraft immune response as much as possible, with the assumption that this will minimize early graft loss and ultimately result in a better long-term course. Now, we realized that the immune response that led to rejection was also the first stage in the development of tolerance, and that this could be inadvertently undermined by the standard policy of heavy early post-transplant immunosuppression.
>
> In collaboration with Rolf Zinkernagel of Zurich, an alternative strategy was developed, the purpose of which was to lower the donor-specific immune response into a more deletable range. This involved two stages. First, the cellular immune response of the recipient was weakened in advance of transplantation by the administration of antilymphocyte globulin (the pretreatment principle). The enfeebeld immune response was then further reduced after transplantation with just enough antirejection treatment to prevent irreversible destructive immunity, but not so much that the processes of immune activation and exhaustion-deletion were eliminated (the principle of minimal post-transplant immunosuppression).[1179]

Voici la procédure décrite de manière plus approfondie dans l'article de *The Lancet* dans lequel Starzl présente les résultats du traitement auprès de 82 patients :

> Beginning at 4 months, patients who had been on tacrolimus monotherapy for the preceding 60 days were considered for weaning. After obtaining a satisfactory graft biopsy sample, we consolidated the twice-daily doses

[1177] Thomas E. Starzl, Anthony J. Demetris, Noriko Murase, Suzanne Ildstad, Camillo Ricordi, and Massimo Trucco, "Cell migration, chimerism, and graft acceptance", *art.cit.*, p. 3.
[1178] Carl Hempel, *Eléments d'épistémologie*, *op.cit.*, p. 29.
[1179] Thomas Starzl, "Organ Transplantation: A Practical Triumph and Epistemologic Collapse", *art.cit.*, pp. 241-2.

> of tacrolimus to one daily dose for a few days or weeks. We then spaced the daily doses to every other day and subsequently to longer intervals in selected individuals. In patients whose spacing reached one dose per week, we did not advise drug discontinuance.
>
> We terminated weaning if rejection was diagnosed on the basis of substantial deterioration of graft-specific function tests, and confirmed by biopsy samples showing an unacceptable amount of immune activation or destruction. […] The intent throughout was to find the minimum amount of immunosuppression consistent with the avoidance of irreversible graft damage.[1180]

Le but est double : pouvoir parvenir à une forme d'acceptation immunologique du greffon, et diminuer nettement si possible les effets secondaires du traitement immunitaire en en donnant beaucoup moins. L'intuition de Starzl est dans la lignée de celle qu'il eut en 1962-3, qui consistait déjà à moins traiter les patients greffés – mais en combinant plusieurs traitements - ; ici il s'agit de chercher à encore moins les traiter, les traitements efficaces récents étant manifestement encore utilisés de manière trop massive par prudence selon Starzl. Les résultats que présente Starzl dans la suite de l'article sont comparables à ceux des allogreffes selon la méthode habituelle, mais avec un nombre conséquent de patients ne prenant plus qu'une immunosuppression très espacée. La procédure a été testée dans les greffes rénales, d'intestin et d'estomac, mais pas dans les greffes cardiaques : le centre de Starzl n'en pratique pas ou très peu, ne s'étant pas spécialisé dans cette procédure aux commencements ; de plus, dans la greffe cardiaque le greffon est si précieux et son remplacement en cas de rejet si coûteux pour le patient qu'il est traditionnel de donner par précaution une immunosuppression forte.

De manière intéressante, Starzl rapporte des réticences à l'intérieur de l'équipe médicale elle-même à l'égard de la nouvelle procédure, qui semble laisser se développer le rejet là où lui voit seulement une « activation immunologique » favorable à une meilleure tolérance à terme du greffon et donc une immunosuppression très amoindrie. Starzl voit dans ces réticences une compulsion à traiter, et également un manque de souplesse d'esprit à adopter de nouvelles procédures qui dérangent les concepts sur lesquels reposent habituellement la transplantation – particulièrement le fait de contrer au maximum tout signe qui pourrait être interprété comme un début de rejet. Starzl décrit donc comment les équipes participant à l'étude sont revenues par habitude et aussi par peur de léser le patient, contre le projet initial, à des méthodes traditionnelles ; ces résistances se rencontrèrent particulièrement dans les équipes de greffes de pancréas et d'intestins, ces dernières n'offrant pas de solution de repli au patient en cas de rejet de l'organe greffé.

> To encourage protocol adherence, we explained the treatment rationale to workers in the clinical services in formal educational sessions throughout the accrual of cases. Despite these efforts, violations of the therapeutic

[1180] Thomas E Starzl, *al.*, "Tolerogenic immunosuppression for organ transplantation", *art.cit.*, p. 3.

> algorithm were not rare, especially in the pancreas and intestine subgroups. Principal violations consisted of either systematically obtaining high through concentrations of tacrolimus or adding multiple drugs to tacrolimus during the early post-transplant period. In some cases, the monitoring committee promptly aborted escalation of immunosuppression, which was not possible in other cases because of opposition by the clinical team.[1181]
>
> Doctor's or patient's anxiety about spaced dosing frequently delayed its initiation, especially when cadaveric grafts had ischaemia-reperfusion injury and poor primary function. In other cases, histopathological evidence of immune activation in the preweaning biopsy specimen caused procrastination by the clinical staff.[1182]
>
> Early use of multiple agents in category 4 patients [ceux qui ont eu un traitement combiné de plusieurs médicaments au lieu d'une monothérapie ou presque monothérapie] usually indicated a compulsion to treat - ie, a protocol violation - rather than a genuine indication for intensified immunosuppression. For example, the cadaveric kidney in the patient depicted in figure 5 functioned poorly at first because of biopsy-documented severe reperfusion injury. By the third week, further biopsy samples also showed evidence of mild (Banff 1A) rejection. Because of the clinical team's conviction that recovery from the combined insult could not take place without heavy immunosuppression, continuous sirolimus and prednisone were added to tacrolimus. The kidney did recover, but efforts to return to tacrolimus monotherapy 7 months later led to rejection.[1183]

Mais Starzl note également une acquisition d'expérience de la part de l'équipe, qui n'engageait plus après un certain temps de traitement supplémentaire dans les cas de rejet les plus modérés :

> As experience of the clinical team accumulated, secondary immunosuppressants were not added to tacrolimus in response to most bordeline grades and many Banff 1 scores if renal function was stable and no other clinical evidence of rejection was present.[1184]

Ce que propose Starzl est ici une clinique qui demande une attention très précise et fine à l'évolution du patient, par là plus exigeante que celle qui repose sur le filet de sécurité d'un traitement immunosuppresseur important : "We emphasise that this needs more sophisticated care and surveillance than conventional use of high-dose prophylactic immunosuppression."[1185]

[1181] *Ibid.*, pp. 2-3.
[1182] *Ibid.*, p. 5.
[1183] *Ibid.*, p. 6.
[1184] *Ibid.*, p. 7.
[1185] *Ibid.*, p. 9.

IV. Evaluation et discussion du « two-way paradigm » : critique de la critique

Il faut d'abord noter que Starzl n'est pas le seul à proposer de réaménager la compréhension des mécanismes de l'allogreffe, et en conséquence la pratique clinique. Il faut également noter que ses innovations furent peu reprises[1186] – notamment peut-être à cause de la réputation de franc-tireur, de « cow-boy », que s'est faite Starzl au cours de sa longue carrière.

Beaucoup de praticiens cherchent à nouveau à établir la tolérance, ou en tout cas à diminuer le traitement immunosuppresseur nécessaire, chez le patient greffé : Jean-Michel Dubernard par des infusions de moelle osseuse en même temps que la greffe de main ou de visage ; mais Calne également, Sykes et Sachs, Monaco, Scandling... La préoccupation est chez tous la même : la greffe, après avoir réussi à contrer le rejet immédiat, bute sur le problème du rejet chronique. En plus des effets secondaires dus au traitement immunosuppresseur, celui-ci est le point problématique encore dans les allogreffes :

> Currently powerful immunosuppressive drugs and antibodies are available; the early results of clinical organ grafting are good, but long-term functional graft survival is poor. Only 50% of cadaveric renal allografts surviving the first year are still functioning after 7.5 to 9.5 years.[1187]

Se succèdent des annonces de réussite de greffes sans que le patient ait à prendre de traitement immunosuppresseur, des relativisations de ces résultats, des appels à la prudence et des rappels de l'espoir de la tolérance. C'est ce que montre par exemple un article de 2000, dans le même numéro de revue que celui de Calne, d'un autre pionnier, Leslie Brent, collaborateur proche de Medawar. Il commence par rappeler qu'on a longtemps cru que la tolérance ne pouvait être obtenue chez l'adulte comme elle a pu l'être chez le nouveau-né, et de ce fait qu'elle était inapplicable en clinique. Puis il souligne les difficultés intrinsèques aux recherches actuelles de tolérance, entre prudence et courage nécessaires :

> The introduction of new biologic protocols is clearly fraught with the utmost difficulties, bearing in mind that the results with conventional drug treatment are now good, at least in the short term. It is a brave surgeon who introduces a major variant into a well established clinical protocol. He must first be convinced of the efficacy of any new treatment by rigorously conducted preclinical trials in large outbred mammals. Fortunately, the field of transplantation long has benefited from the activities of intrepid surgeons, so there is hope.[1188]

[1186] Dr. Emmanuel Morelon, communication personnelle.
[1187] Roy Calne, "Prope Tolerance: A Step in the Search for Tolerance in the Clinic", *art.cit.*, p. 793.
[1188] Leslie Brent, "Tolerance and its clinical significance", *art.cit.*, p. 788.

La conclusion de l'article, qui passe en revue différents essais et méthodes d'induction de la tolérance, en appelle encore à une possibilité prochaine d'établir la tolérance :

> A number of options are now on the horizon for the induction of actively acquired tolerance in patients. I have at long last learned my lesson from the nineteenth century novelist George Eliot,who wrote in her great novel *Middlemarch* that "among all forms of mistake, prophesy is the most gratuitous." Hence I refrain from suggesting a date by which clinical tolerance will be routinely achieved. I am, however, quite sure that it will come about.[1189]

Les résultats présentant des avancées sont parfois relativisés ; par exemple par Sachs, qui entreprend pourtant des recherches sur la tolérance depuis de nombreuses années :

> Bone marrow infusion has been utilized by Dubernard's group in conjunction with face allotransplantation, and by the Pittsburgh/ Johns Hopkins group for hand transplantation. Dubernard reported no macrochimerism or microchimerism, and it is not clear that a reduction in immunosuppression requirement resulted. […] [In Pittsburgh] non hematopoietic macrochimerism or microchimerism was detected in either of the two patients reported.[1190]

Des complications inattendues peuvent survenir : "In this study [un autre essai à Stanford], the development of unanticipated de-novo donor-specific antibodies was observed […]. Allograft vasculopathy was not observed, however."[1191] Calne souligne pour sa part que les résultats des tentatives d'induction de tolérance sont capricieux et imprédictibles :

> In fact, some patients might not require maintenance immunosuppression, but at present we cannot determine this by any means except withdrawal of the maintenance drug. […]
> Patients with long-surviving liver allografts may be able to discontinue immunosuppression without rejection of their organs. The longest survivor has had no immunosuppression for the last 17 years and is 28 years posttransplant. Cautious weaning of longterm liver allograft recipients from immunosuppression suggests that some 30% can come off all immunosuppression without penalty after 5 years of good function of the allograft. Discontinuing immunosuppression in recipients of other organ allografts usually results in rejection.[1192]

[1189] *Ibid.*, p. 790.
[1190] Curtis Cetrulo, Tessa Drijkoningen, David Sachs, "Tolerance induction via mixed chimerism in vascularized composite allotransplantation: is it time for clinical application?", *Current Opinion in Organ Transplantation* 20 (6), 2015, pp. 602-7, ici p. 603.
[1191] *Ibid.*, p. 604.
[1192] Roy Calne, "Prope Tolerance: A Step in the Search for Tolerance in the Clinic", *art.cit.*, pp. 793-4.

Cela se traduit au moins par des appels à la prudence dans les essais d'obtention de la tolérance chez l'homme, comme c'est le cas d'Anthony Monaco, qui lui aussi mit au point des méthodes cherchant à l'obtenir :

> Given the extremly high success rates currently obtainable in solid organ transplantation with standard immunosuppression, ethical considerations demand that tolerance protocols should be superimposed on standard immunosuppression. […] Ethics also demands that non-lifesaving organ transplants should be studied (kidneys, islets). […] Abrupt or complete withdrawal of immunosuppression to demonstrate tolerance is inappropriate and unethical. Rather the salutary effect of tolerance protocols should be evaluated by carefully monitored sequential reduction of immunosuppression.[1193]

Ces appels à la prudence sont dûs au fait que le lien entre le chimérisme et la tolérance ne sont pas encore parfaitement clairs ; que l'obtention de l'un comme l'autre reste hasardeuse, étant donné qu'on se refuse, de manière justifiée, à employer des moyens pour les obtenir qui léseraient gravement le patient (comme l'irradiation totale) ; que l'un comme l'autre peuvent être instables ; que les essais d'induction de tolérance ne montrent pas encore des résultats parfaitement probants. C'est ainsi que Megan Sykes, qui recherche avec David Sachs des moyens d'obtenir la tolérance par le biais d'un chimérisme mixte central et stable, lui-même obtenu par des moyens non toxiques (par exemple le blocage de la costimulation, « costimulatory blockade », bloquant le signal qui est nécessaire en plus de la reconnaissance du greffon par le système immunitaire pour enclencher une réaction immunitaire), évaluait en 2001 avec prudence les résultats obtenus par l'équipe de Starzl :

> The administration of donor marrow with solid organ allografts with standard chronic immmunosuppression therapy has augmented microchimerism, but no significant impact on acute rejection episodes or immunosuppressive medication doses has yet been reported.[1194]

Le problème pour Sykes est notamment que le lien entre le microchimérisme et la tolérance n'est pas établi.

> Numerous attempts have been made to demonstrate a relationship between microchimerism and tolerance. While under certain circumstances microchimerism may contribute to a state of operational tolerance by poorly defined mechanisms, tolerance is by no means assured in the presence of microchimerism.[1195]

Le microchimérisme est en effet un état à peine décelable – qui a longtemps, jusqu'en 1992, été de ce fait ignoré, comme le souligne fréquemment Starzl – qui représente un phénomène qui peut donc

[1193] Anthony P. Monaco, "Strategies for Induction of Clinical Tolerance", *art.cit.*, p. 54.
[1194] Megan Sykes, "Mixed chimerism and transplantation tolerance", *Immunity* 14, 2001, pp. 417-24, ici p. 422.
[1195] *Ibid*.

paraître mineur, de peu d'effet ; d'où les recherches par Sykes et d'autres de passer par un chimérisme plus important (« mixed chimerism »), plus stable, central, mais aussi plus difficile à induire.

> These studies [celles de Starzl] were based on the observation that many long-term organ allograft recipients spontaneously exhibit lasting microchimerism (Starzl et al., 1992), which is only measurable by highly sensitive techniques. 'Microchimerism' should be distinguished from the mixed chimerism discussed above, in which multilineage chimersim is readily measurable […].[1196]

Pour Leslie Brent également, le lien de causalité entre le microchimérisme et la tolérance n'est pas suffisamment établi :

> The expectation of tolerance induction in this clinical situation is based on the notion, advanced some years earlier, that many patients have a just-detectable donor-specific chimerism, and that enhancement of the chimeric levels should lead to the induction of tolerance. Convincing evidence that the donor cells are the cause, rather than the consequence, of tolerance in patients remains to be obtained; and the role ascribed to these cells is still controversial.[1197]

Anthony Monaco, dans une section de son article intitulée significativement “The Enigma of the Role of Chimerism in Tolerance”, souligne la même obscurité du lien entre le chimérisme et la tolérance. Le macrochimérisme est largement synonyme de tolérance, même si la tolérance peut parfois se maintenir même après la disparition du chimérisme (“in large animal models, tolerance of donor antigens is not lost despite the documented loss of donor macrochimerism”[1198]). Mais le rôle du microchimérisme est beaucoup moins net :

> It is noteworthy that persistence of donor cells in recipients of human allografts as detected by polymerase chain reaction technology (so-called microchimerism) does not always indicate tolerance or the absence of rejection. […] The sucess of bone marrow ablation/reconstitution tolerance induction protocols is almost certainly due to the establishment of chimerism, whereas the rôle of microchimerism in other tolerance induction protocols is unclear at present.[1199]

D'où une méfiance à l'égard du caractère prédictif du chimérisme pour déterminer l'établissement de la tolérance :

[1196] *Ibid.*, p. 421.
[1197] Leslie Brent, “Tolerance and its clinical significance”, *art.cit.* p. 788.
[1198] Anthony P. Monaco, “Strategies for Induction of Clinical Tolerance”, *art.cit.*, p. 53.
[1199] *Id.*

> Application of experimental tolerance protocols to the clinic has been hampered by lack of reliable markers for tolerance. The direct relationship demonstrated between tolerance induction, dose of donor specific bone marrow, and level and duration of chimerism suggests that the level of chimerism, although it may not be causally related to the maintenance of tolerance, may nonetheless serve as a factor strongly predicitive of the successful tolerance induction.[1200]

Le lien non démontré entre chimérisme et tolérance et le caractère instable et imprédictible pour chaque patient individuel de ces phénomènes a amené à des mises en garde encore plus importantes de la part d'Allan Kirk, dans l'éditorial d'un numéro de l'American Journal of Transplantation présentant des cas supposés de tolérance.[1201] Comme le titre l'indique de manière significative, l'article compare la description de la tolérance à celle de la météorologie : pour Kirk, la tolérance peut actuellement être constatée, mais ne peut en aucun cas encore, et sans doute durablement pour lui, prédite – on ne peut savoir quel patient sera tolérant et pour quelle raison, ni si sa tolérance aujourd'hui observée pourra se maintenir dans le temps. Cette ignorance se fonde pour Kirk sur le caractère hautement complexe et individualisé du système immunitaire ; comme en météorologie, les facteurs permettant de prédire la réaction d'un système immunitaire face à des événements eux-mêmes complexes sont tellement nombreux et instables qu'aucune prévision ne nous est autorisée. Cette imprédictibilité est due à un caractère essentiel, et heureux, du système immunitaire : sa nécessaire souplesse de réactivité ; un système immunitaire strictement prévisible serait un système immunitaire trop rigide et donc mal adapté à la survie. C'est pourquoi Kirk recommande de ne pas promettre de manière inconsidérée l'obtention prochaine de la tolérance aux patients, nourrissant des espoirs infondés auprès du public ; d'autant que les cas de tolérance sont souvent observés auprès de personnes qui ont spontanément stoppé leur traitement, et ont donc une tendance à la non adhésion au traitement – qui sont eux-mêmes intolérants au traitement immunosuppresseur - ; on risque alors de nourrir leur hostilité à l'égard d'un traitement qui leur est déjà pesant.

> We can completely characterize very complex conditions and remain helpless to predict them, even for common occurrences like rain. This realization was formalized by Lorenz […] as Chaos theory whereby the reliability of forecasts in dynamical systems deteriorates exponentially over time due to a sensitive dependance on complete (unachievable) characterization of initial conditions. Similarly, despite our understanding of the factors that produce meteorological events, we still cannot actually *make* it rain anywhere. Meteorology is an observational rather than an interventional science.
>
> In this issue of the *American Journal of Transplantation*, Roussey-Kessler and colleagues report on 10 kidney transplant patients that were found to be operationally tolerant. […] Descriptions of this type are fascinating in

[1200] *Id.*

[1201] Allan Kirk, "Editorial: Meteorology and Tolerance", *American Journal of Transplantation* 6, 2006, pp. 645-6.

> their defiance of standard immune responsiveness. […] However, it is important to recognize that tolerance, particularly when it arises from standard immunosuppressive regimens, remains an observational science.[1202]

Cela est dû au caractère difficilement prévisible de la réponse immunitaire :

> Immune responsiveness, even to a nominal antigen, is the product of many interdependent forces that lead to spectral (not binary) responses. Given the incalculable variables that influence immunity, particularly in response to an array of alloantigens, it is impossible to predict future immune responses with precision, and this too deteriorates exponentially with time. Yet when we remove a patient from all immunosuppression without a clinical indication, we are in effect trying to predict distant outcomes. Herein lies the peril in reporting these data. We must clearly distinguish them as observational not interventional. The authors of the present study make no claims to the contrary, but it is important that the general readership, and more importantly, the lay readership, recognize that this is a descriptive study, not an indication that an era of tolerance is upon us.[1203]

Il faut pour Kirk souligner que la tolérance n'est pas un phénomène maîtrisé par les médecins, mais une aberration statistique que le grand nombre de transplantations opérées devait bien finir par faire apparaître, sans que cela soit synonyme de maîtrise technique.

> It is equally critical to recognize that the existence of operationally tolerant patients does not *a priori* mean we can induce tolerance in anyone. Given enough observations, the occurrence of even the most remote circumstances is as numerically certain as the mean. There is extraordinary danger in selling spontaneous tolerance as some mystical state that can be prospectively achieved. Rather in this setting it should be recognized for what it is : an unusual circumstance that is randomly inevitable on rare occasion due to the complexity of immunity. It is at present governed by probabilty, not practicioners.[1204]

Le problème principal tient au fait que la tolérance n’est pas toujours un état durable, à cause du fait que le système immunitaire d'un organisme est par essence évolutif.

> The complexity of interpreting tolerance studies is compounded by the recognition that tolerance is not necessarily a durable state. The concept of an individual that is both immunocompetent and incapable of ever rejecting an organ is flawed. The same logic would hold that non-transplanted persons are incapable of ever developing autoimmunity. A functional immune system works because of its adaptability, and likewise fails when rigid. Immunocompetence, by definition, requires the ability to respond adaptively, and this will always hold some potential for heterogenous allo- or auto-immunity. Tolerance, operational or otherwise, is a current diagnosis, not a permanent one.[1205]

[1202] *Ibid.*, p. 645.
[1203] *Id.*
[1204] *Id.*
[1205] *Id.*

C'est pourquoi la tolérance ne peut être tenue pour acquise définitivement, et le rejet est toujours possible, ce qui suppose une surveillance très attentive des patients greffés qui sont temporairement tolérants – là où Starzl observe au contraire des patients qui ont été tolérants sur une très longue durée et l'interprète donc comme définitive.

> As clinicians, we take precautions with our patients based on the probability and severity of potential adverse events. It is likely, based on reports of complete immunosuppression withdrawal like these, that rejection late after transplantation does not occur immediately upon drug withdrawal. Its likelihood increases, but its speed of development decreases, with time. Some patients go for months or years before the conditions, remote from the trauma of surgery and the chemotactic effects of reperfusion, conspire for a clinical rejection. Many tolerant patients (20% in the current study and approximately 40% of those referenced in the bibliography) reject with continued follow-up. In this series, another 20% have apparently initiated an immune response in the form of alloantibody, and the adverse effects of alloantibodies are becoming increasingly apparent. At times, patients die before the conditions for rejection are met, and these are patients that we define as 'truly' tolerant. It is likely, though, that their outlier condition is simply one that any bell-shaped curve mandates. With this in mind, it is safe to say that tolerance warrants as many precautions as does immunosuppression.[1206]

On peut peut-être lire ici en filigrane une mise en garde contre une pulsion des soignants à chercher à ne plus avoir à s'occuper des patients greffés en instaurant la tolérance, de manière à être soulagés du suivi au très long cours de ces patients – d'où l'insistance sur le fait qu'une temporaire tolérance ne doit pas justifier l'abandon de toute précaution à leur égard. D'où l'appel à un suivi tout aussi précautionneux des patients dits tolérants ; d'autant qu'ils se trouvent selon Kirk particulièrement parmi les patients les moins adhérents au traitement et les plus difficiles à accompagner.

> If spontaneous tolerance[1207] is to be viewed as a mere statistical aberrancy, what are we to do with these patients? At the very least, we should counsel them that they should be closely monitored and actively evaluated (usually by biopsy) if indicators of dysfunction (increased creatinine, proteinuria, alloantibody) are detected. This is easier said than done for patients many of whom are off immunosuppression due to noncompliance. A therapeutic hands-off approach may be warranted in some cases since we understand the effects of immunosuppression on tolerance far less well than we appreciate its effects on rejection.[1208]

C'est pourquoi Kirk conseille de maintenir les patients tolérants sous immunosuppression, très légère ; d'autant qu'on ne sait pas selon lui pour les patients qui ont un traitement très léger s'ils sont vraiment

[1206] *Ibid.*, pp. 645-6.

[1207] Notons qu'ici Kirk, pour souligner que la tolérance est pour lui seulement une aberration statistique, dont l'apparition est imprévisible et la disparition peut avoir lieu à tout moment, parle de « spontaneous » tolérance, en refusant de la qualifier comme un processus obtenu volontairement par l'équipe médicale, maîtrisé, et surtout acquis pour la longue durée.

[1208] *Ibid.*, p. 646.

tolérants et traités uniquement par prudence, ou si c'est ce traitement, même très léger, qui est en lui-même efficace.

> Given the high graft failure rates in tolerant patients followed for a reasonable lenght of time[1209], it is appropriate to suggest a trial of immunosuppression dosed to avoid side effects as a prudent safety net. Admittedly, clinicians who have cared for tolerant patients are the first to recognize that most tolerant patients will not accept this recommendation. Still, patients cannot be allowed to think that rejection is impossible. This is especially the case for patients on low-dose immunosuppression and monotherapy approaches. There is no evidence that these patients are anything other than efficiently immunosuppressed.[1210]

Notons que Starzl lui-même fait preuve de la même prudence : dans l'étude que nous avons présentée, il n'est jamais allé jusqu'à la cessation de tout traitement immunosuppresseur, seulement à son espacement jusqu'à parfois seulement une prise par semaine.

> It has been learned from historical and other experience that the need for continued immunosuppression might approach or reach zero. In rats however, Murase and colleagues showed that maintenance doses of tacrolimus, given as infrequently as once per week, can sustain lowlevel microchimerism and prevent otherwise inexorable chronic rejection of organ allografts. In view of such evidence, weaning beyond once a week doses of tacrolimus has not been recommended to our patients.[1211]

Pour Kirk les recherches sur la tolérance ne sont cependant pas dénuées d'intérêt, même s'il appelle à la prudence quant aux espoirs que la clinique peut fonder sur elles. Il propose également, de manière qui nous semble très significative, de séparer soigneusement ici la perspective scientifique – qui cherche à comprendre un phénomène encore mal compris – et la perspective clinique – qui doit d'abord être orientée par le soin du patient unique et singulier.

> This is not to say that many critical discoveries cannot be derived from trying to understand aberrancies. Even if tolerance is not a clinical strategy, it does not mean that it has nothing to teach us. There may indeed be immune or genetic backgrounds that facilitate hyporesponsiveness[1212] ; indeed pathways that could be therapeutically manipulated could be unearthed. Nevertheless, science and medicine at times have diverging goals and in the realm of clinical transplantation, the health of the individual patient (not the group) should always need to take precedent.[1213]

[1209] Kirk semble ici suggérer que trop d'études d'induction de tolérance crient victoire avant d'avoir suivi les patients sur un temps suffisamment long.

[1210] *Id*.

[1211] Thomas E Starzl, *al.*, "Tolerogenic immunosuppression for organ transplantation", *art.cit.*, p. 9.

[1212] Kirk opère ici de manière significative un changement sémantique en remplaçant « tolerance » par la formulation plus modeste d'« hyporesponsiveness ».

[1213] Allan Kirk, "Editorial: Meteorology and Tolerance", *art.cit.*, p. 646.

C'est pourquoi Kirk termine en repoussant à plus tard la perspective de pouvoir prétendre avoir maîtrisé la tolérance, et invite les médecins à repousser toute tentation de l'idéologie – à prétendre avoir d'ores et déjà trouvé les moyens tant recherchés de la tolérance, ou qu'ils soient à portée de main de manière imminente.

> In the end, the quest to 'get people off immunosuppression' must be driven by patient outcome rather than practicioner ideology. We must understand the forces that produce immunity and tolerance, manipulate them safely and rationally, and make recommendations based on the natural history of the disease; for transplanted organs, this is rejection. Only after the successful implementation of this strategy has begun to validate our forecasts should we imply relative safety in immunosuppressive-free transplantation. Until then, we must avoid the temptation to present ourselves as 'rainmakers'.[1214]

Il nous est impossible de trancher un tel débat sur le fond, qui met en jeu des phénomènes si complexes et des expériences cliniques et chez l'animal ainsi qu'en science fondamentale encore en cours. Il nous paraît néanmoins remarquable que le débat autour de la poursuite de stratégie pour la tolérance présente des similitudes si frappantes avec celui sur les premières tentatives d'allogreffes – même s'il s'est entre temps hautement complexifié -, entre prudence et courage nécessaires. Il met également en jeu de manière essentielle les rapports entre clinique et science fondamentale et oblige à faire ressortir la spécificité de chacune. Il nous semble que chez Kirk il y a une distinction nette entre clinique et science fondamentale, accompagnée d'une attente de la clinique espérant que la science vienne apporter les certitudes nécessaires pour améliorer la clinique ; chez Starzl la distinction est également présente, mais il fait plus confiance aux cliniciens pour pouvoir prendre les devants par rapport aux recherches scientifiques, au point de pouvoir les nourrir et amender par le biais des découvertes faites dans la clinique. Et Starzl reconnaît également combien la clinique a pu aussi, paradoxalement encore une fois du fait de son succès plus rapide qu'attendu, envoyer la recherche immunologique sur une voie erronnée.

Les recherches actuelles de tolérance via le chimérisme, total, mixte ou micro, ont eu pour conséquence de complexifier singulièrement ces notions mêmes de chimérisme, de tolérance et leurs relations, en voyant chacune de manière plus dynamique et moins statique. Ceci se fait en lien avec l'insistance sur la souplesse, l'adaptabilité et relative imprévisibilité du système immunitaire, dans une vision qui est partagée tant par ceux qui soutiennent les essais de tolérance que par ceux qui expriment un scepticisme à leur égard.

[1214] *Id.*

La tolérance comme le chimérisme sont désormais en effet conçus comme des phénomènes variables dans le temps et dans leur complétude, n'étant plus des phénomènes binaires, existant absolument ou nullement. En témoigne une grande complexification de la typologie pour décrire les différentes formes de tolérance et de chimérisme : le chimérisme peut être total ou partiel, voire comme on l'a vu un microchimérisme (défini par un taux de cellules d'origine du greffon inférieur à 1%) ; il peut être central (passant par la sélection dans le thymus) ou seulement périphérique ; il peut être durable ou éphémère ('transient chimerism'). La tolérance connaît les mêmes subdivisions, tout en ne s'accompagnant pas toujours strictement un chimérisme de même nature. C'est un des éléments qui ont pu être reprochés à Starzl que d'avoir trop rapidement qualifié de « tolérance » l'état de ses patients, cette tolérance pouvant en réalité être de nature très différente de celle qu'il espérait atteindre. Starzl le reconnaît lui-même par la suite puisque dans un article de 2008 il parle de « tolérance variable ».[1215] La tolérance peut également être sélective : Sachs parle de « split-tolerance » pour la situation où certains tissus greffés sont tolérés mais d'autres non dans l'allogreffe de tissus composites :

> The observation of 'split tolerance', in which the host is tolerant of some components of the VCA [vascularized composite allograft] – that is muscle, bone – but not others (usually skin) has been observed in preclinical VCA experimental models. We and others have noted such outcomes, even when stable mixed chimerism was achieved and donor-specific unresponsiveness in in-vitro assays of peripheral blood-derived leukocytes was evident, suggesting that independent skin-specific mechanisms that escape tolerization through mixed hematopoietic chimerism may be "responsible.[1216]

La tolérance s'avère plus difficile à définir qu'à l'époque de sa découverte par Medawar, et notamment les signes par lesquels la détecter sont discutés. Pour les cliniciens c'est bien souvent la nécessité ou non d'un traitement immunosuppresseur, ou son intensité, qui définit la tolérance : "organ engrafment is a form of variable tolerance, the completeness of which can be crudely estimated by the need for maintenance immunosuppressive therapy", dit Starzl ; là où les scientifiques la définiront plus par des mesures biochimiques complexes (taux, nature, localisation et durée dans le temps des cellules immuncompétentes du donneur comme du receveur). Là encore ce sont une vision clinique et une vision scientifique d'un supposé même concept qui peinent à se coordonner. Calne lui aussi propose un concept de « *prope tolerantia* », « quasi-tolérance », qu'il décrit également comme une « tolérance

[1215] "organ engrafment is a form of variable tolerance" Thomas Starzl, "Immunosuppressive Therapy and Tolerance of Organ Allografts" *New England Journal of Medicine* 358(4), 24 janvier 2008, pp. p. 407-11 ; dans la version électronique NIH Public Access, pp. 1-5, ici p. 3.

[1216] Curtis Cetrulo, Tessa Drijkoningen, David Sachs, "Tolerance induction via mixed chimerism in vascularized composite allotransplantation: is it time for clinical application?", *art.cit.*, 605.

opérationnelle » : celle qui a lieu, même si le chimérisme est incomplet, quand l'immunosuppression requise pour le patient greffé est extrêmement faible.

> A strict mechanistic definition of tolerance is not helpful because an "operationally tolerant state," which is all that is needed for the welfare of a patient, may be achieved by various mechanisms. A useful working definition would be the long-term functional graft survival in a patient not requiring maintenance immunosuppression. Thus by analogy, tolerance could be compared to the concept of happiness, something that can be achieved in different ways, and on occasion we do not know when we are blessed with happiness but we are usually acutely aware of the loss of happiness. So tolerance, again like happiness, may be complete or partial, and it can be lost by low grade, ill-understood, chronic rejection or precipitation of acute rejection by another stimulus (e.g., viral infection or an allergic response). A minimal baseline, nontoxic dose of maintenance immunosuppression could possibly guard against these hazards, but then the state of the patient would be almost, or prope, tolerance. In fact, some patients might not require maintenance immunosuppression, but at present we cannot determine this by any means except withdrawal of the maintenance drug.[1217]

La tolérance est bien reconnue ici par Calne comme un état fragile et précieux qui demande lui-même un traitement pour être si possible préservé. C'est donc là encore la dynamique du système immunitaire, qui peut passer de la tolérance au rejet, qui est reconnue, là où les travaux de Medawar décrivaient la tolérance comme un état stable et définitif. Mais on peut souligner que même chez Medawar, la tolérance n'était pas décrite uniquement de manière binaire et statique. Si Medawar à notre connaissance ne décrit pas la tolérance comme pouvant être perdue avec le temps et la considère comme définitive, il observe qu'elle peut être plus ou moins complète et susceptible de degrés.

> Medawar's experiment [auprès des veaux mono ou dizygotes] revealed more complex aspects of the tolerance phenomenon than Owen's. It was found that 'the degree of tolerance' among the calves was 'widely variable'. While complete tolerance toward their dizygotic twin's skin was found in 36 cattle among the 42, the remaining six individuals also showed varied degrees of tolerance, measured by the number of days during which the skin patch survived on the host body. […] These findings indicated that tolerance was a highly complex phenomenon.[1218]

C'est ainsi que pour Starzl, dans son article de 2008, la recherche de la tolérance invite à être attentif, comme auraient dû le révéler déjà les études anciennes si elles avaient été lues attentivement, à la complexité des facteurs de l'engagement immunologique entre greffon et receveur.

[1217] Roy Calne, "Prope Tolerance: A Step in the Search for Tolerance in the Clinic", *art.cit.*, p. 793.
[1218] Hyung Wook Park, "'The shape of the human being as a function of time'", *art.cit.*, p. 119.

> These simple experiments [ceux de Schwartz et Dameshek en 1958 et 1959] yielded the first evidence of the importance of dose, type and timing of immunosuppressive therapy, and they provided insight into the importance of the dose, type, timing, route and localization of foreign antigens.[1219]

Conclusion

La remise en cause du paradigme de l'allogreffe par Starzl n'a donc pas amené à un ralliement universel à ses positions, et il ne nous est pas possible de trancher si ce scepticisme du milieu médical est illégitime, dû à des pesanteurs de groupe, ou s'il est justifié. On peut penser aussi que les innovations proposées par Starzl ont reçu peu d'écho non seulement en raison d'un conservatisme toujours possible, mais encore à cause de la peur de perdre, en poussant l'engagement immunologique jusqu'à la possibilité du rejet, un greffon[1220] ; or les greffons étant devenus rares en période de pénurie chronique, le risque pouvait paraître déraisonnable, risquant même de déstabiliser l'édifice général des greffes, que les praticiens considèrent souvent comme fragile et pouvant être remis en cause par des échecs ou d'éventuels scandales.

Les positions de Starzl ont néanmoins à nos yeux le grand mérite d'interdire à la clinique de la transplantation de s'installer dans des dogmes reçus et qui ne seraient plus examinés – même si l'immunologie est par elle-même une science qui aime à régulièrement remettre en cause ses propres fondements et n'est pas avare en créativité conceptuelle. Elles interdisent de considérer la science comme une ontologie capable de décrire le réel de manière définitivement adéquate. Elles ont également le grand mérite, avec d'autres mais peut-être plus qu'elles, de souligner le caractère fluctuant, adaptatif, non rigide du système immunitaire. Particulièrement, elles insistent sur le greffon comme un tissu vivant, doté d'une vitalité propre, et non comme une partie inerte d'organisme qui subirait seulement passivement des processus : Starzl parle ainsi dans son article de 2008 de la « double réaction immune caractéristique de la transplantation »[1221], rappelant que le greffon a une activité propre. Starzl propose ainsi un modèle moins réductionniste et plus interactionniste pour penser la transplantation.

De même le fonctionnement du systéme immunitaire nous semble-t-il être dévoilé petit à petit comme reposant sur des mécanismes complexes, à partir d'une vision mécaniste qui a toute sa légitimité dans sa dimension heuristique. Mais, et notamment à travers l'expérience clinique, ces conceptions sont aussi renvoyées sans cesse à leur incomplétude, demandant aussi à être critiquées comme des images

[1219] Thomas Starzl, "Immunosuppressive Therapy and Tolerance of Organ Allografts", *art.cit.*, p. 2.

[1220] Pr. Serge Duperret, communication personnelle.

[1221] "the characteristic double-immune reaction of transplantation". Thomas Starzl, "Immunosuppressive Therapy and Tolerance of Organ Allografts", *art.cit.*, 3.

rigidifiées et partielles du fonctionnement réel de l'organisme. Cette vision renvoie à celle des phénomènes biologiques qu'on trouve chez Canguilhem[1222] et Merleau-Ponty[1223], qui tous deux la doivent à Kurt Goldstein[1224]. Canguilhem insiste sur le fait qu'il y a une normativité propre au vivant, et par là une créativité et imprévisibilité de sa part ; que sa compréhension, particulièrement dans la pathologie, ne saurait se réduire à une conformité ou non à des normes rigides et universelles. Celles-ci ne sont que des moyennes qui ne sauraient être des formes intellectuelles prétendant ressaisir sans reste toutes les formes concrètes du vivant. De même Merleau-Ponty souligne-t-il que les lois biologiques, par exemple celles du réflexe, sont issues d'observations en laboratoire qui ne ressaisissent qu'un comportement partiel, voire pathologique, de l'animal, dans des conditions artificielles différentes de son comportement spontané dans un milieu naturel. Kurt Goldstein déjà soulignait en effet que les mécanismes du vivant sont bien réels, explicatifs, mais correspondent à des situations exceptionnelles et proches là encore de la pathologie quand elles n'en sont pas clairement issues. Ainsi ces mécanismes partiels existent bel et bien pour Goldstein mais ne sauraient par leur sommation nous permettre de reconstituer le tout d'un organisme, qui est toujours premier sur ces mécanismes locaux. L'organisme comme tout est alors pour Goldstein une instance critique, qui vient sans cesse révéler les lacunes des mécanismes auxquels nous croyons pouvoir l'identifier absolument. Comme tel, l'organisme échappe à un discours qui se voudrait de bout en bout mécaniste, ce qui oblige d'ailleurs à maintenir entière la place d'une clinique. L'organisme comme tout est le point de fuite, au fond inatteignable mais stimulant de manière féconde la recherche biologique, auquel rapporter les mécanismes mis à jour – pour en critiquer les lacunes ; et la clinique joue un rôle essentiel pour ramener sans cesse à la prise en compte de l'organsime comme totalité vivante.

Conclusion générale

Ainsi les greffes ont su à travers leur sinueuse histoire identifier dans le rejet, pour ensuite le conquérir, le « point de passage obligé » pour leur réalisation. A travers toute cette histoire clinique et science fondamentale auront été en collaboration étroite mais aussi tendue, chacune pouvant accuser l'autre de lui avoir créé des impasses. Avec la réalisation plus efficace des greffes et leur expansion, ce sont aussi de nouvelles interrogations qui se sont ouvertes, tant du point de vue de la science fondamentale, de la conception de l'organisme et de l'immunité, que de la clinique elle-même dans son soin au long cours et délicat des patients greffés. Ce sont aussi toute une série de conditions

[1222] Georges Canguilhem, *Le normal et le pathologique*, Paris, PUF, 1966.
[1223] Maurice Merleau-Ponty, *La structure du comportement*, Paris, PUF, 1942.
[1224] Kurt Goldstein, *La structure de l'organisme*, Paris, Tel Gallimard, 1951 [1934].

de possiblité matérielles, concrètes, à la réalisation des greffes qui ont été révélées, exigeant des acteurs une inventivité technique mais également une inventivité conceptuelle. Cet exercice délicat de la greffe a soulevé également, nous l'avons relevé au fur et à mesure, des questions éthiques quant à leur condition de réalisation. Ce sont sur ces questions que nous penchons désormais à travers le cas des dernières greffes inventées à ce jour, les greffes de tissus composites, c'est-à-dire les greffes de main(s) et de visage.

TROISIÈME PARTIE : ÉTHIQUE DES GREFFES DE MAINS ET DE VISAGE

Les greffes de mains (1998) et de visage (2005) sont les dernières nées des greffes – auxquelles on peut ajouter d'autres greffes « non vitales »[1225], mais encore plus rares, comme celle de l'utérus, du pénis, du larynx. Nous aurons à revenir sur l'unité problématique de ces greffes, parfois nommées « non vitales », et le plus souvent désignées sous le terme plus neutre, plus scientifique, d'« allogreffes composites vascularisées » - VCA – ou encore « allogreffes de tissus composites » - CTA-. Ces greffes soulèvent des questions éthiques en partie différentes de celles, désormais plus classiques, posées par les greffes d'organes, du fait qu'elles imposent aux patients des effets secondaires réels, comparables à ceux des greffes d'organes vitaux, mais pour des bénéfices qui sont de l'ordre du traitement du handicap et non de défaillances physiologiques graves comme l'insuffisance rénale, cardiaque, pulmonaire qui représentent une dégradation importante de l'état de santé du patient et où l'enjeu vital est présent, au moins à terme si rien n'est fait. Néanmoins ces questions, c'est notre hypothèse, recoupent en partie aussi celles rencontrées dans les greffes d'organes ; les déplacent également ; font apparaître des réponses qui peuvent peut-être leur être transposées. Les greffes « non vitales » participent aussi à reposer dans toute leur acuité des questions que les greffes d'organes ont pu voire s'estomper du fait de la banalisation de leur pratique, en leur donnant une nouvelle actualité.

Les greffes de mains et de visage, auxquelles nous réduirons ici notre propos, représentent semble-t-il une mutation des pratiques de greffes – il s'agira en tout cas de tenter de l'évaluer. Elles ont été reçues comme telles lors des « premières », qui furent à la fois saluées comme un progrès médical et

[1225] Nous utiliserons parfois le syntagme « greffes non vitales » pour désigner ces greffes, le plus souvent entre guillemets pour souligner le caractère problématique de cette appellation, qui sera examiné lui aussi.

également fortement critiquées, plutôt de la part de spécialistes des mains et du visage d'ailleurs que des praticiens des greffes d'organes solides qui ont eu tendance à y voir une heureuse extension de l'activité de greffes, appelant parfois néanmoins à la prudence[1226]. A travers ces opérations, c'est une nouvelle discipline médicale qui croise le chemin de la greffe, celle de la chirurgie plastique, jusqu'ici peu familière des questions que celle-ci pose. Les greffes de main et de visage ont été critiquées à l'époque de leur apparition comme imprudentes, les données expérimentales justifiant le passage à la clinique humaine apparaissant à certains comme insuffisantes et nécessitant plutôt d'attendre des améliorations des moyens à disposition ; ou encore elles ont été critiquées comme déraisonnables, soumettant des patients souvent jeunes, sans pathologies lourdes en dehors de leur handicap, à un soin important facteur de risques qui paraissaient déséquilibrés eu égard aux bénéfices à attendre.

Le but de ce travail est à la fois d'examiner et d'instruire le débat éthique autour des greffes de mains et de visage. Il s'agit en effet pour nous en partie d'analyser comment le débat a pu être, bien ou mal parfois, posé ; comment il a également évolué avec l'acquisition des premiers résultats par la clinique, qui ont permis de répondre à certaines des objections, faisant alors aussi apparaître d'autres, peu présentes au départ, comme en réalité véritablement centrales ; la situation de ce débat aujourd'hui ; et ainsi dans un dernier temps de pouvoir se pencher sur les questions qui restent présentes. La perspective clinique et critique à la fois que nous voulons adopter nous impose en effet de prendre en compte que les greffes de tissus composites, et le débat éthique qui les accompagne, ont déjà une histoire. Il s'agit alors dans un premier temps de dresser le tableau de la situation actuelle des greffes de tissus composites, dans un effort pour être le plus près possible de la réalité clinique actuelle ; c'est l'objet de notre premier chapitre. Nous verrons dans un deuxième temps que cette histoire, pourtant courte, des greffes de tissus composites, a déjà de manière étonnante répondu à certaines objections faites à ces traitements. Ces réponses ne signifient pas que les objections en question n'ont pas à être prises en compte – celles de la difficulté de la réalisation technique de ces greffes, celles de leur appropriation par le patient -, mais que se dessinent des moyens de les traverser. Cela nous imposera de méditer les conditions de possibilité de la réussite réelle, déjà avérée, de ces greffes particulières que sont les greffes de tissus composites sur ces plans-là, en un mouvement réflexif partant d'un étonnement face à la réalité. C'est armé de ces analyses que nous pourrons alors aborder les questions

[1226] Les greffes de tissus composites ont ainsi été saluées par Starzl, qui a soutenu Laurent Lantieri quand il a rencontré l'échec lors du décès d'un patient greffé du visage (voir Laurent Lantieri, *Chaque visage a une histoire*, *op.cit.*, pp.160-1 : « J'écris à Thomas Starzl : j'ai un malade qui va mourir, vous êtes passé par là, dites-moi ce que je dois faire. Starzl me répond immédiatement. Il me rappelle qu'aucun de ses patients n'a survécu entre 1963 et 1967, tandis qu'il tentait de mettre au point la greffe du foie. Vous avez toujours été honnête, presque candide, m'écrit-il. Ne vous inquiétez pas pour la presse, pour le qu'en dira-t-on, ça ne durera pas plus d'une semaine. Reprenez tout le travail de recherche depuis le début, de A à Z. Trouvez la faille, apportez les modifications nécessaires. Il n'y a qu'une chose que vous n'avez pas le droit de faire, c'est de laisser tomber »). Les premières ont été également été saluées par Joseph Murray, Roy Calne, René Küss en France. Pour la réaction de Murray voir Altman LK, "At Arizona conference, praise for the French face transplant team", *New York Times* 2006.

qui restent bel et bien présentes autour de la légitimité des greffes de mains et de visage, et dont certaines avaient été minorées par les débats initiaux, la clinique, son cours réel, ayant aidé au contraire à en cerner toute l'importance par la critique qu'elle a pu opérer des tout premiers questionnements. Dégager les conditions de possibilité de la réussite avérée des greffes de tissus composites aide aussi à en dégager les limites, c'est-à-dire ce à quoi elle ne peut pas prétendre, dans une pulsion dogmatique ou un enthousiasme exagéré ; c'est en nous appuyant sur de telles limites qu'il sera possible nous semble-t-il de discerner la prudence avec laquelle il convient encore d'aborder leur réalisation actuelle.

L'examen des questions éthiques de ces greffes doit le plus possible s'adosser à une épistémologie critique, qui est ce que nous avons cherché à constituer par la restitution et l'examen de l'histoire de la constitution progressive des greffes en général. Cette épistémologie critique doit à notre sens être une épistémologie critique de la clinique, au deux sens du génitif : une épistémologie critique *à partir de la clinique*, et *de la clinique elle-même*. La clinique, on le verra, peut être une instance critique : elle montre que certaines objections qui paraissaient pertinentes ne le sont pas, et permet ainsi une *critique de la critique* – des critiques qui lui ont été faites de manière infondée ; elle bouleverse nos préjugés sur le corps, le système immunitaire, l'appropriation, la place du don, des troubles psychologiques des patients. Elle critique de manière indispensables nos dogmes scientifiques et anthropologiques et il est essentiel d'en recueillir les leçons. Mais elle ne saurait pour autant être une instance de vérité absolue. Elle est elle-même susceptible de dogmatisme, d'idéologie scientifique ; elle n'est pas étanche des illusions ambiantes et porte les siennes propres. Il en va ainsi par exemple de l'appel encore fréquent des équipes de greffes de tissus composites à une « tolérance » censée être prochainement atteinte et résoudre de ce fait une grande partie des problèmes éthiques posés par les greffes – la quasi absence de traitement immunosuppresseur rendant alors les risques liés à l'ensemble de la procédure très faibles.[1227]

Cette perspective critique sera construite par l'examen de la littérature scientifique et des témoignages concernant les greffes de tissus composites. Notre étude reposera donc sur la restitution mais aussi l'examen critique des articles médicaux sur la question, des articles commentant les procédures du point de vue de l'éthique et plus généralement des sciences sociales ; des témoignages recueillis auprès de patients directement et des témoignages écrits d'autres patients ainsi que de praticiens. Le

[1227] On trouve ainsi un appel à la tolérance censée être prochainement atteinte dès le premier article, qui eut beaucoup de retentissement, où le projet de greffe de visage fut formulé, Shehan Hettiaratchy, Peter Butler, "Face transplantation - fantasy or the future?", *The Lancet* 360, 6 juillet 2002, pp. 5-6. Les auteurs soulevaient déjà certains des problèmes que la greffe de visage demanderait de résoudre, notamment immunologique, tout en renvoyant à la possibilité de la tolérance pour une réalisation à venir des greffes de visage : "Chronic rejection may yet lead to loss of these allografts but even this problem may be solved – chronic rejection could be prevented by donor-specific tolerance, a situation where a recipient does not mount an immune response against the donor but remains immunocompetent. There are more and more examples of clinical tolerance in action and much research into the generation of tolerance. It seems likely that within the next 10 years a reliable way of inducing tolerance clinically will be developed. This would allow allograft transplantation without chronic immunosuppression to become a rational reconstructive solution."

but sera ici de faire entrer dans ce débat éthique non comme une question d'école, qu'on pourrait traiter de manière purement théorique, mais bien en faisant entendre les *voix*, diverses et à chaque fois singulières, exprimant leurs nuances propres, des acteurs de ces opérations. Même dans les articles scientifiques on trouve à l'époque des premières opérations mais encore aujourd'hui une dimension de commentaire de ce qui est fait, d'apologie ou au contraire de critique à l'égard de la procédure elle-même ; et le ton censé être relativement aseptisé car objectif des publications scientifiques ne suffit pas à dissimuler ces nuances. Or l'éthique, ses questionnements, surgit bien des situations concrètes dans lesquelles les principes nécessaires pour nous guider semblent faire défaut. C'est là la distinction que propose Ricoeur et que nous suivrons comme fondatrice de notre démarche. Si éthique et morale, rappelle Ricoeur, ont exactement le même sens selon leur étymologie pour la première grecque et pour la seconde latine, on peut utiliser cette variation possible de vocabulaire pour parler d'éthique quand on suit, dit Ricoeur, la recherche de la vie bonne, de ce qu'il est bien de faire dans telle situation concrète (un mouvement qu'on pourrait dire ascendant, qui part d'une expérience et cherche à en trouver le fil directeur possible) ; on peut au contraire parler de morale quand on est de plain-pied, d'emblée, dans les questions de principes, qui seront formulés cette fois, souligne Ricoeur sous le sceau de l'universalité et comme une contrainte, un garde-fou pour nos comportements possiblement déviants. Notre but sera à chaque fois d'examiner les *principes* qui ont permis et permettent de justifier ces opérations ou au contraire veulent les censurer, mais en les reliant toujours aussi à la clinique qui fait surgir d'abord l'interrogation, qui demande elle la première ce qu'il convient de faire. C'est pourquoi les voix des acteurs nous sont alors nécessaires et que nous voulons les faire entendre : il n'est pas d'interrogation éthique hors-sol, sans une situation qui l'oriente et la configure, en même temps que cette interrogation cherche à l'éclairer. Les voix singulières des acteurs permettent alors d'entendre le débat entre une subjectivité et sa situation, et par là aussi les débats entre ces différentes subjectivités, leurs rapports de force, la manière dont elles se répondent. Il en va de même dans les témoignages des patients, qui laissent transparaître les dilemmes qui les ont traversés, leurs doutes. La force du témoignage est ici de mêler indissolublement une dimension objective – la description d'une réalité trop méconnue – et une dimension subjective - une voix qui s'exprime, et qui s'affirme par l'écriture même, écriture qui lui donne aussi, de manière performative, le pouvoir de retisser une subjectivité brisée ou malmenée par une épreuve qui aurait pu faire perdre la voix.[1228] Il y a dans le témoignage l'ambition de *dire aux autres* ce dont ils doivent absolument être informés, mais aussi de *parvenir à dire*, pour soi, ce qu'on a traversé, pour mieux le ressaisir, le mettre à distance aussi, le comprendre, l'intégrer à son « identité narrative ». Nous sommes bien conscient également que textes des médecins comme textes de témoignages ne constituent pas une vérité brute,

[1228] C'est toute la beauté de la tragédie que de nous montrer des personnages brisés par l'épreuve, à la limite d'être incapables de plus parler – s'exprimant alors par la seule plainte tragique, « Ehu! » -, mais parvenant néanmoins à rester debout justement par la parole.

mais bien déjà une certaine *mise en forme* de l'expérience, des thérapies en question ; le « récit de vie » prend souvent un tour apologétique et peut également être lui-même normé au lieu d'être seulement spontané. Ces récits, ces témoignages, demandent donc eux aussi à être décryptés ; néanmoins ils apportent, jusque dans leurs falsifications ou distorsions éventuelles, une manière irremplaçable de rencontrer les questions au cœur de la clinique elle-même et non de manière seulement théorique, d'un point de vue « distancié » déjà qui risque encore plus de mutiler la réalité – ce point de vue « distancié », il s'agira justement de le gagner petit à petit en traçant un parcours entre ces différents témoignages qui sont déjà des débuts d'analyse.

CHAPITRE 7. LA SITUATION ACTUELLE DU CHAMP DES GREFFES DE TISSUS COMPOSITES

I. Un débat déjà clos ?

Certaines questions posées dans les premiers temps ont trouvé leur réponse par la pratique clinique et n'ont plus à être discutées comme des points encore ouverts. Ainsi, la question de la réorganisation corticale chez les amputés des mains de longue date a été posée : on craignait que les patients greffés ne puissent plus commander des zones de leur corps qui avaient longtemps disparu et dont les zones de commande dans le cerveau étaient devenues largement inactives ; la repousse nerveuse nécessaire ne semblait pas non plus assurée. La clinique a pu montrer au contraire une étonnante plasticité cérébrale chez les patients dont le cerveau s'est petit à petit réaménagé, dès avant la greffe elle-même et à partir de sa seule annonce, pour réaffecter les zones nécessaires à la commande des mains greffées ; la repousse nerveuse apparaît bien réelle également et les greffes fonctionnent. De la même manière, les premiers objecteurs aux greffes de mains et de visage discutaient la possibilité de surmonter le rejet pour le tissu connu pour être particulièrement immunogène qu'est la peau. La clinique a pu montrer que les patients greffés des mains ou du visage peuvent voir le rejet contrôlé par des traitements immunosuppresseurs fondamentalement comparables à ceux donnés dans l'allogreffe de rein. Les attaques immunitaires de la peau ont pu être contrôlées par un traitement de base classique et par l'application d'immunosuppression sous forme de crème appliquée de manière locale – les rejets aigus[1229] faisant eux l'objet de traitements classiques temporaires, particulièrement via les stéroïdes à haute dose. On craignait encore que l'identité des patients soit particulièrement fragilisée par la greffe depuis un donneur de parties aussi visibles, et aussi porteuses de l'identité singulière de chacun, que les mains, les tissus (et bientôt des parties d'ossature) du visage. On craignait également qu'une reconnaissance du visage du donneur soit par là possible pour ses proches après son décès, perspective éminemment dérangeante, et que le patient en revanche soit incapable de vivre avec les mains, le visage, « d'un autre », de se les approprier. De ces écueils envisagés la clinique a

[1229] "Since rejection may occur at different times after transplantation, it has been classified as hyperacute (within the first 48 hours), acute (within days and months after transplantation), or chronic." Ralf Smeets, Carsten Rendenbach, Moritz Birkelbach, Ahmed Al-Dam, Alexander Gröbe, Henning Hanken, Max Heiland, "Face Transplantation: On the Verge of Becoming Clinical Routine?", *BioMed Research International* 2014, pp. 1-9, ici p. 6.

pu montrer qu'ils n'étaient pas si réels qu'on le croyait *a priori*. Nous ne laisserons cependant pas totalement de côté ces questions qui sont relativement closes : d'abord parce qu'elles continuent en partie de se poser pour le grand public ; ensuite parce qu'une question qui a trouvé une réponse n'en reste pas moins présente dans le quotidien de la clinique et doit être gardée à l'esprit même si on a les moyens de la traiter, pour pouvoir la traiter justement ; enfin parce qu'il nous paraît instructif de chercher à comprendre *a posteriori* pourquoi de telles erreurs d'anticipation ont pu être faites. Comme le souligne François Delaporte, il est particulièrement intéressant en histoire des sciences de faire le compte, de revenir sur les erreurs qui ont pu être faites, et de ne pas seulement retracer une histoire irénique allant de grande réussite en grande réussite de l'esprit humain.[1230] Il nous semble qu'il est intéressant de tenter de le faire aussi pour un débat éthique, d'autant qu'il est ici mêlé inextricablement de dimensions scientifiques, pour lesquelles les réponses qui paraissaient intuitives à une époque donnée ont été battues en brèche par l'expérience clinique. Enfin, il nous paraît intéressant de revenir sur ces questions désormais closes pour mieux méditer les réponses que la clinique a pu leur apporter, et s'efforcer d'en dégager tout le sens possible – qui peut être d'ordre scientifique mais également concerner le rapport au corps de l'homme malade comme sain, avec une dimension plus largement anthropologique.

Il s'agira donc d'examiner comment s'est développé, a évolué, et s'est en partie résolu le débat éthique autour de ces greffes. Mais il s'agira également de continuer à l'instruire, car il n'est pas évident qu'il soit définitivement clos – en tout cas pas dans toutes ses dimensions. Certains des praticiens du champ s'interrogent sur les suites à donner à l'issue des premières réussites de ces greffes. Le débat éthique reste ainsi présent car les indications ne sont pas encore totalement stabilisées ; de même, le nombre des greffes de mains et de visage, bien qu'important, reste relativement faible, alors même que les sujets susceptibles d'en bénéficier semblent nombreux.

A. Un développement limité et des tensions

C'est de ce développement limité que s'étonnent par exemple deux acteurs du champ, E. Morelon et P. Petruzzo, dans l'éditorial d'une revue consacrée à la greffe de tissus composites en 2015, au titre lui-même significatif : “Vascularized composite allotransplantation still remains an emerging field after 17 years”.[1231]

> Despite the considerable functional recovery and satisfaction of the large majority of the grafted patients, there

[1230] François Delaporte, *Figures de la médecine*, *op.cit*, p. 10 ; l'auteur souligne plus précisément que la tentation est de faire des demi-vérités du passé un chemin vers la vérité, en oubliant combien elles ont aussi pu constituer un obstacle empêchant de parvenir à celle-ci.

[1231] Emmanuel Morelon, Palmino Petruzzo, “Vascularized composite allotransplantation still remains an emerging field after 17 years. Editorial”, *Current Opinion in Organ Transplantation*, 20 (6), 2015, pp. 593-5.

> is still a small clinical volume in this new field of transplantation. Moreover, VCA is still considered an experimental model and has serious difficulty to become a standard of care, although since July 2014, hand and face allotransplants are subjected to the same oversight by United Network for Organ Sharing as heart or kidney transplants.
>
> Why was not there a significant increase in the number of teams involved in VCAs and of the grafted patients' number?[1232]

Là où les pionniers de ces greffes s'attendaient à un fort développement de l'activité, l'essor se fait attendre, alors que par exemple la greffe cardiaque a connu un développement très fort après la première de Christiaan Barnard en 1967 – développement excessif comme on l'a vu, désordonné et ayant contraint à poser un moratoire sur les greffes de cœur après de nombreux échecs d'équipes mal préparées dans l'année 1968. Le développement plus lent des greffes de tissus composites est-il dû à une heureuse prudence dont feraient preuve les équipes médicales, procédant pas à pas dans une procédure encore nouvelle ?

Ce constat de prudence n'est pas partagé dans la communauté des équipes de greffes de tissus composites où les indications des uns et des autres sont parfois critiquées comme déraisonnables. Certaines des greffes de mains ou de visage ont été faites par des équipes venant de pays émergents, qui cherchaient, d'après certains de leurs confrères, à montrer que leur pays maîtrisait ces techniques apparaissant particulièrement à la pointe du progrès médical. C'est le cas de certaines équipes chinoises ou turques. Ces équipes ont pu être critiquées dans le reste de la communauté médicale – le nombre d'équipes pratiquant de telles greffes restant faible – pour avoir choisi des indications imprudentes ou ne pas avoir l'expérience suffisante : une équipe turque à Antalya a opéré des greffes d'utérus récemment qui n'ont pas eu pour l'instant les résultats de l'équipe suédoise pionnière en la matière qui l'a fait semble-t-il en préparant de manière beaucoup plus méticuleuse l'opération. Une équipe turque a également pratiqué une greffe de membres inférieurs considérée comme déraisonnable d'autres acteurs du champ, qui soulignent que les prothèses de jambes sont souvent efficaces et que l'apport de la greffe est en comparaison insuffisant eu égard aux risques encourus par le patient. Certaines équipes chinoises ont connu l'échec dans les greffes de main semble-t-il du fait que les patients n'avaient pas accès après l'opération aux traitements immunosuppresseurs indispensables. Laurent Lantieri, dans le cas de la greffe de visage, critique ce qui lui apparaît comme une précipitation déraisonnable :

> L'absence totale de lèvres ou de paupières rend nécessaire la greffe. Ce n'était pas le cas du patient chinois [greffé entre 2005 et 2007, juste après la première par Bernard Devauchelle à Amiens], dont seule une partie de la lèvre avait été arrachée par un ours, et qui aurait pu bénéficier d'une chirurgie conventionnelle. J'estime que la Chine a réalisé cette opération comme elle a envoyé son premier satellite dans l'espace : histoire de prouver

[1232] *Ibid.*, pp. 593-4.

au monde entier qu'elle aussi était capable d'une telle prouesse technologique.[1233]

On y reviendra, des tensions existent entre les équipes qui sont à la fois en situation de collaboration (faire progresser ensemble le champ par le croisement d'expériences, le promouvoir comme utile aux yeux de la communauté médicale, du grand public et des décideurs publics, se soutenir en cas de revers) et de concurrence. Le « contre-exemple » chinois est souvent évoqué par les praticiens comme un cas de pratique condamnable ; est-ce là une saine remontrance par les pairs qui aide à fixer les limites acceptables d'une procédure, ou aussi une manière pour les équipes de se donner bonne conscience en considérant que les mauvais élèves sont les autres, et d'affirmer de manière démonstrative qu'elles-mêmes sont exemptes de toute visée de fierté personnelle et nationale ? Les équipes chinoises étant par ailleurs encore peu intégrées dans le réseau scientifique international (elles publient peu dans les revues phares et sont peu présentes dans les colloques), elles risquent de fournir une figure idéale de repoussoir qu'il coûte peu de critiquer.

Il y a donc bien aussi une dimension géopolitique de ces greffes innovantes, qui ont aussi également dimension de politique nationale par leur caractère de pointe et l'intérêt médiatique qu'elles soulèvent. Témoigne de ces deux dimensions forcément imbriquées la collaboration avortée entre médecine civile française et médecine militaire américaine que rapporte Laurent Lantieri à propos des greffes de visage. Il fut sollicité en 2009 pour une collaboration avec l'armée américaine qui cherchait à promouvoir la greffe de visage pour ses soldats gravement défigurés notamment lors de la guerre en cours en Irak ; mais le gouvernement français sollicité par lui-même ne donna pas suite, et des réticences apparurent aussi du côté américain :

> Face aux promoteurs d'une coopération franco-américaine, d'autres voix s'élèvent, qui déploient de sombres arguments pour bloquer le projet : il faudrait empêcher toute intrusion étrangère dans le système de soins militaires américain, ne laisser à aucun prix les Français démontrer leur supériorité technique sur les équipes américaines, qui plus est en réalisant des greffes à moindre coût.[1234]

Lantieri de son côté entend promouvoir un savoir-faire français, en évoquant une tradition ancienne en la matière :

> Depuis les tragiques blessures des « gueules cassées » de la Première Guerre mondiale jusqu'aux opérations de la face réalisées à Mondor [son hôpital à l'époque], nous, Français, possédons une connaissance remarquable de ce type de traumatismes. […]
>
> « J'ai alerté les ministères de la Santé, de la Recherche, des Affaires étrangères, le conseiller Santé du président de la République. A tous, j'ai dit : « Nous avons une chance incroyable de promouvoir aux États-Unis un

[1233]Laurent Lantieri (avec Alexandre Duyck), *Chaque visage a une histoire*, Flammarion, 2011, pp. 131-2.
[1234]*Ibid.*, p. 170.

> savoir-faire français, de montrer nos avancées médicales. Notre pays a une opportunité unique de se faire entendre, de valoriser sa recherche », mais personne ne m'écoute. Qu'attend le gouvernement ? »[1235]

Il n'y a peut-être là que la volonté pour un praticien d'utiliser tous les arguments possibles pour faire entendre aux politiques l'intérêt d'une recherche à laquelle il a consacré une grande partie de son énergie et pour laquelle il voit une opportunité unique de développement. La collaboration franco-américaine n'aura pas lieu, les États-Unis choisissant de développer leur propre programme de transplantation de la face, particulièrement à Boston au Brigham and Women's Hospital – le successeur du Peter Bent Brigham Hospital où eurent lieu les premières transplantations rénales dans les années 1950 – avec l'apport de fonds importants de l'armée américaine.
Il reste que, malgré ces efforts de promotion nationale à la fois chez les pays émergents et parmi les pays développés, qui sont d'ailleurs fréquents dans le champ médical, et malgré l'impulsion donnée par les blessures de guerre aux USA, le champ des greffes de tissus composites s'est peu développé. Les auteurs de l'éditorial cité plus haut y voient une raison principale, qui est bien d'ordre éthique :

> In long-term follow-up, VCA recipients developed the same complications (metabolic, infectious and malignant) reported in solid organ transplantation. Their occurrence in healthy individuals who underwent non-life-saving transplantation could be the main cause of the lack of development in this field of transplantation. […] The side-effects of immunosuppression, the high incidence of acute rejection episodes and the threat of chronic rejection are the main limits of VCA development.[1236]

Le paradoxe de la situation des greffes de tissus composites est donc celui d'un double étonnement, dont font état les praticiens du champ eux-mêmes : d'un côté, les greffes de tissus composites ont fait la preuve que leurs résultats sont bons, meilleurs que ce qui était escompté au départ au point que les premières critiques se font désormais peu entendre ; pourtant, et c'est là le deuxième étonnement, ces résultats ne suffisent pas à assurer le statut de ces greffes.
En plus des effets secondaires évoqués ci-dessus, il est crucial en effet d'évoquer deux questions qui sont apparues du fait de l'expérience clinique et qui avaient peu été anticipées lors des débats avant ou autour des premières de chacune de ces greffes. D'une part, les praticiens assistent aux premiers cas de rejet chronique, c'est-à-dire à long terme après que la greffe a fonctionné de manière satisfaisante plusieurs années. Deux cas d'amputation du greffon ont été nécessaires dans le cas des greffes de mains. Dans la toute première, le patient, Clint Hallam, a demandé la dépose de son unique greffon (il était amputé unilatéral et les équipes au moins françaises ne greffent plus de tels patients,

[1235] *Ibid.*, p. 169, puis pp. 170-1 (la citation finale est une reprise d'un communiqué de L. Lantieri dans le *Journal du Dimanche* du 30 janvier 2010).
[1236] Emmanuel Morelon, Palmino Petruzzo, “Vascularized composite allotransplantation still remains an emerging field after 17 years. Editorial”, *art.cit.*, p. 594.

réservant l'opération aux amputés bilatéraux pour lesquels le gain est plus important), pour des raisons peu claires – sans doute par insatisfaction globale des améliorations permises par l'opération, qui sont effectivement moins importantes dans le cas d'une amputation unilatérale. Dans la série des patients lyonnais, un autre patient a dû subir la réamputation de ses deux mains greffées du fait d'un rejet chronique devenu non maîtrisable et qui détériorait les greffons. Dans le cas d'Isabelle Dinoire, première greffée du visage qui est décédée en 2016, durant la dernière année le rejet chronique commençait à se manifester ayant contraint à l'ablation d'une partie du greffon de la face. La possibilité du rejet chronique avait bien été soulevée avant la réalisation des premières opérations : il est bien connu que la survie des allogreffes, bien que variable, est très rarement indéfinie ; la demie-vie d'un greffon rénal est par exemple d'environ huit ans et il est fréquent que des patients soient regreffés. Si la durée de vie possible des greffons de tissus composites était au départ inconnue, il était anticipé qu'elle ne serait pas indéfinie, comme il est classique pour toute allogreffe. Dans les greffes de tissus composites, la question du rejet chronique est elle aussi devenue centrale. Se pose désormais la question de savoir s'il est possible et souhaitable de regreffer ces patients, compte-tenu notamment de la lourdeur et longueur de la rééducation ; ou s'il est acceptable de proposer au patient des greffes dont on réalise mieux désormais qu'elles ne seront que « pour un temps », lui-même mal défini car éminemment variable.

L'autre écueil qui vient s'ajouter aux effets secondaires directs et indirects du traitement immunosuppresseur et qui est responsable peut-être du relativement faible essor de ces greffes est celui de la trop importante mortalité dans le cadre des greffes de visage. Sur une trentaine de patients greffés du visage à ce jour, plusieurs sont décédés.[1237] Les causes exactes de ces décès sont discutées et restent à examiner ; ils ne sont semble-t-il pas tous liés directement à la procédure de la greffe. Ils ont néanmoins jeté un voile sombre sur les acteurs mêmes du champ dont l'enthousiasme initial a rencontré ces éprouvants échecs ; la question d'un moratoire sur les greffes de visage a été soulevée, et l'équipe du pr. Lantieri a récemment fait état de ses hésitations quant à la légitimité de poursuivre ces procédures, avec une discussion interne à l'équipe entre ceux qui souhaitaient poursuivre et ceux qui souhaitaient faire une pause.[1238] Ces décès soulèvent d'importantes questions d'indications dans le cas des greffes de visage, qui sont aussi l'occasion de divergences entre les différentes équipes médicales. Par là a été révélée la plus grande fragilité qu'anticipé de certains patients des greffes de visage, notamment les grands brûlés. Laurent Lantieri, dans sa recherche des justes indications pour

[1237] Il est difficile d'établir ou de trouver un compte exact de ces décès ; les chiffres proposés varient selon qu'on prend en compte les seules greffes de visage ou aussi les greffes de visage combinées avec un ou des membres. "To date there are 3 deaths associated with the procedure, representing 11.1% of all recipients. One patient died 27 months after surgery because of a lack of compliance considering the immunosuppressive therapy. The second case of death has occurred in the third French recipient due to prolonged anoxic cardiac arrest following multidrug-resistant infections and consequent graft necrosis. The third patient deceased in July 2013 after suffering from recurrent cancer". R. Smeets, C. Rendenbach, M. Birkelbach, *al.*, "Face Transplantation: On the Verge of Becoming Clinical Routine?," *art.cit.*, p. 2.

[1238] Second International Chauvet Workshop on the Psychosocial Care of VCA Patients, Paris, septembre 2016, communication orale.

la greffe de face, distingue les victimes de traumatismes balistiques, souvent auto-infligés dans des tentatives de suicide, pour des blessures qui ne concernent souvent que la partie basse du visage, et pour lesquelles « la transplantation apparaît maintenant comme le mode de réparation le plus évident ».[1239] Ce premier type de patient pose néanmoins la question du moment adapté pour greffer :

> Faut-il […] procéder immédiatement à la greffe ou faut-il s'y résoudre au terme de plusieurs opérations classiques n'ayant pas donné les résultats escomptés ? La logique voudrait que l'on greffe immédiatement. Moins les tissus ont été opérés, mieux ils réagissent. Mais il faut tenir compte des facteurs psychologiques. Il arrive souvent que le patient ne soit pas prêt d'emblée à subir une greffe et qu'il ne s'y résolve qu'après avoir constaté les limites de la réparation classique.[1240]

Le cas des patients victimes de brûlures étendues lui apparaît, suite notamment au décès d'un de ses patients, comme plus compliqué.

> Le second type de greffes de la face concerne essentiellement les brûlés, pour qui une reconstruction de tout le visage, y compris les paupières, s'impose. Mais les grands brûlés ne sont généralement pas touchés uniquement au visage, tout leur corps a souffert. Ils ont souvent passé des semaines en réanimation, ils ont été massivement transfusés [ce qui les sensibilise à de plus nombreux antigènes et complique le fait de trouve un donneur compatible], ont subi des greffes de la peau, leur organisme est affaibli, leur immunologie problématique. Ce sont des patients très fragiles, très instables.[1241]

Ainsi, pour au moins ces trois raisons (les effets secondaires du traitement immunosuppresseur, le risque de décès avéré dans les greffes de visage et possible dans celles de mains, le risque du rejet chronique), les questions éthiques autour des greffes de tissus composites ne sont pas encore totalement refermées ; plutôt, puisque ces questions existent aussi dans les greffes d'organes solides, elles n'ont pas trouvé de lignes claires et faisant l'objet d'un accord relativement général sur ce qu'il convient ou non de faire, un consensus, une *Sittlichkeit* stabilisée. Le faible essor de ces greffes en est le signe, chacun des acteurs du champ se sentant tenu à une certaine prudence dans l'effectuation de ces procédures pour ne pas compromettre l'ensemble de l'activité (et celle aussi peut-être par ricochet des greffes en général) ; il en est peut-être aussi la cause : le faible nombre encore à ce jour de greffes de tissus composites à la fois traduit des difficultés quant aux indications, et empêche une certaine standardisation de ce soin qui permettrait d'en dessiner petit à petit les limites adéquates. Pour toutes ces raisons, l'examen des questions éthiques soulevées par les greffes de main(s) et de visage reste d'actualité et n'est pas seulement rétrospectif, ou un travail qui n'aurait plus qu'à dessiner des nuances et affermir des intuitions bien installées et partagées.

[1239] Laurent Lantieri, *Chaque visage a une histoire, op.cit.*, p. 176.
[1240] *Id.*
[1241] *Ibid.*, pp. 176-7.

B. Le débat est-il clos ? Un débat qui fait débat : les incertitudes des soignants

Aux yeux des médecins eux-mêmes, il n'est pas très clair que le débat sur les greffes de mains et de visage soit clos. On trouve à cet égard des déclarations contradictoires, qui tantôt affirment que les questions sont résolues et que la procédure entre dans une ère de pratique normale ; et des discours qui continuent en fait, parfois sans le dire directement, d'apporter des arguments en faveur de la validité de celle-ci, signe que la justification reste nécessaire. Les tout premiers écrits des médecins, au cœur de la controverse, furent explicitement orientés non seulement par le but d'exposer ce qui avait été fait, mais également de le justifier – parfois en reprenant point par point les objections qui avaient été soulevées. De nombreux articles récents évoquent néanmoins encore la question du statut qu'il convient d'accorder ou qui est accordé aux greffes de tissus composites, entre procédure encore expérimentale et procédure bien installée. La question même de savoir si l'activité augmente ou stagne fait elle-même, sans être explicitement discutée entre spécialistes, l'objet d'évaluations contradictoires.

On a vu que pour les deux auteurs de l'éditorial cité plus haut, l'activité de greffes de mains et de visage ne connaît pas la croissance qu'on aurait pu attendre ; on trouve une affirmation contraire chez d'autres auteurs, mais de manière cependant nuancée : “A growing number of centers worldwide are attempting to convert maxillofacial transplantation from an experimental procedure to a mainstream reconstructive technique.”[1242] On trouve ici à la fois l'idée que les équipes sont plus nombreuses et que la technique en question n'est pas encore courante, les efforts portant notamment sur le fait de lui faire acquérir ce statut. La prospective faite par les auteurs est celle d'un prévisible essor du champ : “Over the coming years, vascularized composite allotransplantation (VCA) is likely to become an increasingly important tool to the reconstructive surgeon.”[1243] Mais on a vu aussi combien un tel espoir peut apparaître comme peu réalisé au regard de l'essor attendu dans les greffes de mains et de visage, qui n'a pour l'instant pas eu lieu dans les proportions escomptées. Il y a aussi dans de telles projections une démarche classique de praticiens qui, dans le champ concurrentiel de la biomédecine contemporaine, doivent justifier l'utilité de leur intervention – et son financement en termes de recherches, coûteuses – par la perspective d'un soin qui aurait de l'utilité à une large échelle ; mais une telle promesse n'est jamais assurée d'être réalisée, tant le devenir d'une innovation apparaît incertain. L'article conclut néanmoins à un progrès des techniques dans la greffe de visage permettant de soumettre les procédures à des évaluations plus complexes et plus proches des résultats fins pour

[1242] Devin Coon, Srinivas M. Susarla, Chad R. Gordon, “Craniomaxillofacial Allotransplantation: Achievements and Future Challenges”, *Curr Surg Rep* 1, 2013, pp. 60–66, ici p. 60. A notre connaissance les auteurs font partie d'équipes qui ne pratiquent pas encore de greffes de visage ; leur publication a sans doute pour but de faire le point sur l'état actuel du domaine dans le cadre d'une préparation à pratiquer la procédure. La préoccupation de l'article porte sur les allogreffes de visage comportant non seulement les tissus de la face, mais également des apports osseux, qui sont apparues après les premières greffes de visage.

[1243] *Id.*

le patient : “Progress within the field of human facial allotransplantation shows no signs of slowing. As increasing comfort is gained with the technical aspects of harvest, inset, and anastomosis, the benchmark for success will be moved beyond allograft survival into measurements of functionality and appearance.”[1244] De même un article récent décrit un développement rapide du champ :

> To date, 89 upper extremity and 27 face transplants have been performed. In recent years, several hospitals systems have adopted VCA as a treatment option for complex hand and face injuries. During 2010 to 2013, the number of face transplants more than doubled from 13 in 2010 to 27 in 2013. […] The field of VCA is in a phase of rapid development. Increasing clinical case volume, advances in immunosuppression, and legislative changes such as recognition of VCA by the OPTN promise greater availability of allografts as well as improved outcomes for patients.[1245]

Les mêmes auteurs développent néanmoins une section « Limitations of VCA and future developments » dans le même article. Le pool potentiel de patients pour ces chirurgies est souvent estimé comme très important : “Each year, an estimated 7 million people in the United States need composite tissue reconstruction due to accidents, surgical excision of tumors, and congenital malformations. This figure is more than double the number of solid organs needed for transplantation.”[1246] D'où l'importance que le même article accorde à l'effort, auquel il entend participer, pour « moving hand and face transplantation into mainstream medicine. »[1247] Mais le constat est aussi fait que d'ores et déjà l'apparition des VCA apporte un bouleversement des pratiques : “The recent clinical introduction of composite tissue allotransplantation [...] is revolutionizing the fields of transplant and reconstructive surgery.”[1248] Cet autre article, de 2011, par une des équipes pratiquant des greffes de tissus composites, vise d'ailleurs à instruire le débat bénéfices – risques autour des greffes de mains et de visage par une étude circonstanciée à la fois des risques liés à l'immunosuppression, et des opinions de différentes catégories de personnes quant aux risques qu'il est raisonnable d'encourir pour chaque type de greffe :

> While these new treatments promise the benefit of better esthetic and functional outcomes, they also expose patients to new types and degrees of risk, not experienced previously in conventional reconstructive treatments. These new risks are associated primarily with the immunosuppression medications required to prevent rejection of the transplanted tissues. Exposure to these medications carries with it a type and degree of risk

[1244] *Ibid.*, p. 66.
[1245] Chim H, Amer H, Mardini S, Moran SL, “Vascularized composite allotransplant in the realm of regenerative plastic surgery”, *Mayo Clin Proc*. 89 (7), 2014, pp.1009-20, ici pp. 1010 et 1018. OPTN : Organ Procurement and Transplantation Network.
[1246] *Id.*
[1247] *Id.*
[1248] J. H. Barker, F. Allen, M. Cunningham, P. S. Basappa, O. Wiggins, J. C. Banis Jr., R. R. Alloway, W. E. Steve, J. M. Frank, “Risk assessment and management in hand and facial tissue transplantation”, *Eur J Trauma Emerg Surg* 37, 2011, pp.469–476, ici p. 476.

> that, while commonplace in transplant medicine, heretofore has not been seen in routine reconstructive surgery practice. Accordingly, these risks have generated a heated risk versus benefit debate among reconstructive surgeons, bioethicists, the legal community, and the popular press, and have greatly influenced the clinical introduction of these new treatments. At the center of this debate, is the question, ‘‘do the benefits of these new treatments justify the risks posed by the immunosuppression medications?’’
>
> Curiously absent from this debate [...] has been the opinion and voice of those individuals who have real-life experiences with the risks and benefits associated with these new treatments. Instead, the medical, bioethics, and lay literature is full of the opinions, of critics and proponents alike, who have little or no basic data upon which to base their speculations.[1249]

L'essor limité de la procédure est aussi dû à une très forte sélection des patients lors de cette phase encore expérimentale des greffes de mains et de visage. L'équipe de Louisville (USA) n'a retenu comme candidats à la greffe que 9 des 213 personnes qui se sont présentées à elle ; l'équipe italienne, 4 sur 534.[1250] Les équipes soulignent souvent à la fois que les greffes de tissus composites pourraient bénéficier à de très nombreuses personnes, et qu’elles ne seront en réalité appliquées qu’à un nombre très restreint de patients soigneusement sélectionnés.

C. Les greffes de main et de visage sont-elles encore au stade expérimental ?

Le débat n'est donc pas seulement de savoir si le nombre de procédures augmente de manière conforme aux attentes, mais aussi le statut des greffes non vitales que cette augmentation peut représenter : doivent-elles encore être qualifiées d'expérimentales, ou font-elles désormais partie de procédures reconnues comme classiques des spécialités en question ? Il y a derrière cette question une question de prise en charge, aux États-Unis, du soin par les compagnies d'assurance de santé ; mais aussi une question de présentation de la procédure aux patients : leur dire que la procédure est expérimentale consiste à souligner nettement les risques qu’ils prennent pour qu’ils en soient conscients. Le facteur limitant financier est important en ce que le caractère expérimental de la procédure oblige les patients eux-mêmes ou les institutions hospitalières qui veulent les promouvoir à en supporter le coût important – évalué aux alentours de 500 000$ sur une vie entière.[1251]

1. L'importance du statut expérimental ou non d'une thérapie, et les difficultés pour accéder au statut de procédure acceptée

[1249] *Id*.
[1250] Jeff Chang, Dav*Id* Mathes, “Ethical, Financial and Policy Cons*Id*erations in Hand Transplantation”, *Hand Clin* 27, 2011, pp. 553-560, ici p. 557.
[1251] *Id.*

a) donner accès à la procédure au plus grand nombre : le cas des greffes rénales et hépatiques aux Etats-Unis

Thomas Starzl a par exemple dû lutter pour que la greffe rénale puis la greffe hépatique sortent du statut de procédure expérimentale pour être plus accessibles aux patients. Voici la description qu'il fait de la situation de la greffe rénale au début des années 1970 :

> Kidney transplantation was fiscally impoverished – lacking a sponsor and designated « experimental » by insurance companies that wanted to avoid responsibility for its costs. Consequently, aside from government-funded research centers […] renal transplantation could be offered only to the most wealthy recipients. […] The ability of [these] units to meet the needs of indigent citizens or even of the population with money was overwhelmed by the end of the 1960s. Stories were common of desperate acts to finance the dialysis or transplant care of loved ones in private centers. […] A national scandal was in the making. […] The economic plight of patients and their families was relieved in 1973 by the federally mandated End-Stage Renal Disease program. […] This legislation created overnight a national network for the care of patients with kidney failure. The government would pay the bill for both dialysis and transplantation.[1252]

Starzl décrit également, quelques années plus tard, les efforts auxquels il a participé directement pour sortir les greffes hépatiques, mais aussi celles d'autres organes comme le cœur, de leur statut financièrement problématique de greffes « expérimentales ». En 1981, la ciclosporine a déjà pu montrer ses effets impressionnants sur la greffe rénale ; mais il reste impossible de l'utiliser dans les autres types de greffes :

> There was no way, because of administrative roadblocks, to systematically apply this great scientific advance to organs other than the kidneys. The reason for this was that transplantation of the liver, heart, lungs, pancreas, and all organs other than the kidney was classified as “experimental”.
> This designation had been used by government agencies to describe liver and heart transplantation for more than a decade with the ostensible justification that the results were too poor to be considered a “service”. Behind the scenes, it was a tactic to avoid financial responsibility. Liver and heart transplantation were known to be expensive, and no one wanted to underwrite the hospital bills.[1253]

Au contraire de cette vision soupçonneuse de Starzl, on peut aussi imaginer que du côté des décideurs en matière de santé publique il s'agit de ne pas déclencher, en la remboursant d'emblée, l'essor prématuré d'une thérapeutique qui ne paraît pas encore suffisamment fiable et efficace. La question qui se pose est alors la suivante : quand on qualifie une thérapeutique d' « expérimentale », s’agit-il d’une catégorie médicale-scientifique, ou bien légale-financière ? La question de leur prix peut-être

[1252] Thomas Starzl, *The Puzzle People*, *op.cit.*, pp.204-6.
[1253] *Ibid.*, p. 251.

excessif pour le système de soins américain, en comparaison d'autres options de traitement, a été posée pour les greffes de mains, à l'heure de décider si elles sortiraient de leur statut expérimental.[1254] Starzl décrit par la suite comment il a rappelé à l'État, par le biais d'une sollicitation du Surgeon General des Etats-Unis, son devoir d'aiguillage en la matière de la société civile :

> I described the tactic of avoidance by insurance carriers, in which the government itself played a pivotal collaborating role. By defining liver and heart transplantation as "experimental", the federal bureaucracy […] constructed a shield behind which private insurance companies took refuge. The argument was always the same: if Medicare, the government's most powerful and pervasive health care provider, had determined these operations to be experimental and therefore nonreimbursable for costs, why should a private company take any other position?[1255]

Le Surgeon General propose à Starzl une procédure dont ce dernier découvre alors l'existence, une « Consensus Development Review », qui consiste en « a trial by jury of new forms of medical treatment ». Ce jury est composé de quinze citoyens.

> They would produce a verdict and a document supporting it, which would be made public. This was expected to define national policy for the United States and to have a ripple effect worldwide.
> Koop [le Surgeon General de l'époque] emphasized the risk […]. A negative judgment after a process so formal and public would put off general acceptance of liver transplantation for one or more generations and could bring discredit to its advocates. On the other hand, success would destroy the artifice which had arrested its growth.[1256]

Il y a en effet une importance cruciale du soutien institutionnel, ainsi que de celui des opinions publiques nationales et internationale, dans le développement des thérapies innovantes coûteuses. C'est ainsi que la greffe d'organes a connu un faible développement au Japon suite à un procès retentissant d'un médecin accusé d'avoir prélevé des organes sur des personnes non encore décédées, le critère de la mort encéphalique ayant du mal à s'imposer au Japon, pour des raisons culturelles. Les thérapies connaissent ainsi des développements différenciés selon les pays. La greffe de mains est peu développée par exemple en Grande-Bretagne ; la greffe de visage, qui y a pourtant été proposée dès 2004, y a été durablement retardée par un avis négatif du Royal College of Surgeons qui a également été très cité lors des controverses autour des premières greffes de visage. En France les praticiens ont outrepassé un avis mitigé du CCNE sur la greffe de visage. La sociologue Marie Le Clainche-Piel montre comment les praticiens ont pratiqué une lecture différente de l'avis en question,

[1254] KC Chung, T Oda, D Saddawi-Konefka, "An economic analysis of hand transplantation in the United States", *Plast Reconstr Surg* 125(2), 2010, pp. 589-98.
[1255] Thomas Starzl, *The Puzzle People*, *op.cit.*, p. 252.
[1256] *Ibid.*, p. 253.

tant sur son contenu, sujet à interprétation, que sur sa portée morale et légale.[1257]

b) Les effets négatifs de la standardisation de la procédure dans les allogreffes d'organes

Les anthropologues Judith Swazey et Renée Fox ont discuté elles aussi, mais avec un certain scepticisme de leur côté, la sortie du statut expérimental des greffes d'organes en général ; toujours est-il qu'elles considèrent elles aussi, au début des années 1990, comme essentielle la question du statut expérimental ou non des greffes d'organes. Elles ont suivi pendant de nombreuses années le développement des transplantations aux États-Unis, considérant que cet objet d'étude permettait de manière paradigmatique d'étudier les implications à grande échelle des nouvelles biotechnologies ; il s'agissait de plus d'un objet d'étude dont l'accès est facilité par son état d'avancement important, sa grande diffusion et l'abondance d'une littérature de première et deuxième main sur le sujet.1258 Mais dans leur livre de 1992 au titre provocateur, *Spare Parts* (*Pièces de rechange*), elles annoncent de manière théâtrale pourquoi elles ont choisi d' « abandonner le terrain » d'enquête en question – le titre de la dernière section de leur ouvrage est en effet « Leaving the field ». Elles considèrent qu'avec la généralisation des greffes à partir du début des années 1980 et l'invention de la ciclosporine qui a permis ce qu'elles nomment le « boom » de la transplantation,[1259] l'esprit premier qui gouvernait les greffes s'est dissipé. L'augmentation du nombre de greffes a pour elles provoqué la banalisation de la procédure, en masquant les problèmes qui restent présents malgré les progrès indéniables ; elle a introduit un productivisme moralement dérangeant dans le prélèvement d'organes (Fox et Swazey citent le cas d'un donneur dont des parties de son corps ont été utilisées auprès de 56 patients!).[1260] A travers cette activité débordante, l'esprit du don s'est perdu ; on considère de plus en plus selon les deux auteurs les parties du corps prélevées comme des biens consommables et utiles. Déconnectés de leur prélèvement auprès de donneurs, ils deviennent des quasi-marchandises selon un processus de « commodification » des parties du corps. Le terme de « commodification » ne se trouve pas à notre connaissance chez Fox et Swazey ; on le trouve cependant chez une autre anthropologue qui a étudié particulièrement le prélèvement, Leslie Sharp.[1261] Le prof. Jean-Pierre Jouet exprime la même inquiétude dans son domaine propre, celui des greffes de moelle osseuse (ou cellules souches hématopoïétiques) dans lesquelles le greffon semble de plus en plus déconnecté du donneur via

[1257] Marie Le Clainche-Piel, « Éthiques et pratiques en innovation chirurgicale : le cas de la greffe du visage », *Sciences sociales et santé* 2013/1 (Vol. 31), p. 59-85.
[1258] Renée Fox, Judith Swazey, *Spare parts, op.cit.*, p. xiii.
[1259] *IbId.*, p. xvi.
[1260] *Ibid.*, p. 208. On s'en est aperçu en découvrant que le receveur était en fait séropositif, ce qui a obligé à rechercher systématiquement les personnes qui avaient pu recevoir des parties de son corps.
[1261] Lesley A. Sharp, *Strange Harvest. Organ Transplants, Denatured Bodies, and the Transformed Self*, University of California Press, 2006 ; voir aussi Lesley A. Sharp, *Bodies, Commodities, and Biotechnologies. Death, Mourning and Scientific Desire in the Realm of Human Organ Transfer*, New York, Columbia University Press, 2007.

notamment le stockage du sang de cordon ombilical et une relation banalisée aux donneurs ; il craint que le greffon ne rejoigne à terme le statut problématique des poches de sang utilisées abondamment dans le milieu hospitalier sans une conscience suffisante peut-être des dons dont elles sont issues, notamment à travers l'appellation de « produits sanguins ».[1262] Fox et Swazey s'inquiètent ainsi de la banalisation excessive des transplantations d'organes sous couvert de leur sortie du statut expérimental.

Leurs autres motifs d'inquiétude sont les effets de la redéfinition de la mort comme seule mort cérébrale, régulièrement mal comprise même par les équipes soignantes elles-mêmes ; la possible instauration d'un marché des organes (elles analysent des propositions qui furent faites en ce sens dans les années 1980 aux Etats-Unis) [1263] ; l'élargissement déraisonné des greffes ; les problèmes d'accès à la procédure et de justice dans l'allocation des greffons que provoque la situation de pénurie d'organes ; la pression que représentent les greffes sur l'équilibre financier des systèmes de santé occidentaux. Tout part selon elles de la prétention que les greffes sont désormais des procédures banales : il n'est pas évident à leurs yeux que les transplantations soient devenues des thérapies maîtrisées et ne soient plus du tout des protocoles expérimentaux.[1264] Il est nécessaire selon elles d'être prudent pour déclarer qu'un procédé n'est plus expérimental : son usage largement répandu ne suffit pas à justifier de son caractère installé.[1265] Au contraire, la description empressée de la ciclosporine comme un « médicament-miracle » a correspondu selon elles à un intense désir de la part des transplanteurs de voir la transplantation devenir une activité possible à une large échelle, amenant à minorer ses effets secondaires encore trop importants[1266] et amenant des équipes médicales dotées d'une expérience insuffisante en matière de transplantation à lancer des programmes par désir de ne pas rester à la traîne et de pouvoir proposer ce traitement de pointe.[1267] Or même avec la ciclosporine des problèmes importants subsistent (rejet chronique, nécessité de regreffer, vécu du patient greffé) que la banalisation du geste occulte.[1268] Les greffes restent selon elles un geste qui, bien que répandu, n'est pas pour autant ordinaire.[1269] Elles se déclarent gênées par la volonté de vouloir maintenir la vie à tout prix que représentent dans certains cas les greffes[1270] ; et par l'enthousiasme qu'elles qualifient de « missionnaire » des praticiens de la greffe, qui tendent à idéaliser la procédure, en parlant par exemple du « miracle de la greffe », et à en surévaluer les résultats.[1271] Or ce qu'elles décrivent au

[1262] Prof. Jean-Pierre Jouet, communication personnelle. C'est ici l'occasion de remercier pour sa grande disponibilité et nos échanges fructueux le prof. Jean-Pierre Jouet, qui nous a accueilli plusieurs semaines dans son service des maladies du sang au CHRU de Lille.
[1263] *Ibid.*, p. 207, et pp. 65-70.
[1264] *Ibid.*, p. 8.
[1265] *Ibid.*, p. 9.
[1266] *Ibid.*, p. 4.
[1267] *Ibid.*, p. 10.
[1268] *Ibid.*, p. 10, 44.
[1269] *Ibid.*, p. 197.
[1270] *Ibid.*, p. 199.
[1271] *Ibid.*, p. 204.

début des années 1990 est l'instauration de la croyance que la greffe est une pratique routinière ; elles pointent dans cette croyance un caractère de prophétie auto-réalisatrice : en effet si tout le monde entend dire que le procédé est normal, n'est plus expérimental, il finit par effectivement être tenu, peut-être abusivement, pour tel.[1272] Il nous semble que la problématique est comparable quant au débat consistant à se demander si les greffes de mains et de visage sont sorties de leur stade de thérapies expérimentales.

c) La difficulté d'accéder au statut de procédure standard

Thomas Schlich, historien de la médecine, restitue lui les débats comparables qui ont entouré la mise en place de la réduction chirurgicale des fractures en Suisse dans les années 1960, autour de la question essentielle du statut expérimental ou non à accorder au fil du temps à ces procédures.[1273] La réduction opératoire des fractures était largement considérée par les chirurgiens à la fin des années 1950 comme non conseillée : la fracture étant fermée, opérer impliquait des risques infectieux et possiblement de devoir amputer en cas de complication majeure, ce qui semblait un risque excessif face aux gains de la chirurgie. Pourtant, au début des années 1970 la réduction chirurgicale des fractures était devenue le traitement standard de celles-ci, notamment grâce à l'action militante durant ces années de l'Arbeitgemeinschaft für Osteosynthesefragen (AO), association de chirurgiens suisses explicitement vouée à la promotion et à l'amélioration de cette technique. Thomas Schlich pose la question suivante à partir de cette étude de cas : comment une innovation thérapeutique est-elle adoptée ? Il souligne qu'une telle adoption intervient souvent à la suite d'un débat réel, parfois tendu, mais aussi désordonné ; et pour des raisons qui ne tiennent pas toutes à l'efficacité thérapeutique réelle de la procédure, mais aussi à l'esprit d'une époque. La controverse se porta notamment sur la nature de l'activité chirurgicale : doit-elle être comprise comme un art (dans une conception individuelle de la clinique comme « colloque singulier ») ou une science (susceptible de standardisation rationalisée) ?

Dans la rhétorique scientifique utilisée par les défenseurs de la procédure, le terme expérimental prend un nouveau sens : il ne désigne pas seulement un stade de développement encore initial d'une technique, mais la démarche proprement scientifique, et de ce fait teintée du prestige de la science, de test d'une hypothèse.

> Reformulating their aims in the language of laboratory science, they defined their research activities not as an effort to propagate osteosynthesis but as a scientific project whose aim it was to 'prove or disprove' the

[1272] *Ibid.*, p. 44.
[1273] Thomas Schlich, "The Art and Science of Surgery: Innovation and Concepts of Medical Practice in Operative Fracture Care, 1960s-1970s", *Science, Technology, & Human Values*, 32 (1), 2007, pp. 65-87.

> 'hypothesis' that its principles allowed succesful fracture treatment. Fracture care, they proposed, should no longer be empirical but rational.[1274]

Ainsi l'idée de procédure « expérimentale » participait d'un nouveau sens donné à l'idée de « médecine scientifique » elle-même.

> Making medical practice more scientific can mean many things. Since the nineteenth century, it mostly meant that medical innovation should be based on scientific discoveries from the laboratory. However, in the second half of the twentieth century, the concept came to entail much more. Medical practice itself was to be redescribed as a scientific activity.[1275]

2. La situation actuelle des greffes de mains et de visage : un entre-deux

Les premiers praticiens des greffes ont tous souligné dans leurs compte-rendu des premières opérations le caractère expérimental de ces tentatives ; cet argument, comme le montre Schlich avec le cas de l'AO, est un argument classique dans un cas d'innovation : d'un côté on affirme que la procédure est expérimentale, pour rassurer le public (savant comme général) et ne pas effrayer en parlant d'une vraie mise en route de la procédure, qui semble rester suspendue quant à son devenir à une validation sur le long terme des premières tentatives ; d'un autre côté ces comptes-rendus visent aussi à montrer la faisabilité réelle de l'opération, et risquent partant d'imposer une situation de fait, l'entrée de la procédure dans l'arsenal thérapeutique. C'est le cas de l'article d'un des membres de l'équipe de Jean-Michel Dubernard, Marco Lanzetta, publié en 2001, trois ans après la première greffe de main à Lyon. Il en appelle à une série de greffes futures visant à déterminer de manière contrôlée la destinée des allogreffes de mains.

> The next step in the field of limb transplantation is to perform a series of transplants in different centers, possibly using a common clinical protocol, in order to gather meaningful data for discussion. The goal of such pilot studies should be to provide enough clinical evidence to decide if this type of operation should be pursued further, abandoned, or delayed.[1276]

Pour Barker en 2011, la greffe de visage n'est pas sortie de ce statut expérimental : “Face transplantation is still considered to be a highly experimental treatment”[1277] - ce qui est cohérent avec l'introduction de l'article qui annonçait vouloir poser les bases permettant d’ « introduire les

[1274] *Ibid.*, p. 74.
[1275] *Ibid.*, p. 73.
[1276] M. Lanzetta, R. Nolli, A Borgonovo, *al.*, “Hand transplantation: ethics, immunosuppression and indications”, *The Journal of Hand Surgery* 26B, 6, 2001, pp. 511-6, ici p. 515. Cet article répond également point par point, en les reprenant, les critiques qui ont été adressées aux premières greffes de mains.
[1277] J. H. Barker, *al.*, “Risk assessment and management in hand and facial tissue transplantation”, *art.cit.*, p. 475.

transplantations de la main et du visage dans la médecine conventionnelle ». Chim voit lui un signe de progrès vers un statut plus classique des greffes de mains et de visage dans le fait que les greffons sont désormais récoltés et répartis aux États-Unis selon les mêmes règles et par le même organisme que les organes vitaux :

> An important recent development is the decision by the US Department of Health and Human Services to recognize VCAs as organs, and therefore the procedures will be regulated by the Organ Procurement and Transplantation Network (OPTN) and comply with rules and policies set by the OPTN contractor UNOS. With this decision, VCAs can now potentially be shared through the national UNOS system, therefore facilitating listing of patients and procurement of organs and potentially leading to an increase in the number of procedures that can be performed. Essentially, this recognition transforms VCAs from an experimental procedure in the United States to an accepted procedure in a par with SOT.[1278]

L'article est cependant un des plus ardents défenseurs de la procédure, et cherche peut-être à forcer le passage toujours délicat à obtenir vers la reconnaissance du caractère non-expérimental d'un acte thérapeutique, en lisant ce changement de régulation comme une acceptation *de facto* des greffes de mains et de visage comme des procédures établies et reconnues comme fiables. On trouve cependant un constat d'entre-deux chez Chang en 2014 à propos de la plus ancienne des deux opérations, la greffe de mains : "The early sucess of hand transplantation has led some to consider hand transplantation as a standard of care for bilateral hand amputees" ; mais ce n'est manifestement pas complètement son cas puisque, s'il considère que la greffe de mains accumule les preuves de son efficacité ("Hand transplants have now been performed at multiple institutions around the world and there is increasing evidence of the therapeutic and psychological advantages of these transplants compared with traditional options for upper limb amputees"), il parle de la transplantation de la main comme appartenant au champ *en train d'émerger* de la transplantation de reconstruction.[1279] Chang voit dans l'efficacité du soin d'un point de vue financier (en comparaison avec les prothèses moins efficaces mais bien moins coûteuses), ainsi que dans les questions éthiques encore existantes, les limites principales au développement complet du champ. Il qualifie également la procédure d' « exciting area of surgery » - émerveillement qu'on retrouve chez de très nombreux acteurs du champ.[1280] La conclusion de l'article maintient une évaluation prudente :

> There is increasingly favorable evidence to support hand transplantation and, if growth continues, hand transplantation may become the gold standard for treatment of a double amputee.

[1278] Chim H, Amer H, Mardini S, Moran SL, "Vascularized composite allotransplant in the realm of regenerative plastic surgery", *art.cit.*, p. 1013. (SOT : Sol*Id* Organ Transplantation).
[1279] "the emerging field of reconstructive transplantation in general, and hand transplantation in particular" Jeff Chang, Dav*Id* Mathes, "Ethical, Financial and Policy Cons*Id*erations in Hand Transplantation", *art.cit.*, p. 553 pour toutes ces citations.
[1280] *Id.*

> However, hand transplantation is still in its infancy and, as such, is subject from scrutiny from clinicians, patients and society. […]
> Because there is no other physiologic alternative that is equivalent to a hand transplant, this so-called experimental operation will likely become the standard of care for amputees. However, before medicine, society, and patients can accept this fact, there must first be agreement on whether hand transplantation is ethical and affordable.[1281]

Un article encore plus récent, par une équipe allemande qui à notre connaissance n'a pas encore pratiqué de greffes de visage mais s'y prépare probablement ou examine en tout cas la question, est tout aussi prudent, et renvoie à plus tard la consolidation de ces procédures. Cet article de 2014 fait le point sur les transplantations de visage opérées jusqu'ici, et s'interroge sur le statut à accorder à ces greffes dans son titre lui-même, en faisant la question centrale de l'article : "Face Transplantation: On the Verge of Becoming Clinical Routine?"[1282] La position des auteurs de cette revue des résultats actuels est la suivante :

> Face transplantation (FT) is an innovative achievement of modern reconstructive surgery and is on the verge of becoming a common surgical opportunity. […] As studies on long-term outcomes are missing, particularly regarding immunosuppression-related complications, FT will stay experimental for the next years. Nevertheless, for a small group of patients, FT already is a feasible reconstructive option.
> Since the first FT was successfully performed in 2005 at least 26 procedures followed in 7 countries and this new surgical field seems to mark ransition from an experimental status to a common standard procedure. However, as severe complications including the decease of three patients have been observed and as there are only few data regarding long-term follow-up, a new debate has been raised.[1283]

Après avoir décrit les différentes méthodes et résultats mis en jeu dans les transplantations de visage à ce jour, la conclusion revient à la question de son statut. Si les résultats ont montré la faisabilité technique, psychologique et immunologique de l'opération à court terme, le statut de l'opération ne sera aux yeux des auteurs définitivement établi qu'à plus long terme :

> As long-term results showing clinical, psychological, and immunological outcomes independence of different surgical considerations and immunological protocols after 5, 10, or 20 years are mostly missing, a final evaluation of FT may not be done. Face transplantation will not be considered as a routine practice, until the rate of complications due to this procedure is remarkably lowered and until long-term reports approve long-term survival of allografts and the patients. […] Although early results are encouraging, there is still a lot of work to do until completion of this procedure could generally be recommended. The pioneers and newcomers in this surgical field should pool together their results and try to develop guidelines and standard protocols for

[1281] *Ibid.*, p. 559.
[1282] R. Smeets, C. Rendenbach, M. Birkelbach, *al.*, "Face Transplantation: On the Verge of Becoming Clinical Routine?", *art.cit.*
[1283] *Ibid*, p. 1.

> the implementation of the procedure. […] As long as the occurrence of side effects and complications due to the immunological therapy remains high and as long as the risk of transplant loss after many years is not lowered or certainly ruled out, facial transplantation will stay experimental, leaving surgeons and patients in uncertainty on the final outcome.
>
> Despite eight years of experience facial allografts are still an exceptional reconstructive option that should only be considered for certain cases. In the long term, face transplantation may be replaced by more compatible reconstructive options reducing the risks and improving the results, possibly based on tissue engineering principles.[1284]

Ce qui est frappant c'est la prudence extrême qui se dégage de cette position, réservant la greffe de visage à des cas très rares (mais peu déterminés dans l'article qui récuse cependant quelques-unes des indications choisies jusqu'ici), en appelant au jugement du temps et refermant la destinée de la greffe en appelant à un futur encore plus lointain où il n'y aurait plus besoin d'en passer par la greffe. Les exigences posées pour rendre la greffe de visage une opération commune (l'absence d'effets secondaires majeurs du traitement immunosuppresseur, la permanence du greffon dans un temps très long voire indéfini) semblent de plus utopiques en l'état actuel de la science.

Une autre possibilité, plutôt que des résultats bien consolidés dans un futur proche, serait que les questions éthiques que ces greffes soulèvent se referment comme les controverses scientifiques selon le schéma décrit par Kuhn, selon qui le changement de paradigme intervient de manière soudaine, presque inattendue de la part de ceux qui le portent eux-mêmes, comme un changement gestaltiste de perception : tout change d'un coup, on se met à voir les choses autrement, sans totalement pouvoir justifier un tel changement et sans que les objections soulevées à ce changement aient toutes trouvé une réponse argumentée et justifiée. Les controverses disparaissent alors sans que leurs acteurs sachent eux-mêmes bien pourquoi ; ce qui paraissait révolutionnaire et douteux devient d'un coup la normale. Les objections soulevées par Fox et Swazey au tout début des années 1990 aux greffes d'organes restent par exemple pour la plupart pertinentes ; mais elles ne nourrissent plus aujourd'hui un débat sur le fait de les poursuivre, et sont vues plutôt désormais comme des composants de la transplantation qu'il faut accepter et traiter convenablement, qui ne remettent plus en cause le paradigme de la greffe d'organes.

Scott Levin de son côté prend pour argument la première greffe de mains chez l'enfant, qu'il a lui-même réalisée, la voyant comme un signe du fait que l'allogreffe de mains est sortie de son statut expérimental si la question a pu être posée de la greffe chez l'enfant :

> In light of the functional benefit and quality of life improvement seen in appropriate candidates, combined with an overall graft survival rate of greater than 90% per limb transplanted, authors have concluded that hand transplantation should no longer be considered purely “experimental”. Having left the realm of “experimental”

[1284] *Ibid.*, p. 7

> surgery, it is of no surprise that the indications for VCA have been expanded to include the pediatric population, with the first case of bilateral hand transplantation in a pediatric patient having been performed recently.1285

D. La situation du débat éthique aux yeux des équipes médicales

Peut-on dire alors que les questions éthiques elles-mêmes paraissent réglées aux équipes médicales ? Là encore les positions varient. Pour certaines équipes, les questions éthiques semblent en effet de l'ordre du passé ; d'autres les évoquent encore dans l'évaluation des procédures déjà faites. Comme on vient de le voir, Chang en 2011 les considère comme un des facteurs limitants essentiels encore de l'essor des greffes de mains :

> There are still critics who argue the ethics of transplanting a nonlifesaving organ such as the human hand. […] Ethical debates regarding risks and benefits to this nonlifesaving procedure continue to split the transplantation community. In a survey conducted by Mathes and colleagues consulting hand surgeons about their views on hand transplantation, 24% were in favor of hand transplantation, 45% were against such a procedure, and the rest (31%) were undecided.[1286]

Il faut noter néanmoins que, lorsque Chang instruit le débat éthique en 2011 autour des greffes de mains, il s'appuie essentiellement sur des articles qui ont environ dix ans, au temps des toutes premières greffes de mains, pour étayer la partie de l'argumentation qui présente les objections aux greffes de mains. Cela ne signifie pas nécessairement que de tels arguments soient périmés, mais il est manifeste, en tout cas à notre connaissance, qu'aucun article n'a été écrit depuis 2010 pour s'opposer totalement à la procédure (excepté l'article qui remet en cause son efficacité d'un point de vue financier, de l'exploitation optimale des ressources pour des systèmes de santé sous pression). De plus, dans l'extrait que nous venons de reproduire, Chang parle d'un débat qui continue à cliver la communauté des transplanteurs (« the transplantation community ») mais fait référence immédiatement à une enquête d'opinion auprès de chirurgiens de la main (« hand surgeons »). Or ces deux communautés médicales ont des attitudes profondément différentes à l'égard des greffes de tissus composites. Les transplanteurs assument majoritairement la procédure ; Jean-Michel Dubernard, qui dirigea l'équipe ayant réalisé la première greffe de mains en 1998, est transplanteur de longue date via sa spécialité de départ, l'urologie ; il a opéré des greffes de pancréas novatrices avant celles de mains. Il a reçu le soutien des « pionniers » de la transplantation comme Calne, Murray

[1285] Arash Momeni, Benjamin Chang, L. Scott Levin, "Technology and vascularized composite allotransplantation (VCA)-lessons learned from the first bilateral pediatric hand transplant", *J Mater Sci: Mater Med* 27:161, 2016, pp.1-6, ici p. 2.
[1286] Jeff Chang, Dav*Id* Mathes, "Ethical, Financial and Policy Cons*Id*erations in Hand Transplantation", *art.cit.*, pp. 553 et 559.

ou Starzl lors du débat qui a suivi sa première. Mais les chirurgiens de la main sont dans l'ensemble plus conservateurs, plus prudents. L'opposant principal à Dubernard autour de 1998 était Guy Foucher, un des leaders en France de la chirurgie de la main. Nous avons nous-même assisté et participé à la première intervention de l'équipe de JM Dubernard quand elle fut enfin invitée pour présenter ses résultats de greffe devant la Société française de chirurgie de la main en... 2007, soit bien tardivement après les premières procédures. Elle y reçut néanmoins un écho enthousiaste, qui semblait montrer par ailleurs que la plupart des chirurgiens en question découvraient seulement les détails de la procédure et de ses résultats.

Une des dimensions du débat éthique autour des greffes de mains et de visage est justement cette rencontre pas toujours aisée entre la communauté des transplanteurs et celles des chirurgiens plastiques, ces derniers étant peu familiers des problématiques propres à la transplantation. Pour les chirurgiens plastiques qui pratiquent les greffes de mains et de visage eux-mêmes la transplantation, ses complexités et ses risques représente un domaine peu familier, qui leur fait rencontrer des questions comme la possibilité d'effets secondaires importants et le suivi à très long terme des patients qui sont inhabituelles pour eux, ainsi qu'un risque lié à la procédure qui est dans des proportions inconnues par rapport à ceux engagés dans leurs procédures habituelles – la possibilité pour le patient d'une maladie grave voire du décès du fait du traitement immunosuppresseur.

Les questions éthiques sont encore évoquées par Khalifian dans un article de 2014 sur la greffe de visage, même s'il considère certains des obstacles envisagés avant les greffes comme surmontés par l'expérience clinique acquise. Ce débat éthique est rappelé dès l'introduction : "Unlike solid organ transplantation, which is potentially life-saving, facial transplantation is life-changing. This difference has generated ethical concerns about the exposure of otherwise young and healthy individuals to the sequelae of lifelong, high-dose, multidrug immunosuppression".[1287] Le simple rappel de ces controverses passées, s'il paraît nécessaire à l'auteur, est le signe de leur persistance dans l'esprit des praticiens ; elles font également l'objet de toute une section à la fin de l'article (« Ethical dilemmas »). Barker, dans son article de 2011, termine également par une évocation des questions éthiques liées aux greffes de tissus composites ; il en appelle à une évaluation collective de ces questions, qui passe aussi selon lui par une accumulation d'expérience dans le domaine :

> The role of the physician is to gather the most accurate information possible about new treatments from his/her own experience, from his/her colleagues, from researchers, professional and public discussion […]. The ethical questions that arise in this new treatment are complex and are best evaluated by collective experience.[1288]

[1287] Saami Khalifian, Philip S Brazio, Raja Mohan, Cynthia Shaffer, Gerald Brandacher, Rolf N Barth, Eduardo Rodriguez, "Facial transplantation: the first 9 years", *Lancet* 384, 2014, pp. 2153-63 ; ici p. 2153.

[1288] J. H. Barker, *al.*, Risk assessment and management in hand and facial tissue transplantation, *art.cit.*, p. 475.

Carlsen en 2014 signale encore les controverses qu'a soulevées la première greffe de main en 1998, ainsi que leur continuation aujourd'hui et les problèmes d'indication qui sont par là soulevés :

> This report [celui sur la première greffe de main par Dubernard en 1998] was met with great controversy and debate regarding the ethics of performing such a procedure. […] Since 1999, many hand transplant procedures have been performed and much more is known regarding the functional outcomes and risks of immunosuppressive therapy in this patient population. Despite this, controversy still remains about the ethics and indications of hand transplantation.[1289]

Scott Levin, dans un article discutant la pertinence de l'allogreffe de mains chez l'enfant, souligne lui aussi le caractère ardu des questions éthiques que soulèvent les greffes de tissus composites, ou de reconstruction : “Transplantation is a field wrought with bioethical conundra and VCA in particular presents some troublesome ethical conflicts.”[1290] L'affirmation est renouvelée dans un article l'année suivante sur le même sujet : si les allogreffes de tissus composites se développent et ont prouvé leur efficacité, elles présentent des problèmes plus grands encore que les greffes d'organes solides : “In contrast to solid organ transplantation, however, one is faced with the ethical dilemma that VCA is a quality of life-enhancing procedure rather than a life-saving intervention.”[1291]

F. Un champ qui se structure, entre collaboration et tensions

Depuis les premières greffes, de mains en 1998, de visage en 2005, le champ s'est développé et également structuré. On compte plusieurs dizaines de programme de transplantation de la main dans le monde ; les programmes de transplantation du visage sont moins nombreux, la procédure étant plus récente et aussi plus risquée, mais de nombreuses équipes surveillent attentivement les résultats des procédures déjà effectuées dans l'attente de se lancer également. On comptait par exemple début 2017 seize programmes de transplantation de la main et six programmes de transplantation du visage aux États-Unis.

Le champ s'est structuré institutionnellement, avec la création en 2008 d'une American Society for Reconstructive Transplantation. Dès les premiers essais, l'idée de collecter les données des différentes équipes fut mise en œuvre au travers d'un registre international des patients. L'International Registry on Hand Transplantation, devenu par la suite International Registry on Hand and Composite Tissue

[1289] Brian T. Carlsen, Pat Prigge, Jennifer Peterson, “Upper extremity limb loss: Functional restoration from prosthesis and targeted reinnervation to transplantation”, *Journal of Hand Therapy* 27, 2014, pp. 106-114, ici p. 109.
[1290] Dav*Id* L Colen, Jonathan Bank, Christine McAndrew and L Scott Levin, “Reconstruction for All: The Case for Pediatric Hand Transplantation”, *Vascularized Composite Allotransplantation*, 2(3), 2015, pp. 47-52, ici p. 50.
[1291] Arash Momeni, Benjamin Chang, L. Scott Levin, “Technology and vascularized composite allotransplantation (VCA) - lessons learned from the first bilateral pediatric hand transplant”, *art.cit.*, p. 1.

Transplantation, fut ainsi créé en mai 2002.[1292] Son lointain ancêtre est l'International Renal Transplant Registry fondé au début des années 1960 pour collecter les informations éparses sur les greffes rénales en plein essor.[1293] Il est contemporain de la création de l'International Hand and Composite Tissue Allotransplantation Society, en septembre 2002 également, devenue depuis l'International Society for Vascularized Composite Allotransplantation.[1294] Cette société suit le modèle de la toute première Transplantation Society des années 1960 ; elle est adossée à l'actuelle Transplantation Society. En 2008 a été également fondée une institution propre aux États-Unis, signe encore de l'essor du champ avec des sociétés savantes nationales qui se constituent : "the formation of the American Society for Reconstructive Transplantation […] in July 2008 further demonstrates that composite tissue transplantation (CTA) is becoming a clinical reality."[1295]

Cette institutionnalisation est à la fois le signe et se veut aussi l'acteur d'un développement du champ. Elle pose, comme dans toutes les greffes, la question du périmètre pertinent pour la discussion : faut-il faire de la transplantation une spécialité médicale en soi, ou faut-il insister sur les spécificités des différents types de transplantation en découpant le champ selon les spécialités médicales traditionnelles existant avant la transplantation, comme la néphrologie, la chirurgie cardiaque, ici la chirurgie plastique et même de manière plus détaillée la chirurgie du visage et celle du membre supérieur ? Comme d'autres pionniers des années 1960 qui ont étudié la greffe de rein puis celle de cœur (Barnard, Shumway), ou de foie (Starzl, Calne), Jean-Michel Dubernard tend à considérer la transplantation comme une activité en soi, transversale aux spécialités médicales déjà instituées. Lui-même formé en urologie, il a étudié la greffe de pancréas puis celles de mains et de visage ; il défend ainsi la création d'une spécialité médicale propre de transplanteur.

La structuration progressive du champ des transplantations de tissus composites n'est cependant pas encore synonyme de pratiques uniformes, les équipes ayant de plus une profondeur d'expérience très variable, certaines équipes étant très actives et depuis longtemps, d'autres beaucoup plus récentes. Ainsi les indications de ces greffes sont elles évaluées différemment par les différentes équipes à travers le monde, faisant parfois naître des tensions entre ces équipes, particulièrement autour de la greffe de visage, qui est la procédure la plus risquée pour l'instant – les équipes reconnaissant également que règne entre elles un esprit de collaboration lui-même nécessaire à l'essor du champ. La discussion porte donc actuellement non plus sur le principe même de ces greffes, mais sur leur applicabilité optimale en matière d'indication, en prenant en compte les mêmes contraintes qui sont apparues à tous : la réalité, bien qu'incertaine en matière de délai, du rejet chronique, qui pose la

[1292] https://www.tts.org/isvca-home/registry/registry (consulté le 22 février 2017).
[1293] Murray JE, Barnes BA, Atkinson JC. "Fifth Report of the Human K*Id*ney Transplant Registry", *Transplantation* 5, 1967, p. 752.
[1294] https://www.tts.org/isvca-home/about-ihctas/by-laws (consulté le 22 février 2017).
[1295] S.T. Hollenbeck, D. Erdmann, L. S. Levin, "Current indications for hand and face allotransplantation", *Transplantation Proceedings* 41, 2009, pp. 495-8, ici p. 495.

question d'une stratégie de sortie et éventuellement d'une seconde greffe ; et bien sûr celle des effets secondaires du traitement et de son impact sur la balance bénéfices-risques en fonction de chaque indication, celle-ci pouvant faire varier les bénéfices, mais aussi les risques eux-mêmes. Si les méthodes de traitement (méthode chirurgicale, traitement immunosuppresseur, rééducation postopératoire) sont relativement semblables d'une équipe à l'autre, ce sont bien les indications qui restent objet de réflexion, pour chaque équipe en fonction de son expérience progressive et entre les équipes par la comparaison des pratiques de chacun : “The inclusion criteria for FT [face transplantation] programs vary from center to center”, déclarent les auteurs d'une revue récente sur la greffe de visage.[1296] On trouve un même constat dans l'article de 2014 de Chim et al. :

> Absolute inclusion and exclusion criteria have not been clearly established for face transplant candidates. Patients with severe burns, trauma and neurofibromatosis have all been considered for transplant.[1297]

Le resserrement du débat autour des greffes de tissus composites sur des questions précises d'indications révèle d'une part que la question, posée parfois de manière trop générale, de l'acceptabilité de la procédure est bien d'abord et a toujours été une question d'indication – l'opposition à la procédure pouvant être traduite logiquement par le fait que la classe des indications possibles de celle-ci est vide, la défense de la procédure ayant au contraire parfois prétendu de manière excessive qu'elle pouvait s'appliquer à tous les cas possibles, donnant une extension maximale, et donc maximaliste, à la classe des indications opportunes. On trouve une telle hésitation entre une vision maximaliste et au contraire très restreinte des indications pertinentes dans un article de 2014 écrit par des praticiens de la Mayo Clinic, responsables d'un des centres de pointe qui propose la greffe de mains aux États-Unis. L'ambition de cet article est de comparer systématiquement les possibilités offertes par l'appareillage prothétique des amputés et celles offertes par la greffe, dans un effort pour discriminer finement les situations dans lesquelles l'appareillage prothétique peut suffire et ceux qui requièrent l'intervention lourde que représente la greffe. Le but de cet article est de présenter l'appareillage prothétique et la greffe comme deux options de soin qui ne sont pas concurrentes mais au contraire complémentaires, chacune ayant ses indications optimales : “Hand transplantation and prosthetic reconstruction should not be viewed as competing options. Rather, they are two treatment options with different risk/benefits profiles and different indications and, hence vastly different implications.”[1298] Dans le but de montrer le domaine vaste d'indications parmi lesquelles il va falloir finement discriminer, l'article commence par rappeler la prévalence importante de la situation

[1296] R. Smeets, C. Rendenbach, M. Birkelbach, *al.*, “Face Transplantation: On the Verge of Becoming Clinical Routine?”, *art.cit.,* p. 4.
[1297] Chim H, *al.*, “Vascularized composite allotransplant in the realm of regenerative plastic surgery”, *art.cit.*, p. 1012.
[1298] Brian T. Carlsen, *al.*, “Upper extremity limb loss: Functional restoration from prosthesis and targeted reinnervation to transplantation”, *art.cit.*, p. 106.

d'amputation dans la population, ici des États-Unis : “In the United States today, there are estimated 500, 000 people with minor hand amputations and 41, 000 people living with major upper extremity limb loss.”[1299] Mais parmi ceux-ci, qui pourraient représenter un potentiel très important de candidats à la greffe, seuls un nombre très limité devra selon les auteurs se voir proposer un traitement par la greffe : “Hand transplantation holds promise as the ultimate restorative procedure that can provide form, function, and sensation. However, this procedure still comes with a substantial cost in terms of the rehabilitation and toxic immunosuppression and should be limited to carefully selected patients who have failed prosthetic reconstruction.”[1300] On trouve plus loin cette affirmation :

> Complications after hand transplantation are common. […] These issues are of critical importance in hand transplantation since it is a non-life saving procedure and the target population is generally healthy. Careful patient selection is a critical aspect of a hand transplant program.[1301]

Il y a donc bien un travail patient et précis, fait de tentatives et d'évaluations fines et collectives de celles-ci, d'anticipation des résultats possibles dans chaque cas, de comparaison avec les autres traitements possibles, pour cerner les indications adéquates. Ainsi nous est montré à nouveau s'il le fallait que les questions éthiques sont ici pleinement médicales, surgissant directement de la pratique médicale et non surajoutées à elle ou susceptibles d'être traitées par une spécialité purement extérieure, et donc externalisable pour les soignants, qui serait l'éthique. Notre projet est bien aussi donc un tel examen des indications, au plus près de la pratique médicale actuelle et de ses évolutions pourtant rapides et récentes, en analysant les justifications qui sont données ou peuvent être données des différentes indications. Si notre travail se centrera ensuite sur les raisonnements portant sur les indications les plus habituelles, il nous semble utile de dresser d'abord un panorama de la diversité possible de ces indications.

[1299] *Id.*
[1300] *Id*.
[1301] *Ibid.*, p. 110.

II. Des indications délicates et non standardisées

En matière de greffe de tissus composites, les indications peuvent varier en fonction de la quantité de tissus transplantés, de la greffe partielle des tissus de surface du visage à la greffe totale comportant également des tissus osseux profonds ; de la greffe de la seule main, voire d'un doigt seul, à la greffe du bras entier ; la question a même été posée de la greffe combinée du visage et des mains et quelques tentatives ont été réalisées en ce sens. Elles peuvent varier également en fonction de l'âge du receveur : la procédure est actuellement proposée essentiellement à des adultes relativement jeunes, mais la question se pose de greffer des patients plus âgés et aussi plus jeunes, posant à chaque fois la question d'une possible limite en-deçà ou au-delà de laquelle il ne faudrait peut-être pas aller. Les indications prennent également en compte l'origine de l'affection, qui peut-être traumatique, due à des suites opératoires (ablation de tumeurs, choc septique postopératoire ayant exigé l'amputation parfois des quatre membres), ou congénitale (agénésie pour la main, maladie congénitale évolutive comme la neurofibromatose pour le visage). L'état général du patient entre également en jeu dans la pose d'une indication de greffe : la question de traiter des patients aveugles a été soulevée, recevant des réponses non concordantes d'une équipe à l'autre, pour la greffe de visage – les traumatismes du visage pouvant souvent affecter également la vue ; la question de l'évaluation psychologique est également délicate, notamment – mais pas seulement – du fait que certains patients candidats à la greffe de visage sont affectés de lésions auto-infligées lors de tentatives de suicide ou dues à des conduites risquées. La greffe de tissus composites supposant un traitement immunosuppresseur constant qui abaisse les défenses immunitaires du patient, la question de son histoire médicale préalable est également essentielle, le traitement immunosuppresseur augmentant le risque de rechute de cancer quand le patient en a été affecté précédemment, ainsi que la résurgence d'infections préalables, par exemple au cytomégalovirus, qui de manière opportuniste se réveillent dans la situation d'immunodépression et qui peuvent s'avérer difficiles à traiter et particulièrement douloureuses pour le patient. La question de l'implication du patient dans la procédure, la prise en compte de sa situation psycho-sociale, de la qualité de son environnement, est également soulevée lors de la pose de l'indication de greffe.

A. La greffe combinée des mains et du visage ?

En matière d'indication, suite au décès d'un patient du Pr. Lantieri auprès duquel il l'avait tentée, la greffe combinée des mains et du visage est communément rejetée – même si l'urgence et l'unicité de chaque cas peut faire ressurgir la question un jour. “In this regard the combined extremity and face transplantation has to be critically discussed, as there have been severe complications leading to

extremity transplant loss in the second combined allograft patient [le premier étant décédé].”[1302] Néanmoins le concept en reste étudié par certains, comme en témoigne l'article, qui fait preuve de prudence, de Leonard en 2013 :

> Concomitant vascularized composite tissue allotransplantation (VCA) offers single stage restoration of complex anatomical units in a manner that would be difficult, if not impossible to accomplish using conventional reconstructive techniques. However, such extensive and complex transplant procedures have considerable inherent risk. Two cases of concomitant face and hand transplantation have been performed to date, both with significant early complications leading to significant morbidity, and in one case, mortality. These cases highlight some of the unknowns in both perioperative and immunological management that must be addressed if this complex subset of VCA procedures is to be more widely offered. Only once these acute challenges can be reliably managed will focus turn to rehabilitation and long-term outcomes. If these issues can be overcome, concomitant face and upper extremity transplantation could offer patients who have suffered severe, complex injuries unprecedented options for restoration of function and form.[1303]

L'article de Leonard souligne que, même si les greffes de mains et de visage ont progressé techniquement depuis leur apparition, la greffe simultanées des mains et du visage suppose l'utilisation de très grandes quantités de sang transfusé, ce qui amène à une forte instabilité hémodynamique des patients opérés.[1304] La peau étant le tissu le plus immunogène, la transplantation concomitante des mains et du visage représente peut-être un volume trop important de peau transplanté pour que le rejet puisse être contrôlé efficacement par les traitements immunosuppresseurs.[1305] Pourtant dans la greffe d'organes solides, il semble y avoir un effet favorable immunologiquement dans le fait de transplanter un organe volumineux par rapport à un organe de plus petite taille ; la dose de traitement immunosuppresseur requise dans les deux cas de greffe concomitante à ce jour n'a pas été supérieure à celle habituelle dans les greffes isolées de mains ou de visage.[1306] Le même constat a été fait lors d'une des seules greffes de jambes à ce jour : “The large mass of transplanted tissue did not seem to increase the immunosuppressive requirements.”[1307]

B. Les indications dans la greffe du membre supérieur

1. L’ampleur de la reconstruction

[1302] *Ibid.*, p. 7.
[1303] Dav*Id* A. Leonard, Melissa Mastroianni, Kumaran Shanmugarajah, Curtis L. Cetrulo Jr., “Concomitant Face/Upper Extremity Allotransplantation”, *Curr Surg Rep* 1, 2013, pp.53–59, ici p. 53.
[1304] *Ibid.*, p. 54.
[1305] *Ibid.*, p. 55.
[1306] *Id*.
[1307] P. C. Cavadas, A. Thione, A. Carballeira and M. Blanes, “Bilateral Transfemoral Lower Extremity Transplantation: Result at 1 Year”, *American Journal of Transplantation* 13, 2013, pp. 1343-1349, ici p. 1348.

a) La main, le bras, les doigts ?

En matière de greffes de mains, en plus des critères d'inclusion partagés par toutes les greffes de tissus composites, et même de greffes d'organes en général (antécédents médicaux du patient, statut sérologique, situation psycho-sociale), la discussion se concentre autour de l'ampleur qu'il est possible de donner à la greffe. La greffe des mains seules est celle qui donne pour l'instant les meilleurs résultats – plus l'amputation est distale, c'est-à-dire loin du tronc, meilleurs sont les résultats ; une amputation au tiers distal de l'avant-bras est considérée comme celle offrant la situation optimale en termes de bénéfices car elle permet également que la main soit commandée par un nombre conséquent de tissus propres du patient :

> The majority of patients have been transplanted at the distal forearm or wrist level. This is critically important, because the extrinsic muscles (and tendons) are still present in the recipient and therefore wrist, finger and thumb motion is possible without nerve regeneration. Intrinsic hand function and sensation, however, are dependent on nerve regeneration, which requires time and some degree of unpredictability.[1308]

La question a néanmoins été posée de la possibilité de greffer le membre supérieur dans son extension maximale – le bras total -, les résultats étant alors anticipés comme bien moins performants, avec peut-être seulement le recouvrement d'une mobilité du coude mais de presque aucune mobilité de la main elle-même :

> There have been only a few patients worldwide that have had transplantation proximal to the forearm and above. […] If the forearm musculature is transplanted, then extrinsic hand function, wrist function, and control of forearm rotation will also be depedent on reinnervation. Thus, if transplantation is considered for such a patient, the team should be prepared for lesser functional outcomes than those reported in the literature.[1309]

Le paradoxe est ici que les patients qui sont amputés le plus haut sont les patients les plus handicapés mais auxquels il est le plus délicat de proposer une greffe, les résultats de celle-ci étant peu satisfaisants. Ce problème est soulevé par une équipe polonaise, qui a pratiqué une greffe chez un patient amputé unilatéral juste en-dessous du milieu de l'avant-bras avec des résultats eux jugés satisfaisants – le patient ayant recouvré la mobilité du coude et une partie même de la mobilité des doigts :

> In the author's experience with screening patients for HTx [Hand Transplantation] in cases of unilateral amputations, the majority of patients encountered were so-called high/proximal amputations (proximal forearm

[1308] Brian T. Carlsen, *al.*, "Upper extremity limb loss: Functional restoration from prosthesis and targeted reinnervation to transplantation", *art.cit.*, p. 109.
[1309] *Id.*

> or humerus). Apparently the loss of function and body integrity affects these patients much more severely than it does in cases of distal-level amputations. This factor obviously poses an important problem because the chances of restoring satisfactory hand/limb function through proximal forearm-level HTx are poor, and in the case of shoulder disarticulation still remains questionable. However, as shown by the results from this center and the data collected from other transplant programs, recipients of an HTx at a level distal to the midpoint of the humerus are able to regain good or even excellent limb function, exceeding the results obtained by patients after limb replantation (including all the limitations of this comparison).[1310]

Il a également été envisagé au contraire d'opérer la greffe du membre supérieur dans son extension minimale : la greffe de seulement quelques, voire un seul, doigt(s), mais à notre connaissance sans réalisation concrète à ce jour de cette hypothèse.[1311]

b) La greffe de mains, uni- ou bilatérale ?

Le débat le plus important porte cependant autour de la question de la greffe d'une seule ou de deux mains (greffe uni- ou bilatérale), qui sont les greffes les plus communément pratiquées. La première greffe de mains, en 1998, était unilatérale ; suite à son échec (le patient ayant demandé la dépose du greffon), et aux recommandations du CCNE de réserver cette procédure risquée aux patients ayant le plus de bénéfices à en tirer, à savoir les amputés bilatéraux, la pratique en France est désormais de n'opérer que des greffes bilatérales. Néanmoins la greffe unilatérale est pratiquée couramment aux États-Unis et en Italie. Aux États-Unis, le rejet est plus souvent rencontré car le traitement immunosuppresseur appliqué est moins fort[1312] : les soignants américains privilégient la minimisation des effets secondaires, quitte à moins se donner les moyens de protéger le greffon du rejet. Les bénéfices de la greffe d'une seule main sont considérés comme nettement moindres que ceux d'une greffe bilatérale par l'équipe lyonnaise de greffes de mains – même si elle reste ouverte à la possibilité que la démonstration soit faite de l'utilité de la greffe unilatérale. En effet, l'amputé d'une seule main peut opérer presque tous les gestes de la vie quotidienne et son autonomie est quasiment complète, ce qui n'est pas le cas de l'amputé bilatéral. La distinction entre greffe unilatérale et bilatérale acquiert une valeur importante dans l'article de Chung analysant la rationalité économique de la greffe de mains. Si l'article conclut que même la greffe bilatérale ne remplit pas les critères d'efficacité économique attendus habituellement par les systèmes de santé des pays développés, la qualité de vie obtenue à travers elle ne correspondant pas aux standard du ratio dépenses consenties / gains obtenus, il souligne également que la greffe unilatérale ne démontre pas son efficacité médicale en

[1310] Jerzy Jabłecki, "World experience after more than a decade of clinical hand transplantation: update on the polish program", *Hand Clin* 27, 2011, pp. 433-42, ici pp. 440-1.
[1311] M. Schoofs, « Perspectives pour l'allotransplantation de tissus composites en chirurgie reconstructrice des membres, en particulier de la main », *Annales de chirurgie plastique esthétique* 52, 2007, pp. 436-50.
[1312] Dr. Aram Gazarian, communication personnelle.

comparaison avec l'appareillage prothétique – ce qui est le cas en revanche de la greffe bilatérale.[1313] Pourtant certains articles ne font pas encore suffisamment la distinction entre greffe uni- et bilatérale dans leurs évaluations de la procédure, comme l'article de Carlsen (de la Mayo Clinic de Rochester) en 2014, qui s'efforce de comparer de manière systématique l'usage de prothèses et la greffe, pour cerner leurs indications respectives, mais évoque très peu la différence importante de situation entre l'amputation uni- ou bilatérale.[1314] On y trouve une seule notation, mais importante, de cette distinction : "Interestingly, HTSS [Hand Transplantation Scoring System] and DASH [the Disabilities of the Arm Shoulder and Hand] scores were generally better following bilateral transplantation in comparison to unilateral transplantation."[1315] (les deux tests cités sont des tests validés qui ont pour but de permettre une évaluation standardisée des résultats).

2. La greffe chez l'enfant ?

S'est également posée dans la greffe de mains la question de l'âge auquel elle pouvait être pratiquée. Si la question de la greffe de mains chez des patients âgés (>65 ans) n'est pas dans l'horizon direct des pratiques actuelles – mais pourrait être un jour posée -, la question qui s'est posée est la suivante : peut-on greffer des patients jeunes, non encore adultes, voire des enfants, voire même des nouveaux-nés ? Ces situations posent des questions nouvelles, en termes de consentement du jeune voire très jeune patient à un soin qui n'est pas d'une nécessité vitale ; et également d'un point de vue technique : la question de la survie à long terme du greffon s'y pose de manière encore plus aiguë chez des patients jeunes qui rencontreront forcément le rejet chronique semble-t-il. La question se pose également de l'impact de la greffe, de ses effets secondaires, sur la croissance d'un enfant, ainsi que sur la manière dont le greffon pourra lui-même évoluer au cours de cette croissance. Nous avons traité ailleurs de la question délicate de la greffe chez le nouveau-né agénésique.[1316] Signalons que la question de la greffe se pose autrement dans le cas de la malformation congénitale que dans la malformation acquise suite à un traumatisme : l'agénésie est le plus souvent unilatérale, et dans la majeure partie des cas le manque ne concerne que les parties les plus extrêmes du bras, voire de la seule main. En tant qu'elle est une malformation acquise, les patients ne s'y sentent pas diminués comme c'est le cas pour les patients victimes de traumatisme qui ont connu ce qu'est la vie avec une/des mains. Les agénésiques adultes sont d'ailleurs très rétifs à l'hypothèse de la greffe sur eux-mêmes, dont ils ne ressentent pas

[1313] KC Chung, T Oda, D Saddawi-Konefka, "An economic analysis of hand transplantation in the United States", *art.cit.*
[1314] Brian T. Carlsen, *al.*, "Upper extremity limb loss: Functional restoration from prosthesis and targeted reinnervation to transplantation", *art.cit.*
[1315] *Ibid.*, p. 110.
[1316] Martin Dumont et Aram Gazarian, « La greffe de la main chez le nouveau-né : un développement possible des greffes non vitales ? », *Alliage* 67, octobre 2010, Perfection et perfectionnements du corps, pp. 80-94 ; et Martin Dumont, « Les greffes non vitales : une nouvelle figure du soin », mémoire de M2 (sous la dir. De M. Frédéric Worms), université Charles de Gaulle Lille 3, 2011.

du tout le besoin, et assez rétifs à ce qu'elle soit proposée chez le nouveau-né, même dans l'hypothèse pour l'instant improbable mais en cours d'expérimentation chez l'animal que le caractère immature du système immunitaire du nouveau-né permette d'opérer l'allogreffe sans immunosuppression, ou en tout cas avec une immunosuppression seulement très temporaire, le temps qu'une situation de tolérance immunitaire de la part du receveur puisse s'instaurer. Il s'agirait donc ici de renouer avec les expérimentations premières de Medawar montrant qu'on peut induire une tolérance chez le sujet en le soumettant à l'âge fœtal à des antigènes auxquels il deviendra alors tolérant toute sa vie, et à eux seuls ; le pari étant qu'on peut espérer que cette tolérance puisse encore être induite, même si sans doute plus difficilement, chez l'individu juste après sa naissance. Il faut souligner que la greffe chez le nouveau-né agénésique a *déjà* été réalisée en 2000 à Kuala-Lumpur, avec des résultats non publiés mais tout à fait probants semble-t-il, en se saisissant cependant d'une situation absolument exceptionnelle. Deux jumelles monozygotes présentaient à la naissance des affections extrêmement rares : l'une était agénésique, et l'autre souffrait d'un myéloméningocèle non viable qui la condamnait. Le Dr Pathmanatan a, à la demande des parents, prélevé la main de la jumelle condamnée pour la greffer à sa sœur,[1317] leur identité immunitaire absolue permettant de réaliser cette greffe (une isogreffe) sans traitement immunosuppresseur.

La greffe de mains pédiatrique a été tôt discutée. Une équipe de praticiens sud-africains a refusé de la réaliser au tout début des années 2000 en s'en justifiant dans un article.[1318] Elle a néanmoins été réalisée il y a peu de temps à Philadelphie par l'équipe de Scott Levin.[1319] Là encore la situation est extrêmement singulière : la greffe de mains a été réalisée sur un enfant de huit ans, amputé des quatre membres à l'âge d'un an suite à un sepsis dû à une infection au staphylocoque doré, qui a également provoqué une insuffisance rénale nécessitant une greffe de rein. L'enfant était donc déjà sous traitement immunosuppresseur à cause de sa greffe de rein quand la greffe de mains a été faite, ne nécessitant pas un traitement immunosuppresseur spécifique – mais néanmoins une augmentation de celui qui lui était préalablement imposé par la greffe rénale seule.

Les praticiens sud-africains décrivent dans un article de 2002 pourquoi ils ont par deux fois, la première en 1994, soit avant la première greffe de mains chez l'adulte, et la deuxième en 2000, après celle-ci donc, refusé d'opérer une greffe de mains chez des enfants victimes d'amputations des deux mains (la deuxième patiente également des membres inférieures) suite à des sepsis. Cela aurait pourtant dans les deux cas été une première mondiale – y compris en 2000 car si la greffe de mains

[1317] Notons qu'il n'est pas du tout certain qu'un comité d'éthique occ*Id*ental aurait accepté un tel prélèvement. Le prélèvement auprès des enfants anencéphales fait largement le consensus contre lui. La situation clinique de l'enfant donneur dans ce cas n'est en réalité pas précisément connue.

[1318] Dav*Id* Benatar and Don A. Hudson, "A Tale Of Two Novel Transplants Not Done: The Ethics Of Limb Allografts", *British Medical Journal* 324, No. 7343, 2002, pp. 971-973.

[1319] Arash Momeni, Benjamin Chang, L. Scott Levin, "Technology and vascularized composite allotransplantation (VCA) - lessons learned from the first bilateral pediatric hand transplant", *J Mater Sci: Mater Med* 27, 2016, p. 161.

avait déjà été entreprise, elle n'avait jamais été tentée chez l'enfant. Les auteurs notent d'emblée l'obstacle que représente éthiquement la tentation d'être les premiers à tenter une opération :

> When it becomes technically possible to perform a "ground breaking" surgical procedure, an important moral problem arises. In view of the strong incentive for surgeons to be the first to perform a novel operation, their judgments about whether such an intervention is justified may well be clouded.[1320]

Le premier auteur de l'article, David Benatar, n'est d'ailleurs pas chirurgien mais professeur de philosophie à l'université du Cap, signe d'une collaboration sur ces questions éthiques avec une personnalité extérieure censée apporter une pondération face à ce biais de la course à l'innovation et aider à l'examen des questions éthiques en jeu. L'article souligne que la greffe aurait été bien plus utile, car bilatérale, auprès de ces enfants qu'auprès des deux adultes greffés à l'époque (en France en 1998, à Louisville en 1999), tous deux amputés unilatéraux. Néanmoins le jeune âge des patients soulevait à leurs yeux d'autres problèmes :

> Firstly, those who lose limbs as young children probably adapt more easily to their new circumstances than they would if they lost the limbs later in life. Thus the functional disadvantage is less for child amputees. Moreover, a younger recipient of a transplant is likely to live longer and thus stand a greater chance of eventually rejecting it. Giving a child a limb transplant could thus result in a relatively normally functioning limb for a limited time followed by the loss of that limb at a stage of life when adapting to its loss is more difficult. Another reason why the later loss would be psychologically and functionally more devastating is that the limb would have to have been cut back for the original allograft.[1321]

Ce serait également, aux yeux des praticiens sud-africains, soumettre le jeune patient encore plus longtemps aux risques de l'immunosuppression, dont ils soulignent qu'ils sont cumulatifs : leur probabilité augmente avec l'augmentation de la durée pendant laquelle on est soumis au traitement immunosuppresseur. Le consentement d'un patient si jeune leur semble également problématique, tout comme le fait de demander aux parents de prendre une telle décision pour leur enfant.

Scott Levin a de son côté greffé un enfant qui était déjà soumis au traitement immunosuppresseur du fait d'une greffe préalablement subie de reins, nécessitée par la même infection qui provoqua son amputation des quatre membres. Cela levait aux yeux de l'équipe le problème du risque lié au traitement immunosuppresseur, auquel le patient était de toute façon déjà soumis – même si la greffe de mains a tout de même nécessité une modification et une légère augmentation du traitement en question. Plus largement, Scott Levin se fait l'avocat – avec une certaine prudence néanmoins – de l'allogreffe de tissus composites chez l'enfant, dans des cas soigneusement sélectionnés. Le titre de

[1320] Dav*Id* Benatar and Don A. Hudson, "A Tale Of Two Novel Transplants Not Done: The Ethics Of Limb Allografts", *art.cit.*, p. 971.
[1321] *Id.*

l'article de 2015 de l'équipe de Scott Levin à Philadelphie est en lui-même éloquent : “Reconstruction for All: The Case for Pediatric Hand Transplantation.”[1322] Il s'agit bien d'étendre la procédure, considérée comme suffisamment éprouvée, à une nouvelle catégorie de patients capables d'en bénéficier grandement :

> VCA [...] uniquely provides the exact functional components in the appropriate anatomic configuration to restore both form and function together in a single unit. [...] It is time we consider pediatric recipients who may have more to gain from our efforts. Noncompliance with immunosuppression and hand therapy may impede outcomes; yet, with proper patient selection and adequate familial and social support we can restore a sense of wholeness and normalcy to our children who have suffered limb loss. […] As we continue to celebrate our successes and investigate our failures within the field of VCA, it is perhaps time to widen the scope of this nascent field to include the pediatric population.[1323]

L'opération devrait être proposée plutôt auprès des patients ayant perdu jeunes leurs mains, plutôt qu'auprès des patients affectés d'une malformation congénitale :

> Important psychological differences exist between congenital and acquired limb-deficient children. Those born with a congenital limb deficiency tend to be unaware of their handicap - they typically try to do what other children do and only consider the limitations placed upon them by their caretakers. Acquired pediatric amputees, however, have a markedly different reaction to their disability. These children persistently seek to resolve their condition, wanting to revert to a state prior to their amputation, “mourning” the loss of their limb and often resorting to anger and resentment. It is this latter contingent that would likely benefit most from upper extremity vascularized allograft for several reasons. Not only do they pose a greater risk for psychiatric and developmental problems as a result of their limb loss, but having grown and learned sensorimotor skills and coordination, possess somatotopically organized motor and sensory cortex previously dedicated to their amputated limb.[1324]

Ces patients seraient peut-être, aux yeux de l'équipe, dans une situation favorable du fait de leur jeune âge à l'égard de la greffe de mains :

> The pediatric population […] may provide a better substrate for hand transplantation. […] The pediatric amputee population has several characteristics that make it better suited to accommodating a reconstructive hand transplant relative to their adult counterparts. Studies have shown that adult somatosensory and motor cortices may take up to 2 y to regain organization and functionality after a hand transplant. Pediatric patients, however, enjoy a greater degree of neuroplasticity. [...] This neuroplasticity may afford the pediatric hand transplant recipient a faster rate and greater degree of higher-level integration of their graft.[1325]

[1322] Dav*Id* L. Colen, Jonathan Bank, Christine McAndrew and L. Scott Levin, “Reconstruction for All: The Case for Pediatric Hand Transplantation”, *art.cit.*
[1323] *Ibid*., p. 47.
[1324] *Ibid.*, p. 48.
[1325] *Ibid.*, p. 47 et pp. 48-9.

La question de la croissance du ou des parties greffées se pose néanmoins :

> However, exactly how the donor limb will grow in the new metabolic and hormonal milieu of the recipient remains a mystery. Available literature suggests that a donor limb with open and intact epiphyseal plates will continue to grow with the growing recipient. However, whether the allograft will grow at a rate independent of the recipient remains unknown.[1326]

L'article souligne également à quel point l'alternative actuellement disponible à la transplantation, l'appareillage prothétique, est insatisfaisante :

> By virtue of their design and synthetic nature, these devices can never truly be accepted as part of the person and function as a limb proxy. Studies have shown marked variability in the degree of compliance among pediatric amputees with as many as 45% of pediatric patients rejecting their prosthesis. […] Significant advances have been achieved in the field of targeted muscle reinnervation and myoelectric prosthetics. Yet, these devices are heavy and cumbersome and fail to restore the important nuances of having one's limb such as sensation, proprioception and the feeling of "wholeness" that VCA offers.[1327]

La question de l'adhésion au traitement, délicate dans tous les cas mais particulièrement chez le patient pédiatrique, est également soulevée. Notons que l'article ne souligne pas la question également délicate dans la greffe pédiatrique de la continuité des soins avec l'avancée en âge du patient, et notamment la délicate transition, relevée dans les greffes rénales, quand le patient passe d'une prise en charge par un service pédiatrique auquel il est habitué à celle par un nouveau service à l'âge adulte – l'âge adéquat pour cette transition étant lui-même délicat à déterminer.

> Noncompliance with immunosuppression is quite high among pediatric solid organ transplant recipients, ranging from 30% to 75%. Adolescent patients pose the highest risk, as they tend to rebel against regimented therapy while struggling with their own self-image and identity. In young patients, however, compliance is highly dependent on parental involvement and in these patients, parental and familial support should be factored into the screening criteria. Importantly, pre-transplant noncompliance is well correlated to post-transplant noncompliance. Thus children who have proven themselves compliant with the regimens of other comorbid conditions (i.e. diabetes, asthma, cystic fibrosis, etc.) may be best suited for the rigor included in post-transplant hand therapy and immunosuppression. Thus we believe that children who have already undergone solid organ transplantation and are compliant with their immunosuppression should be considered first for hand transplantation.[1328]

Il ne semble pas impossible à l'équipe de Philadelphie qu'un patient même jeune puisse participer au consentement à l'allogreffe – ce qui suppose une sélection des patients et une éducation approfondie

[1326] *Ibid.*, p. 49.
[1327] *Ibid.*, pp. 49-50.
[1328] *Ibid.*, p. 50.

de ceux-ci aux enjeux de long terme de la procédure difficiles à percevoir pour un jeune enfant.

> In cases of life saving or prolonging transplantation, parents' consent alone suffices as it is in the best interest of the patient. In the case of VCA, it is vital that the child both desire the surgery and invested [*sic*] in the long-term course. For many of the psychosocial reasons already described, one may expect a child without hands to desire a transplant in order to "look normal" or "fit in." However, the pediatric patient, by virtue of his age, may not have the temporal context in which to consider the implications of lifelong immunosuppression and extensive rehabilitation. Therefore it is crucial to screen for patients who not only desire the operation, but also are physically and psychologically mature enough to undertake it. Therefore, all potential candidates must have mandatory education about the details of the procedure, postoperative course, and potential pitfalls of VCA later in life. This should be coupled with screening by pediatric psychologists and childlife specialists to exclude those without the cognitive or emotional maturity to withstand the implications of transplantation. In summary, informed consent requires a parent who agrees to enforce compliance and a patient who not only desires the operation, but also is able to understand its repercussions.[1329]

L'article souligne également l'important engagement que la procédure suppose du côté de l'équipe médicale :

> Establishing and instituting a protocol for upper extremity VCA in a pediatric patient is an arduous undertaking. Administrative support both within the institution and from the local organ procurement organization is crucial. Perhaps most important, however, is assembling an interdisciplinary team that includes specialists from all involved fields to discuss and agree upon the details of the transplant protocol. Our hand transplant team consists of physicians from plastic surgery, orthopedic surgery, transplant surgery, pediatrics, cardiology, infectious disease, anesthesia and psychology, members from social work, physical and occupational therapy, nutritional support and a financial counselor. Under the leadership of the program director and the hand transplant coordinator, this team meets periodically to discuss protocol progress, patient selection, and operative planning and rehearsal among other logistical and clerical matters.[1330]

Un autre article de la même équipe souligne aussi l'engagement très important que représente l'allogreffe pour les soignants qui l'entreprennent : "Hand transplantation is a laborintensive and time-intensive process."[1331]

3. L'origine de l'affection

La question se pose aussi dans la greffe de mains de l'origine de l'affection qui a causé le déficit – on a commencé à le voir à travers la question de la greffe de mains chez l'enfant. Comme on l'a vu, la malformation congénitale a été analysée comme une indication possible mais a été pour l'instant

[1329] *Id.*
[1330] *Ibid.*, pp. 50-1.
[1331] Arash Momeni, Benjamin Chang, L. Scott Levin, "Technology and vascularized composite allotransplantation (VCA) - lessons learned from the first bilateral pediatric hand transplant", *art.cit.*, p. 1.

largement refusée ; il y a cependant eu un cas très récemment de greffe de main, unilatérale, à un agénésique adulte par une équipe polonaise.[1332] Dans l'immense majorité des cas, la perte des mains est donc d'origine traumatique : accidents ou, particulièrement aux USA, blessures de guerre. Un glissement s'opère peut-être néanmoins : si la totalité des greffes opérées dans un premier temps concernaient des amputations d'origine accidentelle, on voit de plus en plus de greffes de mains qui concernent des patients amputés suite à des complications médicales, particulièrement des sepsis, ayant entraîné une double ou plus souvent une quadruple amputation. C'est le cas du tout dernier patient greffé des deux mains par l'équipe lyonnaise (février 2007) et d'une patiente candidate actuellement auprès de cette équipe ; c'est le cas de la greffe pédiatrique qu'on vient d'évoquer. Dans le cas de la quadruple amputation, les patients déclarent souvent être capables de faire le deuil de leurs membres inférieurs, qui peuvent d'ailleurs être correctement appareillés, mais le deuil en plus de leurs mains leur paraît insurmontable. Leur quadruple amputation donne peut-être un sentiment de souffrance supplémentaire aux équipes qui sont moins réticentes à les greffer des mains qu'un amputé bilatéral qui représente, malgré tout sa difficulté réelle, une situation qui peut apparaître moins directement poignante aux équipes médicales. Or les patients quadri-amputés suite à un sepsis sont apparus récemment comme indication possible pour les greffes de mains ; particulièrement parce que lors de ces complications opératoires jusqu'à il y a peu on ne savait pas sauver ces patients.[1333]

C. La greffe de jambes ?

1. Les tentatives

La question a également été posée, dans la foulée des greffes de mains à partir de 1998, de la greffe du membre inférieur et même de la greffe des quatre membres simultanément chez des patients quadriamputés. On compte à ce jour quatre tentatives de greffes de jambes au monde. La première, en 2006, a été réalisée entre siamois qui devaient être séparés et se fit en urgence lors du décès d'un des deux jumeaux ; de manière comparable à la première greffe rénale par Joseph Murray en 1954, elle fut donc réalisée sans avoir à utiliser de traitement immunosuppresseur du fait de la gémellité du donneur et du receveur et rencontre des résultats satisfaisants.[1334] La deuxième fut réalisée en Espagne en 2011, auprès d'un patient amputé bilatéral qui ne pouvait être convenablement appareillé de prothèses. Les premiers résultats semblèrent prometteurs, comme le montrent les remarques

[1332] Dr Aram Gazarian, communication personnelle.
[1333] Dr Aram Gazarian, communication personnelle.
[1334] Zuker RM, Redett R, Alman B, Coles JG, Timoney N, Ein SH. “First successful lower-extremity transplantation: technique and functional result”. *J Reconstr Microsurg* 22, 2006, pp. 239-44 ; Fattah A, Cypel T, Donner EJ, Wang F, Alman BA, Zuker RM. “The first successful lower extremity transplantation: 6-year follow-up and implications for cortical plasticity”. *Am J Transplant* 11, 2011, pp. 2762-7.

conclusives de l'article les rapportant :

> Although this is a single case report with relatively short follow-up, lower limb transplantation can be performed safely in bilateral AK [above knee] amputees and, in light of the results at 1 year, could probably allow these patients to walk independently. If this is confirmed in longer followup of this case, lower limb transplantation could become a treatment option in selected bilateral AK amputees. Besides the uncertain long-term fate of the VCA, it remains undetermined the future role of lower extremity transplantation in quadrimembral amputees, especially in children surviving meningococcal sepsis.[1335]

Le patient développa néanmoins au bout d'un an et demi, sans avoir connu de progrès définitifs à ce moment-là mais en pouvant se déplacer en se soutenant à des barres, un lymphome du système nerveux central qui obligea à interrompre en urgence le traitement immunosuppresseur pour le sauver, et donc à amputer les deux membres greffés.

> Function of the lower extremities was steadily improving, with active knee extension, strong foot plantar flexion and incipient foot dorsiflexion, and the patient was able to walk on parallel bars at postoperative month 15. Clinically the patient was stable. […] After discussion with the patient and his family, the immunosuppressive therapy was abruptly interrupted and the legs removed. The patient was treated with high dose of methotrexate and stereotaxic radiotherapy with complete remission. The hipertropia of the left eye remained and was treated surgically. At the time of this writing the patient is asymptomatic and continues in complete remission 23 months after the diagnosis of PCNS PTLD. […][1336]

L'article conclut que le cas, avec cette affection relativement rare dans les transplantations, ne permet pas d'invalider ni de valider le concept de la transplantation du membre inférieur :

> The occurrence of PTLD in the case reported herein does not seem to be related to the particular tissue composition of the transplanted part. Among VCA, hand and upper extremity transplantation is now a well-accepted procedure, with a favorable riskbenefit ratio especially in bilateral cases. The risk benefit of lower limb transplantation in trans-femoral bilateral amputees has not yet been determined, and it is a subject of debate. The probability of potentially lethal complications is similar to other SOT [solid organ transplantation] or VCAs and it is still uncertain whether the functional result would be significantly better than available prostheses.[1337]

En 2012, une équipe turque opéra une triple greffe (deux mains, une jambe) mais la jambe greffée dut être amputée le lendemain et le patient mourut cinq mois après d'infections – le cas n'a pas été publié et est donc mal connu. En 2012 aussi, une autre équipe turque tenta une quadruple greffe, mais

[1335] Cavadas PC, Thione A, Carballeira A, Blanes M. "Bilateral transfemoral lower extremity transplantation: Result at 1 year", *American Journal of Transplantation* 13, 2013, pp. 1093-1349, ici p. 1349.
[1336] P. C. Cavadas, A. Thione, M. Blanes and E. Mayordomo-Aranda, "Primary Central Nervous System Posttransplant Lymphoproliferative Disease in a Bilateral Transfemoral Lower Extremity Transplantation Recipient", *American Journal of Transplantation* 15, 2015, pp. 2758–2761, ici pp. 2758-9.
[1337] *Ibid.*, p. 2760.

tous les membres durent être amputés et le patient décéda cinq jours après l'opération.[1338]

Malgré ces échecs, et un scepticisme important à l'égard de l'indication en général de greffes de jambes, la question reste soulevée, deux équipes aux États-Unis ayant lancé un programme proposant la greffe de jambes – mais sans aucune réalisation à ce jour à notre connaissance.[1339] Leur démarche se veut beaucoup plus prudente et organisée que les premières tentatives faites jusqu'ici. Après avoir noté que les greffes de tissus composites sont désormais établies dans le champ de la clinique, et qu'elles s'étendent progressivement à de nouvelles indications, une des deux équipes note que la question de la greffe de jambes peut se poser du fait des insuffisances de certains traitements :

> Vascularized composite allotransplantation (VCA) has established itself as a new rung in the reconstructive ladder. […] With the relative success of early vascularized composite allotransplants, newer avenues are being explored. […] The natural progression of the field is to explore the role of lower extremity allotransplantation. In 2005, an estimated 1,027,000 people lived with loss of at least one lower limb, 20% of which were not from dysvascular disease. These numbers are projected to more than double by 2050. [...] High above knee amputations and/or concomitant upper extremity amputations make prosthetic use difficult and, at times, impractical. Poor prosthetic fit can result in recurrent pressure sores and pain, again preventing their use.[…] Lower extremity allotransplantation has the potential to offer patients improved function over current prosthetics, reduce phantom limb pain, and reduce prosthetic associated complications.[1340]

Face aux insuffisances des traitements actuels dans certains cas d'amputation de jambe, particulièrement quand elles sont hautes, la transplantation pourrait offrir des solutions :

> The prospect of restoring protective sensation and alleviating phantom limb phenomena not only provides benefits beyond current prosthetics, but could allow lower extremity amputees to feel whole again. If patients are adequately screened and selected, and are able to develop mature coping mechanisms, lower extremity transplantation may improve their image and self concept compared to the constant reminder of a lost limb induced by the presence of a prosthetic. Permanence provided by extremity transplantation avoids daily problems and decisions experienced with prosthetics. Poor fitting prostheses result in pressure sores and instability, particularly in high-level amputees. Skin irritation, socket heat, and the inability to walk quickly or on uneven terrain result in decreased prosthetic use. Lower extremity allotransplantation will alleviate socket-fitting issues and eliminate the choice of wearing the prosthetic. In addition, performing a lower extremity transplantation to extend an above-knee amputation to a below-knee level amputation (i.e. not transplanting the foot) would provide a stable distal stump for a prosthesis socket, improve functional ambulation, and decrease the work of ambulation.[1341]

[1338] Nasir S, Kilic YA, Karaaltin MV, Erdem Y. “Lessons learned from the first quadruple extremity transplantation in the world”. *Ann Plast Surg* 73, 2014, pp. 336-40.

[1339]Edward W Swanson, Hsu-Tang Cheng, Denver M Lough, W P Andrew Lee, Jaimie T Shores & Gerald Brandacher “Lower Extremity Allotransplantation: Are We Ready for Prime Time?”, *Vascularized Composite Allotransplantation*, 2(2), 2015, pp. 37-46 ; Carty MJ, Zuker R, Cavadas P, Pribaz JJ, Talbot SG, Pomahac B. “The case for lower extremity allotransplantation”, *Plast Reconstr Surg* 131, 2013, pp. 1272-7.

[1340] Edward W Swanson, Hsu-Tang Cheng, Denver M Lough, *al.*, “Lower Extremity Allotransplantation: Are We Ready for Prime Time?”, *art.cit.*, p. 37.

[1341] *Ibid.,* p. 41.

Néanmoins les difficultés sont nombreuses, comme en témoignent les échecs des tentatives à ce jour, qui sont rappelés par les auteurs :

> However, these benefits must be weighed against the obstacles of slow-paced nerve regeneration, difficult perioperative management, and lifelong immunosuppression. Four cases of lower extremity transplantation have been performed with increasingly high-risk operations, marked by deaths of the last 2 recipients. […] One of the greatest challenges for lower extremity allotransplantation is the slow pace of nerve regeneration and functional recovery. As with upper extremity allotransplantation, the best recovery and outcome can be expected for more distal transplants; however, these patients have better function with prosthetics. […] The lower extremity comprises more than 3 times the percentage of total body mass when compared to the upper extremity (17-18% vs. 5-6%), depending on gender. [...] Taken together, fluid and blood volume status must be carefully considered prior to lower extremity transplantation; more so than in upper extremity allotransplantation.[1342]

L'équipe invite donc à une progression plus prudente de la greffe de jambes, sur le modèle de ce qui s'est passé dans les greffes de mains et de visage :

> Combining highlevel upper extremity transplantations with high-level lower extremity transplantations may be ill conceived at this early stage without more clinical success in less complex cases. […] Given this, we endorse/advocate for taking small first steps as was done in isolated upper extremity and isolated face allotransplantation. We foresee the field ultimately proceeding to performing transplants similar to those by Cavadas et al. (bilateral mid-femur), but think it is wise to be selective in the near future to ensure success, safety, and to gain incremental knowledge.[1343]

Or seule la clinique humaine peut permettre de recueillir les connaissances suffisantes dans ce domaine - la bipédie étant si particulière à l'homme, aucun modèle animal ne pourrait se substituer à la clinique humaine : “The level of functional recovery required for restoration of gait and balance is currently unknown, and will only be elucidated from human patients, as there are no animals to simulate the bipedal gait of humans.”[1344]

La greffe de jambes ne paraît donc pas impossible à atteindre à certains acteurs du champ, malgré les premiers échecs. C'est pour nous l'occasion d'insister sur un aspect qui lui est propre – qu'on ne retrouve pas dans les greffes de mains et de visage, avec lesquelles elle partage le fait de rechercher à faire retrouver une complétude aux patients victimes de traumatismes. Ce qui est spécifique à la greffe de jambes, c'est bien sûr la fonction qu'elle cherche à rétablir chez les patients, autrement que par la prothèse et par un usage intrinsèque des membres, ici de membres greffés : celle de la motricité, de la locomotion (en plus du fait de porter le corps).

[1342] *Ibid.*, pp. 37, 40, 41.
[1343] *Ibid.*, p. 44.
[1344] *Ibid.*, p. 37.

> If, despite an aggressive rehabilitation program, the patient cannot adapt prostheses, he or she will be confined to a wheelchair. Making these patients walk again independently would be a major improvement in their quality of life. The risk-benefit ratio in lower limb transplantation seems delicate, especially in the absence of precedents in the literature. [...] Only if the patient can walk independently with the transplanted legs is the procedure warranted. Lower limb replantation has typically been contraindicated due to reported poor results. Recently encouraging results of leg replantation have been published. Basic ambulation requires a sensate sole, a well aligned skeleton and active knee extension and hip abduction. Extrapolating the experience in high-energy lower limb trauma, it seemed realistic to achieve at least this basic function with a transplant.[1345]

2. Le sens de la locomotion

Tout comme les greffes de mains et de visage nous donneront l'occasion de méditer à nouveaux frais sur ce que représente pour l'homme d'avoir des mains, un visage, la greffe de jambe et les pathologies qu'elle se propose de soulager sont l'occasion de souligner l'importance de l'ambulation pour l'homme (et plus largement, de la locomotion qu'il partage avec l'animal). Le déplacement spontané et sans aide extérieure dans l'espace est un élément essentiel de l'autonomie de l'être humain, comme le souligne par exemple la psychiatre Marion Hendrickx à propos du développement de l'enfant. Le début de l'ambulation autonome est lié au stade anal décrit par la psychanalyse, stade de la maîtrise gagnée par l'enfant de son environnement par la déambulation mais aussi de la maîtrise de soi à acquérir, de la musculature sphinctérienne en premier lieu, qui est aussi symbolique de la musculature en général : « Pour beaucoup d'auteurs postérieurs [à Freud], dont Dolto, cette pulsion à maîtriser [la défécation ou non pour l'enfant] ne concerne pas que le contrôle de la musculature sphinctérienne, mais bien la musculature dans son ensemble. »[1346] Pour le petit homme la capacité à se déplacer représente une acquisition fondamentale :

> Tenir sa tête est d'abord bien compliqué, puis il faut tenir assis et trouver son équilibre, lutter contre la pesanteur... On tend maladroitement les bras vers l'objet convoité sans réellement vouloir ou pouvoir l'attraper. On s'agrippe à la table basse pour tenir debout, puis on apprend à marcher. Bouger, enfin ! Faire faire à son corps les mouvements que l'on désire pour obtenir ce que l'on souhaite ! Être autonome en sorte ! Quelle révolution ![1347]

C'est ce plaisir de la déambulation, de l'arpentage ou de la découverte de l'espace, que nous mettons en œuvre de manière intensive dans le sport, particulièrement dans les sports de plein air, et encore

[1345] Cavadas PC, Thione A, Carballeira A, Blanes M. “Bilateral transfemoral lower extremity transplantation: Result at 1 year”, *art.cit.*, p. 1347.
[1346] Marion Hendrickx, *Petit traité d'horreur fantastique à l'usage des adultes qui soigent des ados*, Eres, coll. La vie de l'enfant, (I. De l'archaïque, 4. Le voyage nocturne, soit la motricité (ou comment le loup-garou traverse le stade anal)), 2012, p. 67.
[1347] *Ibid.*, p. 66.

plus peut-être parmi eux la randonnée ou la course : gagner un lieu juste pour le plaisir, ou marcher sans but pour le plaisir propre de se déplacer, d'éprouver purement notre capacité à gagner un autre lieu. C'est cette capacité fondamentale de maîtrise de l'espace, d'exploration ludique aussi, dont prive l'amputation et d'autres amoindrissements de la locomotion. Au point que le patient immobile peut être très violemment qualifié de « légume », soulignant la perte en lui d'une faculté distinctive de l'animal, qualifiée de mouvement local par Aristote. Aristote souligne en effet que, si la capacité de mouvement par soi-même caractérise tout vivant, même du végétal qui est capable de croître par soi-même, le mouvement local, c'est-à-dire selon le lieu, est propre à l'animal. C'est ce qui fonde pour lui la distinction entre une âme végétative, partagée par tous les vivants avec les végétaux, responsable de leurs opérations de croissance, reproduction et nutrition, et une âme qu'il qualifie de motrice, propre aux animaux. Cette âme motrice est pour Aristote synonyme de la présence du désir, qui fait aller vers un objet qui l'a suscité, et donc d'une imagination, qui se représente l'objet que l'animal cherche à atteindre. Ainsi la perception ne fait-elle pas tout : l'objet peut être imaginé en son absence, qu'on va chercher à combler par le déplacement ; même si l'objet nous est présent et est donc actuellement perçu, l'imagination doit venir compléter la seule perception en représentant au sujet ce qui est tout de même absent dans la perception, à savoir le plaisir que donnerait la consommation ou l'utilisation de l'objet en question. Tout mouvement selon le lieu est pour Aristote en effet mouvement vers, dirigé vers un but. « Toujours en effet c'est vers une fin que [le] mouvement de locomotion s'accomplit, et il est accompagné soit d'imagination, soit de désir. »[1348] « C'est en tant que l'animal est doué de désir qu'il est son propre moteur ; mais il n'est pas doué de désir sans l'être d'imagination. »[1349] Aristote distingue cependant deux types d'action : le mouvement, qui va vers une fin, et l'acte, qui a sa fin en lui-même et est donc à chaque instant parfaitement lui-même, alors que le mouvement n'est vraiment lui-même qu'une fois achevé, son but atteint : « seul le mouvement dans lequel la fin est immanente est une action ». Il en exclut donc la marche, qui doit selon lui avoir une finalité, un but extérieur qu'on cherche à atteindre (un lieu) : « On ne peut pas apprendre et avoir appris, ni guérir et être guéri[1350] ; on peut à la fois bien vivre et avoir bien vécu, être heureux et avoir été heureux [ce sont des actes, qui sont à eux-mêmes leur fin]. » « De ces différents processus, il faut appeler les uns mouvements, les autres actes ; car tout mouvement est imparfait, comme l'amaigrissement, l'étude, la *marche*, la construction : ce sont des mouvements et certes incomplets. On ne peut pas, en effet, *en même temps marcher et avoir marché*, […] devenir et être devenu. »[1351] Mais ne peut-on pas, contre le sage pourtant lui-même péripatéticien, soutenir que la marche peut *aussi* être un acte, un processus

[1348] Aristote, *De l'âme*, III 9, 432b 15, trad. Tricot, Paris, Vrin, 1934.
[1349] *Ibid.*, III 10, 433b 25.
[1350] Il faut entendre : guérir et être guéri *à la fois*, ou « dans le même temps et sous le même rapport ». Apprendre ou guérir sont en effet pour Aristote des mouvements : guérir c'est aller vers la guérison, être guéri c'est avoir atteint son but et ne plus être en mouvement.
[1351] Aristote, *Métaphysique* Θ 6, 1048b 20-35, trad. Tricot, Paris, Vrin, 1933. C'est nous qui soulignons. Entendons par « on ne peut marcher et avoir marché » : on ne peut être en marche vers un but et l'avoir atteint.

qui a sa fin en lui-même chez l'animal ? On ne marche pas nécessairement en effet vers un but ; on peut bien marcher *pour marcher*. Ainsi la locomotion peut être comprise comme *praxis*, et non comme seule *poiesis*.

Konrad Lorenz souligne ainsi qu'il y a une réelle spontanéité du comportement animal, qui est loin de se réduire à une somme de réactions à des stimuli extérieurs, réactions provoquées par quelque chose qui devient but. Lorenz parle ainsi de « l'idée absolument fausse que le comportement animal et humain est en premier lieu *réactif*. »[1352] « Le système nerveux central n'a point besoin, avant de répondre, d'attendre les stimuli, ce qui donne en effet une explication naturelle physiologique du comportement spontané des animaux et des humains. […] Avant [Craig], William McDougall avait déjà opposé au *Animal non agit, agitur* de Descartes que les behavioristes avaient inscrit sur leur bannière, la constatation plus juste : *The healthy animal is up and doing*. »[1353] Ainsi l'animal va-t-il lui-même rechercher spontanément des stimuli qui lui permettent de se mettre encore plus en action, et cherche à préserver et mettre en œuvre continuellement ses mouvements spontanés :

> [Chaque mouvement instinctif] réclame énergiquement la parole quand il a dû se taire par trop longtemps et il force l'animal ou l'homme à se mettre en route pour chercher activement les stimuli particuliers propres à déclencher précisément cette coordination héréditaire […]. Nous savons de nos chiens qu'ils exécutent avec passion les mouvements de flairer, lever, courir, traquer, happer et secouer à mort une proie imaginaire, sans avoir faim. Les amis des chiens n'ignorent pas non plus que, même en le nourrissant aussi bien que possible, on ne peut malheureusement pas guérir de sa passion un chien acquis au plaisir de la chasse. Il en est de même pour les mouvements instinctifs que le chat fait pour attraper sa proie, pour le tournoiement de l'étourneau […]. Si l'on élimine la motivation de la faim […] on constate que l'animal flaire, piste, court et chasse à peine moins que lorsque ces activités sont nécessaires pour satisfaire son besoin de nourriture. […] Dans tous ces cas, l'activité […] n'a pas le caractère d'un « réflexe », autrement dit cette organisation de mouvements instinctifs ne se comporte point comme une machine qui, lorsqu'on ne l'utilise pas, reste passive pendant un temps indéterminé et « attend » que quelqu'un appuie sur le bouton de démarrage.[1354]

Ainsi le chat ne chasse-t-il pas seulement pour manger, mais bien pour chasser. Témoin l'expérience menée par Leyhausen, consistant à fournir à des chats des souris de manière continuelle, pour observer quelle partie de leur comportement ils abandonnent progressivement :

> D'abord le chat cessa de manger, mais il tuait encore quelques souris sans y toucher. Puis l'envie de tuer lui passant, il n'en continua pas moins à guetter les souris et les attraper. Plus tard encore, lorsque les mouvements d'attraper s'arrêtèrent, l'animal ne cessa pas pour autant de guetter les souris et de ramper doucement vers elles. Fait intéressant : il choisissait toujours alors les souris qui se trouvaient aussi loin que possible de lui, dans le coin opposé de la pièce, en négligeant complètement celles qui se promenaient entre ses pattes.[1355]

[1352] Konrad Lorenz, *L'agression. Une histoire naturelle du mal*, Flammarion, 1969 [1963], p. 56.
[1353] *Ibid.*, p. 57.
[1354] *Ibid.*, pp. 90, 92 et 94.
[1355] *Ibid.*, p. 95.

Ainsi est-il pensable que la locomotion soit pour l'animal une activité non seulement orientée vers une fin (comme se nourrir), mais aussi une activité ayant sa fin en elle-même. Au risque chez l'homme de devenir une activité en manque de sens, dans l'errance, la désorientation ou la fugue. C'est ce que montre exemplairement la figure du loup-garou pour Marion Hendrickx, qui pour cette raison parle tant à notre imaginaire : celle d'une déambulation nocturne, entre non maîtrise de sa force (la recherche d'une proie que le sujet conscient ne voudrait pas tuer) et fuite (la recherche d'un lieu désert où ses pulsions ne risqueraient plus de nuire à quiconque). La figure du loup-garou symbolise tous les risques que nous fait courir le fait d'être dotés de motricité, de la musculature mal maîtrisée (le loup-garou est doté d'une force accrue, il est impossible de l'enfermer). Si cette figure de la mythologie populaire fascine tant c'est selon Marion Hendrickx qu'elle permet à l'adolescent de se représenter les risques, qu'il ressent bien, de la nouvelle vigueur qu'il vient d'acquérir. Là où le jeune enfant peut rêver de fuguer, d'errer, à la puberté cette possibilité devient très concrète chez l'adolescent. Le loup-garou aide l'adolescent à se représenter les conflits internes qui le traversent inconsciemment, ceux liés à la pulsion de la violence et du départ de la maison parentale.
La motricité, dans ses plaisirs comme ses dangers, apparaît donc bien comme une opération fondamentale de l'animal et particulièrement de l'être humain : il semble donc qu'il y ait aussi quelque chose de vital à pouvoir la réhabiliter autant que possible chez les patients qui en sont privés ou la voient diminuée.

D. Les indications dans la greffe de visage : extension et évolutions

Dans la greffe de visage les indications sont également extrêmement discutées, et en évolution constante.
Les acteurs font eux-mêmes le constat de leurs désaccords sur les indications, qui sont elles-mêmes évolutives et tâtonnantes :

> Several programmes are being developed or are actively recruiting patients. Although each programme may embrace different indications for FT [face transplantation], specific information is limited. Indications are difficult to summarise. […] Limited knowledge on the indications and long-term outcomes of FT complicates the assesment of indications. […] At this juncture, it is not possible to summarise indications for FT into a unified recommendation.[1356]

Les indications semblent devoir être, au moins dans les débuts de la greffe du visage, hautement individualisées, en tenant compte du fait que les premières opérations vont avoir un impact sur la

[1356] B. Pomahac, J.R. Diaz-Siso, E.M. Bueno, "Evolution of indications for facial transplantation", *Journal of Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgery* 64, 2011, pp. 1410-6, ici p. 1411.

réputation de la procédure :

> No 2 defects will be alike and creating an absolute set of indications will be difficult. […] Each patient and defect will have a unique indication « profile ». […] Thus, the process of determining wether a CTA is indicated is highly individualized. […] Patient selection for CTA is critical. It seems certain that one failure due to poor patient selection will have an immeasurably negative impact on progression of the field.[1357]

Les contre-indications, absolues ou relatives, à la greffe de visage ne font pas elles non plus consensus, malgré leur importance.[1358]

> General inclusion/exclusion criteria follow standard organ-transplant guidelines. Specific contraindications to FT are the unfeasability of adequate follow-up, lack of financial support and/or history of poor medical compliance. Psychological issues comprising the patient's ability to understand and cope with FT and/or comply with medical orders are absolute contraindications. Other contraindications remain open to debate. For example, cancer is listed as an absolute contraindication by some, but many consider it case-by-case and there has been one post-oncological FT recipient. Blindness and bilateral upper-extremity amputation are absolute contraindications in one programme; others do not report their position. One FT recipient in Spain was human immunodeficiency virus (HIV)-positive, but most programmes consider HIV an absolute contraindication. Self-induced facial injuries are contraindications in some programmes, but others have performed transplants in such patients. While most centres are conservative in the preservation of the recipient's healthy facial tissues, one recent case performed aggressive resection. Only one centre performed FT as the first therapeutic option; in all other patients, conventional reconstruction was exhausted first. Most centres performed FT after proper nerve reconnection was deemed possible, as in its absence, functional recovery is poor.[1359]

De manière tout à fait intéressante, les praticiens relèvent les premiers refus de patients auxquels l'opération a été proposée après sélection. Un patient de Lantieri refusa l'opération car il considérait s'être suffisamment habitué à sa condition, son accident ayant eu lieu quinze avant que la greffe lui soit proposée.

> Un homme victime d'un traumatisme balistique se présente à ma consultation, adressé par un confrère de province. Je l'ai déjà opéré il y a plusieurs années, d'une manière conventionnelle, mais le résultat n'est pas satisfaisant. Je lui propose une greffe, pensant qu'il va accepter, mais après réflexion il refuse. « Je vis comme cela depuis quinze ans, tout le monde autour de moi m'a accepté ainsi. Je finirai mes jours comme je suis. »[1360]

5 patients sélectionnés par l'équipe de Boston refusèrent au final de procéder à l'opération ; l'un par crainte des effets du traitement immunosuppresseur ; trois autres pour explorer d'abord les méthodes

[1357] S.T. Hollenbeck, D. Erdmann, L.S. Levin, "Current indications for hand and face allotransplantation", *Transplantation Proceedings* 41, 2009, pp. 495-8, ici pp.496-7.
[1358] *Id.*
[1359] B. Pomahac, J.R. Diaz-Siso, E.M. Bueno, "Evolution of indications for facial transplantation", *art.cit.*, p. 1411.
[1360] Laurent Lantieri, *Chaque visage a une histoire*, *op.cit.*, p. 151.

traditionnelles de reconstruction disponibles.[1361]

La clinique elle-même, la rencontre avec les patients et les pathologies qu'ils présentent réellement, a fait évoluer les indications des praticiens, comme le note de manière intéressante l'équipe de Boston dans son article de 2011 :

> In 2008, we gained IRB approval […] for 'partial' FT. Inclusion criteria were adults between 18 and 60 years of age with a defect comprising over 25% of the face and/or loss of one or more major facial features, such as the nose, lip(s) or eyelid(s). Since then, based on experience gained during screening, we expanded the criteria to include full facial defects and patients who, in spite of acceptable appearance, retain significant functional deficits. […] Some candidates motivated the evolution of our indications of FT. […] Our patients taught us a few important lessons.[1362]

Deux cas auront particulièrement influencé les indications de l'équipe de Boston. Le premier est celui d'un patient dont les défauts concernaient la totalité du visage et qui est aveugle de surcroît, engageant à une greffe totale et non partielle du visage, avec un handicap supplémentaire à prendre en compte dans la gestion des soins postopératoires :

> This 24-year-old male suffered accidental high-voltage electrical burn injuries to the entire face and the left hip 14 months prior to referral. His facial defect comprised the entire area of the face and extended into the scalp. The patient was unfortunately blind as a result of the injury. […] Because of absent facial features, the injury had devastating social effects on the patient's life. Just as importantly, there was lack of facial sensitivity and motor function. Speech and sense of smell were affected and facial expression was absent. […] Full FT was expected to provide remarkable improvement in all of the facial functions. […] The entire co-investigative team agreed that the benefits outweighed the risks of full FT in this case. We obtained IRB approval to expand inclusion criteria to patients in need of full FT.[1363]

L'autre était un patient dont les défauts esthétiques n'étaient pas majeurs, mais les déficits fonctionnels si.

> The case was influential to the evolution of our thinking regarding indications for FT. The aesthetics in this patient's case did not weigh heavily, but functionality did. […] The injuries did not inflict permanent disability and the patient held a full-time job. His facial appearance was symmetrical and well balanced in proportions and size.
>
> Although the facial apperance of this patient did not warrant FT, he had severe functional deficits that could not be improved with conventional reconstruction. […] This patient represents a clear evolution of the

[1361] B. Pomahac, J.R. Diaz-Siso, E.M. Bueno, "Evolution of indications for facial transplantation", *art.cit.*, pp. 1414-5.
[1362] *Ibid.*, pp. 1411 et 1415. Un autre exemple de leçon issue de la clinique est le cas d'une patiente qui avait du mal à supporter l'absence de son animal de compagnie lors du long processus de rééducation après la greffe, qui se déroule souvent dans un centre éloigné du domicile du patient. L'équipe qui la soignait apprit à prendre en compte cette dimension de la vie des patients greffés dans les greffes de tissus composites, celle de maintenir leur vie habituelle du mieux possible lors de la longue période de rééducation qui suit la greffe.
[1363] *Ibid.*, p. 1413.

indications for FT.[1364]

1. L'ampleur de la reconstruction

La toute première greffe en 2005 était une greffe partielle de la face et concernait seulement les tissus du triangle nez-bouche-menton. Depuis, les indications ont donc évolué vers des surfaces greffées plus grandes (greffe totale ou quasi-totale du visage), mais aussi de manière importante vers des greffes augmentant en profondeur,[1365] avec la greffe de parties du squelette osseux (par exemple des parties de mandibules).[1366]

> Most facial transplantations have been designed to restore partial-face defects; fullface transplantations include the forehead, eyelids, nose, lips, chin, and cheeks, with or without underlying bone. Full-face transplantation has been considered nearly impossible because of the complexity of the blood supply as well as ethical, psychological, and social implications. We report our initial experience in full-face transplantation in three patients.
> […] It was thought that facial vessels alone could not perfuse the entire face and anterior scalp and that superficial temporal vessels must be included in full-face allografts, complicating and prolonging allograft recovery in a major way. […] One of the unique features of full-face transplantation is the large area of direct contact between allograft and recipient tissues. This may result in substantial growth of new vessels, which should lead to secondary revascularization. Such direct angiogenesis may constitute an alternative source of allograft blood supply.[1367]

Une des difficultés de la greffe totale de visage, surtout quand elle implique des tissus profonds et l'ossature, est la plus grande ressemblance qu'elle semble impliquer avec le donneur. En effet, dans la greffe de tissus mous superficiels, la ressemblance est très peu présente, les tissus s'adaptant essentiellement, se moulant, au squelette sous-jacent qui est celui, originel, du receveur, à quoi s'ajoute l'animation unique des traits du visage greffé par le patient, transmettant la singularité du sujet. Mais la difficulté de la ressemblance ne semble pas être si grande que prévu dans la greffe totale de visage :

> We anticipated that the underlying skeleton and facial volume would shape the final facial appearance, making resemblance to the donors unlikely. It is our subjective opinion, as well as that of two of the donor families, that the patients do not look like their donors (the remaining donor family has chosen to remain unknown).[1368]

[1364] *Ibid.*, pp. 1414-5.
[1365] Pr. Bernard Devauchelle, communication personnelle.
[1366] Alam DS, Papay F, Djohan R, et al. "The technical and anatomical aspects of the World's first near-total human face and maxilla transplant". *Arch Facial Plast Surg* 11 (6), 2009, pp. 369–77 ; Devin Coon, Srinivas M. Susarla, Chad R. Gordon, "Craniomaxillofacial Allotransplantation: Achievements and Future Challenges", *Curr Surg Rep* 1, 2013, pp. 60–66.
[1367] Bohdan Pomahac, Julian Pribaz, Elof Eriksson, *al.*, "Three patients with full facial transplantation", *New England Journal of Medicine* 366;8, 2012, pp. 715-22, ici pp. 715 et 719.
[1368] *Ibid.*, p. 722.

Les premières réalisations ont aussi permis de mieux prendre conscience des gains fonctionnels que permet la greffe de visage et de leur importance capitale,[1369] minorant ainsi l'importance de l'aspect esthétique de la défiguration – qui reste cependant pris en compte comme une fonction du visage à rétablir, celle de la présentation de soi aux autres. On l'a vu dans le cas du deuxième patient de l'équipe de Boston rapporté qui a fait évoluer ses indications, la greffe peut être envisagée hors d'une défiguration majeure du patient ; mais l'apparence doit aussi se voir reconnaître un caractère fonctionnel.

> We also strongly emphasised severe functional deficits. Although the term 'facial' functions evokes the concepts of eating, breathing, drinking, expressing or communicating, we also considered aesthetic appearance as one of the crucial functions of the face. Some of our patients' aesthetic defects were so massive and devastating that aesthetics weighed as much as or more than other functions.[1370]

Un autre article de la même équipe (Boston) déclare : “Our experience with evaluation of indications for FT has led to an evolved philosophy that strongly emphasises functional deficits.”[1371] Une équipe canadienne insiste elle aussi sur les gains fonctionnels, et non seulement esthétiques, de la greffe de visage, les premiers ayant été, on y reviendra, peu pris en compte dans les premiers commentaires de ces greffes : “It is important to recognize functional gains: patients with central facial defects have difficulty breathing, speaking, chewing and swallowing, and often have an impaired sense of smell.”[1372]

Une des difficultés de la greffe du visage, bien plus présente encore que dans la greffe de main qui la rencontre aussi, est la nécessité d'avoir un plan de repli en cas de rejet, aigu ou chronique, c'est-à-dire immédiat ou à long terme, du greffon : “A planned exit strategy needs to be outlined in the event of CTA failure, either in the acute or delayed phase.”[1373] La greffe du visage semble une opération extrêmement « engagée », c'est-à-dire dans laquelle le retour au départ, si possible sans que le patient s'en trouve lésé par rapport aux faibles résultats qu'il avait obtenu, semble difficile à ménager. Ainsi est couru le risque que l'échec apparaisse comme catastrophique, et même pire que la déjà difficile situation de départ. Ainsi beaucoup d'équipes insistent-elles sur la nécessité de ne pas se lancer sans avoir un plan de sortie possible en cas de rejet, qui soit autre que la seule possibilité de greffer à nouveau – les patients greffés étant sensibilisés à plus d'antigènes sont plus difficiles à greffer une seconde fois, même si les greffes consécutives dans les greffes d'organes ont prouvé qu'elles étaient

[1369] Prof. Bernard Devauchelle, communication personnelle.
[1370] B. Pomahac, J.R. Diaz-Siso, E.M. Bueno, “Evolution of indications for facial transplantation”, *art.cit.*, p. 1415.
[1371] E.M. Bueno, J.R. Diaz-Siso, B. Pomahac, “A mult*Id*isciplinary protocol for face transplantation at Brigham and Women's Hospital”, *Journal of Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgery* 64, 2011, pp. 1572-9, ici p. 1573.
[1372] J. Flynn, R. Zlotnik Shaul, M.D. Hanson, G.H. Borschel, R. Zuker, “Pediatric facial transplantation: ethical cons*Id*erations”, *Plast surg* 22 (2), 2014, pp. 67-69, ici p. 67.
[1373] S.T. Hollenbeck, D. Erdmann, L.S. Levin, “Current indications for hand and face allotransplantation”, *art.cit.*, p. 497.

possibles ; de plus dans la greffe de visage particulièrement une première greffe rend une deuxième plus difficile à opérer du point de vue anatomique. L' équipe de Boston souligne, on l'a vu, que le consensus ne semble pas exister entre les équipes sur cet aspect-là de l' « engagement » que peut s'autoriser le praticien : “While most centres are conservative in the preservation of the recipient's healthy facial tissues, one recent case performed aggressive resection.”[1374] Elle fait en tout cas de l'examen d'une solution de repli une condition nécessaire pour entreprendre la greffe : “We will not perform FT without having a solid backup strategy.”[1375] Lantieri en souligne cependant la difficulté : “Unlike hand transplantations, where the transplant can be amputated, the exit strategy in cases of face transplant failure necessitates an autologous coverage that may be very difficult or even impossible.”[1376]

2. Le moment opportun pour la reconstruction

La question se pose également du *moment* auquel la greffe doit intervenir : comme premier traitement, ou une fois les traitements conventionnels épuisés, ceux-ci ayant montré leur insuffisance ? On l'a vu, certains patients de l'équipe de Boston ont préféré ne pas recourir d'emblée à la greffe pour commencer par tenter les traitements conventionnels. Cependant ceux-ci sont extrêmement exigeants : certains patients sont opérés plusieurs dizaines de fois, et les résultats peuvent rester insatisfaisants. La première greffe de visage, en 2005, a elle été faite comme premier traitement, ce qui a eu pour avantage que les tissus avaient moins eu le temps de cicatriser et s'atrophier, et a permis une reconstruction d'un seul geste. C'est une possibilité que l'équipe de Boston ne s'interdit pas : “Although we have not used FT as the first line of treatment, we suggest FT may be optimally timed after wound coverage and prior to extensive staged conventional reconstruction to prevent surgical fatigue and depletion of donor sites.”[1377] Une autre équipe à Cleveland suit la même évolution dans son raisonnement :

> In such extreme cases, face transplantation […] should be taken into consideration as an early option, if only to spare a patient years of continued disfigurement, social ostracism, and the cumulative financial burden of multiple reconstructions. […] [A] challenge after our successful transplantation […] was to rethink our approach of selection only of candidates who had exhausted conventional means of transplantation and to consider presenting face transplantation as an early alternative for patients with massive three-dimensional craniofacial defects and multifunctional deficits.[1378]

[1374] B. Pomahac, J.R. Diaz-Siso, E.M. Bueno, “Evolution of indications for facial transplantation”, *art.cit.*, p. 1411.
[1375] *Ibid.*, p. 1415.
[1376] Lantieri L, Hivelin M, Audard V, et al.: “Feasibility, reproducibility, risks and benefits of face transplantation: a prospective study of outcomes”, *art.cit.*, p. 376.
[1377] B. Pomahac, J.R. Diaz-Siso, E.M. Bueno, “Evolution of indications for facial transplantation”, *art.cit.*, p. 1415. L'absence de reconstructions initiales permettrait au contraire de les réserver à un éventuel échec de la greffe.
[1378] M. Siemionow, *al.*, “Near-total human face transplantation for a severely disfigured patient in the USA”, *Lancet* 374,

3. Quelle origine de l'affection ?

Une des questions que pose également la greffe du visage est celle de l'origine des affections qu'elle soigne. Les causes des affections du visage appartiennent à quatre grandes catégories : brûlures étendues (notamment électriques) ; malformations congénitales, éventuellement évolutives ; traumatismes, subis ou infligés (morsures, armes à feu) ; résection chirurgicale de tumeurs à la face obligeant à enlever des tissus faciaux.[1379]

L'indication qui fait le plus consensus est celle des défigurations dues à des traumas. On a vu cependant que certaines équipes refusent de traiter des patients aux traumatismes auto-infligés, jugés psychologiquement non aptes à la greffe – mais la question mérite discussion.

Laurent Lantieri a été le premier à utiliser la greffe pour traiter une affection congénitale, évolutive en l'occurrence, la neurofibromatose. Le succès de cette tentative lui fait dire que les indications de greffe peuvent y être étendues : "Potential indications are not restricted to trauma, and include other types of disfigurement due to genetic disorders, such as NF1 [neurofibromatose]."[1380] Lantieri souligne que les patients atteints de neurofibromatose, bien que relativement nombreux, sont largement délaissés, faute de traitements adéquats – l'intervention chirurgicale sur une neurofibromatose provoquant des saignements extrêmement importants, porteurs d'un risque vital.[1381] Lantieri souligne que la neurofibromatose est « la deuxième plus importante maladie génétique en France, totalement inconnue du grand public alors qu'elle concerne une naissance sur trois mille. »[1382] Un tiers des personnes affectées connaîtra des déformations importantes. Dans le chapitre de son livre justement intitulé « Il n'existe pas d'incurables », Lantieri fait le constat de patients auxquels peu de choses étaient proposées :

> Il y a quinze ans, personne ne s'occupait des malades atteints de neurofibromatose. […] Depuis, nous avons appris que, pour les cas les plus avancés, la maladie entraîne une baisse de l'espérance de vie […]. Face à Pascal [le patient qu'il greffera en 2008], je suis d'abord désemparé. La littérature scientifique est très pauvre sur ce sujet à l'époque. Les opérations réalisées se sont toujours avérées très délicates : toucher aux vaisseaux d'un patient atteint de cette maladie, c'est prendre le risque de le faire saigner à la limite du tolérable.[1383]

Jérôme Hamon, greffé ultérieurement par l'équipe de Lantieri pour la même affection congénitale,

2009, pp. 203-9, ici pp. 208-9.

[1379] L. Lantieri, *al.*, "Repair of the lower and middle parts of the face by composite tissue allotransplantation in a patient with massive plexiform neurofibroma : a 1-year follow-up study", *The Lancet* 372, 2008, pp. 639-45, ici p. 639.

[1380] *Ibid.*, p. 644.

[1381] *Ibid.*, p. 643.

[1382] Laurent Lantieri, *Chaque visage a une histoire*, *op.cit.*, p. 80.

[1383] *Ibid.*, p. 81.

soulignera au contraire qu'en rencontrant le Pr. Lantieri c'était la première fois qu'il rencontrait un praticien capable de lui apprendre des choses sur sa maladie. [1384]

On a vu plus haut le scepticisme de Laurent Lantieri à l'égard du traitement par la greffe des grands brûlés, malades très fragiles et auprès desquels il a eu des expériences douloureuses (échec d'une greffe et décès d'un patient). Un des problèmes des patients victimes de brûlures étendues est qu'ils doivent subir de nombreuses interventions, et notamment des transfusions, qui les sensibilisent à de nombreux antigènes et rendent très difficile de trouver un donneur compatible. Ainsi l'un des patients de L. Lantieri, bien que placé en liste d'attente pour la greffe, n'a jamais pu être opéré, faute de trouver un donneur compatible car il était sensibilisé à de trop nombreux antigènes.[1385] Face à cette question de la sensibilisation importante des patients victimes de brûlure étendue, une solution peut se trouver dans une opération récente de l'équipe de Boston, en 2016. Celle-ci a réussi, en transposant un protocole utilisé dans la greffe rénale, à greffer une patiente sévèrement brûlée et donc hautement sensibilisée.

> The transplant recipient was a 45-year-old female, who 6 years prior had sustained chemical burn injuries to 80% of the body surface area and endured over 50 conventional reconstructive procedures mostly involving split-thickness and full-thickness skin grafting as well as release of contractures. At the time of presentation for face transplant evaluation, the patient demonstrated significant functional impairments, including severe contraction and eversion of the lips, a proximally retracted nose with reduced bulk and volume, lack of functional eyelids, and extensive and painful neck contractures. All of these contributed to poor quality of life. […] Given her high degree of sensitization, which placed her at increased risk for hyperacute rejection and allograft loss, we implemented a protocol that has been used by our transplant medicine coinvestigators with highly sensitized patients in kidney transplantation with excellent 5-year survival.[1386]

L'équipe de Boston conclut de la réussite de son opération qu'une extension des indications de greffe de visage (et de mains) à certains grands brûlés est alors possible :

> Sensitization is a common scenario in burn patients and in those with a history of allograft failure, and up until now had been considered a contraindication to VCA. This report may provide a step toward revisiting and expanding the criteria of eligibility for face allotransplantation.[1387]

[1384] Jérôme Hamon, *T'as vu le monsieur ?*, Paris, Flammarion, 2015.

[1385] Laurent Lantieri, *Chaque visage a une histoire*, *op.cit.*, p. 154. Il n'est cependant pas certain, d'après le texte, que ce soit du fait du traitement de ses brûlures que le patient n'ait pas réussi à obtenir de donneurs compatibles. Le texte parle de « son profil immunologique rarissime ». Ce patient, bien que n'ayant pas été greffé, a connu une amélioration de sa qualité de vie, telle que mesurée par des tests lors de son évaluation pour la greffe et un an après. Ce constat est étonnant et amène à se demander si la greffe est si utile, ou encore si le simple fait de s'être vraiment senti pris en compte en étant envisagé pour une greffe a été précieux pour le patient.

[1386] Anil Chandraker, Ramon Arscott, George Murphy, Christine Lian, Ericka Bueno, Francisco Marty, Helmut Rennke, Edgar Milford, Stefan Tullius, Bodhan Pomahac, "Face Transplantation in a Highly Sensitized Recipient", *Military medicine* 181(5), 2016, pp. 221-6, ici p. 222.

[1387] *Ibid.*, p. 225.

Or les patients brûlés pourraient particulièrement bénéficier de la greffe du visage : ils sont plus nombreux, du fait des progrès récents du traitement des brûlures, à survivre à celles-ci,[1388] mais les méthodes de reconstruction disponibles sont largement insuffisantes.

> Advances in aggressive and early treatment of major burns has resulted in increased survival rates but survivors of these injuries are often left with significant residual deformities. When the resulting deformities affect the face conventional reconstructive treatments are woefully unsatisfactory. The greatest challenge to reconstructing these deformities is the destruction and loss of the fine anatomically complex facial tissues. The resulting scar formation leads to hypertrophy and contractures that impair facial function and appearance. Functional impairment is particularly debilitating when contractures develop around the mouth and eyes causing oral incontinence, difficulty eating, drinking and speaking in the former and ectropion, corneal ulceration and even blindness in the latter. Contractures of the neck can limit range of motion, alter posture and even restrict the airway. Aesthetic impairment involves loss of 'normal' facial form and expression which is substituted by deformed eyelids, nose, and mouth causing asimmetry and a typical mask-like appearance. Combined, these functional and aesthetic deformities often cause severe psychological distress and poor quality of life in these patients.[1389]

Il n'y a pas d'accord général entre les équipes sur l'indication des patients ayant subi le cancer. Il faut sans doute distinguer entre les lésions à la face liées elles-mêmes au traitement chirurgical d'un cancer, et le cas des patients qui ont subi le cancer indépendamment de leurs lésions, mais les présentations de cas ne font pas toujours clairement la distinction. Le risque important est que le traitement immunosuppresseur lié à la greffe favorise une résurgence du cancer. Laurent Lantieri raconte comment il faillit opérer une première greffe de visage en 2003 avec J.-M. Dubernard, mais recula, notamment du fait que la patiente était victime d'une tumeur au visage, ce qui lui semblait un terrain dangereux pour une allogreffe.[1390] Comme on l'a déjà vu, une telle opération a déjà néanmoins eu lieu en Espagne, mais le patient est décédé d'une récurrence de son cancer.[1391] L'équipe de Boston (B. Pomahac) a quant à elle refusé d'inclure deux patients dans son protocole pour des risques de récurrence de cancer[1392] mais pense que le cas d'un patient en rémission depuis plus de cinq ans peut être examiné.[1393]

> Another uncertain area for CTA is that of malignant disease. At this time, the institution of systemic immunosuppression in a patient with a recently excised malignancy is not generally indicated. The absolute risk of recurrent malignancy following transplantation is clearly multifactorial ans is becoming more clear with time. Thus, guidelines accepted by the United Network for Organ Sharing would seem to be appropriate for

[1388] On se souvient que ce sont des progrès semblables dans la survie des brûlés et la présence de très nombreux cas qui ont amené Medawar à se pencher sur la question des greffes de peau durant la seconde guerre mondiale.
[1389] S. Pushpakumar, J. Barker, *al.*, "Clinical cons*Id*erations in face transplantation", *Burns* 36, 2010, pp. 951-8, ici p. 952.
[1390] Laurent Lantieri, *Chaque visage a une histoire*, *op.cit.*, pp. 101-2.
[1391] P. Cavadas, L. Landin, J. Ibanez, *al.*, *The Spanish Experience with Face Transplantation*, New York, Springer, 2011.
[1392] B. Pomahac, J.R. Diaz-Siso, E.M. Bueno, "Evolution of indications for facial transplantation", *art.cit.*, p. 1415.
[1393] *Id.*

CTA candidates.[1394]

Le patient greffé suite à un cancer en Espagne est par ailleurs décédé d'une résurgence de son cancer ; ce qui incite à la plus grande prudence à nouveau : « The indication to include patients with predominant cancer or facial defects due to cancer or oncologic therapies in the patients' medical history should be reconsidered carefully. »[1395]

4. La question des patients aveugles

Une autre question importante qui se pose dans la greffe de visage est celle de l'opportunité ou non de greffer des patients qui, en plus de leur condition de défiguration, sont aveugles – le plus souvent, du fait du même traumatisme qui a provoqué leur défiguration. Le soin de patients aveugles semble ajouter un fardeau supplémentaire à une opération déjà lourde, avec des suites opératoires (rééducation, suivi de la médication) importantes. "Blindness has been considered a potential contraindication for face transplant due partially to the patient's inability to see the result of their transplant and to their inability to monitor for signs of rejection."[1396] La première équipe à greffer des patients aveugles fut celle de Boston, qui s'en est justifiée dans un article consacré exclusivement à ce problème.[1397] Son raisonnement est que refuser les patients aveugles, à partir du moment où ils font la preuve que leur condition ne les empêchera pas de suivre le traitement nécessaire (rééducation et médication) après l'opération, serait une injustice à leur égard.

> While some centers regard blindess as an absolute contraindication for FT, our institution's bioethicist advised not to exclude a patient on account of blindness, as this could constitute discrimination. Concerns when including a blind patient in a face transplant protocol are related to rehabilitation and post-transplant care.
> In the early stage, sighted patients are forced to rely on visual feedback, as the allograft is initially insensate. Over time however, with evolution of sensation and proprioception, blind patients can participate in customised therapy. As the sensation and proprioception typically return first, motor recovery can be adequately guided. Blind patients will depend their family [*sic*] or social network to monitor the allograft for signs of rejection and for complying with the medication regimen, though it appears that even blind patients can feel changes associated with rejection (such as new onset of swelling) very well. Screening should ensure that adequate and dedicated support is present. Ethically, the principle of justice demands that blind patients should have equal access to treatment. Refusal to provide treatment to blind patients based on their disability is hence ethically unacceptable. Blind patients with severe facial deformity suffer the same social withdrawal

[1394] S.T. Hollenbeck, D. Erdmann, L.S. Levin, "Current indications for hand and face allotransplantation", *art.cit.*, p. 497.
[1395] R. Smeets, C. Rendenbach, M. Birkelbach, *al.*, "Face Transplantation: On the Verge of Becoming Clinical Routine?", *art.cit.* p. 7.
[1396] Chim H, Amer H, Mardini S, Moran SL, "Vascularized composite allotransplant in the realm of regenerative plastic surgery", *art.cit.*, pp. 1012-3.
[1397] Carty MJ, Bueno EM, Lehmann LS, Pomahac B, "A position paper in support of face transplantation in the blind", *Plastic and Reconstructive Surgery* 130 (2), 2012, pp. 319-24.

> and exclusion and present the same functional limitations as sighted individuals with similar defects. We evaluate the medical need of sighted and blind patients alike and determine eligibility based on functional benefit to the patient and change in quality of life.[1398]

L'équipe de Cleveland, qui est justement celle qui est prudente à l'égard de l'opération auprès de patients aveugles, avance les arguments suivants :

> In response to this study on the blind face-transplant patients, we would like to share our concerns based on the experience with our face-transplant patient who, due to gunshot facial trauma, lost her one eye and has limited vision on the contralateral side (she is considered legally blind). We have followed her progress for the past 5 years and have learned that she has limited ability to perform facial muscle re-education in front of a mirror with exercises which are essential for the cortical reintegration of the new face. The patient was persistently concerned about facial graft rejection and in multiple occasions, the patient missed her immunosuppressive medication dosages due to vision problems. Considering the fact that face transplantation is still viewed as an experimental procedure […] it is at this point challenging to put an additional burden on the patient, on the supporting family and medical professionals caring for the patient […].[1399]

Il y a désaccord également entre les équipes sur la manière dont la situation psychosociale des patients doit être prise en compte dans l'évaluation. Si l'accord est général sur le fait que les patients incapables de suivre le traitement immunosuppresseur ne doivent pas être inclus, les questions de l'inclusion de patients victimes d'addiction (au tabac, qui diminue la qualité des cicatrisations et a un impact très négatif sur la survie des greffons, à l'alcool) ; de certaines affections psychologiques mineures ; qui ont été défigurés suite à une tentative de suicide restent discutées entre les équipes.

5. La greffe de visage chez l'enfant ?

Une autre question encore, qui n'a pas été ouverte par la clinique à ce jour, est celle, comme pour la greffe de mains, de la greffe de visage chez l'enfant. La question est rapidement soulevée comme une évolution possible par l'équipe de Boston : “With evolutions in immunosuppression, post-FT regimes may be significantly reduced or eliminated, opening up FT indications from major unreconstructable defects to potentially minor defects and even facilitating paediatric FT.”[1400] Deux articles au moins creusent l'hypothèse de la greffe de visage chez l'enfant. Le premier, en 2009, étudie de manière prospective les indications possibles, uniquement dans le domaine des affections congénitales, tout en renvoyant à des progrès futurs nécessaires l'application de la procédure à l'enfant :

[1398] E.M. Bueno, J.R. Diaz-Siso, B. Pomahac, “A mult*Id*isciplinary protocol for face transplantation at Brigham and Women's Hospital”, *art.cit.*, p. 1576.
[1399] Maria Siemionow, Bahar Bassiri Gharb, Antonio Rampazzo, “Successes and lessons learned after more than a decade of upper extremity and face transplantation”, *Current Opinion in Organ Transplantation* 18, 2013, pp. 633–63, ici p. 636.
[1400] B. Pomahac, J.R. Diaz-Siso, E.M. Bueno, “Evolution of indications for facial transplantation”, *art.cit.*, p. 1415.

> Appaerance is crucial in the development of personnality and relationships. Facial disfigurement in children with congenital craniofacial defects can lead to decreased self-esteem and poor self-perception. […] Composite tissue allotransplantation in children could offer a unique reconstructive opportunity. However, the current need to maintain allografts with long-term immunosuppression precludes its usage in the paediatric population. As the fields of CTA and transplant immunology progress to minimize long-term immunosuppression and achieve donor-specific tolerance, CTA may be indicated in children. A discussion of the usage of CTA for congenital craniofacial defects is thus warranted.[1401]

On trouve en 2014 un article qui se situe plus près néanmoins de la réalisation clinique, tout en la reportant lui aussi à des progrès futurs.

> Facial transplantation is becoming increasingly accepted as a method of reconstructing otherwise unreconstructable adult faces. As this modality is made more available, we must turn our attention to pediatric patients who may benefit from facial transplantation.[1402]

La greffe chez l'enfant serait techniquement possible, mais elle pose des difficultés supplémentaires par rapport à la greffe chez l'adulte :

> First, there are fewer possible 'exit strategies' – strategies to use in the event of transplantation failure – than when patients are adults. Compared with adults, children have large heads in proportion to their bodies. Any exit strategy that involves the transfer of muscles or other tissues from the rest of the body to the face will incur a challenge, with there being relatively more face to cover, and less body available for transfer compared with with adults. Additionally, the preferred tissues that one would use in such an event are comparatively less robust in small children (eg, the latissimus dorsi muscle flap could be difficult to use in a small child because it is so thin). Similarly, the omentum, the fatty tissue in the abdomen, can be used as a free flap to cover defects; in small children, it is often too thin and small relative to the area of the face. Nevertheless, in the event that a facial transplant should fail, alternative strategies, such as multiple emergent free tissue transfers or emergent listing for retransplant (as sometimes performed for solid organ transplants), are available and can be applied as needed.
>
> In contrast to adult facial transplants, young children's facial transplants could still be growing at the time of transplant. In transplanting bone, which facial transplantation will sometimes involve, it is difficult to predict which bone will grow and which will not because it is difficult to predict whether growth centres are being transplanted in the growing facial skeleton.[1403]

La question se pose encore plus que chez l'adulte de la durée de vie du greffon facial :

[1401] K.M. Washington, R.R. Zanoun, K.A. Cadogan, *al.*, "Composite tissue allotransplantation for the reconstruction of craniofacial defects", *Transplantation Proceedings* 41, 2009, pp. 523-7, ici p. 523.
[1402] J. Flynn, R. Zlotnik Shaul, M.D. Hanson, G.H. Borschel, R. Zuker, "Pediatric facial transplantation: ethical cons*Id*erations", *art.cit.*, p. 67.
[1403] *Ibid.*, p. 68.

> Transplanted faces may have limited lifespans. Accordingly, the performance of this procedure on a child could mandate subsequent retransplantation given the patient's young age. The effect on the risk-benefit balance of the possibility of additional (and possibly multiple) transplant(s) of the face is profound, given the psychosocial significance of the face in conjunction with the young age of the patients. A second facial transplant entails a child receiving a new face at a new age and, therefore, at a new psychosocial developmental stage compared with the first transplant. The attendant struggles with personal identity and social integration are not only imposed on a child for a second time but under new psychosocial conditions.[1404]

Mais l'article en question insiste également beaucoup sur les questions d'identité que soulève la greffe de visage ; du ressentiment que l'enfant pourrait avoir à l'égard de ses parents après coup pour une opération qu'il n'aurait pas vraiment voulu ; il s'interroge même sur la possibilité pour les parents du donneur de vouloir à travers le don « revoir le visage de [leur] enfant » ![1405] Il nous semble qu'il y a là un signe que le débat éthique sur la question du greffe du visage chez l'enfant est bien moins avancé que celui sur la greffe de mains chez l'enfant, qui soulève des questions bien plus réalistes, bien plus proches de la réalité de l'expérience clinique. L'article ici parcouru parle très peu d'indications, et après les avoir signalées oublie pourtant de traiter des questions fonctionnelles que la greffe cherche aussi à résoudre. Il nous semble représenter un stade assez peu avancé à la fois de la réflexion éthique et d'une approche clinique vraiment réaliste.

La réorientation progressive, l'affinement des indications dans les greffes de tissus composites a en fait été contemporaine d'une modification du débat éthique autour de ces greffes. Certains praticiens ont ainsi parlé d'un déplacement des questions éthiques dans les greffes de tissus composites :

> Over the past few years, with the increasing number of face transplants, there has been a shift in the ethical debate, where the issues of identity and identification have become of less concern, moving the focus of the debate to the challenges of restoration of facial functions, such as speech, breathing, smelling and facial expression.[1406]

> For the non-specialist, accepting pscyhologically the face of another individual appears to be a real issue. […] One would postulate that the patients who undergo facial transplantation must go through the process of mourning for their old face prior to accepting the new one. Conversely, […] their main concern is to regain facial functions : effective speech, eating by mouth, breathing through the nose, to stop drooling, dental rehabilitation, etc.[1407]

[1404] *Id*.
[1405] *Ibid.*, p. 69.
[1406] Maria Siemionow, Bahar Bassiri Gharb, Antonio Rampazzo, "Successes and lessons learned after more than a decade of upper extremity and face transplantation", *art.cit.*, p. 636.
[1407] Philippe Pirnay, Roy Foo, Christian Hervé, Jean-Paul Meningaud, "Ethical questions raised by the first allotransplantations of the face: a survey of french surgeons", *Journal of Cranio-Maxillo-Facial Surgery* 40, 2012, e402-7, ici e402 et e405.

C'est ce déplacement du questionnement qu'il nous faut désormais examiner, pour arriver à l'examen des questions éthiques qui restent les plus vives dans ces pratiques médicales. En effet, certaines questions éthiques se sont avérées infondées au regard de la pratique ; d'autres ont été résolues par la pratique ; d'autres encore, qu'on jugeait cruciales, sont en fait passées au second plan, tandis que d'autres, qui avaient été ignorées ou sur lesquelles on avait peu insisté au départ sont apparues comme centrales. Il y a là des leçons à tirer, de modestie d'abord, sur la place de la réflexion éthique sur les pratiques innovantes ; mais aussi sur le rôle de la clinique pour affiner notre perception des problèmes réels.

CHAPITRE 8. LES QUESTIONS ÉTHIQUES AUXQUELLES LA CLINIQUE A APPORTÉ DES ÉLÉMENTS DE RÉPONSE

Le débat autour des greffes de tissus composites, de main(s) puis de visage, a été extrêmement vif avant, pendant et après les premières réalisations :

> Hand transplantation has aroused substantial controversy among hand surgeons, and both the American Society for Surgery of the Hand (ASSH) and the International Federation of Societies for Surgery of the Hand (IFSSH) have published position papers advocating caution; although hand surgeons and microsurgeons unquestionably agree that composite tissue allograft transplantation, of which hand transplantation is but one example, represents the pinnacle of functional reconstruction and fulfills Sir Harold Gillies' dictum of "replacing like with like."[1408]

Nous voulons ici commencer par examiner certaines des questions qui ont alors été soulevées dans ces débats, pour montrer qu'elles ont obtenu des éléments de réponse dans l'expérience clinique qui commence à s'accumuler avec le temps et le nombre des greffes opérées. Il y a là objet pour plusieurs étonnements : comment a-t-on pu soulever de telles objections, qui ont semblé pour certaines s'effacer dès les premières réalisations ? Comment, symétriquement, les obstacles ont-ils pu être, pour certains d'entre eux, si facilement surmontés ? Il y a dans ces étonnements, comme dans ceux soulevés par l'histoire des greffes parcourue dans nos deux premiers chapitres, un signal pour le philosophe qu'il y a quelque chose à repenser.

Notre propos n'est pas de dire que le débat éthique des premiers temps doit être condamné comme reposant sur des questions mal posées, artificielles, mal informées. Ce fut parfois le cas cependant, avec des objections excessives et dénuées de fondement ; l'essentiel pour nous n'est pas ici de donner rétrospectivement des médailles de lucidité ou d'accuser d'aveuglement les uns ou les autres – il est tellement aisé de le faire *a posteriori*. Il s'agit d'abord de saisir l'occasion d'un débat éthique qui a été nourri, et qui a eu un large écho, pour tenter de faire la « critique de la raison éthique » telle qu'elle a pu être mise en œuvre collectivement dans ce débat. Réflexivité sur un débat éthique récent donc, incomplète sûrement encore elle-même.

Il s'agit également de méditer les leçons apportées par la clinique. Il ne s'agit pas de dire pour autant que ces questions sont totalement résolues, au sens où elles ne se poseraient plus du tout, auraient

[1408] Neil F. Jones, "Concerns About Human Hand Transplantation in the 21st Century", *The Journal of Hand Surgery* 27A, 2002, pp. 771-87, ici pp. 771-2.

soudainement disparu comme des mirages totalement infondés. Il s'agit plutôt de montrer que la clinique a apporté à ces problèmes des éléments de réponse, prouvant qu'il était possible de les surmonter de manière relativement satisfaisante. Mais dire qu'ils peuvent être surmontés ne signifie pas qu'ils n'ont tous aucune existence réelle. Il nous faudra donc tenter de discriminer entre les faux problèmes et ceux qui ont démontré leur réalité tout en pouvant être résolus, et qui donc existent bel et bien et doivent toujours faire l'objet d'une prise en compte par les praticiens. La possibilité de les surmonter, elle-même étonnante au regard des premières interrogations et mise au jour par la clinique, invite désormais à être interprétée, mieux comprise : comment est-il possible que les greffes de tissus composites, qui paraissaient devoir rencontrer l'échec technique, aient des résultats satisfaisants, souvent même plus que les premières anticipations de leurs promoteurs ? Comment est-il possible que les greffés manifestent peu de difficultés à intégrer le greffon à leur identité ? Ces faits exigent une réflexivité sur les découvertes scientifiques permises par la faisabilité réelle de ces greffes, et sur l'anthropologie clinique que suggère la bonne acceptabilité des greffons.

On peut en effet dégager deux facteurs essentiels qui ont été présentés, dans les débats des premiers temps, comme des obstacles aux greffes de tissus composites et qui ont depuis trouvé des éléments de réponse : on a pu douter de la simple faisabilité technique de ces greffes, en leur prédisant des résultats décevants voire l'échec ; on a soulevé également la question de l'intégration du, des greffon(s) à la personne du patient, qui paraissait difficile voire impossible. Ce sont ces deux groupes d'objections des premiers débats – qui restent également en tête de bien des acteurs, et qui sont régulièrement à nouveau soulevées, notamment comme on l'a vu à l'occasion des avancées encore possibles de ce champ (greffe de membres inférieurs, greffe chez l'enfant) – que nous souhaitons analyser dans ce chapitre.

I. Les questions de faisabilité

Les doutes se sont élevés quant à la faisabilité technique de la greffe : dans ces greffes nouvelles, le rejet immunitaire allait-il pouvoir être maîtrisé ? Le membre, les tissus greffés, pourraient-ils être à nouveau commandés via une repousse nerveuse et une commande corticale adéquate, particulièrement chez des patients amputés depuis longtemps et où les zones corticales nécessaires à la commande des membres, des tissus, avaient été réaffectées à d'autres zones du corps suite à l'amputation ?

A. La question du rejet : l'obstacle immunologique

Les traitements immunosuppresseurs allaient-ils être capables, tout en restant dans des dosages acceptables pour le patient, de protéger contre le rejet des tissus composites greffés par l'organisme, étant donné leur quantité, leur nature diverse, et surtout de la présence dans ces greffes de la peau, tissu le plus immunogène de l'organisme ? Les expérimentations animales disponibles à l'époque semblaient contradictoires, et soulevaient le risque que le traitement immunosuppresseur nécessaire soit extrêmement important et donc fortement létal pour les patients. On soupçonnait également le risque que la présence d'os parmi les tissus greffés, contenant donc des cellules souches hématopoïétiques de la moelle osseuse, induisent une GvH, ou réaction du greffon contre l'hôte, comme cela peut être le cas dans la greffe de moelle osseuse.

1. Les doutes des premiers temps

Cette question était partagée par les acteurs de la greffe de mains (la première des greffes de tissus composites) et par leurs opposants. Jean-Michel Dubernard évoque rétrospectivement, dans un article de 2011, cette question du rejet, particulièrement de la peau, comme celle qui lui paraissait la plus difficile à surmonter - avec celle de l'appropriation de tissus visibles, personnels, comme une main, par le patient. Une toute première tentative de greffe de mains avait eu lieu dès 1964 en Equateur, mais elle avait échoué en raison de la faible efficacité des traitements immunosuppresseurs de l'époque (l'azathioprine essentiellement).[1409] De plus le dogme s'était installé, soutenu par l'autorité de Joseph Murray lui-même, auprès duquel Dubernard alla se former à la fin de ses études de médecine, que l'allogreffe de peau était impossible.

> The introduction of CTAs posed three great challenges. The first was immunological. CTAs are a combination of tissues of diverse embryological origin, histological structure, and function. Each tissue is different in terms of immunogenicity and rejection pattern, and one rejection might cause the rejection of other tissues. The skin, which constitutes the natural barrier with the outside world, is the most immunogenic tissue of the body and the most readily rejected, and the fear of skin rejection is the most likely explanation for the late introduction of CTAs compared with organ transplantation. Bone marrow is also aggressively rejected. This is a well-known phenomenon in clinical bone marrow transplantation. [The] dreams of CTA were […] much dampened by the fear of skin rejection. Joe Murray, my head of department at the Peter Bent Brigham hospital in Boston, had performed incredible facial reconstructions but dared not believe in face transplantation for this reason.[1410]

[1409] Gilbert R "Transplant is successful with a cadaver forearm", *Med Trib News* 5, 1964, p. 20 ; [Anonyme] "Hand transplanted from cadaver is reamputated", *Med Trib News* 5, 1964, p. 23. Nous n'avons malheureusement pas eu accès à ces deux articles.

[1410] Jean-Michel Dubernard, "Hand and Face Allografts: Myth, Dream, and Reality", *Proceedings of the American Philosophical Society* 155 (1), 2011, pp. 13-22, ici pp. 13 et 17.

En effet Joseph Murray avait pu contempler lui-même les échecs des tentatives de greffes de peau auprès de victimes de blessures de guerre lors de la seconde guerre mondiale, essais menés sous la direction de Brown, au moment où Medawar entreprenait les mêmes tentatives vouées elles aussi à l'échec en Angleterre et qui allaient donner l'impulsion à ses recherches sur la nature immunologique du rejet.

> My interest in the biology of tissue and organ transplantation arose from my military experience at Valley Forge General Hospital in Pennsylvania. As a First Lieutenant with only a 9-month surgical internship behind me, I was randomly assigned to VFGH to await overseas duty. World War II was still raging, the Rhine River had not been crossed, the Battle of the Bulge was ahead.
>
> VFGH was a major plastic surgical center. While there, I spent all my available spare time on the plastic surgical wards which were jammed with hundreds of battle casualties. I enjoyed talking to the patients, helping with dressings, and observing the results of the imaginative reconstructive surgical operations.
>
> I learned only years later that Colonel James Barrett Brown, the Chief of Plastic Surgery, had noticed my day and night presence on the wards and requested that Lt. Murray be kept at VFGH and not sent overseas like the rest of the '9-month wonders'. Three years later, two years after the war ended, I finally was discharged in November 1947.
>
> During my army service, we always had many burned patients to care for. Some were so extensively burned that donor sites for skin autografts were not available. As a life-saving measure for these patients, skin grafts were taken from other persons and used as a temporary surface cover.
>
> The slow rejection of the foreign skin grafts fascinated me. How could the host distinguish another person's skin from his own? Colonel Brown and I often discussed this while scrubbing. In civilian life Brown had treated many severely burned patients with temporary skin allografts and observed and written about the differential dissolution of skin allografts from various donors. He tentatively postulated that the closer the genetic relationship between the skin donor and the recipient, the slower the dissolution of the graft. In 1937, he had experimentally cross skin grafted a pair of identical twins and documented permanent graft survival in both twins. This was the impetus to my study of organ transplantation, which is the subject of my Nobel Lecture.[1411]

Murray se fait ainsi le transmetteur de toute une tradition, depuis les premiers essais chez l'homme dans la première moitié du vingtième siècle, qui pense que l'allogreffe de peau est impossible.

> Brown, who had observed Padgett's patients, was never certain about the fate of any allografts used in burned patients. That is why subsequently he sought out a pair of identical twins to test with reciprocal skin grafts. These were true 'isografts', i.e. grafts between genetically identical members of the same species, similar to grafts between genetically pure strains of mice.
>
> Brown, from Washington University in St. Louis, was undoubtedly influenced by Leo Loeb of the same

[1411] Joseph Murray, “The first successful organ transplants in man”, conférence de réception du prix Nobel, *The Scandinavian Journal of Immunology* 39 (4), 1994, pp. 4-11, ici pp. 10-1.

> institution. Loeb had written a book entitled *The Basis of Individuality* in which he categorically stated that grafts between individual humans would never be possible because individual differences existed even at the cellular level.[1412]

Murray souligne l'ironie de la situation de l'allogreffe de peau, la première à avoir été tentée tout en restant celle qui résiste le plus à sa faisabilité chez l'homme, là où les greffes d'organes, de rein d'abord dont il a été l'acteur, ont réussi à surmonter la barrière du rejet.

> Ironically, allografts of skin, the tissue used classically in most of the early studies of transplantation, have proven to be the most difficult to transplant. Skin is the ultimate protection of the individual against the environment and therefore over the ages has evolved into our strongest barrier against foreign proteins. The earlier conventional wisdom was that the fate of skin allografts predicted the results of other transplants. Commenting on the contrasting survival rates of skin and kidney allografts in immunosuppressed dogs, Medawar proclaimed with his customary flair that the success of organ transplantation has 'overthrown the doctrinal tyranny of skin grafts'.[1413]

Dans l'article rapportant la toute première greffe de main en 1999, les praticiens se font l'écho de cette difficulté :

> The single most important obstacle that currently prevents clinical application of limb transplantation is the risks associated with the lack of specific, safe, and effective immunosuppressive therapy. We assumed that the major primary risk was that of rejection, owing to the composite structure of the graft and to the fact that no permanent acceptance of fully mismatched skin allografts has been reported in the absence of tolerance. Therefore, we chose to provide the patient with the most potent immunosuppressive regimen presently available. The skin, a complex immunological structure, is a very immunogenic tissue because of the high numbers of dendritic cells in the epidermis and dermis.[1414]

Le même obstacle existe pour la greffe de visage, même si celle-ci, entreprise après les premières greffes de mains, a pu se fonder sur les résultats étonnants de ces dernières et la maîtrise du rejet, particulièrement cutané, qui y avait été démontré – ainsi peut-on véritablement dire que, sur un très grand nombre de points, c'est la greffe de mains qui a ouvert à la possibilité de celle de visage ; ce sont d'ailleurs souvent les mêmes praticiens qui pratiquent les deux procédures - :

> Allograft rejection, which is due to genetic incompatibility between the components of the donor and recipient

[1412] *Ibid.*, p. 9.
[1413] *Ibid.*, p. 8. Il faudrait compléter avec Joseph Murray, “Annual discourse - Organ replacement, facial deformity, and plastic surgery”, *New England Journal of Medicine* 287, 1972, pp. 1069-1074, auquel nous n'avons malheureusement pas réussi à accéder.
[1414] Jean-Michel Dubernard, Earl Owen, Guillaume Herzberg, Marco Lanzetta, Xavier Martin, Hari Kapila, Marwan Dawahra, Nadey S Hakim, “Human hand allograft: report on first 6 months”, *The Lancet* 353, April 17, 1999, pp. 1315-20, ici p. 1319.

> tissue, has always been a serious issue in organ transplantation. [...] Because skin and oral mucosa are wellknown to have high immunogenic property and often comprise the largest part of a composite facial allograft, rejection is expected to be particularly problematic.[1415]

La question de la maîtrise du rejet dans les greffes de tissus composites a donc été également soulevée par les opposants à la greffe de mains particulièrement, ou qui en tout cas appelaient à une prudence plus importante dans leur réalisation, comme Guy Foucher, éminent spécialiste français de la chirurgie de la main :

> At this stage in the history of hand transplantation, careful selection of patients, together with consideration of the ethics of putting a patient through toxic immunosuppressive therapy for a non-vital operation, is the key.[1416]

Il renouvelle ses interrogations dans un article de 2002 :

> A-t-on réellement appréhendé ces risques avant d'expérimenter la transplantation de main ? Sait-on d'ailleurs s'il n'y a pas comme dans la greffe de moelle (tissu présent en quantité dans les greffes composites) un risque de maladie du greffon contre l'hôte ?[1417]

On trouve les mêmes interrogations dans l'article de Neil Jones de la même année déjà cité : "Skin is the most antigenic and may therefore require a higher level of immunosuppression than that required for solid-organ transplantation."[1418]
Ce qui est remis en cause par ces deux contradicteurs des greffes de mains, c'est aussi la base scientifique sur laquelle les acteurs se sont appuyés pour considérer que les traitements immunosuppresseurs allaient être efficaces :

> The decision to perform a human hand transplant was justified perhaps on less than an ideal scientific basis. […] Whether the results of experimental limb transplantation in small and large animals justified progression to human hand transplantation is debatable. Prevention of rejection in the skin component of a limb transplant for greater than 1 year has never been achieved in large animal or primate models and induction of tolerance has never been achieved.[1419]

Guy Foucher reprend ces critiques de manière offensive :

> Au paradigme scientifique classique : « J'expérimente ; lorsque j'ai démontré l'efficacité chez l'animal adapté,

[1415] R. Smeets, C. Rendenbach, M. Birkelbach, *al.*, "Face Transplantation: On the Verge of Becoming Clinical Routine?", *art.cit.* p. 6.
[1416] Guy Foucher, "Commentary: Prospects for hand transplantation", *The Lancet* 353, April 17, 1999, p. 1286.
[1417] Guy Foucher, « Transplantation de mains ? Editorial, » *Annales de Chirurgie* 127, 2002, pp. 5-8, ici p. 6.
[1418] Neil F. Jones, "Concerns About Human Hand Transplantation in the 21st Century", *art.cit.*, p. 772.
[1419] *Ibid.*, pp.771 et 775.

> je sélectionne méticuleusement un patient ; je le suis soigneusement en postopératoire et lorsque le recul est suffisant, je le publie dans une revue scientifique », s'est substitué pour l'américain [Breidenbach, qui a réalisé la deuxième greffe de main en 1999] le paradigme suivant : « J'annonce que je vais le faire même si les bases expérimentales sont encore insuffisantes ; j'explique comment j'aimerais le faire ; devant l'unanimité de l'opposition scientifique je laisse une autre équipe faire « la première » et je lui emboîte le pas ». […] Sur quelles bases expérimentales s'est-on appuyé ? Pour Jones la survie de quelques 60 animaux sur une quinzaine d'années d'expérimentation ne pouvait justifier le « passage à l'acte » sur l'homme, ce d'autant que ce passage à l'acte ne pouvait être motivé par l'apparition de nouveaux immunosuppresseurs. Le paysage en la matière ne lui semblait pas avoir changé depuis… 1989.[1420]

En raison de cette perspective d'un traitement immunosuppresseur incapable de maîtriser le rejet, ou bien seulement à des doses extrêmement fortes qui font courir des risques beaucoup trop importants au patient, Guy Foucher demande que la procédure, bien que prometteuse, soit réservée à des patients déjà sous traitement pour d'autres raisons : "For the moment, in my view, only this type of patient, who is also on immunosuppressive therapy for some other vital problem, should be contemplated for hand transplantation."[1421] C'est, comme on l'a vu, la fenêtre qui a été utilisée pour expérimenter la greffe de mains chez l'enfant. Jean-Michel Dubernard raconte avoir cherché, mais en vain, un tel candidat considéré comme idéal, à l'époque des toutes premières greffes de main.[1422] Tous les candidats à la greffe de main déjà greffés rénaux étaient par ailleurs diabétiques, et il aurait fallu opérer aussi chez eux une troisième greffe, celle du pancréas... En l'absence de traitements immunosuppresseurs adéquats semblait-il, Guy Foucher propose de reporter à plus tard l'effectuation de greffes de mains, à condition que les traitements aient pu entre temps être améliorés : « Il ne fait aucun doute que la transplantation de membre soit une opération du plus grand intérêt pour les amputés, lorsque l'on pourra s'affranchir des risques actuels de l'immunosuppression. »[1423] Bien que la greffe de mains lui ait ouvert la voie, la question immunologique sera également posée pour la greffe de visage :

> Kidney transplants have the best chances of success, where three-years survival rates are as high as 83%. The face, however, is one of the most antigenic tissues in the body, so the likelihood for comparable success rates is small, particularly in the initial, experimental phases.[1424]

2. Les résultats étonnants de la clinique

[1420] Guy Foucher, « Transplantation de mains ? Editorial », *art.cit.*, p. 6.
[1421] Guy Foucher, "Commentary: Prospects for hand transplantation", *art.cit.*
[1422] Denis Chatelier, *Je vis avec les mains d'un autre*, Paris, Robert Laffont, 2008, p. 144.
[1423] Guy Foucher, « Transplantation de mains ? Editorial, » *art.cit.*, p. 8.
[1424] Richard Huxtable et Julie Woodley, "Gaining face or losing face? Framing the debate on face transplants", *Bioethics* 19 (5-6), 2005, pp. 505-22, ici pp. 512.

Les résultats cliniques sont venus contredire les anticipations les plus pessimistes : de manière étonnante, même pour les acteurs eux-mêmes, les greffes de tissus composites peuvent voir le rejet maîtrisé de manière convenable avec les traitements immunosuppresseurs les plus récents, en usage déjà courant à l'époque dans les greffes d'organes solides. Le dosage nécessaire, dans le traitement de maintenance, est comparable à celui requis par les greffes rénales quand elles ne connaissent pas de complication. Les rejets aigus sont une phase nécessaire des greffes de tissus composites, aucune n'y échappant, mais ils peuvent être contrôlés par une augmentation temporaire du traitement immunosuppresseur, des bolus de prednisone, et/ou l'application de cortisone de manière locale via l'application de crèmes sur l'épiderme. Les rejets aigus bien traités n'augmentent pas semble-t-il l'incidence du rejet chronique, alors que la corrélation existe dans les greffes d'organes solides. Ainsi les patients subissent-ils bien les effets secondaires, directs et indirects, du traitement immunosuppresseur, ce qui pose bien question dans ces greffes de tissus composites et constitue un frein à leur développement comme on l'a vu, mais ces effets secondaires ne sont pas bien plus graves que ceux connus habituellement en transplantation.

Le traitement de maintenance requis est en effet bas[1425] :

> [Transplantation] also means a potent immunosuppression regimen (thymoglobulins, tacrolimus, mofetil mycophenolate, and prednisone) to protect the graft and transplanted bone marrow. Skin rejection usually occurred between the second and third month after surgery. Diffused erythema or localized erythematous spots appeared, and the skin biopsies showed typical infiltration by mononucleated cells. However, two years after a hand transplant, recipient T-lymphocytes expressing Fox P3, which do not consider donor antigens foreign, appear in the grafted skin. Long-term immunosuppression is very slight; nine years after surgery, skin biopsies revealed a perfectly normal skin in the first double-hand transplant recipient.[1426]

Ce fait est souligné dans de nombreux comptes-rendus des premières greffes, particulièrement de mains – la surprise étant moins importante pour celles de visage -, comme un enseignement important de ces procédures nouvelles, qui demande à être médité par la biologie fondamentale. On trouve ici un exemple, parmi de nombreux autres, des apports de la clinique des greffes à l'avancée de l'immunologie, par la découverte de faits étonnants même si leur explication n'est pas encore donnée pour la clinique.[1427]

La possibilité de contrôler le rejet aigu de la peau est aussi une surprise : “Intermittent episodes of acute rejection seem to have been relatively simple to reverse by temporarily increasing the dose of immunosuppressive agents and steroids”[1428] ; ce fait est noté comme une première, car s'il était connu

[1425] Shehan Hettiaratchy, Peter Butler, “Face transplantation - fantasy or the future?”, *art.cit.*, p.6
[1426] Jean-Michel Dubernard, “Hand and Face Allografts: Myth, Dream, and Reality”, *art.cit.*, p. 18.
[1427] Nous nous permettons de renvoyer à notre article « Clinique et biologie, collaboration et tensions dans l'histoire des greffes », *Bulletin d'histoire et d'épistémologie des sciences de la vie,* Kimé, à paraître, automne 2017.
[1428] Neil F. Jones, “Concerns About Human Hand Transplantation in the 21st Century”, *art.cit.*, p. 771.

jusqu'ici que le rejet cutané pouvait être ralenti par les traitements immunosuppresseurs, il ne semblait pas pouvoir être totalement annulé :

> La démonstration de la réversibilité du rejet cutané a été apportée pour la première fois chez l'homme. Deux épisodes de rejet aigu ont été facilement traités par la simple augmentation des doses de corticoïdes et l'application topique de crème aux corticoïdes. […] Cette réversibilité du rejet cutané chez l'homme, confirmée par la suite, contraste avec les résultats expérimentaux chez le rat, le chien, le porc et les primates.[1429]

Ce fait étonnant apparaît non seulement comme une avancée médicale et scientifique aux acteurs, mais aussi comme une victoire face à leurs contradicteurs :

> Before the first hand transplant, critics predicted 100% allograft failure and patient death by 1 year (Closing remarks, 7th Congress of the International Federation for Surgery of the Hand [IFSSH] Vancouver, British Columbia, Canada. May 25-29, 1998). Based on our experimental data we predicted some success with controlled and acceptable complications. Our prediction proved to be correct.[1430]

Malgré ces accents triomphants rétrospectifs, il faut noter que les équipes elles-mêmes ont en fait été surprises par leurs propres résultats, selon les déclarations du même Breidenbach plusieurs années plus tard :

> Breidenbach says that in 1998, his team predicted that the odds were 50-50 that a transplanted hand would last 1 year, and 1 in 4 that it would last 5 years. "And we were considered wildly optimistic," he adds. Nonetheless, Scott, the first patient in the United States to have the procedure done, has lived with his new hand for 9 years without incident, and other efforts have seen similar success. For example, Dubernard's group also worked on the first double hand transplant recipient, whose grafts have survived more than 8 years. By 2005, at least 18 patients worldwide had undergone single or double hand transplantation. In America and Western Europe, the only cases where detailed information is available, no patients lost their transplanted limb as long as they remained compliant with the immunosuppressive drug regimen. Breidenbach says the success of hand transplantation has been "nothing less than shocking" to many in the medical community.[1431]

Les résultats dans la greffe de visage sont similaires, bien que moins surprenants 7 ans et plus après la première greffe de mains, quant à la maîtrise du rejet, particulièrement cutané :

[1429] J.M. Dubernard, G. Burloux, P. Giraux, D. Bachman, P. Petruzzo, J. Kanitakis, « Trois enseignements de la première allogreffe des deux mains », *Bull. Acad. Natle Méd.* 186 (6), 2002, pp. 1051-1065, séance du 25 juin 2002, ici p. 1058.
[1430] Warren C. Bre*Id*enbach, Gordon R. Tobin, MD, Vijay S. Gorantla, Ruben N. Gonzalez, Darla K. Granger, "A Position Statement in Support of Hand Transplantation", *The Journal of Hand Surgery* 27A, 2002, pp. 760-70, ici p. 762. Dans ce numéro de 2002, le *Journal of Hand Surgery* a publié cet article avec celui de Jones, lui-même critique de ces opérations, sous la forme d'un débat, avec une introduction par A. Lee.
[1431] Caitlin Sedwick, "Transplant Biology at a Crossroads", *PLoS Biol* 6(3), 2008, e70, 0424-7, ici 0425.

> Although no hyperacute graft rejection has been reported so far, acute rejections seem to be inevitable: each of the FT recipients who had a follow-up period of more than one year had at least one episode of acute rejection, manifesting itself in reddening of the skin, swelling, and the presence of nodules and papules. However, the estimated incidence of 30–50% of chronic rejection, which had been expected to occur within 5 years after face transplantation, has not been proven true so far. The first face transplant patient is now 8 years after surgery and fortunately to date there has been no reported case of chronic rejection and graft versus-host disease.[1432]

3. Eléments d'explication

Comment peut-on alors expliquer les résultats étonnants sur le plan immunologique des greffes de tissus composites ?

Le premier élément d'explication tient au caractère visible des greffons paradoxalement, et donc de la peau, cette barrière immunologique première, qui facilite la perception immédiate des premiers signes du rejet et en permet donc le traitement dès les premiers temps de son développement :

> La peau, réputée comme le tissu le plus immunogénique, se voit et peut être facilement examinée par le patient et son médecin. Le diagnostic de la moindre anomalie est précoce conduisant à la biopsie qui infirmera ou affirmera le rejet et permettra la mise en route rapide du traitement.[1433]

Comme on l'a vu, ce contrôle visuel par le patient lui-même ou son entourage des signes du rejet a été une des raisons des doutes à l'égard de la greffe du visage chez les patients aveugles qui ne peuvent opérer un tel contrôle de manière aussi aisée.

En plus de ces signes cliniques immédiats sur le greffon lui-même, il est courant de greffer un petit patch de la peau du donneur à un autre endroit du corps du patient, qui servira de « greffe-sentinelle ». Le greffon-sentinelle doit permettre de percevoir plus tôt la mise en route d'une réaction de rejet, et permet aussi d'opérer des biopsies sur lui plutôt que sur la peau des délicats greffons, qui sont de plus exposés au regard à la différence du greffon-sentinelle. Cependant la valeur prédictive d'une telle greffe-sentinelle a pu être remise en cause, notamment dans les greffes de visage, où les muqueuses buccales semblent être les premières victimes du rejet alors que le greffon-sentinelle peut lui être encore intact.

Ce rejet cutané aisément repérable permet peut-être aussi un meilleur traitement d'autres formes de rejet simultanées moins visibles :

[1432] R. Smeets, C. Rendenbach, M. Birkelbach, *al.*, “Face Transplantation: On the Verge of Becoming Clinical Routine?”, *art.cit.*, p. 6. Notons qu'Isabelle Dinoire, quelques mois avant son décès, présentait des signes de rejet chronique et avait dû subir l'ablation de certains des tissus greffés.

[1433] J.M. Dubernard, G. Burloux, P. Giraux, D. Bachman, P. Petruzzo, J. Kanitakis, « Trois enseignements de la première allogreffe des deux mains », *art.cit.*, p. 1058. Voir aussi Chatelier p. 153.

> Le traitement systémique du rejet cutané peut aussi prévenir ou traiter le rejet d'autres tissus moins « antigéniques » du greffon. La situation serait alors comparable à celle que nous avons décrite dans les doubles greffes rein-pancréas où les signes de rejet rénal se manifestent presque toujours avant ceux du rejet pancréatique.[1434]

Le rejet cutané a de plus l'avantage, à la différence du rejet dans les greffes d'organes solides, de ne pas provoquer de dysfonctionnement du greffon.[1435] Cependant, cette visibilité du rejet cutané peut aussi peut-être dissimuler des formes plus invisibles de rejet.

> One of the main difficulties with composite tissue allotransplantation is the lack of known criteria for acute rejection episodes. We relied on clinical symptoms, serum concentrations of C-reactive protein, and skin biopsy samples. Only the latter proved to be a reliable indicator of dermal rejection, and we cannot exclude the possibility that low-grade or localised rejection episodes may have developed unnoticed in other tissues.[1436]

Il est possible également que le rejet soit moins fort que prévu dans les greffes de tissus composites justement du fait de leur nature composite. L'immunogénicité totale des greffons composites s'avère moins forte que l'immunogénicité de la somme de leurs parties, et est même moins forte que celle de la plus immunogène d'entre elles, la peau. Il peut ici y avoir un effet du tout sur les parties, l'ensemble des tissus greffés provoquant manifestement une réaction immunitaire différente de celle de chaque tissu pris à part. Deux immunologistes de l'équipe lyonnaise font part de leur propre surprise et du questionnement né de ces découvertes issues des greffes de tissus composites :

> […] Limb transplantation cannot be regarded as a surgical challenge because advances in microsurgical techniques have allowed since the early 1960s routine replantations of whole limbs to be performed after traumatic amputations. […] Nevertheless, clinical achievement of hand transplantation is fairly recent, suggesting that the real hurdle preventing the development of hand transplantation is, rather, immunologic. Indeed, unlike solid organ allografts, hands are histologically heterogeneous and are composed of tissues that express varying degrees of immunogenicity. Among these tissues are skin and lymphoid organs,which are highly immunogenic and elicit a strong immune response. Transplantation of a hand graft was thus believed to require a very high level of immunosuppression outweighing the anticipated benefits in a non-life-threatening situation, thus precluding regular clinical practice.
>
> Surprisingly, experimental data available from several studies conducted during the last two decades on animal models and clinical experience from the first hand transplants performed in humans since 1998 have proved that the immunological obstacle can be overcome without major difficulties and that the graft is subjected to

[1434] J.M. Dubernard, G. Burloux, P. Giraux, D. Bachman, P. Petruzzo, J. Kanitakis, « Trois enseignements de la première allogreffe des deux mains », *art.cit.*, p. 1063.
[1435] Dr. Emmanuel Morelon, communication personnelle.
[1436] JM Dubernard, E Owen, G Herzberg, M Lanzetta, X Martin, H Kapila, M Dawahra, NS Hakim, "Human hand allograft: report on first 6 months", *art.cit.*, p. 1319.

bone consolidation and tissue healing with a standard level of immunosuppression. Together, the conceptual hurdles anticipated by transplant immunologists were confirmed neither by experimental models nor by clinical observations, as if grafted forearms themselves extend a helping hand to the immunologist to understand further the immune response directed against composite tissue allograft.[1437]

Voici comment ces mêmes auteurs formulent le changement de paradigme apporté par les greffes de tissus composites, sous le titre de section “Immunogenicity of Parts versus Immunogenicity of the Whole: Lessons from Hand Transplantation” :

As early as the late 1960s, experimental data suggested that the level of immunogenicity was variable from one tissue to another. Because it was possible to induce tolerance to most organs but not skin grafts, skin was thought to be the tissue carrying the higher immunogenic potential. This theory was further developed a few years later by Murray et al., who proposed a relative scale of immunogenicity of tissues and organs, ranking the skin first, far above all the other tissues tested. At the time, transplant immunologists anticipated that the global immunogenicity of a composite allograft would be the sum of the immunogenicity of each tissue constituting it and thus predicted that hand transplantation would require a high level of immunosuppression, incompatible with further clinical application. This concept prevailed until the 1980s when several groups demonstrated that long-term survival of limb transplantation was achievable in animal model using low-dose cyclosporine. These unexpected results suggested that immunogenicity of the whole limb was lower than that of the skin alone and raised new questions regarding the interaction of recipients’ immune system with vascularized limb allograft.[1438]

Ce résultat surprenant suggère que la réponse immunitaire n'est pas modulée de manière uniquement quantitative, proportionnellement au nombre de leucoyctes présents dans le greffon et capables d'enclencher une réaction immunitaire de la part du receveur :

The “passenger leukocyte” theory described by Snell almost 50 years ago proposed that leukocytes within the allograft act as the critical stimulus for sensitization of recipient alloreactive T lymphocytes. Among leukocytes, dendritic cells have been identified as the most potent stimulator of the recipient’s immune system during the afferent phase of rejection. Immunogenic potential of an allograft was thus thought to be mainly related to the quantity of dendritic cells present within the tissue. Relying on this concept, transplant immunologists believed that the elimination of dendritic cells from the graft was the only approach to decrease its immunogenicity. Because it was demonstrated that skin is an immune organ that contains a high number of professional antigenpresenting cells - Langerhans cells - Russell proposed to perform “selective transplantation”, in which the more immunogenic portion of the composite limb allograft (the skin) would be removed prior transplantation. Although interesting and efficient in an experimental model, this technique reached a dead-end from a clinical point of view.

One of the most interesting immunological lessons from limb transplantation is that it is possible to down-

[1437] Olivier Thaunat, Emmanuel Morelon, “Current Concepts” (Immunology of Hand Transplantation), in *Hand Transplantation*, Lanzetta M., Dubernard J.M. (éd.), Milan, Springer-Verlag 2007, pp. 209-14, ici p. 209.
[1438] *Ibid.*, p. 210.

> modulate the immunogenicity of a tissue by grafting it along with others. […] Although several hypotheses have been put forward to explain this phenomenon, a definitive immunological explanation is still lacking. [1439]

Le comportement immunologique des greffes de tissus composites permet par ailleurs de valider le concept de « split tolerance » forgé par Billingham en 1959, qui décrit le fait que dans un même greffon un tissu peut être rejeté tandis qu'un autre l'est peu, voire est toléré :

> Despite a relative decrease in immunogenicity when transplanted within a vascularized limb allograft, skin remains the principal target of the recipient's immune system. [...] Confirmation in the human setting was obtained after the first human hand allograft was removed during month 29 posttransplantation for uncontrolled rejection due to noncompliance with the immunosuppressive regimen. Pathologic examination of the allograft showed, indeed, that the most severe changes were found in the skin while only mild inflammation was found in muscles and tendons, and bone and joints were spared. The phenomenon of simultaneous tolerance to one tissue and rejection of another coming from the same donor was first described by Billingham *et al.* in 1959, who coined the term "split tolerance". Loss of the epidermal component of the limb allograft, in the context of long-term survival of the remaining tissues, is, however, a unique example validating this concept within one single graft.[1440]

La réussite étonnante d'un point de vue immunologique des premières greffes de tissus composites ouvre donc, depuis la clinique, à des questionnements pour la science fondamentale, dans une collaboration espérée où il est attendu de la biologie, particulièrement ici l'immunologie, qu'elle vienne se saisir de la question pour aider à améliorer la voie ouverte par la clinique. C'est également l'occasion de relire les expérimentations animales précédentes comme ayant déjà ouvert la voie à la clinique ("This concept prevailed until the 1980s when several groups demonstrated that long-term survival of limb transplantation was achievable in animal model using low-dose cyclosporine."). Il nous semble que les deux immunologistes auteurs de cet article opèrent une réintégration *a posteriori* de l'expérience clinique dans un continuum scientifique, les immunologistes étant des praticiens plus orientés vers la recherche et la science fondamentale que les chirurgiens par exemple. Avant les premières opérations, les expérimentations animales semblaient ne pas avoir suffisamment montré la faisabilité chez l'homme : les résultats chez l'animal semblaient pauvres, et la transposition chez l'homme hasardeuse. Mais l'article cité ici réinstaure une continuité entre biologie et clinique, lue nous semble-t-il *à partir des premières réussites chez l'homme*, qui découleraient sans rupture de continuité des expérimentations scientifiques, ce qui permet d'en appeler symétriquement à une continuation des efforts scientifiques pour améliorer la clinique. Il nous semble qu'il y a là une typique réinterprétation des résultats, un réaménagement de leur lecture, dans le but d'assurer une collaboration possible entre biologie et clinique ; alors que d'autres cliniciens insistent plutôt sur le

[1439] *Id.*
[1440] *Ibid.*, p. 211.

fait que les greffes de tissus composites ont beaucoup différé des expérimentations animales. Jean-Michel Dubernard fait état du même étonnement face au comportement des greffes de tissus composites du point de vue immunologique.

> Notre premier patient a été amputé 29 mois après la transplantation alors qu'il avait interrompu son traitement immunosuppresseur depuis plus de 6 mois. La peau du greffon a été rejetée très lentement, beaucoup plus lentement que ne le serait tout autre organe transplanté dans la même situation. Se pose la question du caractère extrêmement modéré du rejet cutané dans les greffes composites de tissus par rapport à ce que nous attendions après avoir lu les données expérimentales et les rares données cliniques de la littérature. L'interprétation de la faible intensité et de la lenteur du rejet est difficile. Il n'est pas possible de parler de « tolérance partielle » et nous n'avons pas mis en évidence de microchimérisme périphérique, même par les techniques les plus sophistiquées. […] L'absence de microchimérisme détectable, même par les tests les plus sophistiqués, ne cadre pas avec une forme de tolérance qui aurait pu expliquer la qualité du résultat immunologique.[1441]

J.-M. Dubernard tentera pourtant une explication de la réussite, du point de vue immunologique, de la greffe de visage. En effet, la première patiente reçut d'emblée, en même temps que les tissus du visage, une infusion de cellules souches de la moelle osseuse du donneur, censées améliorer la tolérance au greffon : Dubernard fait ici référence aux hypothèses de Roy Calne sur la « *prope tolerantia* » et reprend un procédé mis au point déjà par Starzl à Pittsburgh suite à sa découverte de certaines formes de tolérance dans les greffes d'organes.[1442]

> A small but significant number of donor stem cells were found in our face transplant's patient bone marrow two months after surgery, but none thereafter. I have coined the terms nano- and cryptochimerism, hypothesizing that a small number of donor stem cells hidden in the thymus might induce T-regulatory lymphocyte lines.[1443]

Mais cette tentative d'explication n'a pas à notre connaissance connu de prolongement réel.

4. Une relecture des expérimentations animales préalables

Les résultats étonnants du point de vue immunologique permettent aussi aux praticiens des greffes de justifier *a posteriori* la fiabilité du fondement scientifique sur lequel les greffes ont été entreprises – gommant aussi leurs propres incertitudes sur la valeur des expérimentations préalables et la possibilité de les transposer dans la clinique humaine ; mais c'est aussi l'occasion pour eux de méditer *ce qui a*

[1441] J.M. Dubernard, G. Burloux, P. Giraux, D. Bachman, P. Petruzzo, J. Kanitakis, « Trois enseignements de la première allogreffe des deux mains », *art.cit.*, pp. 1063 et 1058.
[1442] Voir notre chapitre 6.
[1443] Jean-Michel Dubernard, "Hand and Face Allografts: Myth, Dream, and Reality", *art.cit.*, p. 20.

rendu possible une telle transposition, et les conditions dans lesquelles elle peut donc être pertinente. Breidenbach par exemple, en 2002, à un moment où déjà 13 mains ont été greffées avec succès dans le monde, souligne que les expérimentations animales à partir desquelles la faisabilité des greffes de mains était évaluée demandaient elles-mêmes une évaluation différenciée :

> Critics of the human trials cite the poor results of limb transplants in many animal studies over the years. They fail to recognize the distinction between those studies using calcineurin inhibitors with MMF and all of the previous work with more primitive and less effective drugs. We agree that these early studies did not justify human trials. […] Critics still quote the nonhuman primate studies as evidence that human trials should not continue. We agree the results in nonhuman primates were poor, but these studies were done as far back as 20 years ago, and they used antiquated immunosuppression regimens compared with present standards. […] Critics have quoted these outdated data in the nonhuman primate model to support a request for a moratorium on hand transplants. We find this argument illogical because we now know that we can transplant a human hand with kidney-level immunosuppression. Critics must realize that the success of present human trials confirms that the old nonhuman studies were not good predictors of human outcomes.[1444]

Il y a en effet pour Breidenbach une différence fondamentale, et une inflexion décisive des résultats expérimentaux, entre les premières études chez l'animal utilisant la ciclosporine, de plus en monothérapie seulement, et celles utilisant ensuite des immunosuppresseurs plus récents et plus efficaces, de plus combinés les uns aux autres comme il est courant dans les greffes :

> In the largest series of rat hind-limb transplantation studies (114 total transplants), no limb or animal survival was reported at 1 year when high doses of CsA were used as monotherapy. After MMF became available for combination use with calcineurin inhibitors in the mid-1990s, the results of experimental small-animal extremity transplantation improved dramatically.[1445]

Breidenbach postule que ses propres expérimentations, chez le porc, ont elles aussi été mal lues par les critiques :

> To avoid the pitfalls of the nonhuman primate we chose a porcine model. Some critics, however, state that the results in our porcine model did not justify human trials. They fail to understand the rationale of these experiments. The purpose of the porcine model was to show that these well-studied drug regimens would provide adequate immunosuppression to prevent rejection in a composite tissue model. From this model we learned that tacrolimus proved more efficacious at preventing rejection than CsA. This finding [...] led all the current clinical programs to use a tacrolimus-based immunosuppressive regimen. Looking at the porcine data critics also predicted that our recipients would die [...]. The risks of the immunosuppressive regimens used in these studies, however, were already known in humans. Widespread experience already existed from

[1444] Warren C. Bre*Id*enbach, Gordon R. Tobin, MD, Vijay S. Gorantla, Ruben N. Gonzalez, Darla K. Granger, "A Position Statement in Support of Hand Transplantation", *art.cit.*, p. 762.
[1445] *Ibid.*, p. 761.

> thousands of solid organ transplant recipients using one of the calcineurin inhibitors, combined with MMF and prednisone. The porcine model was not designed to assess human side effects. Frequent pneumonias that are a problem in porcine transplant studies do not translate to humans because human recipients do not inhale their own excrement, as do pigs.[1446]

Breidenbach justifie ainsi la valeur scientifique de ses expérimentations en en précisant la portée limitée, en soulignant leur but restreint – le problème de la maîtrise du rejet, et non l'évaluation des effets secondaires. D'autres praticiens soulignent aussi que dans la clinique humaine le monitoring du rejet est bien plus aisé et précis, avec un suivi constant et individualisé du patient, que dans l'expérimentation animale.
Mais Breidenbach souligne également, là encore contre d'autres arguments de ses contradicteurs, les limites intrinsèques de l'expérimentation animale face à certaines questions de la clinique humaine, qui font selon lui que la clinique est un passage obligé pour répondre à ces questions pour lesquelles aucun modèle animal ne peut être utilisé de manière efficace.

> Critics properly point out that we do not know the long-term outcome. What will be the 10-year allograft survival? Will we find chronic rejection? Will long-term survival of patients justify the value of the hand? Even though these questions remain unanswered, they cannot be addressed definitively by any animal model. They can only be addressed by human clinical trails. The critics recommend that we stop human hand transplantation and do large-animal studies for 10 to 20 years to answer these questions. Even if we were to do so the results would not help us. There is no large-animal model for chronic rejection and no one has shown that any animal transplant model mimics the human course over 20 years.[1447]

Il nous semble que se dessine à travers ce débat des éléments d'une critique de la rationalité expérimentale dans son partage entre biologie et clinique dans les sciences biomédicales. C'est aussi toute la question de la *translation* des connaissances d'un domaine à l'autre qui est posée, et de ses conditions de possibilité.

5. Des tensions entre deux conceptions de la médecine : colloque singulier et évaluation standardisée

On trouve en réalité dans les écrits des défenseurs des greffes de tissus composites différentes stratégies de défense, relativement contradictoires entre elles, ce qui est dû aussi à des perspectives différentes des acteurs sur leurs actions. Un des points de discordance entre les acteurs des greffes de tissus composites est justement la question de la définition de la médecine, entre ceux qui privilégient

[1446] *Ibid.*, p. 762.
[1447] *Ibid.*, p. 763.

une conception essentiellement clinique de l'acte médical, hautement individualisé, au cas par cas, et ceux qui adoptent plus la conception qui tend à devenir dominante, celle de la médecine « basée sur les preuves », ou « Evidence-based medicine », qui se distancie du paradigme clinique pour insister sur le fondement scientifique nécessaire à la pratique médicale, se fondant plus sur les études randomisées et la statistique. La question de la translation à partir des expérimentations animales, et du fondement scientifique à donner à l'entreprise des tissus composites, est un des points de cristallisation de cette divergence – qui se traduit aussi dans la présentation des résultats : présenter des cas, des vignettes, avec la biographie développée des patients, ou des séries ? ; mais aussi dans la recherche des indications : est-ce la situation unique du patient rencontré qui emporte la décision d'entreprendre la greffe, en accord avec lui, ou également des critères posés au préalable, s'appuyant sur des données quantitatives permettant d'anticiper les résultats étant donné telle ou telle condition ? ; et enfin dans l'évaluation des résultats eux-mêmes : une évaluation globale d'un cas, clinique, à partir du vécu du patient et son observation, ou à partir de tests quantitatifs validés permettant également une meilleure comparaison des résultats des différentes équipes entre eux qui est essentielle à un champ encore en construction, notamment pour faire émerger progressivement indications et contre-indications ?

Ces conceptions fondamentales de la pratique médicale, globalement plus clinique ou plus scientifique (même si bien des nuances seraient à apporter à cette dichotomie trop tranchée), comportent des conséquences dans différents domaines.

a) La conception clinique de la médecine

Du côté d'une conception clinique, on trouve des acteurs qui insistent sur la dimension d'emblée éthique de la pratique médicale, et qui réclament pour les acteurs médicaux la capacité de faire leurs choix eux-mêmes et d'en assumer la responsabilité. L'éthique, comme discipline émergente et surtout dans son institutionnalisation récente, y est plutôt déconsidérée : elle est considérée comme excessivement moralisatrice,[1448] souvent conservatrice car trop prudente face aux innovations, tout en portant des avis mal éclairés par méconnaissance des réalités cliniques concrètes en jeu – que seul le corps médical peut appréhender pleinement aux yeux de cette conception de la médecine. Il ne s'agit pas bien sûr de rejeter toute éthique dans cette conception, mais de la réintégrer pleinement à la responsabilité du médecin ; la philosophie n'y est pas refusée pour autant, mais est plutôt vue comme un accompagnement essentiel de la réflexion des médecins sur ce qu'ils font, se gardant de toute intervention surplombante. Dans cette tradition, les impasses ou aveuglements des premières

[1448] On trouve une telle accusation également chez Jean-François Braunstein, « Anthropologues et sociologues face aux transplantations d'organes : du *Courage d'échouer* aux *Pièces détachées* », *in* François Delaporte, Emmanuel Fournier, Bernard Devauchelle (dir.), *La fabrique du visage. De la physiognomonie antique à la première greffe*, Brepols, 2010.

objections aux greffes de tissus composites sont pris comme une preuve de l'incapacité de l'éthique à orienter l'action médicale de manière réaliste et respectueuse de l'innovation. Il y est de plus reproché à l'éthique institutionnalisée un manque de courage : soit elle ne donne pas de réponse tranchée aux questions des médecins, soit elle donne des réponses qui sont elles-mêmes ambiguës, interprétables en plusieurs sens, renvoyant à d'autres questions au lieu de proposer des réponses fermes. Elle est considérée comme peu réactive et évasive dans ses réponses, refusant de s'engager là où les médecins eux en assument l'exigence. Elle est de plus considérée comme faisant partie d'un processus administratif pesant d'obtention d'autorisations. La sociologue Marie Le Clainche-Piel a montré combien pour certains acteurs des greffes de visage, spécialistes de chirurgie maxillo-faciale, le projet des greffes de visage a été une confrontation difficile avec le monde de la transplantation, jusqu'ici inconnu pour eux, qui suppose des demandes d'autorisation complexes – pour le prélèvement, mais aussi dans ces thérapies innovantes pour obtenir les autorisations nécessaires. Ces démarches dont les acteurs de la chirurgie maxillo-faciale n'étaient pas familiers leur sont apparues comme autant de lourdeurs administratives freinant en partie leurs projets.[1449] De plus dans cette conception plus clinique de la médecine, il est amplement souligné que, dans le cadre de ces thérapies innovantes, la transposition d'un domaine à l'autre est toujours incertaine, et que le courage d'opérer – tempéré par la prudence nécessaire prenant en compte le meilleur bien pour le patient – est le seul moyen d'obtenir des réponses. L'évaluation par bénéfices-risques chiffrée d'une opération y est déconsidérée car dans les situations d'innovation il est justement impossible de connaître à l'avance de manière absolument déterminée les résultats d'une opération qui n'a encore jamais ou peu été entreprise. La médecine y est souvent conçue comme un geste artistique, créateur, où les solutions émergent de la confrontation du, des médecin(s) à la singularité de la situation d'un patient et, en chirurgie, du geste même qui vient s'appliquer à un contexte unique. On y présente dans les communications scientifiques des cas singuliers ; les indications sont décidées plus sur des bases uniques que sur des critères généraux préalables ; les résultats sont peu présentés de manière systématique, chiffrée, par séries. Le pr. Bernard Devauchelle, responsable de la première greffe de visage à Amiens en 2005 et de plusieurs autres greffes du visage depuis, nous semble particulièrement représentatif de cette tradition clinique plutôt que seulement scientifique, quantitative.

b) La conception scientifique de la médecine

Du côté de la conception plus scientifique de la médecine, on insiste sur la mise en commun des résultats entre les différentes équipes pour augmenter l'expérience collective à travers des registres,

[1449] Marie Le Clainche-Piel, « Éthiques et pratiques en innovation chirurgicale : le cas de la greffe du visage », *Sciences sociales et santé* 2013/1 (Vol. 31), p. 59-85.

ce qui suppose une standardisation de la présentation des patients, de leur affection, des traitements et des résultats. Cela permet également une éventuelle discussion des cas traités par d'autres équipes. Cette conception est plus accueillante à l'éthique institutionnalisée comme partenaire de la réflexion et même du soin ; mais l'éthique y a tendance à être considérée comme une activité « externalisable », qui peut être confiée à des spécialistes qui viendront ensuite proposer leurs résultats aux praticiens, qui de ce fait seraient peut-être moins eux-mêmes concernés en première ligne par la réflexion éthique, et qui en tout cas se sentent plus tenus de prendre en compte ces avis. Celle-ci est d'ailleurs elle-même souvent considérée comme une activité quantifiable – notamment par les calculs de qualité de vie -, et formulable selon des principes – comme c'est le cas dans l'éthique médicale anglo-saxonne souvent d'inspiration analytique. L'éthique est même plus conçue comme une nécessité, dont les médecins auraient eux-mêmes besoin comme autant de garde-fous de leur pratique, comme le confie un des acteurs de la greffe de visage à la sociologue Le Clainche-Piel :

> « C'est très angoissant, on a besoin que des gens de l'extérieur nous disent "Attention, vous ne pouvez pas faire ça, c'est pas possible", parce que des fois on ne se rend pas compte (…) On est fasciné par notre objet si je puis dire. Mais on n'a pas de regard extérieur de gens qui nous disent "Oui, oui, très bien, je comprends bien ce qui vous fascine dans cette histoire, mais attention mon devoir à moi, comité d'éthique, mon devoir à moi, agence de sécurité sanitaire, (…) c'est vous dire : 'non ce n'est pas raisonnable'" ».[1450]

Les tenants de cette conception ont aussi tendance à souligner le risque que court le clinicien qui prend les décisions de manière relativement isolée d'imposer à son patient sa propre idéologie, la discussion éthique extérieure assurant elle une plus grande objectivité, même en termes de valeur, de la prise de décision.

Pourtant la conception clinique revendique inversement de donner plus de poids au patient lui-même, dans sa singularité, ses valeurs propres, là où la médecine fondée sur les preuves porte sur des statistiques, des grands nombres si possible – ce qui est bien sûr délicat dans une pratique encore innovante et donc rare, ne permettant qu'une faible pertinence statistique. L'historienne de la médecine Ilana Löwy a souligné que la standardisation médicale a dans un premier temps paru déposséder les patients de leur pouvoir d'action :

> La standardisation des pratiques médicales [...] a rencontré de multiples résistances parmi les professionnels mais aussi parmi les usagers. Initialement, la traduction des symptômes subjectifs de la maladie (brûler de fièvre) en un chiffre abstrait (une température de 39,5°)a diminué le pouvoir des malades en dévalorisant leur expérience. Mais par la suite, la diffusion des thermomètres domestiques leur a permis de s'emparer de cette

[1450] Marie Le Clainche-Piel, « Éthiques et pratiques en innovation chirurgicale : le cas de la greffe du visage », *art.cit.*, p. 64.

> arme d'objectivation pour disputer le verdict de l'expert, notamment dans le cas où ce dernier nie la réalité d'une maladie.[1451]

Au contraire, les tenants d'une conception plus clinique des greffes de tissus composites insistent, comme tous les acteurs du champ d'ailleurs, sur le caractère proprement individuel de la décision d'entreprendre la greffe, celle-ci étant ultimement le seul choix du patient. « C'est au patient de décider », voilà la déclaration qu'on retrouve dans de très nombreuses réflexions médicales autour des greffes de tissus composites : "Once the patient has been given every piece of information in the most complete and accessible manner then, provided he is mentally sane, he can truly make a responsible decision for the sake of his/her own health and future."[1452] La proposition est répétée dans l'article de 2000 écrit conjointement par toutes les équipes ayant opéré des greffes de mains à cette date : "Perhaps the most controversial question in hand transplantation is: 'do the risk of immunosuppressive drugs justify the benefits of receiving a transplanted hand.' Of course, the only one who can truly answer this question is the recipient".[1453]

Cette distinction entre une conception plus clinique et une conception plus scientifique se retrouve également, redoublée et avivée par les débats propres à cette discipline, du côté des psychologues et psychiatres s'occupant spécifiquement des patients greffés, et particulièrement de ceux greffés de la main ou du visage ; la différence se redouble du côté de la psychologie et psychiatrie du débat qui fait rage actuellement dans ces domaines entre les tenants de la psychanalyse (sous toutes ses formes possibles) et ceux tenants du DSM et des théories comportementales, faisant émerger une différence considérable de méthode de suivi psychologique, mais aussi de présentation et d'évaluation des résultats, de discernement des indications enfin avant la greffe et d'évaluation psychologique des patients candidats.

Cette distinction entre deux conceptions (par ailleurs rarement présentes à l'état pur chez aucun acteur) n'est pas nouvelle. Elle traverse néanmoins comme un fil rouge, parfois peu explicite, les débats sur les greffes de tissus composites. Ilana Löwy souligne que la tension entre clinique et statistique existe depuis l'existence de cette dernière, la clinique semblant résister à sa standardisation : « la médecine clinique fut plus difficile à standardiser. Les médecins ont longuement débattu l'idée que le savoir tacite du clinicien pouvait être transformé en une connaissance mesurable, et donc capable de circuler dans différents espaces. »[1454] Cette tension reste bel et bien présente dans notre médecine fortement scientificisée, les tenants de l'approche clinique revendiquant d'ailleurs tout

---

[1451] Ilana Löwy, « Conclusion. Notes sur standardisation et régulation de la médecine », in Virginie Tournay, *La gouvernance des innovations médicales*, Presses Universitaires de France « La Politique éclatée », 2007, pp. 303-324, ici pp.304-5.

[1452] M. Lanzetta, R. Nolli, A Borgonovo, *al.*, "Hand transplantation: ethics, immunosuppression and indications", *The Journal of Hand Surgery* 26B, 6, 2001, pp. 511-6, ici p. 514.

[1453] C. Francois, W. Bre*Id*enbach, C. Maldonado, *al.*, "Hand transplantation: comparisons and observations of the first four clinical cases", *Microsurgery* 20, 2000, pp. 360-71, ici p. 368.

[1454] Ilana Löwy, « Conclusion. Notes sur standardisation et régulation de la médecine », *art.cit.*, p. 303.

autant la scientificité de leur approche. Après avoir noté « la grande vivacité des débats contemporains autour d'une « médecine fondée sur les preuves » (EBM) et l'aspiration (le rêve ?) d'une génétique permettant – finalement – de produire des connaissances médicales étant simultanément, totalement individualisées *et* totalement standardisées, quantifiables, dont l'issue est de conduire à une gestion véritablement scientifique de la maladie humaine », I. Löwy souligne que la tension entre individualisation et standardisation reste néanmoins entière :

> En attendant la médecine idéale de demain, la médecine imparfaite d'aujourd'hui doit gérer ses contradictions qui découlent de la difficulté à concilier la recherche clinique s'intéressant à la production des savoirs nouveaux, utiles pour les malades de demain avec la pratique clinique, focalisée sur les souffrances des malades d'aujourd'hui. En principe le rôle d'expérimentateur et celui du clinicien devraient être dissociés, mais la pratique hospitalière réunit très souvent ces deux rôles, mettant parfois les médecins face à des choix difficiles.[1455]

A travers cette question de la scientificité de l'activité médicale, c'est aussi la place de l'Etat comme régulateur des pratiques médicales, via les statistiques justement (I. Löwy rappelle que « statistique » a une étymologie commune avec l'Etat, *stasis*), mais aussi l'évaluation et son rôle financier central dans le système de soins qui se trouve interrogé, mis en tension avec le caractère libéral revendiqué de la médecine.

L'historien de la médecine Thomas Schlich a montré combien, dans les années 1950 et 1960, une partie importante des débats sur l'introduction de la réduction opératoire des fractures fermées s'est jouée autour de la conception de la médecine que mettaient en avant promoteurs et opposants de ces opérations nouvelles. Les promoteurs de l'AO se représentaient leur activité comme résolument scientifique, reléguant leurs opposants à un rôle de réactionnaires arc-boutés sur des principes obsolètes. C'est d'une étude systématique, statistique des résultats, et d'une standardisation élevée de la procédure, que les tenants de l'AO espéraient obtenir gain de cause pour introduire la pratique dans la chirurgie orthopédique de l'époque. En réaction à ces prétentions, les opposants de l'AO ont au contraire insisté sur la dimension irréductiblement clinique, individualisée, non standardisable de la pratique médicale.[1456] Pourtant dans les greffes de tissus composites ce sont les *deux* conceptions de la médecine ici tranchées – voire accentuées et rigidifiées par la chaleur du débat – qui ont été mises au service de la défense de ces greffes. On y voit à la fois la défense du caractère scientifique de l'entreprise – revendiquant une base expérimentale fiable par exemple – et la prise en compte de la clinique singulière : dans le fait que le choix est renvoyé ultimement au patient, que les indications évoluent via la confrontation à la clinique, etc. La perspective scientifique est particulièrement mise

[1455] *Ibid.*, p. 311, comme la citation précédente.
[1456] Thomas Schlich, "The Art and Science of Surgery: Innovation and Concepts of Medical Practice in Operative Fracture Care, 1960s-1970s", *art.cit.*

en avant dans les comptes-rendus des premières opérations, qui sont présentées comme des expérimentations permettant d'accumuler progressivement une expérience qui permettra de décider de l'avenir de la procédure, par exemple dans un article de 2001 récapitulant l'expérience acquise sur les aspects non chirurgicaux des greffes de mains :

> The next step in the field of limb transplantation is to perform a series of transplants in different centers, possibly using a common clinical protocol, in order to gather meaningful data for discussion. The goal of such pilot studies should be to provide enough clinical evidence to decide if this type of operation should be pursued further, abandoned, or delayed.[1457]

c) La conception clinique de l'exercice de la médecine chez Bernard Devauchelle

Nous voudrions montrer combien la conception clinique de la médecine s'est trouvée particulièrement mise en œuvre, parmi d'autres stratégies cependant, pour défendre la pertinence des greffes entreprises, et ceci particulièrement parmi les équipes *françaises* de chirurgie maxillo-faciale entreprenant des greffes de visage, et encore plus particulièrement par la figure de Bernard Devauchelle. Celui-ci n'hésite pas en effet à faire part de ses réticences à l'égard de la scientificité accrue revendiquée de la médecine, en faveur au contraire d'une conception artisanale voire artistique de la chirurgie. Il parle ainsi des « adeptes de l'*evidence based-medicine* »[1458] et y voit un danger pour la profession médicale :

> - What do you think is the greatest political danger to the medical/scientific profession?
> - Evidence-based medicine, because medicine applied to the person cannot be transformed as in an equation.[1459]

Au contraire, la clinique, particulièrement la chirurgie, est conçue comme un artisanat, qui ne peut être réduit à des règles :

> « La chirurgie c'est la capacité à faire face à l'imprévu. Et c'est ce qui rend notre métier passionnant. Il y a effectivement des grandes lignes, des règles. On peut protocoliser en essayant d'être le plus précis possible et puis, à un moment donné, vous aurez le grain de sable dans le rouage et c'est là où il faut savoir. » Le Pr Santarel[1460] appuie son adversaire en prônant lui aussi une vision de la chirurgie comme un artisanat qui se perpétue sur le système du compagnonnage, où chaque patient est unique. La suprématie de la contextualisation rendant la pratique imperméable à la statistique : « Les essais en double aveugle, les placebos

[1457] M. Lanzetta, R. Nolli, A Borgonovo, *al.*, "Hand transplantation: ethics, immunosuppression and indications", *art.cit.*, p. 515.
[1458] B. Devauchelle, B. Lengelé, C. Moure, *al.*, « Médiatisation et « greffe de visage » ou « à qui appartient la greffe de visage » ? », *Annales de chirurgie plastique esthétique* 52, 2007, pp. 528-30, ici p. 529.
[1459] "Lifeline: Bernard Devauchelle", *Lancet* 368, 2006, S63.
[1460] Laurent Lantieri – l'auteur de l'article a fait le choix d'anonymiser les acteurs qu'elle a interrogés.

sont impossibles ».[1461]

Cette conception artisanale fait du moment même du geste chirurgical le moment décisif, bien plus que toute préparation préalable et la phase ultérieure de communication des résultats ; ce moment est réservé aux initiés, aux acteurs eux-mêmes, invisible au public et dont la vérité est intransmissible :

> Vient enfin le jour de sa réalisation, moment tant attendu, fébrilement espéré et craint en même temps. Cette parenthèse dans le temps appartient désormais totalement à ceux qui l'ont vécue, concentrés autour de l'œuvre, et les quelques images qui ont pu en être diffusées, même si elles en traduisent l'intensité, sont très en deçà de l'émotion ressentie par les participants. Il n'y avait alors, dans l'esprit de chacun, aucune arrière-pensée. *A l' « oser » succédait le « faire »*.[1462]

Contre la médiatisation très forte de la première greffe de visage, que B. Devauchelle décrit comme une « mise à nu débridée », l'auteur revendique au contraire un statut de « travailleur de l'ombre ».[1463] Plus encore qu'à l'artisanat, le geste chirurgical est comparé au geste artistique :

> - Describe your ethical outlook
> - Ethics is derived from inner beauty.
>
> - What was the most memorable comment you ever received from a referee?
> - An old surgeon, in front of an opened-up body in which the colour of an intestinal loop improved on revascularisation said to me: "Look, Devauchelle, how beautiful it is!"[1464]

Dans cette conception artisanale voire artistique de la chirurgie, s'il y a une transmission des savoir-faire par la discipline, l'individualité du chirurgien est essentielle et la transposition des résultats depuis l'expérimentation scientifique est minorée. L'expérience clinique reçue des pairs est conçue comme une toile de fond sur laquelle l'innovation peut émerger. Ainsi le prof. Devauchelle (comme L. Lantieri d'ailleurs) critique-t-il Maria Seminonow, chirurgienne à Cleveland, pour avoir pratiqué de très nombreuses greffes expérimentales chez le rat avant de lancer dans la clinique humaine, soulignant que le rat n'est pas un modèle pertinent pour les tissus faciaux et que la chirurgienne n'est passée à la clinique humaine qu'à partir des premiers essais chez l'homme fait par d'autres équipes et non sur la seule base de ces expérimentations. B. Devauchelle est proche du philosophe François Delaporte (professeur à l'université d'Amiens, ville où exerce B. Devauchelle), lui-même tenant de la

[1461] Marie Le Clainche-Piel, « Éthiques et pratiques en innovation chirurgicale : le cas de la greffe du visage », *art.cit.*, p. 78.
[1462] B. Devauchelle, B. Lengelé, C. Moure, *al.*, « Médiatisation et « greffe de visage » ou « à qui appartient la greffe de visage » ?, *art.cit.*, p. 529.
[1463] *Ibid.*, p. 530 puis p. 528.
[1464] "Lifeline: Bernard Devauchelle", *art.cit.*

conception clinique de la médecine et qui souligne lui aussi les limites de l'analogie, de la transposition entre biologie et clinique, insistant au contraire sur l'irréductible inventivité dont doit faire preuve le clinicien. « Il est rare que l'idée d'éclairer l'inconnu par le connu soit féconde »[1465], souligne François Delaporte. Au contraire, chaque problème épistémologique a pour lui son mode de résolution propre : il est lié à un environnement absolument unique dans lequel il se pose – et il ne se poserait pas dans un autre.[1466] Alors le clinicien est dans la nécessité de prendre des risques pour expérimenter, et par là peut-être aboutir à une sécurité du soin ultérieure.[1467] Il y est même poussé par un désir d'expérimenter, qui repose sur une confrontation aux pouvoirs inconnus de la nature qui sont par là sondés, sollicités à s'exprimer. Car il s'agit, pour F. Delaporte, non seulement de savoir jusqu'où nous pouvons aller, mais également d'explorer jusqu'où peut aller la nature, dans sa liberté incommensurable *a priori*.[1468] En cela, F. Delaporte se place dans le sillage de François Dagognet, qui met en valeur la prodigieuse inventivité du vivant et de ses formes ; mais aussi de Georges Canguilhem qui voit dans tout soin une certaine forme d'expérimentation :

> Soigner, c'est faire une expérience, […] accepter de soigner, c'est, de plus en plus aujourd'hui, accepter d'expérimenter […] sous une responsabilité professionnelle rigoureusement sanctionnée ; […] les médecins ont toujours expérimenté, en ce sens qu'ils ont toujours attendu un enseignement de leurs gestes, le plus souvent dans l'urgence.[1469]

Ce courant de pensée plonge plus lointainement dans la philosophie bergsonienne du nouveau, qui souligne elle aussi l'inanité qu'il y aurait à prétendre dessiner *a priori* les limites du savoir et de la pratique[1470] ; mais aussi dans la tradition anglo-saxonne de la médecine empirique (telle que pratiquée dans la Royal Society), elle-même enracinée dans le geste baconien de l'expérimentation qui cherche à découvrir des possibilités nouvelles, non encore révélées, de fonctionnement de la nature. Ce sont là deux traditions qui accordent une place essentielle à l'expérience, dans son caractère irréductible à nos cadres de pensée qu'elle fait au contraire régulièrement éclater, en empêchant aussi dans un premier temps sa mise en forme parfaitement systématisée.

Dans cette conception de la clinique comme étant intrinsèquement recherche, à partir de la singularité,

---

[1465] François Delaporte, *Figures de la médecine*, *op.cit.*, p. 7.
[1466] *Ibid.*, p. 8.
[1467] *Ibid.*, p. 11.
[1468] *Ibid.*, p. 12.
[1469] Georges Canguilhem, *Etudes d'histoire et de philosophie des sciences*, Paris, Vrin, 1968, cité *in* Claire Salomon-Bayet, « Expérimentation humaine », *in* D. Lecourt (éd.), *Dictionnaire de la pensée médicale*, *op.cit.*, pp. 470-5, ici p. 473.
[1470] « Je ne vois qu'un moyen de savoir jusqu'où l'on peut aller : c'est de se mettre en route et de marcher. Si la connaissance que nous cherchons est réellement instructive, si elle doit dilater notre pensée, toute analyse préalable du mécanisme de la pensée ne pourrait que nous montrer l'impossibilité d'aller aussi loin, puisque nous aurions étudié notre pensée avant la dilatation qu'il s'agit d'obtenir d'elle. Une réflexion prématurée de l'esprit sur lui-même le découragera d'avancer, alors qu'en avançant purement et simplement, il se fût rapproché du but et se fût aperçu, par surcroît, que les obstacles signalés étaient pour la plupart des effets de mirage. » Henri Bergson, *La conscience et la vie*¸ présentation par A. François, éd. critique dirigée par F. Worms, Paris, PUF, 2013², 2011 [1911], p. 2.

la recherche ne doit pas être déléguée à une autre instance extérieure, réservée aux scientifiques de métier ; ainsi, face à une thérapie innovante, la balance des bénéfices et des risques est réputée impossible à faire – en tout cas de manière objective, extérieure au colloque singulier de la clinique. Il apparaît ainsi à B. Devauchelle qu'il était impossible de faire un compte-rendu chiffré de bénéfices et risques eux-mêmes fondamentalement incertains à l'époque de la première greffe.[1471] C'est cette limite intrinsèque à la transposition qui rend impossible, ou en tout cas limitée, l'évaluation de l'opération par des pairs extérieurs : « (Pour) monter un protocole de recherche, il faut neuf mois à un an avant qu'il ne soit accepté, et on va retomber encore avec des experts, mais des experts de quoi ? Qui peut expertiser quelque chose qui n'a jamais été fait ? »[1472]

Ainsi B. Devauchelle conçoit-il la clinique comme produisant elle-même un savoir, plutôt que d'appliquer un savoir constitué par d'autres, ou dans d'autres temps que la relation médicale au patient :

> - Who was your most influential teacher, and why?
> - No-one; I am an autodidact.
>
> - What would be your advice to a newly qualified doctor?
> - Seek knowledge; don't wait for it to come to you.[1473]

Ainsi dans la tradition clinique les praticiens se conçoivent-ils, comme ce fut le cas dans les premiers temps des greffes d'organes, comme de véritables pionniers, héroïques découvreurs de territoires non défrichés, selon les termes d'un chirurgien membre de l'équipe de L. Lantieri :

> « Il y a les pionniers : c'est comme la conquête de l'Ouest, il y a ceux qui arrivent, qui cherchent, qui posent les premières cahutes, les premières maisons. Elles ne tiennent pas et puis derrière il y a le gros de la troupe qui arrive, le peloton qui construit le chemin de fer, qui construit les écoles, qui construit les points d'eau et qui bétonne. Vous voyez ? » […] « Les pionniers n'ont rien à voir avec les suiveurs mais les deux sont utiles. Mais si on met les suiveurs en premier ils n'arrivent jamais à rien ». Fermons cet argumentaire par la définition percutante qu'il donne de la figure du pionnier : « Il faut qu'ils n'aient pas seulement des qualités professionnelles (…) Il faut avoir une grande gueule, il faut avoir du réseau, il faut être un peu filou aussi, il faut être… un peu fou ».[1474]

B. Devauchelle reprend lui aussi à son compte cette figure du pionnier :

[1471] B. Devauchelle, communication orale, « Greffe de mains, greffe de visage : enjeux éthiques », conférence dans le cadre du festival Citéphilo, 6 novembre 2016.
[1472] Marie Le Clainche-Piel, « Éthiques et pratiques en innovation chirurgicale : le cas de la greffe du visage », *art.cit.*, p. 78.
[1473] "Lifeline: Bernard Devauchelle", *art.cit.*
[1474] Marie Le Clainche-Piel, « Éthiques et pratiques en innovation chirurgicale : le cas de la greffe du visage », *art.cit.*, pp. 67 et 70.

- With which historical figure do you most identify?
- Sir Edmund Hillary because he was the first man to conquer Everest.[1475]

La décision de procéder à la greffe est présentée comme reposant sur un coup d'oeil décisif, en face d'un patient singulier, par B. Devauchelle – mais L. Lantieri lui aussi insiste fortement sur cette unicité de chaque patient, comme l'indique le titre même de son livre de témoignage, *Chaque visage a une histoire*. Voici comment B. Devauchelle présente la décision d'opérer I. Dinoire en 2005, selon une intuition non formalisable selon les schémas habituels d'analyse de la prise de décision :

> *Considérons d'abord qu'il s'agit d'un non-événement*. Une patiente, mordue par un chien au visage, vient d'être hospitalisée. Défigurée, elle requiert à cause de la gravité de la morsure des soins urgents : vous vous devez, chirurgien, de poser l'indication thérapeutique la plus pertinente.
> Et s'impose à vous, immédiatement, comme par instinct, dans ce sens où elle jaillit du plus profond de votre être, *l'idée que la transplantation du visage constitue l'unique solution acceptable* pour traiter votre malade. Certes, chaque jour des chirurgiens sont amenés à poser extemporanément des indications opératoires, et le processus mental qui s'effectue est le fruit d'une complexe cascade algorithmique ou [*sic*] se mêlent règles, savoir, expérience et pondération du patient... Ici, la thérapeutique établie ne vous appartient pas ou peu. Elle est consensuelle, juste passée au filtre de votre philosophie, de votre école. Elle serait presque factuelle, au sens où l'entendent les adeptes de l'*evidence-based medicine*, mais elle demeure chirurgie, donc opérateur-dépendant.
> *Là, la solution vous appartient en propre*. Elle est, en effet, toute entière « inexpérience », dans ce sens qu'elle repose non pas sur un fait expérimental établi, sur un raisonnement longuement mené, sur une base bibliographique, mais sur une évidence. Bien sûr, celle-ci s'inscrit dans un cadre historique (histoire d'une chirurgie reconstructrice) et dans un cheminement personnel, mais elle est intuitive, elle est vôtre.
> *L'énormité de la chose vous paraît alors vertigineuse* […].[1476]

Ainsi dans la conception clinique est revendiquée une autonomie de jugement de la part du praticien :

> Aussi, notre hypothèse est-elle que la manière de produire cet « exploit chirurgical » est originale en raison de la persistance d'une forme poussée d'autonomie du jugement et de la prise de décision accordée aux chirurgiens maxillo-faciaux dans un contexte d'évolution de la médecine, caractérisée au contraire par la standardisation et l'extériorisation des outils de contrôle des pratiques et de leurs éthiques sous-jacentes.[1477]

De même J.-M. Dubernard est-il décrit par un membre de l'équipe parisienne comme s'étant d'abord autorisé de lui-même pour ses premières greffes de tissus composites : « [il] a fait comme pour la

[1475] "Lifeline: Bernard Devauchelle", *art.cit.*
[1476] B. Devauchelle, B. Lengelé, C. Moure, *al.*, « Médiatisation et « greffe de visage » ou « à qui appartient la greffe de visage » ? », *art.cit.*, p. 529. Sauf indication contraire, c'est l'auteur qui souligne.
[1477] Marie Le Clainche-Piel, « Éthiques et pratiques en innovation chirurgicale : le cas de la greffe du visage », *art.cit.*, p. 61.

première (greffe de main), il n'a rien demandé à personne, il a attendu qu'il y ait un truc qui bouge quelque part avec un patient qui sorte ».[1478]

Ainsi le détour par l'éthique en tant qu'incarnée par des institutions extérieures imparfaites et rigides est-il considéré dans cette conception comme inutile, paralysant, et même comme une expérience de dépossession par les acteurs de leurs propres initiatives. C'est le sentiment que garde B. Devauchelle de la première greffe de visage : une fois le projet d'opération partagé avec l'équipe,

> celle-ci est encore vôtre, mais sa démesure, son aspect innovant vous obligent à la soumettre à l'expertise de multiples comités, agences et autorités.
> *Dès lors, le projet ne vous appartient plus,* et c'est à regret que vous en livrez les détails. Davantage que le fond (imaginer une telle épopée nécessite travail d'équipe et multiple collaborations), c'est la façon dont il faut délivrer l'information qui vous déchire et l'absence de contrôle du choix des interlocuteurs auxquels vous vous adressez. Certes, la confiance va de soi entre scientifiques, mais il y a quelque impudeur à s'exposer ainsi et l'exercice prend une dimension particulière quand le juge est anonyme.
> Ailleurs, l'information donnée à l'institution dont vous faites partie suscite en retour la volonté de contrôler la médiatisation de l'événement s'il se produit. *Le droit de dire ou de ne pas dire vous est donc ôté*.[1479]

B. Devauchelle en tire une conclusion amère : « les acteurs d'une innovation chirurgicale n'en sont pas les propriétaires. Car il n'y a ni confidentialité ni brevetisation [*sic*] possible. »[1480]

Ainsi l'obligation de recourir à l'éthique institutionnalisée, extérieure à la délibération des acteurs eux-mêmes, est-elle vécue comme une intrusion.

> - What part of your work gives you the least pleasure?
> - Red tape, protocols, and having to justify actions and decisions.[1481]

Certains acteurs justifient même ainsi de contourner ces institutions dans la mesure du possible : « Celui qui fait tout dans les règles, qui demande les autorisations, qui demande tout le protocole ne fait jamais rien ».[1482] On trouve la même critique chez J.-M. Dubernard : « S'adresser au Comité consultatif national d'éthique, ça a été une erreur majeure parce qu'il ne donne jamais de réponse. Je n'ai toujours pas la réponse officielle pour la greffe de main. »[1483] Les critiques pleuvent alors à l'égard du travail des comités d'éthique :

[1478] *Ibid.*, p. 69.
[1479] B. Devauchelle, B. Lengelé, C. Moure, *al.*, « Médiatisation et « greffe de visage » ou « à qui appartient la greffe de visage » ? », *art.cit.*, p. 529.
[1480] *Ibid.*, p. 528.
[1481] "Lifeline: Bernard Devauchelle", *art.cit.*
[1482] Marie Le Clainche-Piel, « Éthiques et pratiques en innovation chirurgicale : le cas de la greffe du visage », *art.cit.*, p. 69.
[1483] *Id.*

> En 2011, le Pr Santarel [=Lantieri], auteur de la saisine, dénoncera cet avis : « Il y avait marqué dans le rapport du CCNE : "Tout le débat éthique se résume au film *Les yeux sans visage*". J'avais trouvé ça un peu court, c'est comme si on disait : "La conquête de la lune se résume par Tintin et Milou – On a marché sur la lune". C'est à peu près le même niveau en termes d'éthique [...] Il n'y avait absolument rien en termes de réflexion, en particulier rien sur le don, rien sur l'image [...] C'était absolument affligeant. J'ai eu un jugement or je demandais une réflexion éthique ».[1484]

J.-M. Dubernard parle de son passage devant le CCNE comme d'un « très, très mauvais souvenir » apparenté à un « procès » ; un membre de l'équipe de Lantieri parle de « l'horreur administrative », et la chirurgienne de l'équipe de B. Devauchelle déclare : « tous les comités, les trucs, les machins, c'était l'enfer ».[1485]

Ainsi la légitimité même des comités d'éthique (national ou local), de l'ABM et de l'Afsaps, dans une bien moindre mesure des CPP est-elle fortement remise en cause par les acteurs français des greffes de visage :

> La Pr Ciseran, chirurgienne maxillo-faciale et bras droit du Pr Valadon [=Devauchelle], voit là un échec des experts qui, en évitant de prendre une position tranchée contre la greffe, ont laissé une brèche par laquelle la réalisation d'opérations toujours plus étendues a été légitimée : « Les experts se sont juste plantés (…) alors là on les a pas loupés ». Son chef de service voit même dans cet avis « l'aveu d'impuissance de l'éthique en tant qu'éthique » qui fonctionnerait sur la logique de l'avertissement vis à-vis d'un ensemble de risques mais toujours sans offrir une réponse attendue en « oui » ou « non » : « en disant "Moi, je ne donne pas de réponse, je pose les questions" ». [...] Le Pr Stondheim, dermatologue de l'équipe parisienne, formule également un appel à une prise de position plus tranchée, les éthiciens ayant adopté une attitude « un peu faux-cul » [...] [Pour certains acteurs], les membres de comités tels que le CCNE ne peuvent surtout pas être plus légitimes que ceux qui opèrent pour évaluer le recours à une technique. « Ils sont dans ces comités Théodule comme le disait Bayard [=Dubernard] (…), des espèces de pseudo-savants qui sont cooptés, qui sont des sages qui ne font rien, qui ne savent rien et qui font que de demander des avis, n'ont pas de légitimité pour dire ce qui est bon et ce qui est mal ».[1486]

« Ils nous parlaient de Dieu, du bien du mal, enfin des choses qui nous paraissaient totalement à côté de la plaque », dira la psychiatre de l'équipe de B. Devauchelle.[1487] Les acteurs vont jusqu'à formuler des accusations d'incompétence, philosophique comme médicale, à l'égard de l'éthique institutionnalisée :

> Les chirurgiens se dédouanent ainsi de la prise en compte de cet avis, qui ne remplit pas la condition requise

[1484] *Ibid.*, p. 70. Pour une description plus détaillée des séances, vécues très douloureusement comme une inquisition d'emblée défavorable par L. Lantieri, auprès du CCNE, voir Laurent Lantieri (avec Alexandre Duyck), *Chaque visage a une histoire*, *op.cit.* p. 99-100.
[1485] *Ibid.*, pp. 78 et 77.
[1486] *Ibid.*, pp. 71-2.
[1487] *Id.*

> par le Pr Valadon [=Devauchelle] « d'étayer des arguments qu'(il) puisse comprendre ». […] Certains praticiens appellent d'ailleurs à une inversion des rôles et invitent les éthiciens à rencontrer les patients plutôt que de convoquer les chirurgiens à des réunions philosophiques.[1488]

On retrouve une telle méfiance à l'égard de l'éthique institutionnalisée dans les écrits de F. Delaporte, particulièrement celui consacré à la greffe de visage justement, dans laquelle il accuse les comités d'éthique de l'époque d'avoir eu une attitude immorale dans leurs jugements à l'égard de l'opération. F. Delaporte va jusqu'à s'interroger : faut-il vraiment *peser* avant d'agir ? Ce serait pour lui « privilégier une situation de pure indifférence au sein d'un univers sans qualités. » A ses yeux, refuser de prendre le moindre risque, ce serait refuser la faillibilité humaine ; or pour conquérir une sécurité, il faudra toujours en passer par un premier risque.[1489] L'intervention de comités d'éthique est selon F. Delaporte le signe d'une méfiance à l'égard des praticiens, qui seraient incapables de faire le partage entre une intervention raisonnable et une qui ne l'est pas.[1490] Or, par rapport aux comités d'éthique, le praticien est le mieux à même de juger de la pertinence globale d'une opération pour tel patient. En effet, les membres d'un comité d'éthique voient chacun le patient selon leur spécialité ; le rassemblement de ces vues partielles fait-il une vision d'un homme total ? Ou bien ne peut-on pas plutôt dire que ce sont les soignants au contraire qui ont la vue totale, parce qu'eux cherchent à voir le patient total ; alors le point de vue vraiment global n'est selon F. Delaporte pas à chercher auprès du comité d'éthique.[1491]

6. Les raisons des doutes

Il est possible désormais d'esquisser un retour réflexif sur les raisons pour lesquelles des doutes infondés ont pu être élevés sur la faisabilité immunologique des greffes de tissus composites. Il y a d'une part un élément de surprise réel puisque cette surprise a été vécue par les acteurs eux-mêmes ; ceux-ci proposent cependant comme élément d'explication une méconnaissance de la part de leurs opposants des traitements immunosuppresseurs les plus récents. Cette méconnaissance est pointée par les articles *postérieurs* aux premières greffes réussies de la part de ceux qui les ont pratiquées. On la trouve notée dans l'article de 2001 déjà cité : "The vast majority of the hand surgery and reconstructive microsurgery community is not aware of the latest generation of immunosuppressive drugs, their mechanism of action, their rates of adverse effects, and their potential for non-life saving allografts."[1492] Guy Foucher, opposant des premières allogreffes de main, reconnaît cette ignorance

[1488] *Id.*
[1489] François Delaporte, *Figures de la médecine*, *op.cit.*, III. « La greffe du visage », p. 80.
[1490] *Ibid.*, p. 88.
[1491] *Ibid.*, p. 90.
[1492] M. Lanzetta, R. Nolli, A Borgonovo, *al.*, "Hand transplantation: ethics, immunosuppression and indications", *art.cit.*, p. 512.

du milieu des chirurgiens orthopédiques lors d'une enquête auprès d'eux sur leur acceptation de la procédure : « Un peu plus de la moitié des participants avouaient alors avoir une connaissance moyenne des effets des plus récents immunosuppresseurs. »[1493] Mais c'est pour souligner qu'une fois mieux informés, ils étaient encore plus nombreux à juger l'opération non raisonnable en termes de risques pour le patient... C'est en tout cas entre autres pour ces raisons que J.-M. Dubernard est favorable à la création d'une spécialité médicale de « transplanteur », transversale à tous les organes, en raison du savoir-faire spécifique nécessaire à la transplantation quelque soit l'affection traitée. On voit ici la difficile rencontre qui s'est opérée entre deux spécialités médicales au départ très éloignées, celle de la transplantation d'organes et la chirurgie orthopédique.

B. Le problème de la fonctionnalité : la question de la plasticité

Ce qui a pu être discuté aux premiers temps des greffes composites, c'est aussi les résultats fonctionnels qu'on pouvait en attendre – en parallèle de la question immunologique que nous avons vue précédemment.

1. Doutes

Les doutes portaient sur la fonctionnalité, particulièrement des mains car les premières à avoir été greffées ; il paraissait possible que les greffés n'obtiennent qu'une main inutilisable, un visage immobile. Les questions portaient sur le retour à attendre de la sensibilité et de la motricité des tissus greffés, ainsi que sur leur apparence. En effet, l'aspect esthétique dans ces parties visibles est essentiel, d'abord en lui-même car l'esthétique est une des dimensions que la greffe souhaite apporter, avec un sentiment de complétude plus grand que les prothèses ; mais l'esthétique a aussi des conséquences sur la fonctionnalité, car une main laide, par exemple car trop distincte de son apparence première et du reste du corps, est peu utilisée par les patients, et partant moins fonctionnelle : la dimension esthétique est intrinsèquement liée à la bonne fonctionnalité. Or les résultats des replantations de mains particulièrement semblaient ne pas laisser espérer des résultats satisfaisants.

Le passage aux greffes de tissus composites est en effet le produit de deux histoires parallèles qui ont fini par se rencontrer : celle des progrès des traitements immunosuppresseurs, et celle des progrès de la microchirurgie propres au champ de la chirurgie plastique.[1494] Pourtant, les progrès de cette dernière semblaient insuffisants pour justifier les greffes ; en effet, la replantation après amputation, technique pourtant bien maîtrisée, n'est pas toujours mise en œuvre : les tissus lésés par l'amputation souvent

[1493] Guy Foucher, « Transplantation de mains ? Editorial », *art.cit.*, p. 8.
[1494] Marco Lanzetta, “Hand Transplantation as an Evolution of Microsurgery: A Logical Step Towards Better Reconstructive Options”, *Hand Transplantation*, *op.cit.*, 1b, pp. 11-23.

consécutive à un traumatisme violent, ainsi que la repousse nerveuse compromise, amènent parfois les chirurgiens à ne pas pratiquer une replantation dont les résultats seraient trop insatisfaisants. La comparaison fut aussi faite par les objecteurs des greffes de mains avec les prothèses, qui proposent une amélioration plus limitée mais sans soumettre les patients aux risques d'un traitement immunosuppresseur. Ces doutes sur la fonctionnalité à attendre et son caractère satisfaisant sont encore présents, comme on l'a vu, pour les indications discutées des greffes de tissus composites comme les greffes d'avant-bras à un niveau haut, voire de bras, ou les greffes de jambes.

Ces objections d'ordre plus fonctionnel ont souvent été soulevées par des praticiens venus de la chirurgie orthopédique, en se fondant sur leur expérience étendue en ce domaine – replantations, soin des patients amputés, transferts d'orteils à la main en cas de perte des doigts. Le reproche implicite dans leurs écrits est que les transplanteurs, comme J.-M. Dubernard, urologue de formation, méconnaissent les réalités complexes de la chirurgie orthopédique ou plastique, et s'emparent avec les greffes de tissus composites d'un domaine qu'ils connaissent imparfaitement, sans se soucier assez des avis des experts du champ : dans la rencontre qu'opèrent les greffes de tissus composites entre deux spécialités au départ éloignées (la transplantation, concernant essentiellement les organes, et la chirurgie reconstructrice), la collaboration, si elle est réelle, est aussi source de tensions, de reproches réciproques.

On trouve ainsi ces inquiétudes formulées par Guy Foucher dans ses articles de 1999 et 2002 sur la greffe de main ; il y insiste sur le rôle crucial de la repousse nerveuse après la greffe, qui ne lui paraît pas garantie au vu de l'expérience clinique disponible :

> Sensation in the fingers enables the hand to be used without eye control. Discrimination depends on successful nerve repair. Microsurgery has not drastically changed the prognosis for nerve recovery, which is influenced by mechanism of injury, delay in undertaking the repair, level of section, age of the patient, and functional integration. [...] Motility is also based on the quality of nerve recovery as well as on the quality of muscles and is essential for the preservation of intrinsic muscle function. As has been shown in major reimplantations of the forearm, amputations at the proximal third of the forearm, where union between muscles and tendons is difficult, gives the worst results. Better outcome is obtained after wrist amputation, where good tendon repair and distal nerve suture is possible.[1495]

Il renouvelle cette mise en garde en 2002, à partir des résultats qu'il juge décevants des premières greffes de mains entreprises alors :

> Sur le plan fonctionnel une « bonne » main est une pince forte et suffisamment sensible pour être utilisée sans le contrôle de la vue. Une discrimination de 15 mm n'est, pour les chirurgiens de la main, qu'une sensibilité dite de « protection », insuffisante pour une utilisation de la main sans le contrôle visuel.

[1495] Guy Foucher, "Commentary: Prospects for hand transplantation", *art.cit.*

> Clint Hallam [le premier transplanté de la main en 1998 à Lyon] ne présentait pas de discrimination et a vu sa sensibilité se dégrader après chaque épisode de rejet peut-être par nécrose des récepteurs cutanés ou du fait de la neurotoxicité liée au tacrolimus. La première main greffée aux États-Unis ne présentait pas non plus ce pouvoir discriminant. […]
> Ces résultats médiocres ne sont pas surprenants lorsque l'on a l'expérience des replantations majeures qui ne nous ont donné que 55 % de résultats utiles.[1496]

Cette question d'une greffe offrant des résultats réellement utiles a également été posée, même si l'expérience des greffes de mains avait alors ouvert la voie, lors des premières greffes de visage :

> As with hand transplants, facial tissue transplantation can involve the transfer and reattachment of skin, muscle, nerves, and sometimes bone. The recovery of sensory or motor nerve function can spell the difference between expressive and functional transplanted tissue and a mostly cosmetic improvement. In particular, whenever surgeons must reconnect a severed motor nerve, there is a risk of dyskinesia, where impaired motor nerve function prevents patients from controlling the expressivity of the transplanted tissue.[1497]

Plus radicalement, on a pu dans les greffes de visage elles aussi douter que le greffon ait quelque fonctionnalité que ce soit : "It is not certain that the transplant will provide a functioning or even partially functional face.".[1498] On trouve le même doute dans un article précédant la première greffe de visage : "That the initial transplants […] will not improve facial function are important consideration. […] As such, the recipient would effectively be receiving a 'mask'. […] It is therefore important to note that we are primarily addressing an improvement in appearance. […] The face transplant as currently proposed will offer only improvements in aesthetic appearance. In stark contrast to other transplantation procedures, the physical, functional benefits will be absent".[1499]
A la question de la repousse nerveuse adéquate est associée la question esthétique, comme le souligne Guy Foucher en 1999 : "A good cosmetic result cannot be expected without good nerve recovery. A medio-ulnar palsy gives a flat hand with claw deformity and an adducted thumb."[1500] Là encore les premiers résultats sont jugés insuffisants, sur ce plan esthétique :

> Le résultat esthétique et fonctionnel justifie-t-il de tels risques ? La main greffée de Clint Hallam était de couleur blafarde ! Cet aspect du greffon - dont l'esthétisme est bien inférieur à celui d'une prothèse du type Pillet - était mal supporté par notre homme qui ne pouvait le soustraire à son regard.[1501]

[1496] Guy Foucher, « Transplantation de mains ? Editorial », *art.cit.*, p. 7.
[1497] Caitlin Sedwick, "Transplant Biology at a Crossroads", *art.cit.*, p. 425.
[1498] A. Caplan, "Facing ourselves", *American Journal of Bioethics* 4 (3), 2004, pp. 18-20 ; cité in Charles S. Brown, *al.*, "Ethical cons*Id*erations in face transplantation", *International Journal of Surgery* 5, 2007, pp. 353-64, ici p. 359.
[1499] Richard Huxtable et Julie Woodley, "Gaining face or losing face? Framing the debate on face transplants", *Bioethics* 19, 5-6, 2005, pp. 505-22, ici pp. 506, 508 et 515.
[1500] Guy Foucher, "Commentary: Prospects for hand transplantation", *art.cit.*
[1501] Guy Foucher, « Transplantation de mains ? Editorial », *art.cit.*, p. 7.

La question de la repousse nerveuse est le corollaire de celle de la commande corticale possible d'un membre qui a été perdu, le cerveau réaffectant rapidement cette zone à d'autres tâches ; là encore, la comparaison avec les replantations n'incitait pas à l'optimisme, surtout étant donné le long délai entre l'amputation et les greffes : “A long delay between amputation and transplantation means poor axonal regeneration because of changes in the neuron and because of ‘cortical exclusion’.”[1502] Cette question a également été soulevée lors d'un échange à l'Académie de chirurgie où J.-M. Dubernard présentait les premiers résultats, au bout de huit mois, de la greffe de main de 1998 :

> **C. Dufourmentel :** Il faut s'incliner devant le succès. Seule l'expérience a de la valeur. Jusqu'à présent, l'expérience des réimplantations, celle des transferts autologues de doigts ou d'orteils et celle des sutures nerveuses tardives nous avaient montré :
> - que la réinnervation n'était satisfaisante et interprétable par les centres nerveux que lorsqu'elle était pratiquée très tôt après la section nerveuse ;
> - que la récupération fonctionnelle du fragment greffé était d'autant meilleure que le sujet était plus jeune ;
> - qu'un organe resté non fonctionnel pendant plusieurs années ne récupérait pas ses capacités, même si le rétablissement anatomique était satisfaisant. […]
> Je demande à M. Dubernard si son observation semble devoir infirmer ces notions qui paraissaient établies. Si oui, il faudra revoir nos conceptions, nos indications opératoires et remercier cette équipe du grand pas qu'elle aura fait faire à la chirurgie de reconstruction. Sinon, je pense qu'il faudra rayer cette homogreffe de main de notre arsenal thérapeutique.[1503]

La question fut aussi posée, à travers là aussi la question du délai acceptable entre l'amputation et la greffe, de l'intégration du greffon au schéma corporel du patient :

> **M. Merle** - […] Nous savons qu'une reconstruction de membre doit s'effectuer dans les jours ou les semaines qui suivent l'amputation si l'on veut préserver le schéma corporel et intégrer cette nouvelle organisation fonctionnelle dans ce schéma. Cette greffe de main, huit ans après une amputation qui succédait à une première tentative de replantation ainsi qu'à un appareillage prothétique, est pour le chirurgien de la main habitué à cette chirurgie une contre-indication formelle.[1504]

C'est encore à partir de la comparaison avec les replantations que Jones exprime ses préoccupations sur les résultats à attendre de la greffe de mains, soulignant que la seule survie de la main, si elle n'est pas accompagnée d'une fonctionnalité suffisante, ne peut plus (on est ici en 2002) être le seul critère du succès de ces opérations :

[1502] Guy Foucher, “Commentary: Prospects for hand transplantation”, *art.cit.*
[1503] J. M. Dubernard, E. Owen, G. Herzberg, *al.*, « Première transplantation de main chez l'homme. Résultats précoces », *Chirurgie* 124, 1999, pp. 358-67, ici p. 365. Notons qu'avec le terme « homogreffe » plutôt qu’« allogreffe », l'intervenant, chirurgien orthopédique, use d'un vocabulaire disparu au moins depuis les années 1980 dans le champ de la transplantation.
[1504] *Ibid.*, p. 366.

> It is likely that the functional result of a hand transplant should be similar to the functional recovery after replantation of a sharp amputation at the level of the wrist or distal forearm. The effect of chronic rejection on the component tissues of a hand transplant might be expected to compromise the functional results, either by producing fibrosis around the metacarpophalangeal and interphalangeal joints leading to stiffness, or by compromising nerve regeneration leading to diminished sensibility. Just like the early days of replantation when the initial criteria of survival were replaced by functional outcomes, perhaps in hand transplantation the initial criteria of success, which is now lack of rejection in the skin component, may have to be replaced by criteria similar to that of Chen et al that "survival without function is not a success." Perhaps critical evaluation of a hand transplant that shows survival of the skin and no evidence of rejection, but that has poor sensibility and median and ulnar nerve–related intrinsic palsy, might not be judged a success.[1505]

2. Résultats cliniques

Pourtant la clinique viendra à nouveau infirmer ces doutes : les résultats de la greffe de mains, particulièrement, sont au moins comparables à ceux de la replantation, voire supérieurs ; ceci à la surprise, d'abord de la communauté des chirurgiens orthopédiques, mais même des chirurgiens qui pratiquèrent ces premières greffes de tissus composites. Pour donner une évaluation grossière, les mains greffées représentent au moins 30% des capacités d'une main normale ; les patients, invités à évaluer leurs mains greffées à partir d'une main normale qui vaudrait 10, évaluent ces dernières en moyenne à 7/10, ce qui représente une satisfaction consistante.
Contrairement aux doutes exprimés par les spécialistes de la main et des replantations, la dimension esthétique des mains greffées est satisfaisante – bien qu'elle tranche parfois de manière très nette pourtant avec le reste du corps, via les cicatrices présentes, une différence de pigmentation, de pilosité, de « stature ».

> Sur le plan psychologique, le patient à très facilement intégré une nouvelle main qui par chance ressemble à la main controlatérale. Il la considère un peu comme un outil « j'avais une main, je n'ai plus eu de main, j'ai retrouvé une main, c'est l'essentiel », disait-il souvent au début du processus de reconstruction de son image corporelle.[1506]

La repousse nerveuse s'est effectuée de manière satisfaisante, à la surprise des praticiens eux-mêmes : « La progression très rapide de la sensibilité nous a étonnés. »[1507] De la même manière, et en parallèle de cette repousse nerveuse, le greffon a pu être intégré progressivement au schéma corporel du patient : « Les yeux masqués, le patient est capable de localiser dans l'espace les pouces de ses mains.

[1505] Neil F. Jones, "Concerns About Human Hand Transplantation in the 21st Century", *art.cit.*, p. 772.
[1506] J. M. Dubernard, E. Owen, G. Herzberg, *al.*, « Première transplantation de main chez l'homme. Résultats précoces », *art.cit.*, p. 366.
[1507] *Ibid.*, p. 364.

Celles-ci apparaissent ainsi bien intégrées dans le schéma corporel. En revanche, tout les ajustements fins dirigés vers les objets sont effectués sous contrôle visuel. »[1508] Cela est le signe d'un résultat tout aussi étonnant, celui de la réaffectation progressive, dès les prémices de l'opération, de la zone corticale nécessaire à la commande des tissus greffés alors qu'elle avait été affectée depuis la perte de ces parties à d'autres parties du corps.

> La persistance de certaines prises bi-manuelles pour des gestes simples est le reflet probable de la mémorisation séquellaire de l'utilisation des moignons. Mais la présence de gestes mono-manuels automatiques et rapides est très en faveur d'une intégration corticale des informations sensorimotrices. Le décours temporel des activations obtenues en IRMf dans le cortex moteur primaire a été analysé. Avant la greffe, les mouvements des doigts de la main droite et de la main gauche entraînaient une activation de la partie la plus latérale de la région de la main, proche de la représentation de la face. Six mois après la greffe, la représentation des deux mains se déplace dans la partie de M1 pour occuper entièrement la région normalement dévolue à la main. […] Au cours des 4 examens, le centre de gravité des activations des mains s'est déplacé depuis la partie latérale vers sa partie médiane.[1509]

> L'amputation d'un segment de membre entraîne des réorganisations cérébrales, comportant une expansion des représentations des segments corporels adjacents qui s'accompagne d'une involution des représentations corticales motrices et sensitives du segment amputé. La greffe de mains pratiquée plusieurs années après l'amputation a montré la réversibilité de la réorganisation corticale induite par l'amputation, condition a priori nécessaire au bon résultat fonctionnel de la greffe. Nos résultats montrent que les mains greffées sont rapidement reconnues et intégrées par le cortex moteur primaire. Cette intégration s'accompagne d'un remodelage global des représentations des membres supérieurs, qui s'opère progressivement au cours de la récupération motrice. Les représentations motrices primaires des mains et des coudes tendent à retrouver une localisation en accord avec une organisation somatotopique normale. Plusieurs mécanismes peuvent expliquer cette réversibilité. D'une part, les motoneurones initialement dévolus au contrôle moteur des muscles amputés changent de cible musculaire après amputation et préservent ainsi leur efficacité. D'autre part, il existe une plasticité des connections horizontales de M1 [cortex moteur primaire] après lésion nerveuse périphérique. De nouvelles afférences et efférences sont donc susceptibles de provoquer un remodelage rapide des représentations de M1. Comment expliquer cette plasticité corticale ? Les modifications au sein de M1 pourraient résulter d'un changement dans l'équilibre des forces d'activation au sein des connexions existantes. L'activation de l'aire de la main déclenchée par les mouvements du coude dans la phase précédant la greffe serait la conséquence d'un changement dans le « poids » de ces connexions : autrement dit, la représentation du coude envahirait la région de la main amputée en raison de l'absence « d'input » périphériques ciblant cette région. La transplantation de main aurait restauré l'efficacité des connexions originelles aux dépens de la représentation du coude permettant ainsi aux caractéristiques normales de l'organisation corticale de réapparaître dans la cartographie cérébrale.[1510]

[1508] J.M. Dubernard, G. Burloux, P. Giraux, D. Bachman, P. Petruzzo, J. Kanitakis, « Trois enseignements de la première allogreffe des deux mains », *art.cit.*, p. 1064.
[1509] *Ibid.*, pp. 1056-7.
[1510] *Ibid.*, pp. 1058-9.

L'originalité de ces résultats est soulignée dans un article des soignants de l'équipe lyonnaise ayant suivi l'évolution cérébrale-motrice du premier patient greffé des mains, paru dans *Nature Neuroscience* en 2001. La réalisation de la greffe y est présentée comme ayant apporté des enseignements sur la réorganisation corticale ; tout comme l'amputation représente ce que Bacon appellerait une « expérience de nature » quant à la réaction du cortex à celle-ci, le soin par la greffe représente une nouvelle expérience, en sens inverse. La démarche est ici comparable nous semble-t-il aux premières études des localisations cérébrales via les accidents cérébraux que des patients avaient subis, la « nature » (l'existence plutôt ici) apportant via la pathologie des enseignements sur le fonctionnement normal ; ce fut le cas dans la découverte par Broca de la zone qui porte son nom, dont la lésion provoque certaines formes d'aphasie. Les déficiences des patients cérébro-lésés pouvaient être rapportées à leurs lésions cérébrales, et ainsi les zones commandant les opérations dont ils se trouvaient privés semblaient pouvoir être identifiées. Kurt Goldstein fait lui aussi usage de ces « expériences de nature » - l'observation des patients cérébro-lésés -, tout en leur déniant cependant une portée absolue quant à une localisation rigide desdites opérations. La pathologie se présente alors comme une certaine expérimentation, la « nature » pourvoyant dans le vivant à ce qu'aucun expérimentateur n'oserait infliger volontairement à un sujet pour en étudier les conséquences.
Mais ce qu'il faut souligner c'est qu'ici c'est le *soin* lui-même, opéré dans une visée reconstructrice et non expérimentale, qui est l'occasion de tirer des enseignements nouveaux sur la plasticité cérébrale.

> Cortical organization shifts after sensory deprivation [c'est là l' « expérience de nature » due à l'amputation traumatique], but the reversibility of this reorganization has not been studied. Here, using functional magnetic resonance imaging, we investigated the dynamics of cortical reorganization in a patient's motor cortex before and after bilateral hand transplantation. We found that amputation-induced cortical reorganization was reversed following hand transplantation.[1511]

Cette réorganisation après la greffe correspond à une réaffectation des zones corticales autrefois dévolues à la commande des mains perdues, affectées après l'amputation à la commande du moignon, et qui retrouvent leur rôle de commande de la main pour les mains greffées. Elle permet de trancher entre différentes théories de l'organisation corticale :

> How is the brain influenced by changes occuring at the body's periphery? Contrary to the classical view of an essentially predetermined neural wiring pattern, the motor system shows substantial plasticity. In human amputees, the representation of unaffected muscles expands such that the stump region representation invades parts of sensorimotor cortex previously dedicated to the amputated segment. Patiens whose upper limb is transplanted following amputation provide the opportunity to study the reversibility of cerebral organization

[1511] P. Giraux, A. Sirigu, F. Schne*Ide*r, J.-M. Dubernard, “Cortical reorganization in motor cortex after graft of both hands”, *Nature Neuroscience* vol. 4, n° 7, 2001, pp. 691-2, ici p. 691.

after peripheral injury.[1512]

La démarche est ici en un sens inverse de celle des premières découvertes des zones cérébrales, qui constataient une lésion *cérébrale* et la rapportaient à une perte de fonction elle aussi observable, permettant de corréler les deux. Dans ce cas la démarche était de comprendre l'influence d'une modification du cerveau sur les opérations d'un patient. On l'a rappelé, Goldstein soulignait déjà comment le déterminisme lésion cérébrale – perte d'opération était imparfait, l'organisme répondant aussi comme une totalité se réadaptant globalement à la lésion cérébrale. Mais ici, ce qui est étudié est plutôt l'influence d'une perte organique périphérique *sur* l'organisation cérébrale qui s'y adapte en retour – et non l'effet d'une lésion cérébrale sur le comportement. On se rapproche plus en un sens de la démarche de Kocher dans les années 1880 greffant des thyroïdes aux patients auxquels il les avait retirées lors de l'ablation d'un goître, pour faire disparaître les symptômes liés à l'absence de thyroïde.[1513]

3. Eléments d'explication

Comment expliquer ces résultats étonnants, en comparaison des résultats de la replantation de mains, dont les avancées techniques furent pourtant réutilisées et transposées dans le cas des greffes ?
Un des éléments d'explication de ces résultats fonctionnels meilleurs qu'attendus réside dans la différence de situation entre la replantation et la greffe. Pour une replantation, la procédure se fait dans l'urgence ; le membre restant, comme la partie à restituer, ont subi des traumatismes qui en altèrent la qualité ; la préservation de la partie à restituer qui a été arrachée n'a pas toujours été optimale ; le traumatisme qui a conduit à l'amputation conduit à une perte de tissus qui rendent la replantation délicate. Au contraire, dans la situation de la greffe, l'urgence est absente : c'est une opération qui peut être soigneusement programmée. De ce fait, les équipes peuvent s'entraîner sur des modèles animaux ou cadavériques avant de procéder à l'opération elle-même ; l'examen du patient – qualité des tissus restants, manques précis à reconstituer, état général du patient et de son système nerveux et sanguin – peut être approfondi. Ainsi l'opération peut-elle être méticuleusement planifiée. De plus, le fait de prélever les tissus qui vont être greffés auprès d'un donneur décédé permet de prélever des tissus en quantité et qualité optimales, là où la replantation oblige à contourner la perte de certains tissus : “any quantity and quality requirement of different anatomical structures can be harvested from the donor”[1514]. Les sutures des vaisseaux et des nerfs, le raccordement des os et des tissus, peut alors être opérée sans tension entre ces différents éléments. Enfin le greffon prélevé est

[1512] *Id*.
[1513] Voir notre chap. 1.
[1514]Aram Gazarian, “Preparing the Recipient”, *Hand Transplantation*, Lanzetta M., Dubernard J.M. (éd.), Milan, Springer-Verlag, chap. 5d, 2007, p. 191.

immédiatement perfusé par un liquide de préservation et conservé dans la glace, et le temps d'ischémie peut être limité le plus possible ; ces conditions permettent une conservation optimale du greffon, ce qui n'est pas le cas dans l'urgence d'une replantation. Lors de l'opération, l'équipe peut remonter dans le moignon restant jusqu'à trouver des tissus sains – ainsi le moignon est-il parfois raccourci lors de l'opération, ce qui demande cependant une certaine prudence dans la perspective d'un rejet à long terme obligeant le patient à être réappareillé par une prothèse.

Cette comparaison soulignant des conditions plus favorables dans le cas de la greffe que dans celui de la réimplantation d'une partie perdue est soulignée par Dubernard et Owen en 1999 dans le premier article rendant compte de la première opération d'allogreffe de main – sans doute en réponse aux critiques déjà formulées :

> The grafted forearm behaved as an almost ideal reimplantation. In the absence of further rejection, the functional prognosis of motor and sensory recovery should be comparable to those in large series of autoreconstructions.
>
> […] The clean surgical amputation of the donor upper limb, the relatively short ischaemic time, and preservation with UW organ preservation solution probably contributed to the favourable outcome.
>
> There are many differences between an autoreimplantation and transplantation of a forearm. When an amputated limb is reimplanted, only tissue that remains after alvusion, crushing, or severing trauma is used. Such trauma does severe damage to the various tissues at the site as well as proximally and distally, especially in alvusion and crushing injuries. After such reimplantation, which is mainly a salvage procedure, the patient cannot be expected to regain full function of the traumatised tissue.
>
> By contrast, a donor limb has not been traumatised, and the recipient's remaining length of limb can be dissected back to healthy tissues. […] We were able [...] to take the length of donor material that we required, and obtained fresh viable tissue to join together in donor and recipient limbs.[1515]

En plus des conditions favorables dans lesquelles les allogreffes de mains sont opérées, il semble que l'un des immunosuppresseurs, le tacrolimus, ait un effet favorable sur la repousse nerveuse : « Au-delà des bonnes conditions techniques de l'intervention, de la qualité de la préservation et de la courte durée de l'ischémie, une autre explication peut résider dans l'augmentation de la synthèse d'un facteur de croissance, le GAP-43 (*axotomy-induced growth associated Protein*), induite par le tacrolimus comme cela a été démontré chez le rat. » [1516]

Quant à la plasticité cérébrale que démontrent les patients greffés, elle représente une illustration supplémentaire de cette qualité générale du cerveau humain désormais bien mise en valeur par les

[1515] JM Dubernard, E Owen, G Herzberg, M Lanzetta, X Martin, H Kapila, M Dawahra, NS Hakim, "Human hand allograft: report on first 6 months", *art.cit.*, p. 1318. Voir aussi Neil F. Jones, "Concerns About Human Hand Transplantation in the 21st Century", *art.cit.*, p. 772 ; C. Francois, *al.*, "Hand transplantation: comparisons and observations of the first four clinical cases", *Microsurgery* 20, 2000, pp. 360-71, p. 366 ; Lanzetta, *al.*, "Human hand transplantation : what have we learned?", *Transplantation Proceedings* 36, 2004, pp. 664-8, p. 666.

[1516] J. M. Dubernard, E. Owen, G. Herzberg, *al.*, « Première transplantation de main chez l'homme. Résultats précoces », *art.cit.*, p. 366. Voir aussi Neil F. Jones, "Concerns About Human Hand Transplantation in the 21st Century", *art.cit.*, p. 471.

neurosciences dans de nombreux autres domaines – tant dans la construction de la personne que chez l'adulte. La plasticité cérébrale représente cette capacité décrite par C. Malabou – pour y ajouter ensuite la possibilité d'une plasticité *destructrice*, comme dans le cas des lésions cérébrales graves ou de la maladie d'Alzheimer - comme un « un art plastique naturel modelant notre identité, laquelle reçoit en quelque sorte la forme même qu'elle se donne. »[1517]

Cet examen des étapes qui ont permis à la clinique de surmonter les obstacles immunologiques et fonctionnels aux greffes de tissus composites montre combien l'originalité des premiers à réaliser ces greffes a consisté non pas tant en des inventions techniques radicalement nouvelles, mais dans le rapprochement de deux traditions jusque là séparées, celle de la chirurgie plastique et celle de la chirurgie des greffes. En effet tant les traitements immunosuppresseurs employés que les gestes de chirurgie et de microchirurgie mis en œuvre étaient déjà validés. C'est ainsi que la prouesse de la greffe de tissus composites réside d'abord dans la complexité des techniques à maîtriser et à réunir : "As part of the rapidly expanding field of vascularized composite allotransplantation, reconstructive hand transplantation combines the technical rigors of hand surgery and microsurgery with the complex multidisciplinary care that defines modern solid organ transplantation."[1518] Si les techniques employées sont relativement traditionnelles, le geste consistant à les réunir pour le soin des traumatismes de la main ou du visage est lui décisif, comme en témoigne la réaction d'un des pionniers de la greffe rénale, René Küss, à la première greffe de mains :

> **R. Küss** – Je veux dire à J.M. Dubernard et à son équipe toute mon admiration pour leur témérité dans l'accomplissement de cet exploit […].
> Leur grand mérite a été d'avoir osé cette aventure car s'il y avait de sérieux atouts pour sa réussite : une technique chirurgicale au point déjà utilisée avec succès dans les réimplantations et l'efficacité d'une immunodépression […], il y avait aussi de sérieux handicaps : la qualité pas toujours satisfaisante des réimplantations de la main au dire même des chirurgiens de la main et les risques encourus par le receveur du fait des immunodépresseurs.1519

Si ces opérations peuvent sembler une simple transposition de techniques déjà éprouvées pour les transplanteurs de métier, en revanche pour les praticiens de la chirurgie plastique c'est une véritable révolution de leur champ qui intervient avec l'apparition des greffes de tissus composites :

> Facial transplantation appears to be the ideal solution for the most disfigured of patients as it allows *ad*

[1517] Catherine Malabou, « Souffrance cérébrale, souffrance psychique et plasticité », *Études* 2011/4 (Tome 414), pp. 487-498 ; ici pp. 489-90.
[1518] Martin Kumnig, *al.*, "Case series on defense mechanisms in patients for reconstructive hand transplantation: Cons*Id*eration on transplant defense concept", *Ann Transplant* 19, 2014, pp. 233-240, p. 234.
[1519] J. M. Dubernard, E. Owen, G. Herzberg, *al.*, « Première transplantation de main chez l'homme. Résultats précoces », *art.cit.*, p. 365.

integrum reconstruction. This operation is a radical breakthrough in the history of facial plastic surgery.[1520]

La chirurgie orthopédique et plastique allait par ces greffes être tirée de l'anonymat, voire d'un certain mépris dont elle faisait l'objet, pour être soudainement placée sous les projecteurs.[1521] On peut ainsi se demander si l'adoption des procédures de greffe par la chirurgie orthopédique et la chirurgie représente un « pas logique », comme le disent de nombreux acteurs, en étendant la greffe au traitement de nouvelles pathologies – c'est souvent le point de vue des pionniers de la transplantation eux-mêmes - ; ou bien si cette transposition représente un tournant majeur pour la transplantation, qui voit son sens profondément modifié malgré la communauté apparente de procédure avec les greffes d'organes quand elle concerne désormais le traitement de handicaps sévères ; et si derrière ce tournant ce n'est pas déjà un glissement qui s'opère, immaîtrisable, vers des greffes de plus en plus hardies, de toutes les parties du corps possibles.[1522]

En tant que réunion des deux voies longtemps éloignées, aux intersections rares, de la greffe d'organes et de la chirurgie plastique (qui vise à restaurer forme et fonction à la fois), les greffes de tissus composites renouent avec un fil rouge de la transplantation, et le font mieux apparaître en retour dans son rôle capital dans l'élaboration des allogreffes : celui de la greffe de membres ou de peau, à la différence de la greffe d'organes solides sur laquelle les efforts se sont concentrés durant toute la deuxième moitié du vingtième siècle, reléguant les efforts vers les greffes de tissus composites à une place secondaire. En effet, les greffes de parties visibles du corps humain ont été les premières rêvées, bien avant celles d'organes – qui supposaient elles, comme on l'a vu, pour être envisageables, l'essor du paradigme anatomo-physiologique au 19ème siècle, qui rapporte des symptômes à une défaillance d'un organe interne, comme dans l'insuffisance rénale. On trouve un premier témoignage d'un tel désir de greffer un membre dès le 14ème siècle, dans le recueil de vies de saints du dominicain Jacques de Voragine, La légende dorée. L'auteur y décrit le miracle posthume réalisé par les saints Côme et Damien, jumeaux médecins ayant subi le martyre et saints patrons des médecins. Dans ce miracle, souvent représenté par la peinture, les deux saints viennent pendant le sommeil d'un sacristain victime d'une gangrène remplacer sa jambe par celle d'un cadavre :

> Le pape Félix, aïeul de saint Grégoire, fit construire à Rome une magnifique église en l'honneur des saints

[1520] Philippe Pirnay, Roy Foo, Christian Hervé, *al.*, "Ethical questions raised by the first allotransplantations of the face", *art.cit.*, e404.

[1521] Noëlle Châtelet, *Le baiser d'Isabelle, op.cit.* P. Pirnay déclare également : "Facial transplantation has brought great notoriety to maxillo-facial and plastic, reconstructive and aesthetic surgery". (*Id.*)

[1522] L'historienne Sophie Delaporte relève deux nouveautés également apportées par la greffe de visage réalisée en 2005 : premièrement que, pour la première fois, c'est la chirurgie civile qui fait progresser la médecine militaire, là où la chirurgie dans le cadre militaire a fortement promu les soins des visages blessés aux 19ème et 20ème siècle ; et qu'avec la greffe ce sont des visages féminins également qui apparaissent, par rapport à la chirurgie du visage pratiquée en contexte militaire. Voir Sophie Delaporte, *Visages de guerre. Les gueules cassées, de la guerre de Sécession à nos jours*, Belin, « Contemporaines », 2017, p. 19.

Côme et Damien. En cette église se trouvait un serviteur des saints martyrs auquel un chancre avait dévoré toute une jambe. Or, voilà que, pendant son sommeil, lui apparurent les saints Côme et Damien qui portaient avec eux des onguents et des instruments. L'un dit à l'autre : « Où aurons-nous de quoi remplir la place où nous couperons la chair gâtée ? » Alors l'autre répondit : « Dans le cimetière de saint Pierre-aux-Liens, se trouve un Éthiopien nouvellement enseveli ; apporte de sa chair pour remplacer celle-ci. » Il s'en alla donc en toute hâte au cimetière et apporta la jambe du maure. Ils coupèrent ensuite celle du malade, lui mirent à la place la jambe du maure, oignirent la plaie avec soin ; après quoi ils portèrent la jambe du malade au corps du maure. Comme cet homme en s'éveillant ne ressentait plus de douleur, il porta la main à sa jambe, et n'y trouva rien d'endommagé. Il prit donc une chandelle, et ne voyant aucune plaie sur la jambe, il pensait que ce n'était plus lui, mais que c'était un autre qui était à sa place. Enfin revenu à soi, il sauta tout joyeux hors du lit, et raconta à tout le monde ce qu'il avait vu en dormant et comment il avait été guéri. On envoya de suite au cimetière, et on trouva la jambe du maure coupée et celle de l'autre mise dans le tombeau.[1523]

Fra Angelico, prédelle de l'autel des saints Côme et Damien, 1438-1440
45 x 37, musée saint Marc, Florence.

On trouve également chez Rabelais la description d'une greffe de tête perdue par un combattant à la bataille. Ainsi la greffe de membres ou de peau, de parties apparentes du corps, apparaît-elle comme la plus intuitive, celle à laquelle il a été le plus évident de penser comme désirable. Elle aura fait l'objet des toutes premières tentatives en matière de greffe : Tagliacozzi et sa technique de reconstruction du nez par la greffe au 16ème siècle ; les greffes de peau de Reverdin à la fin du 19ème siècle ; Alexis Carrrel au début du 20ème siècle et ses tentatives expérimentales de greffes de membres chez le chien. L'intérêt pour de telles greffes reste réel jusqu'à l'apparition avec Medawar d'un paradigme solidement élaboré du phénomène du rejet ; en témoignent les tentatives de Schwind

[1523] Jacques de Voragine, *La légende dorée*, III, 106. Le miracle de saint Côme et saint Damien est très souvent cité par les médecins des greffes de tissus composites comme preuve de l'ancienneté du désir de la greffe de membres. Voir par exemple Conolly et Benanzio, "Cosmas and Damian Revisited", in *Hand Transplantation*, Lanzetta M., Dubernard J.M. (éd.), Milan, Springer-Verlag 2007.

de greffes de membres dans les années 1930 ; de Padgett et Brown de greffes de peau avant la guerre ; les tentatives de Medawar lui-même en compagnie de Gibson pendant la guerre ; l'intérêt de Murray pour la chirurgie plastique même s'il considéra longtemps que les greffes de peau, ou plus encore de tissus composites, étaient irréalisables. L'échec de la seul tentative de greffe de main en Equateur en 1964 contribua à renforcer l'idée de l'impraticabilité de telles greffes.[1524] Les recherches cliniques sur les greffes de tissus composites connurent ainsi une période d'oubli.[1525] On peut voir alors les greffes de tissus composites de la toute fin du 20ème siècle comme renouant, par-delà le temps, avec un des premiers stimulants des recherches d'allogreffe ; ironiquement cette réussite désavouait rétrospectivement un de ceux qui auraient été le plus intéressés à voir de telles greffes rendues possibles, Joseph Murray. Mais il aura fallu pour rendre les greffes de tissus composites envisageables un long oubli de leur perspective – même si les tentatives expérimentales furent constantes, mais pour en constater l'échec régulier, y compris dans les années 1980 -. Elles auront été rendues possibles par l'ascèse que représente la mise entre parenthèse d'un tel désir, qu'on trouve par exemple chez Murray, pour se concentrer longtemps sur la perspective plus réaliste de la greffe d'organes, et en premier du rein, qui desserrera progressivement le carcan immunologique qui rendait la greffe de tissus composites impraticable.

[1524] G. R. Tobin, *al.*, “The history of human composite tissue allotransplantation”, *Transplantation Proceedings* 41, 2009, pp. 466-71.
[1525] *Id.*, p. 467.

II. Les questions d'identité dans les greffes de tissus composites

Les autres inquiétudes qui furent formulées lors de l'annonce des premières greffes de tissus composites (main(s), visage) portaient sur les questions d'identité pour le receveur. Etait-il possible pour un patient, même profondément lésé par une telle perte de tissus, d'envisager de vivre avec la, les main(s), ou, peut-être encore plus difficile à supporter, le visage d'un autre? Etait-il possible d'embrasser avec les lèvres d'un autre ?[1526] Ces questions furent abondamment soulevées, à la fois par les éthiciens amenés à se positionner sur ces greffes, par les opposants à ces greffes, mais aussi par ceux-là même qui les projetaient. Là encore, l'examen attentif de la clinique nous montrera que l'appropriation des greffons, dans ces greffes pourtant de parties visibles du corps, ne soulève pas de problèmes majeurs – même si nous ne nions bien sûr pas qu'il y ait aussi des problèmes psychologiques rencontrés dans ce type de greffes qui nécessitent un accompagnement spécifique.

Cette étonnante appropriation mérite elle aussi de s'y arrêter pour mieux en comprendre les facteurs. La clinique là encore suggère des pistes d'explication ; il nous semble même que ces pistes permettent également de mieux comprendre comment se fait l'appropriation du greffon dans les greffes d'organes solides elles-mêmes. Ainsi les greffes « non vitales », en rendant encore plus apparente la problématique de l'appropriation dans les greffes par leur caractère exceptionnel – la transplantation de parties éminemment personnelles, visibles par le patient et par les autres –, permettent d'enrichir la méditation des greffes en général. Le fait de partir du plus près de l'expérience clinique réelle permet de renouveler les questions trop rebattues sans doute dans l'examen des greffes du « soi » et de l' « autre ». Repartir modestement de l'expérience clinique permet de ne pas imposer trop vite les grandes distinctions philosophiques classiques comme grille de lecture des phénomènes en jeu (encore une fois, le couple du même et de l'autre, du soi et de l'étranger, les concepts traditionnels de l'identité, le couple âme – corps) ; cela permet également de configurer autrement ces problématiques, à partir, disons-le d'emblée, des questions essentielles de fonctionnalité que posent les greffes pour le patient, dans l'unité de son existence et à travers la problématique de la guérison qu'apporte ou non la greffe. Ce sont les leçons du soin comme véritable expérience existentielle que nous souhaitons ici tirer.

C'est pourquoi nous devrons partir ici, non seulement des résultats de la clinique, des interrogations des médecins et des éthiciens, mais aussi des *témoignages* de patients. C'est en effet la force propre du témoignage que de nous faire entendre une voix, singulière, portant une interrogation universelle. Cette singularité de la voix dans le témoignage nous permet d'encore mieux entrer dans une interrogation : de la voir surgir d'un contexte, d'en comprendre la nécessité, elle-même vitale pour

[1526] Voir Noëlle Châtelet, *Le baiser d'Isabelle, op.cit*.

ceux qui la rencontrent. Il s'agira encore d'écouter la voix de la fiction, qui est capable d'éclairer nos expériences de manière à ce que nous nous y reconnaissions parfois mieux que dans ce que nous vivons de manière immédiate, en les reconfigurant aussi pour en suggérer déjà des significations.

A. Les inquiétudes premières quant à la question de l'identité

Le projet de greffer des mains, plus encore le visage, a soulevé bien naturellement la question de l'acceptabilité d'une telle opération pour les patients, du possible vacillement de leur identité, déjà blessée par le traumatisme initial, à travers le soin lui-même visant pourtant à restaurer ; et à restaurer entre autres, semble-t-il, justement une identité qui a été perdue ou abîmée. Les interrogations de cet ordre ont été extrêmement nombreuses. Nous en trouvons une première expression particulièrement saillante dans le témoignage de Philippe Barrier, philosophe et lui-même greffé du rein et du pancréas pour un diabète insulino-dépendant, publié en 2000.[1527] Son témoignage est particulièrement instructif en ce qu'il élève des doutes quant à la possibilité d'accepter des greffes de tissus composites après avoir pourtant minoré cette problématique de l'acceptation du greffon dans le cas de sa propre greffe.

1. L'expérience de Philippe Barrier

Philippe Barrier raconte ainsi s'être posé, *avant* sa propre greffe, la question de l'identité des greffés – et donc de lui-même en tant que futur greffé -, et que cette question disparut dès que la procédure de greffe fut réellement entamée, dans l'ambulance qui le transportait à l'hôpital où on venait de l'appeler dans l'urgence de la greffe à venir.

> Durant le voyage [...] je réglais mes derniers comptes avec un des fantasmes qui m'avait habité à propos de la greffe, avant même qu'il en fût question pour moi.
> Je m'étais surpris, en présence des rares greffés que j'avais pu rencontrer, [...] à les considérer d'un drôle d'œil... A leur contact, j'étais sous l'emprise d'un sentiment qui hésitait entre la fascination et le dégoût. Quelle était la nature exacte de ces êtres, pensais-je alors sans vraiment formuler la question ? Des zombis – n'avaient-ils pas en eux quelques organes d'un mort ? Des hybrides à l'identité floue – eux-mêmes pour une part, plus « un autre » qui s'y était adjoint ?
> Cette idée de la présence en eux d'un autre et d'un mort me turlupinait, parce que je ne pouvais pas tout à fait m'en défaire, tout en la repoussant comme ridicule et discourtoise à leur égard. D'ailleurs elle s'effaçait naturellement au bout de quelque temps passé à converser avec mon interlocuteur greffé. Mais pour me taquiner encore lorsque je l'aurais quitté...
> Au fond, je gardais en moi cette idée abstraite de leur « monstruosité », qui n'avait rien à voir avec la réalité de leur personne telle que je l'éprouvais dans mes rapports avec eux. C'était l'idée toute faite, le préjugé que je me

[1527] Philippe Barrier, *Lettre ouverte à ceux qui ne se voient pas donneurs d'organes...(Mais ne jurent pas qu'ils ne seront jamais receveurs)*, préface de Jean Dausset, Frison-Roche, 2002² [2000].

faisais du greffé, totalement détaché de sa personne réelle.[1528]

Mais ce sentiment d'étrangeté devait se dissiper d'un coup lors de son transport vers l'hôpital :

> Dans ma ferme résolution et mon désir de guérison, j'avais vraisemblablement décidé de passer outre. Je me retrouvai de l'autre côté du mur sans m'être vu le franchir.
> Ce qui m'apparaissait heureusement maintenant, dans ma position inconfortable et instable sur la civière au fond de l'ambulance qui fonçait dans la nuit, c'est que cette image de monstruosité du greffé, je ne me l'étais jamais appliquée à moi-même... Alors, au moment de le faire, toute son inanité m'apparut. Pas moyen de me considérer moi-même comme un monstre (un zombi, un hybride...) ! J'étais sûr de mon existence, sûr de ce que j'étais, et rien n'y pouvait changer – pas même une opération qui me verrait endormi, puis réveillé avec en moi quelque chose de plus qui vivrait avec moi.[1529]

Loin de l'éloigner du commun des humains en un monde à part de vivants au statut incertain, la perspective imminente de la greffe lui donne le sentiment d'une grande proximité avec le reste de l'humanité, et il y trouve un soutien pour franchir le pas avec une plus grande sérénité.

> Dans le frisson d'attente et, plus j'approchais, de peur banale de la douleur et des tracas à venir, je me sentais totalement solidaire, non seulement des greffés, mais de l'humanité entière ! Ce qui faisait à la fois beaucoup et fort peu, car c'était vague, bien que très fort. Une sorte de joie puissante d'être en vie, et la conscience aiguë et enthousiaste de la partager avec tout ce qui vivait.[1530]

Pourtant, malgré cette expérience de dissipation de la question de l'identité, notamment, on y reviendra, grâce au fait essentiel du bon fonctionnement de sa greffe après l'opération, l'auteur recule au moment d'envisager la greffe de mains dont on commence à parler à l'époque où il écrit son témoignage :

> C'est une chose d'accueillir en son ventre l'organe d'un donneur décédé, c'en est certainement une autre que d'accepter sa main. Vivre avec au bout de son bras, « la main d'un autre » a de quoi susciter quelques fantasmes. Le cinéma en a déjà rendu compte par le passé, et la littérature aussi. C'est nécessairement sous un jour diabolique qu'apparaît la main « étrangère ».[1531] Celle, momifiée, accrochée au mur, qui finit par accomplir des crimes terrifiants... Ou bien la main possédée elle-même par le diable, plus encore que main de « possédé », la « main du diable » qui échappe à son propriétaire humain et lui fait accomplir des horreurs que sa volonté libre réprouve. Liée à la mort, main autonome et maléfique à la toute-puissance redoutable, elle est la manifestation d'un dédoublement de la personnalité. Elle révèle le Mister Hyde de chaque Docteur Jekyll ; elle est, pour dire vite, le retour du refoulé et comme la concrétisation organique la plus visible de l'inconscient. Ou du moins des pulsions les plus agressives ou les moins socialement acceptables (comme la tendance à se servir soi-même, ou

[1528] *Ibid.*, pp. 29-30.
[1529] *Ibid.*, p. 30.
[1530] *Ibid.*, pp. 30-1.
[1531] Rappelons que le diable, *diabolos* contraire du *symbolon*, est étymologiquement celui qui *sépare*.

vol) qui s'y déchaînent alors gaiement.[1532]

On le voit, plus que sur une quelconque expérience clinique (la première greffe de main vient d'avoir lieu fin 1998 quand ce texte est écrit), le fantasme, lui bien réel, trouve son origine dans les récits de science-fiction. On pense ici au célèbre récit *Les mains d'Orlac* (livre de Maurice Renard, 1920, adapté plusieurs fois au cinéma). Dans ce récit de science-fiction, un pianiste se voit greffer les mains par un chirurgien célèbre ; mais il s'inquiète de plus en plus de son comportement, ayant le sentiment que ses mains greffées agissent de manière autonome, inquiétude qui culmine quand il apprend que les mains proviennent d'un meurtrier condamné à mort... Orlac ne trouvera l'apaisement qu'en apprenant au contraire que ses mains ne peuvent pas provenir du meurtrier en question.

Les mains d'Orlac*, film d'Edmond T. Greville, 1961.*

[1532] *Ibid.*, pp. 54-5.

On voit combien les récits produits par la culture populaire à propos des avancées scientifiques, actuelles ou anticipées, ont leur importance dans leur perception par tout un chacun. Dans les récits de science-fiction, les savants sont d'ailleurs couramment décrits comme des savants fous, grisés par leur pouvoir – qu'on pense au chirurgien dans *Les Yeux sans visage* de Franju, aux expérimentations incontrôlées qui donnent naissance à des monstres… De telles fictions, conçues comme des moyens de prévenir contre les excès de la science, sont souvent hostiles aux « progrès » scientifiques qui sont présentés comme douteux ; bien souvent le héros libère à la fin du récit le monde de la menace représentée par la science incontrôlée en détruisant avec une jouissance certaine laboratoires et installations scientifiques secrètes.[1533] C'est dire qu'à notre sens, si les images produites par la fiction ont une valeur critique indéniable, ces images produites par l'imaginaire doivent néanmoins elles-mêmes être critiquées ; tant la fiction est régulièrement erronée quand elle s'essaye à l'anticipation. De la même manière Paul Ricoeur souligne la nécessité qu'il y a à purifier et critiquer les images que nous produisons de la mort pour en vivre l'approche de manière plus lucide et sereine.[1534] Il nous semble que la clinique a ici un rôle essentiel dans la critique de certaines images qui sont produites des procédures médicales. Particulièrement, ces images ont une tendance forte à l'idéologie, c'est-à-dire à imaginer un progrès *achevé* de ces procédures, loin d'être effectif pourtant et qui ne sera peut-être jamais présent : ainsi les greffes de main sont-elles loin aujourd'hui, et sans doute pour longtemps, d'offrir des mains capables de jouer du piano ou même d'avoir la force suffisante pour tuer à mains nues... Elles se contentent d'offrir une fonctionnalité modeste, mais décisive pour des patients fortement réduits par leur amputation. Les greffes posent bien la question des *images* qu'elles soulèvent chez le patient, et chez le public, et le lien entre ces deux imaginaires ; mais ces images elles-mêmes ne doivent pas être envisagées sans distance aucune.

2. Une expérience à la limite de l'impensable

Si la greffe de mains paraît difficilement concevable à Philippe Barrier en 1999,

> c'est que la main la plus banale qui termine naturellement le bras, apparaît avant tout comme terriblement personnelle, à l'égal du visage. La main ne se contente pas d'être cet extraordinaire organe de préhension,

[1533] Dominique Lecourt, *Humain, posthumain*, Paris, PUF, 2011. L'auteur souligne qu'on a assisté à la fusion récente de la science-fiction avec le film d'horreur pour donner naissance au genre de la science-fiction d'épouvante.
[1534] Paul Ricoeur, *Vivant jusqu'à la mort*, Paris, Seuil, 2007.

> capable de tout ce qui nous a rendu intelligent, elle exprime aussi. [...]
> Comme chaque visage elle est unique. Si toute une tradition se plaît à lire le destin individuel dans les lignes de la main, c'est qu'elle a une puissance symbolique extraordinaire. Elle exprime et reçoit, elle est un lieu de projection privilégié. On reconnaît aussi quelqu'un à ses mains. [...] La main est ce qui signe. Notre écriture [...] nous est aussi personnelle que nos empreintes digitales. Imitable, certes, mais spontanément et farouchement individuelle. [...]
> Il est évident qu'à part le cœur ou les yeux, aucun organe humain ne représente un tel enjeu symbolique. C'est précisément sur ces deux organes que les résistances se manifestent le plus, s'il s'agit d'être donneur. [...]
> Alors recevoir la main d'un autre, doit apparaître plus directement encore que pour toute autre greffe, comme l'accueil difficile non seulement d'une part d'un autre, mais quasiment de cet autre lui-même, tout entier exprimé dans sa main. [...] N'aura-t-elle pas, plus que tout autre organe, tendance à vouloir s'émanciper du corps du receveur ?[1535]

Quand il s'agit d'imaginer la greffe de visage, encore dans les limbes à cette époque, la difficulté semble alors encore plus grande.[1536]

> Si vraiment la greffe de visage était possible, pour les grands brûlés de la face par exemple, accepteraient-ils de recevoir comme un masque, le visage d'un autre ? Pourraient-ils finir par s'y reconnaître ? [...] S'ils avaient le choix entre porter le visage d'un autre (un visage qui a été celui d'un autre) et vivre avec leur face torturée, il me semble qu'ils opteraient tout de même pour la première solution. Parce qu'au moins l'expression serait possible ainsi que la reconnaissance par le regard de l'autre de leur existence comme celle d'une personne humaine à part entière [...]. Mais peut-être les troubles de la personnalité seraient-ils considérables, peut-être est-ce au-delà des capacités de la psyché humaine... On est, de toute façon, sur les rivages de la pure science-fiction, ou bien en plein fantasme.[1537]

Ce lien fort de la greffe de visage avec la science-fiction est fait par des praticiens eux-mêmes, dans le premier article, qui a eu un retentissement très important, en évoquant le projet, publié par deux médecins, l'un américain spécialiste de la transplantation et l'autre anglais chirurgien plastique, en juillet 2002 dans *The Lancet*, où ils rendaient compte de discussions envisageant très réellement la

---

[1535] Philippe Barrier, *Lettre ouverte à ceux qui ne se voient pas donneurs d'organes*, *op.cit.*, pp. 55-7.
[1536] Emmanuel Fournier note qu'il y a peut-être un glissement lors de la succession des greffes (de rein, puis de cœur, puis des mains, puis du visage) faisant que chaque nouvel organe greffé apparaît comme le porteur ultime de l'*Id*entité et que se reporte sur lui l'angoisse du transfert d'*Id*entité, les organes précédant devenant conçus comme de simples pièces mécaniques (Emmanuel Fournier, « Une *Id*entité à façonner », *in* François Delaporte, Emmanuel Fournier, Bernard Devauchelle (dir.), *La fabrique du visage. De la physiognomonie antique à la première greffe*, Brepols, 2010, pp. 241-56, ici p. 250). Il nous semble néanmoins que dans la succession des organes on va effectivement vers des organes de plus en plus porteurs de la personnalité du sujet, et que la relative habituation aux greffes de rein, et aussi cardiaques, ne leur ôte pas complètement leur caractère étranger. Jean-Luc Nancy note aussi que les greffes ont déjà une histoire, avec des possibilités d'appropriation meilleure et une moindre insistance sur la thématique du don.
[1537] *Ibid.*, pp. 58-9.

procédure quelques semaines auparavant à la conférence du Plastic Surgical Research Council. Le titre de ce bref commentaire est lui-même significatif : « Face transplantation – fantasy or the future? »[1538] Ils font part à la fin de l'article de leurs propres interrogations sur le sujet :

> The dilemma is that, although it may be technically and immunologically possible, should a face be transplanted? The concept may be shocking. The idea of taking off a dead person's face and putting it on someone else appears to have come straight out of science fiction.[1539]

Les greffes de tissus composites ont donc été perçues comme pouvant poser des problèmes redoutables au sentiment de soi, par l'adjonction d'une partie visible, de plus extrêmement représentative d'une personne, du corps d'un autre à celui du patient fragilisé par sa pathologie. Cet aspect a été souligné dans les mises en garde contre la procédure chez ceux qui la regardaient avec circonspection ; on retrouve par exemple cette ligne d'argumentation chez Guy Foucher, opposant des premiers temps aux greffes de main :

> The psychological background of the patient needs to be carefully assessed, as has been shown by the 25 years of collaboration with a psychologist at the hand unit in Strasbourg. Personality disorders are commoner among trauma patients than among a non-injured population. […] Even for a patient with good psychological status, it may not be easy to live with a transplanted hand, which, unlike other common transplants, remains constantly in full view.[1540]

Il renouvelle ses mises en garde en 2002 à partir des premiers cas de greffes de mains : « le second transplanté [...] a développé un état de « dépersonnalisation psychotique », laissant planer un doute sur une acceptation à long terme des mains implantées. »[1541] Les problèmes psychologiques auxquels les patients peuvent être confrontés après la transplantation du fait du caractère étranger du greffon semblent nombreux, comme le soulignent également des spécialistes du soin des défigurés en Grande-Bretagne, en prenant appui sur les cas précédents de greffes de mains :

> Experience with hand transplantation, another highly visible form of allograft, has shown that the immediate post-operative period can be extremly difficult. There may be severe psychological distress, exacerbated by

[1538] Shehan Hettiaratchy, Peter Butler, "Face transplantation - fantasy or the future?", *The Lancet* 360, 6 juillet 2002, pp. 5-6.
[1539] *Ibid.*, p. 6.
[1540] Guy Foucher, "Commentary: Prospects for hand transplantation", *art.cit*.
[1541] Guy Foucher, « Transplantation de mains ? Editorial », *art.cit.*, p. 5.

> post-operative delirium and the effects of immunosuppressants, which can require heavy sedation. Psychological effects include neglect (being unable to look at the graft, even turning the head away in sleep), troubling dreams and hallucinations of flying disembodied hands, unexplained somatic symptoms in the hand and elsewhere, delusions (that the hands were in fact the patient's own, re-planted), anxiety, depression, agitation, horror and psychosis.[1542]

a) La fragilité du patient candidat à la greffe

Ainsi le soin lui-même apporté à la condition initiale, qui pose elle-même déjà comme on le verra de nombreux problèmes psychologiques et d'image de soi, de honte ou de culpabilité, peut sembler aggraver ces problèmes-là au lieu de les résoudre. Les patients amputés ou défigurés sont en effet déjà fragilisés dans leur sentiment d'identité par l'affection initiale, ce qui les rend encore plus vulnérables à un traumatisme ultérieur. On pense ici, à propos de la situation du défiguré ou de l'amputé, à l'analyse que fait Simone Weil de l'expérience du malheur, qu'elle décrit comme un « déracinement de la vie » : « Il n'y a vraiment malheur, dit-elle, que si l'événement qui a saisi une vie et l'a déracinée l'atteint directement ou indirectement dans toutes ses parties, sociale, psychologique et physique. »[1543] Or les patients candidats potentiels à une greffe de tissus composites semblent bien connaître cette expérience *totale* du malheur, à partir d'une affection physique redoutable. La dimension physique de l'affection est en effet très présente : douleurs cicatricielles, sentiment parfois de membre fantôme, moignons douloureux, mobilité restreinte ; chez les patients victimes d'atteintes au visage, certaines fonctions physiologiques essentielles (élocution, manducation) peuvent être affectées. L'écho psychologique est également évident : les patients peuvent connaître le sentiment de déchéance, de culpabilité, pouvant aller jusqu'au mépris ou à la haine de soi. La répercussion sociale de leur handicap est enfin également très présente : sentiment de déchéance sociale, d'inutilité ; repli sur soi pour ne pas affronter le regard des autres et la stigmatisation sociale ; compassion dérangeante et intrusive dans leur existence par les regards, les commentaires sur leur apparence ; omniprésence du handicap dans le regard d'autrui ; perte réel de situations sociales... Cette situation de déchéance multiple les rend d'autant plus vulnérables ; à tel point qu'on peut se demander si l'opération qui leur est proposée n'en vient pas d'abord à manquer de respect à leur intégrité. L'intégrité désigne ici le fait de laisser intact de toute violation une unité réelle,

[1542] Simon Brill, Alex Clarke, Dav*Id* Veale, Peter Butler, “Psychosocial management and body image issues in facial transplantation”, *Body Image* 3, 2006, pp. 1-15, ici p. 5.
[1543] Simone Weil, « L’amour de Dieu et le malheur », *Œuvres*, Gallimard Quarto, 1999 [1943], pp. 693-716 ; ici p. 694, et p. 693 pour la citation précédente.

une complétude.[1544] Or le risque est grand, face à des patients extrêmement mutilés, de ne pas assez prendre en compte l'*intégrité* que représente néanmoins leur corps en l'état, parfois par un élan compassionnel qui se voudrait bien orienté pourtant. Auquel cas l'opération elle-même, par sa violence inéluctable, sa lourdeur, son caractère intrusif en soi et par l'adjonction de tissus étrangers au corps d'origine, et par son possible échec si le sentiment d'identité ne parvient pas à être soutenu, pourrait représenter elle-même une violation, d'autant plus grave qu'elle serait réalisée dans un cadre médical.

On pense ici aux analyses de Frédéric Worms de la relation de soin comme profondément asymétrique, entre un ou des soignants capables de porter secours, face à un patient lui-même atteint, et par là encore plus vulnérable que toute personne humaine en bonne santé.[1545] Dans cette relation asymétrique, le patient attend un secours ; de ce fait le soin, dans son asymétrie entre un soignant capable et un patient démuni, est porteur de la tentation de la violence. Si violence il y a dans la relation même censée soulager les effets d'autres violences (naturelle, de la maladie ; sociale, dans les effets de la maladie), il y là plus qu'une simple violence, mais une *violation*, quand la violence a lieu dans la relation même qui devrai l'exclure en son sein pour mieux la combattre et en soulager les effets. Par cette violation, la relation de soin se retourne alors en son contraire exact, se dénaturant elle-même. Mais de plus le patient se trouve particulièrement désemparé : si celui qui doit porter secours exerce au contraire une violence, auprès de qui pourra-t-on alors se tourner pour obtenir le secours nécessaire ? La violence est alors d'autant plus scandaleuse, et laisse celui qui l'a subie encore plus démuni, isolé de tout recours. Il en va de même, souligne Frédéric Worms, dans toutes les relations de soin qui peuvent ainsi se retourner et relever de violations scandaleuses : c'est le cas quand les parents, supposés protéger et éduquer, se révèlent maltraitants ; quand les éducateurs violent la conscience ou les corps de ceux qu'ils ont la charge d'éduquer ; quand la justice ou la police violente le citoyen qu'elle doit protéger. On est alors à la limite de l'expérience de la torture, dans laquelle la violence est cette fois-ci délibérément exercée pour montrer au violenté qu'il ne peut espérer aucun secours, qu'il est totalement isolé, aux mains de ses bourreaux. Il convient donc de prendre particulièrement soin de cette dimension de vulnérabilité des patients candidats aux greffes de tissus composites, particulièrement dans toutes les dimensions de leur identité certes blessée mais tout autant digne de respect. Or, on le sait, le vulnérable a justement plus de mal que les autres, du fait de

[1544] "The concept of integrity is derived from the latin *integer*, which implies unity or wholeness. When integrity is lost, something whole and unbroken has been violated." Kristin Zeiler, "Ethics and Organ Transfer: A Merleau-Pontean Perspective", *Health Care Anal* 17, 2009, pp. 110–122, ici p. 119.

[1545] Frédéric Worms, *Le moment du soin. A quoi tenons-nous ?*, Paris, PUF, 2010, 2ème partie, « La violation ».

sa situation, à faire respecter sa dignité.

b) Une situation potentiellement horrifique

Le risque est alors que la situation post-greffe soit pire que celle qui la précédait, avec pourtant une impossibilité de revenir à l'état antérieur. C'est ce que soulignent particulièrement deux opposants à la greffe de mains, spécialistes d'éthique :

> The recipients may be seeking normality, but may feel less normal than they did when possessed with their disfigured face. […] Kay Toombs has argued that medical treatments that alter body's appearance 'represent a threat to one's sense of personal identity [… because] changes in physical appearance cause one to experience the body as unfamiliar and unrecognisable – as no longer one's own. We do not know how people will react to a conflation of self and 'other', to a kind of 'third identity'. Does it not pose a threat to human dignity?
> […] A transplanted hand can be amputated, as Hallam's was. But a face? It may be anticipated that those who are less than happy with their transplants will experience psychological disorders. There may even be suicides.[1546]

On voit ici se profiler la vision horrifique d'un désir de *défiguration* volontaire possible après l'opération, d'arrachage des parties greffées (qu'il s'agisse de la main, du visage), devenues insupportables au patient du fait de leur « inquiétante étrangeté ».[1547] Peut-être ce fantasme, au sens strict du terme ici, correspond-il plus à une crainte archaïque inconsciente de démembrement, de dispersion du corps, de perte soudaine de son unité, qu'elle ne correspond à une expérience clinique réelle. Les greffes de tissus composites sont en effet autant de feuilles blanches sur lesquelles il est aisé de projeter toutes sortes de fantasmes.

On voit ici en tout cas soulignée, avec cette crainte d'une greffe qui serait insupportable mais à laquelle le patient serait rivé, une des spécificités de la greffe sur la prothèse (pour la main) ou le masque (pour le visage) : celle du raccordement biologique très réel, et permanent tant qu'aucun rejet immunologique n'intervient, du greffon à l'organisme du patient qui s'y trouve accomplie. L'union est ici aussi intime que possible, bien que toujours également incomplète et suspendue à une possible

[1546] Michael Freeman, Pauline Abou Jaoudé, "Justifying surgery's last taboo: the ethics of face transplants", *Journal of Medical Ethics* 33, 2007, pp. 76-81, ici pp. 78-9. Voir aussi Richard Huxtable et Julie Woodey, "Gaining face or loosing face? Framing the debate on face transplants", *Bioethics* 19 (5-6), 2005, pp. 505-22 ; et J S Swindell, "Facial allograft transplantation, personal *Id*entity and subjectivity", *Journal of Medical Ethics* 33, 2007, pp. 449-53.
[1547] Une des nouvelles qui composent le roman de Tristan Garcia *7,* « Sanguine », joue avec la possibilité d'un échange entre un visage parfait et un visage défiguré autour des mêmes thèmes de l'horreur possible pour un nouveau visage.

séparation en cas de rejet. A la différence de la prothèse ou du masque, parties artificielles et donc amovibles, qui peuvent être alternativement portées ou enlevées, le greffon est effectivement raccordé durablement à l'organisme dans une forme de quasi-symbiose ; ce raccord est quasi-définitif (sous réserve, encore une fois, du rejet) ; il ne peut être séparé que définitivement et par un geste opératoire lui-même lourd. Ainsi ce qui définit la greffe même – le raccordement, la suture des vaisseaux sanguins et des nerfs, muscles, de la peau – et en fait la supériorité sur l'appareillage artificiel – le greffon étant dans une véritable continuité et unité organique avec le corps du receveur – en fait ici aussi toute la difficulté.[1548] L'appareillage peut certes être perçu comme étant dans une quasi-continuité du corps lui aussi : il se fait oublier ; son usage devient totalement naturel et on peut à travers lui sentir et agir. C'est ainsi que Bergson parle de l'outil comme d'un « prolongement de notre corps », et de l'humanité comme s'étant dotée à travers ses différentes inventions d'un corps « agrandi ». Il reste cependant que l'outil, c'est là sa limite mais aussi sa force, peut être séparé du corps – et déposé dans le monde comme un organe de plus dont il sera possible de se saisir à nouveau ultérieurement. Aristote avait déjà noté dans son analyse de la main, « outil des outils », cette supériorité de l'outil sur l'organe, bien que le premier représente un quasi-organe (*organon* signifiant en grec indifféremment outil et organe) : les outils, dans leur diversité, permettent une polyvalence fonctionnelle, puisqu'on peut se saisir au besoin de l'un ou de l'autre, là où l'organe est limité à la réalisation d'une (ou éventuellement quelques) opération(s). Aristote décrit ainsi les animaux, non dotés de main à la différence de l'homme, comme pourvus par la nature d'outils efficaces certes, qui sont leurs organes, mais dans lesquels ils apparaissent aussi empêtrés :

> Aussi, ceux qui disent que l'homme n'est pas bien constitué et qu'il est le moins bien pourvu des animaux (parce que, dit-on, il est sans chaussures, il est nu et n'a pas d'armes pour combattre) sont dans l'erreur. Car les autres animaux n'ont qu'un seul moyen de défense et il ne leur est pas possible de changer pour un autre, mais ils sont forcés, pour ainsi dire, de garder leurs chaussures pour dormir et pour faire n'importe quoi d'autre, et ne doivent jamais déposer l'armure qu'ils ont autour de leur corps ni changer l'arme qu'ils ont reçue en partage. L'homme, au contraire, possède de nombreux moyens de défense, et il lui est toujours loisible d'en changer et même d'avoir l'arme qu'il veut et quand il veut. Car la main devient griffe, serre, corne, ou lance ou épée ou toute autre arme

[1548] On devrait au sens strict distinguer la *transplantation* de la *greffe*. Dans la greffe, les parties sont seulement mises en présence l'une de l'autre et se raccordent mutuellement de manière spontanée (par exemple dans la greffe végétale) ; la transplantation se définit elle par la nécessité d'un geste chirurgical, artificiel, de raccordement des vaisseaux et éventuellement nerfs, muscles, tendons. Pour éviter un vocabulaire excessivement technique, le sens commun ne faisant pas cette distinction, et dans le but de ne pas être trop prisonnier du vocabulaire technique médical qui empêche parfois d'entendre les enjeux, nous préférons parler le plus souvent possible de « greffes », désignant par là le plus souvent le sens technique de « transplantation » ; nous précisons la distinction chaque fois que cela nous paraît nécessaire.

ou outil.[1549]

La main dont est doté l'homme est au contraire cet outil en lui-même polyvalent, par les usages propres qu'on peut en faire : serrer, pincer, gratter, etc, par les outils surtout qu'il peut fabriquer et manier. Ainsi la main est-elle l'organe le plus déjà en lui-même ouvert, puisqu'il est capable de « tout saisir et de tout prendre ».[1550]

Ainsi en cas de discordance profonde, d'impossibilité d'accepter comme sien le greffon, l'avantage habituel de la greffe, sa qualité de corps naturel et réellement biologique, se révèle-t-il un désavantage car il est impossible de s'en séparer aisément : apparaît ainsi le caractère d'*engagement*, sans possibilité aisément accessible de faire marche arrière, de toute greffe ; ce qui apparaît encore plus choquant dans la greffe de tissus composites du fait du caractère potentiellement dérangeant de celle-ci, et de la possibilité de vouloir s'en séparer du fait de son caractère non absolument vital. Ainsi la greffe, dans le cas particulièrement des greffes de tissus composites, mais dans toutes sans doute également, peut donner naissance à l'inquiétude d'un corps qui deviendrait en réalité une *prison.* Cette inquiétude est particulièrement formulée dans le film de Pedro Almodovar *La Piel que habito* (*La peau que j'habite*). Dans celui-ci, un médecin, pour se venger d'un jeune homme dont il croit qu'il a violé sa fille, le séquestre et lui fait subir une série de greffes qui le transforment en femme, et même lui donnent l'apparence de sa propre femme décédée, changeant totalement son apparence physique. Ainsi celui-ci est-il non seulement enfermé dans un lieu tenu secret, mais encore enfermé dans un corps qui lui est parfaitement étranger, et par là dans l'impossibilité de se faire reconnaître par quiconque s'il parvient à s'enfuir en échappant à sa prison.

[1549] Aristote, *Parties des animaux*, IV 10, 687a, édition Belles-Lettres, trad. P. Louis.
[1550] *Ibid*.

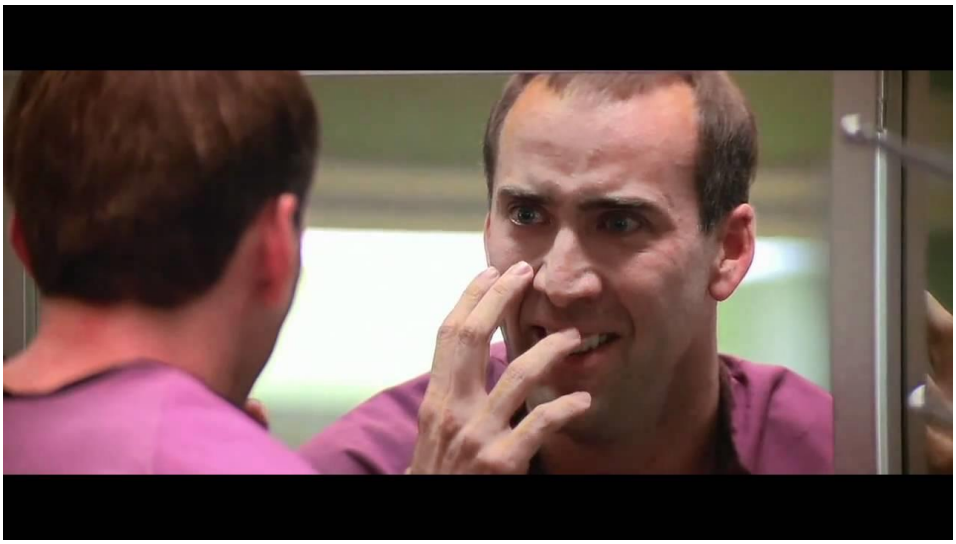
Deux photogrammes tirés du film La Piel que habito*, de Pedro Almodovar (2011).*

On trouve déjà cette inquiétude d'une greffe comme moyen d'emprisonnement d'une cruauté sophistiquée dans un film de John Woo, *Face-Off (Volte-face),* paru très peu de temps avant les premières réalisations de greffes de visage.

Affiche du film de John Woo, Volte-Face *(Face-Off), 1997.*

Dans ce récit, un criminel, pour échapper au policier qui le traque sans relâche depuis des années, parvient à l'emprisonner et à faire échanger leurs apparences par un chirurgien. Ainsi le criminel vient-il prendre la place du policier dans sa vie, lui ouvrant la possibilité de plus d'enlever son enfant ; quant au policier, dans une scène saisissante, il se réveille doté d'une nouvelle apparence, celle-là même de son pire ennemi. Parvenu à s'échapper de la pièce dans laquelle il a été enfermé, il s'échappe en

courant pour découvrir que cette pièce se trouve... sur une plate-forme *offshore*, rendant son retour à la vie normale encore plus hypothétique. Son regard effaré en découvrant sa situation, en haut d'une plate-forme pétrolière, représente parfaitement le double enfermement pourtant à l'air libre qu'il subit : celui d'une plate-forme perdue en pleine mer, et celui d'une apparence étrangère et de plus haïe...



Deux photogrammes du film de John Woo, Volte-face.

Ces récits jouent tous sur le ressort classique de nombreux récits de l'impossibilité du héros de se faire *reconnaître*, réidentifier comme celui qu'il est, après avoir été cru mort, ou perdu ; comme c'est le cas dans Martin guerre, mais aussi dès la fin de l'*Odyssée* où Ulysse doit se faire reconnaître comme lui-même par Pénélope. Ulysse devra donner à celle-ci des détails précis de leur intimité commune pour se faire reconnaître. On trouve dans le récit fantastique *Le double*, de Dostoïevski, la description au

contraire d'un personnage ayant le sentiment qu'un *autre*, extrêmement semblable a lui-même, a pris sa place et vit sa vie à sa place, à l'insu des autres. Ici les récits jouent des avancées de la médecine moderne, et particulièrement de la greffe de parties visibles et identifiables du corps, pour accélérer le processus par lequel un personnage quasi inidentifiable par ses proches, ses intimes. Or si quelque chose définit les proches, c'est peut-être justement ce sentiment de ne pas avoir auprès d'eux à se faire *reconnaître* en permanence ; c'est cela qui est brisé dans tous ces récits, cette sphère restreinte mais précieuse de ceux auprès de qui on peut être soi-même en toute confiance et sans avoir à le revendiquer. Celui qui perd cela ne vit que dans l'hostilité latente de la sphère sociale où il faut constamment faire ses preuves, montrer sa valeur ; il est le symbole de l'isolement le plus grand. De manière très significative, dans *La Piel que habito*, une fois celui-ci parvenu à échapper aux mains du chirurgien exerçant sa vengeance sur lui, seule sa mère est capable de tout de même reconnaître au premier coup d'œil le jeune garçon devenu contre son gré une fille ; auprès d'elle seule il n'a même pas à revendiquer longuement et de manière incertaine son identité.

L'inquiétude quant aux greffes de tissus composites devient alors la suivante : le patient recevrait un masque, rendant méconnaissables ses propres traits et exhibant ceux d'un autre ; ou bien une prothèse - une main étrangère, visiblement différente, impossible à assimiler - , mais en plus tous deux inenlevables ne serait-ce que temporairement, dans une cohabitation forcée, subie, et permanente. « Le receveur peut ressentir un changement d'identité ou à tout le moins une nouvelle et incertaine identité. […] [Il] peut se sentir moins « normal » après l'opération de transfert en ce sens qu'il ne peut ressembler ni à lui-même, ni au donneur et dans ce sens se trouver dans l'obligation d'accepter une identité hybride. »[1551]

c) Des difficultés psychologiques qui semblent inéluctables ; comparables à celles des greffes en général mais les accentuant

Ainsi, pour de nombreux commentateurs, les greffes de tissus composites sont appelées à provoquer des difficultés, particulièrement psychologiques, accrues par rapport à celles déjà présentes dans toutes les greffes :

> We cannnot live without certain vital organs, such as the heart, but these are internal to us and are visible

[1551] Alain-Charles Masquelet, « Aspects éthico-philosophiques des allotransplantations de tissus composites (ATC), *Annales de chirurgie plastique esthétique* 52, 2007, pp. 519-23, ici p. 521.

> neither to ourselves nor to others. But even so, recipients of an organ may feel that their identity is being changed in some way. […] These problems are, we believe, accentuated when a face is transplanted.[1552]

On retrouve la même inquiétude dans l'avis du Comité Consultatif National d'Ethique pour les sciences de la vie et de la santé sur la greffe de visage :

> On doit s'attendre à ce que le patient rencontre, sans doute à la suite de l'opération, de réelles difficultés psychologiques.
> Certaines de ces difficultés se retrouvent chez toutes les personnes ayant bénéficié d'une greffe. Elles ont trait à l'angoisse d'un échec de la greffe, à la peur du rejet, à la crainte des effets secondaires du traitement. [...] Mais d'autres conséquences sont spécifiquement liées au fait que la greffe concerne le visage [...]. Supposons que l'opération réussisse, la personne défigurée n'aura pas retrouvé son visage d'avant, mais un autre visage, auquel elle devra s'habituer, et dont elle pourra peut-être penser que c'est le visage d'une autre personne. Elle peut accepter ce visage. Mais elle peut aussi le refuser. […] Un greffé de la face pourrait – le risque ne peut être écarté – se mettre à considérer son propre visage comme celui d'un autre. Pareille situation ne serait pas préférable à la situation antérieure. On imagine le désarroi de la personne ne parvenant plus à se donner un visage, pour soi-même ou pour les autres, ni à se représenter à elle-même. Il ne s'agirait pas du rejet psychologique d'une partie de soi, mais de soi tout entier.[1553]

Pour d'autres commentateurs, on assisterait ainsi avec les greffes de tissus composites à un virage radical du sens de la greffe et de ses problématiques.

> Until recently, transplant procedures were done only in life-threatening cases and the ethical status of the donor was more acute than that of the recipient [...]. Furthermore, the transplanted organs were internal and non-visible, and the self-identity of the organ recipient was not in question [...]. A major change occurred with the advent of visible and non-vital organ transplants, in particular of the hand and the face.[1554]

La raison là encore de cette distinction, de ce changement de nature du geste de la greffe, est la place éminente attribuée aux questions d'identité dans ces greffes d'organes visibles, vecteurs essentiels de l'expression et de l'identification de notre subjectivité :

> Visible organs are components of an individual's identity, and may be involved in the person's relationships

[1552] Michael Freeman, Pauline Abou Jaoudé, "Justifying surgery's last taboo: the ethics of face transplants", *art.cit.*, p. 76.
[1553] Comité Consultatif National d'Ethique pour les sciences de la vie et de la santé, Avis n°82, L'allotransplantation de tissu composite (ATC) au niveau de la face (Greffe totale ou partielle d'un visage), pp. 16-7.
[1554] Edgardo D Carosella, Thomas Pradeu, "Transplantation and identity: a dangerous split?", *The Lancet* 368, 15 juillet 2006, pp. 183-4, ici p. 183.

> with other people and in the image they convey. […] For a visible transplant, [...] the organ contributes to the formation of the image that an individual has of him or herself, to the image others have of them, and above all to the image that he or she believes others have (the social mirror image).
>
> With the transplant of a visible organ, a deep identity split occurs, because one's self-image is modified substantially. Even if functionality is given to the grafted organ, the recipient still has to come to terms with this new organ - *ie*, to recognise him or herself in the everyday use of the organ, which indeed is both self and different from self. […] Every graft of a visible organ leads to an identity split, the consequences of which can be very serious if the recipient does not succeed in psychologically accepting the organ and in rebuilding its social expression in everyday life. Thus a transplant can be considered successful if it assures not only the function of the organ, but also the rebuilding of the recipient's identity.[1555]

La réappropriation du greffon devient alors dans ces greffes très particulières et impressionnantes une tâche à part entière, non garantie semble-t-il, et conçue par les deux auteurs comme séparable de la question de la seule fonctionnalité – nous essayerons de montrer au contraire à quel point les deux questions de la fonctionnalité et de l'appropriation nous paraissent intrinsèquement liées.

Cette appropriation par le receveur semble rendue d'autant plus difficile que la greffe d'une partie si personnelle n'est semble-t-il possible qu'à partir d'une *dépersonnalisation* préalable du greffon, qui en est pourtant aussi la condition de possibilité. La sociologue Marie Le Clainche-Piel comprend en effet le processus de la greffe, particulièrement de visage, comme un processus dialectique de dépersonnalisation (lors du prélèvement) – repersonnalisation (avec la greffe) du greffon.[1556] Elle relate comment la formulation du rapport entre visage et personne a évolué au cours de l'examen de la procédure par le CCNE français, et ce de la part des chirurgiens eux-mêmes. Ceux-ci fondaient en effet dans un premier temps la légitimité de la greffe de visage sur l'importance, pour une vie personnelle, d'*avoir* un visage, partie si éminemment porteuse de notre caractère personnel – le visage est en effet, étymologiquement, *visus*, ce qui de nous est visé par les autres, ce qui est vu par eux en premier. La justification de la greffe de visage paraissait alors de pouvoir permettre aux patients de retrouver un visage, une apparence rendant possible la vie relationnelle, et même le rapport à soi. Le CCNE a cependant, lors de l'examen du projet de greffe de visage, souligné au contraire combien le caractère personnel du visage rendait difficile de concevoir de ce fait de le greffer : le visage d'un mort est encore sa présence, continuée même après sa mort, parmi nous ; il semblait impossible, transgressif, de le transposer sur une autre personne. Les praticiens ont alors au contraire, en réaction

[1555] *Ibid.*

[1556] Marie Le Clainche-Piel, « Regard sociologique sur la réception d'un don de visage », communication aux Assises de la recherche en sciences humaines et sociales sur la greffe d'organes, Paris, 25-26 avril 2017.

à ces remarques, insisté sur le fait que « la mort n'a pas visage »[1557] ; qu'avec la mort, le visage comme ensemble singulier de tissus animés, habité par une personne unique, cesse d'exister, pour ne plus être que masque, vestige lointain de la personne. (On se rappelle qu'en latin *persona* signifie d'abord le masque de théâtre, dont l'acteur recouvre son propre visage pour disparaître lui-même et symboliser au contraire le personnage que le masque permet au spectateur de reconnaître symboliquement). Ainsi les praticiens renommèrent leur procédure transplantation *de la face*, plutôt que de *visage*. Ils soulignèrent que ce qui était transplanté n'était nullement un visage ; mais bien plutôt seulement des « tissus faciaux », un ensemble matériel objectif. Les praticiens soulignent à l'envi à quel point le visage du patient greffé ne *ressemble* pas à celui du donneur. C'est ainsi aussi que certains membres de l'association des « Gueules cassées », interrogés lors de l'examen éthique de la procédure par le CCNE et interrogés après coup par la même sociologue, soulignent que l'opération qu'on leur avait décrite et sur laquelle on leur demandait de donner leur avis était éloignée de ce qu'elle serait dans la réalité :

> S'il ne regrette pas d'avoir été entendu par le CCNE, [...] il note que la manière dont l'opération de greffe du visage lui a été présentée est loin de son « *application réelle* ». Il a donné son avis sur ce qui à l'époque lui paraissait très troublant : « *C'était un sujet très nouveau et très théorique (...) On avait l'impression qu'on prenait quelqu'un qui était défiguré (...) et qu'il se réveillerait avec la figure d'un autre, d'où un certain nombre de réticences qui transparaissent dans le rapport [du CCNE]* ».[1558]

Si au contraire le visage d'un mort n'est plus réellement un visage, mais déjà un masque mortuaire, signe seulement d'une présence qui s'est déjà absentée plus que cette présence elle-même, la procédure de le prélever devient pensable ; de même, le remplacement des tissus prélevés par un moulage extrêmement ressemblant après le prélèvement, pour que les proches puissent encore *voir* le corps du donneur après le prélèvement, peut être pensé comme une restitution exacte, *restitutio ad integrum* : un masque vient seulement en remplacer un autre. Il faut noter, on y reviendra, combien le masque a originellement rapport avec un culte des morts, leur présence dans le monde des vivants après la mort. C'est avec cela que le prélèvement de visage nous oblige à rompre semble-t-il. A travers ce processus, Marie Le Clainche-Piel souligne combien des efforts sont faits pour *objectiver* et dépersonnaliser le plus possible le greffon, séparé le plus possible de la personnalité du donneur. Elle

[1557] Citation in B.-L. Lengelé, S. Testelin, S. Dakpe, *al.*, « « Greffe de visage » : regards portés sur la première allotransplantation composite partielle de la face », *Annales de chirurgie plastique esthétique* 52, 2007, p. 475-84, p. 481.
[1558] Marie Le Clainche-Piel, « Éthiques et pratiques en innovation chirurgicale : le cas de la greffe du visage », *art.cit.*, pp. 68-9.

rapporte avoir entendu des équipes de transplanteurs échanger des plaisanteries de mauvais goût autour du greffon une fois prélevé, dans un réflexe peut-être de protection pour mettre à distance le caractère déstabilisant de l'opération de la greffe de visage, et se rassurer quant à une objectivation commune de l'objet devenu réellement objet.[1559] C'est à partir de cette réification du greffon que devient possible, mais aussi nécessaire, que le patient se le réapproprie comme le sien. Marie Le Clainche-Piel suggère par sa description de cette séquence qui fait « devenir transplantable » un visage une évolution seulement tactique des équipes de chirurgiens, consistant à changer la manière de présenter l'opération qu'ils projetaient – non plus greffe de « visage » mais de « tissus faciaux » - pour la rendre socialement acceptable. Mais on peut aussi nous semble-t-il lire cette séquence autrement : peut-être la discussion éthique a-t-elle aussi permis aux praticiens de mieux *prendre conscience* de ce qu'ils faisaient en projetant une telle opération, et cette conscience affinée s'est traduite dans un changement de vocabulaire – changement de vocabulaire que nous n'adoptons pas nous-même cependant, préférant parler plus banalement de « greffe de visage », comme le sens commun le fait, quitte à préciser l'expression quand c'est nécessaire. C'est ainsi en tout cas que l'appropriation du greffon, prolongeant en cela les discours en cours de longue date sur les greffes d'organes solides, est apparue comme une tâche spécifique à accomplir par le greffé ; une tâche psychologique propre, à part, à notre sens trop isolée du reste de l'évolution du patient en général et apparaissant comme en suspension - en plus de la tâche de rééducation et de suivi du traitement immunosuppresseur.

Cette interrogation sur la possibilité de l'appropriation n'était pas le fait que des sceptiques à l'égard de la procédure ; elle était présente, comme essentielle, à l'esprit de ceux qui s'apprêtaient à les pratiquer ; Jean-Michel Dubernard témoigne en ce sens dans un article rétrospectif sur son parcours de pionnier des greffes de tissus composites. Il voit dans ces opérations trois enjeux majeurs : les enjeux immunologiques et techniques, que nous avons déjà explorés ; mais il souligne également combien la question de l'appropriation lui apparaissait dans les premiers temps centrale :

> The third challenge was psychological. In my mind, it was a major challenge. […] The question that baggered me was this: Is it possible to see and use the hands of a dead person, day in, day out? […] We overestimated the impact of amputation on body image and underestimated its impact on function.[1560]

[1559] L'un des opérateurs, revenant au bloc, aurait dit en désignant le greffon de tissus faciaux : « Qui a oublié la pizza sur la table ? ».

[1560] Jean-Michel Dubernard, “Hand and Face Allografts: Myth, Dream, and Reality”, *art.cit.*, pp. 13-14.

d) Les tissus d'un mort

Un problème supplémentaire est que ce que rend visible la greffe de tissus composites, par rapport aux greffes d'organes solides logées dans les profondeurs du corps du patient, c'est non seulement leur caractère autre – les tissus d'une autre personne, le donneur -, mais qu'elles donnent une visibilité à la mort elle-même, de manière extrêmement dérangeante, puisque ces tissus ont été prélevés sur une personne après son décès. Cette dimension est soulignée dans certains épisodes violents que rapporte Denis Chatelier, le premier patient greffé des deux mains – comme une réalité à laquelle il fut brutalement rappelé par d'autres, plutôt des inconnus ou de simples connaissances que des proches :

> Un jour, j'ai croisé un type qui m'a regardé bizarrement. Il m'a arrêté pour me parler. Il m'a asséné :
> – Toi, je ne te serre pas la main. Si on peut appeler ça des mains. Ça ressemble plutôt à des pattes de poulet ! Et puis, ces mains-là, elles ont peut-être violé ou tué !
> Je m'attendais à tout sauf à ça et je suis resté saisi.
> Au café, quand j'achetais des cigarettes, on me demandait si c'était bien des vraies mains, et comment je pouvais prendre ma tasse de café avec les mains d'un mort.[1561]

Ainsi la greffe de parties visibles semble-t-elle être un rappel constant, immédiat, de ce qui peut apparaître comme un dépeçage, à la fois préalable lors du prélèvement et dont le greffé représente le rappel constant à nos yeux qui prend forme de menace, déstabilisant notre sentiment, par ailleurs difficilement constitué au fil du temps comme le montre la psychologie, de notre intégrité et sécurité corporelle. C'est ce que souligne par exemple Gabriel Burloux, le psychiatre ayant suivi les premiers greffés des mains à Lyon :

> [L]e fantasme d'être contrôlé par le donneur vient rompre la sensation rassurante et continue que nous avons de notre propre corps et de notre image corporelle. Cette image est déjà fortement attaquée par la perte des mains. La greffe qui devrait la réparer la rend au début encore plus mauvaise.[1562]

Pourtant sa propre expérience des mains greffées ne passe pas pour Denis Chatelier lui-même majoritairement par de telles interrogations vertigineuses :

[1561] Denis Chatelier, *Je vis avec les mains d'un autre*, *op.cit.*, pp. 112-3.
[1562] Gabriel Burloux, Jean-Michel Dubernard, « À propos de la greffe de mains », *Les Cahiers du Centre Georges Canguilhem* 2007/1 (N° 1), pp. 123-132, ici p. 132.

> Pour moi, le fait qu'on me greffe les mains d'un mort ne me posait pas de problèmes. Je me disais que j'aurais des mains différentes, mais à aucun moment je ne me suis dit que cela me ferait bizarre d'avoir celles d'un autre homme. Cela peut surprendre, mais la seule chose qui comptait, c'était d'avoir de nouveau mes deux mains. De redevenir autonome. De pouvoir retrouver du travail. De prendre mes enfants par la main. C'est tout. Rien ne pouvait être pire que ce que je vivais depuis trois ans.[1563]

3. Des parties visibles et éminemment personnelles

De nombreux obstacles semblent ainsi à première vue s'opposer à une appropriation convenable des greffons dans les greffes de tissus composites. Celles-ci concernent en effet les parties les plus visibles de notre corps, constamment exposées au regard des autres, et au nôtre – même si c'est un peu moins le cas pour le visage, qui suppose la médiation d'un miroir, d'une surface réfléchissante ou d'une image extérieure pour être vu par nous[1564] – comme le montre par exemple l'expérience désormais commune du selfie. Elles sont constamment exposées, étant comme le souligne Lévinas à propos du visage la seule nudité décente. C'est aussi du fait de cette monstration extrêmement fréquente, de leur utilisation constante, qu'elles sont les parties les plus exposées aux accidents et traumatismes de la vie quotidienne et donc objets fréquents des soins médicaux. Les mains, le visage, sont des parties de nous qui paraissent éminemment porteuses de notre identité, à nos propres yeux, aux yeux de nos proches ou des inconnus, aux yeux aussi des pouvoirs publics, par le biais de la photo d'identité des documents officiels permettant de nous identifier et réidentifier de manière assurée, ou par le biais aussi des empreintes digitales.[1565] Elles apparaissent comme extrêmement singulières, individualisées : aucun visage ne ressemble à un autre, ayant des traits absolument propres – notre œil humain étant d'ailleurs particulièrement exercé à repérer cette singularité des visages, et également leur éventuelle difformité, même si ce processus de reconnaissance du visage de nos proches ou moins proches peut aussi parfois nous faire défaut. Cette dimension est soulignée dans

---

[1563] Denis Chatelier, *Je vis avec les mains d'un autre*, *op.cit.*, p. 68.

[1564] A la fin du *Premier Alcibiade* Socrate, cherchant le sens du « Connais-toi toi-même » introduit la comparaison avec l'œil : « Socrate : - Si ce précepte s'adressait à notre œil comme à un homme et lui disait : « Vois-toi toi-même », comment interpréterions-nous ce conseil ? Ne serait-ce pas de regarder un objet où l'œil se verrait lui-même ? Alcibiade : - Ev*Id*emment. S : - Cherchons donc parmi les objets celui qu'il faut regarder pour voir en même temps cet objet et nous-mêmes ? A : - C'est évidemment, Socrate, un miroir ou un objet semblable. S : - C'est juste. Et dans l'œil par lequel nous voyons, n'y a-t-il pas aussi quelque chose de cette sorte ? A : - Assurément. S : - Eh bien, as-tu remarqué que le visage de celui qui regarde dans l'œil d'un autre se montre dans la partie de l'œil qui lui fait face, comme dans un miroir. C'est ce que nous appelons pupille, parce que c'est une sorte d'image de celui qui regarde dedans. » (le mot grec pour « pupille » signifie « jeune fille, poupée ») Platon, *Premier Alcibiade*, 133a (trad. Chambry, *in* Platon, *Premiers dialogues*, Paris, GF, 1967, p. 167).

[1565] Sur la question de l'empreinte, voir Carlo Ginzburg, « Traces. Racines d'un paradigme indiciaire », *Mythes emblèmes traces. Morphologie et histoire*, Paris, Verdier, 1989 (1979, pour l'article en question), pp. 218 – 294.

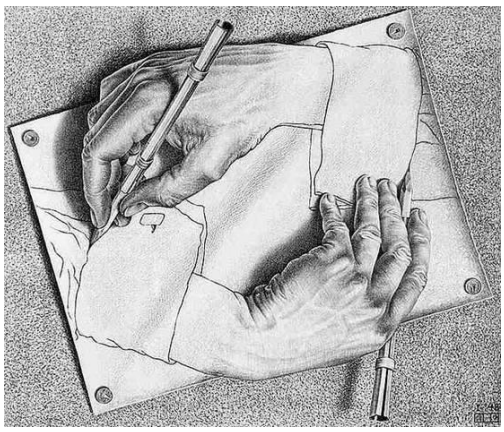
l'avis du CCNE sur la greffe de visage :

> Deux traits caractérisent le visage : son unicité et son expressivité. […] Le visage est toujours le visage de tel ou tel être humain. C'est une forme d'être-là de l'homme, comme disent les philosophes. Il se rapporte à une individualité. Il consiste en cet arrangement particulier, et à chaque fois unique, des yeux, du nez, de la bouche, de la découpe du visage, qui donne sa réalité à une incarnation de l'être humain. Il n'existe pas de visage passe-partout. [...] Un visage, ce ne peut être un visage en général, mais c'est le visage de quelqu'un, d'un individu singulier qui a ce visage et qui est le seul à l'avoir. Le visage est ce qui au premier regard identifie la personne comme individu sans pareil. Découvrant un visage, nous avons une expérience forte de son unicité, nul autre individu que celui qui est devant nous ne peut présenter le même visage. Bien sûr, de vrais jumeaux se ressemblent au point qu'on peut les confondre. Mais toute personne qui les connaît bien saura faire la différence entre deux jumeaux, car si leur visage est identique, la manière dont ils habitent leur visage est différente, puisqu'ils sont deux individus distincts. Il en est de même pour les cas très rares de vrais sosies.[1566]

Cette unicité de chaque visage est telle que Leibniz en fait un symbole de la puissance des mathématiques : Leibniz souligne en effet que, quelque soit la complexité des traits d'un visage, son unicité absolue, cet ensemble de points absolument singulier pourra toujours, au moins en droit, être ressaisi dans une équation mathématique capable d'en donner la courbe. Ici les mathématiques peuvent ressaisir l'individu dans sa plus grande singularité.

Visage et mains portent aussi semble-t-il notre histoire personnelle dans ce qu'elle a d'unique, par les cicatrices dont notre travail, tous les événements de notre vie, ont pu être l'occasion, les rides et les traits creusés par notre expressivité propre qui semblent permettre de lire notre histoire à nouveau, la récapituler, dans ces parties propres de notre corps. Nous pouvons parfois contempler nos mains comme réellement *nôtres*, comme encore une fois témoins (et acteurs tout autant) de nos activités successives, comme une forme que nous nous sommes donnée à nous-même, que nous avons sculptée, à travers le temps.

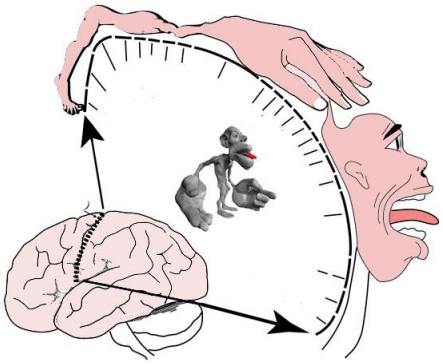
[1566] Comité Consultatif National d'Ethique pour les sciences de la vie et de la santé, Avis n° 82, L'allotransplantation de tissu composite (ATC) au niveau de la face (Greffe totale ou partielle d'un visage), pp. 7-8.



Maurits Cornelis Escher, *Drawing Hands*, lithographie, 28 x 33, 1948.

On peut ainsi jouer à lire dans nos mains notre destin, à réaliser, mais plus encore notre passé, incarné en elles – on parle ainsi de mains de pianistes, qui se sont « faites » à leur activité ; Rimbaud parlait avec dégoût de ce lien entre la main et le métier : « J'ai horreur de tous les métiers. Maîtres et ouvriers, tous paysans, ignobles. La main à plume vaut la main à charrue. - Quel siècle à mains ! - Je n'aurai jamais ma main. »[1567]

L'importance de ces parties, dans l'ensemble de notre corps, est lisible dans l'importance quantitative qu'elles occupent dans notre cortex.



« Homonculus » *de Penfield décrivant les zones du cortex affectées à chacune des parties du corps et leur proportion relative.*

Le schéma de l'*homonculus* représente l'importance relative des différentes parties de notre corps en fonction de la surface de notre cortex somatosensoriel qu'elles mobilisent. Les zones de notre corps à la fois les plus actives et les plus sensibles apparaissent donc grossies par rapport aux autres ou par

[1567]Arthur Rimbaud, *Une saison en enfer*, « Mauvais sang », *in Poésies,* NRF Poésie, 1984² [1873], p. 124. *Une saison en enfer* se termine presque sur l'exclamation suivante : « Moi ! moi qui me suis dit mage ou ange, dispensé de toute morale, je suis rendu au sol, avec un devoir à chercher, et la réalité rugueuse à étreindre ! Paysan ! […] Mais pas une main amie ! et où puiser le secours ? » (*Ibid.*, « Adieu », p. 152).

rapport aux proportions du corps perçu de l'extérieur. On voit que les mains tout particulièrement, mais aussi le visage, y obtiennent une importance très disproportionnée à leur volume réel.
Cette importance des mains comme du visage dans notre identité personnelle tient également au fait qu'elles sont, du fait de leur présentation constante à leur vue, éminemment le lieu de notre présentation de nous-mêmes aux autres. Elles sont par là le lieu d'une expressivité sans égale – même si notre expressivité peut également passer par notre posture, la gestuelle de notre corps tout entier. Elles permettent des expressions fines et nuancées de notre intériorité qui trouve particulièrement à s'y exprimer, singulièrement le visage. Ce point est lui aussi souligné dans le rapport du CCNE sur les greffes de visage :

> Le visage est également l'expression de la personnalité de l'individu dans ce qu'elle a de plus singulier. Le visage est rarement statique, sans expression. C'est un ensemble de traits qui bougent, souvent de façon harmonieuse, et servent à traduire des émotions et des attitudes. Une telle capacité expressive fait du visage le medium par lequel se manifeste la singularité humaine. […] Les deux tiers de notre communication avec autrui se réalisent au travers des canaux d'expression non verbale de notre visage.[1568]

Cette capacité expressive essentielle du visage – mais aussi, il faut le souligner, des mains, qui interviennent bien souvent dans notre communication – lui donne une importance toute particulière pour notre vie relationnelle, qui fait tout autant qui nous sommes. En retour, cette capacité ou non à avoir une vie relationnelle a un impact sur notre vie intérieure elle-même, comme le souligne le même rapport du CCNE :

> Des études récentes ont montré que la capacité que nous avons d'avoir une expression faciale a un impact immédiat sur ce que nous éprouvons. On a remarqué une détérioration de l'humeur chez les personnes incapables de former de véritables expressions faciales.[1569]

Mains et visage sont également des zones où le toucher est particulièrement développé et finement discriminé. Comme telles, elles participent donc là encore éminemment à notre sentiment de soi, en

[1568] Comité Consultatif National d'Ethique pour les sciences de la vie et de la santé, Avis n°82, L'allotransplantation de tissu composite (ATC) au niveau de la face (Greffe totale ou partielle d'un visage), p. 8.
[1569] *Ibid*. Un commentateur développe ainsi : "Expressivity is also needed in order for one to fully feel emotions and to develop a robust sense of self-*Id*entity. […] In describing the case of James [victim d'un syndrome de Mobius], Jonathan Cole, author of *About face* […] says: 'It was as though the displaying of emotion on the face enabled its full feeling and expression within… Without the ability to show to others, a full social existence was scarcely possible, and without these relationships the inner feelings could not develop'." J S Swindell, "Facial allograft transplantation, personal identity and subjectivity", *art.cit.*, p. 452.

relation aux autres et à l'extérieur. Aristote souligne que le toucher est le seul sens qui est mieux développé chez l'homme, par la peau qui est présente sur tout son corps, que chez les autres animaux. Or le toucher est le sens qui est pour Aristote directement réflexif. Dans son analyse de la sensation, Aristote distingue en effet le sensible – ce qui est l'objet de notre perception -, l'organe de la sensation, qui devient en acte dans tout acte de sensation, et le medium qui permet la mise en contact du sensible et du sentant – l'air par exemple dans le cas de l'ouïe ou de la vue, qui transmet sons et rayons lumineux. La sensation est définie par Aristote comme « acte commun du sentant et du sensible », chacun des deux passant par cet « acte commun » de sentant en puissance et sensible en puissance à sentant en acte et sensible en acte, par l'intermédiaire donc d'un medium. Mais l'originalité du toucher, c'est qu'il est le seul sens qui n'a pas besoin de medium intermédiaire entre le sentant et le senti, puisqu'il se fait justement par le contact de l'un et de l'autre. Ainsi, pour Aristote, le corps, la peau, sont-ils le medium de nos sensations de toucher en même temps que leur organe propre. Ce que souligne l'analyse d'Aristote, c'est que dans tout acte de toucher, je ne peux toucher un objet, une chose, sans être moi-même touché, comme dans toute sensation, mais aussi sans être en rapport avec moi-même : quand je touche l'objet, c'est aussi moi-même que je ressens – ma main qui fait pression sur lui par exemple – en même temps que j'en perçois les contours, la texture. C'est la réflexivité propre au toucher : quand je vois, je ne me sens pas voir, mais quand je touche, je me sens toucher et même il y a un contact de moi-même dans toute sensation de toucher. Ainsi le toucher participe-t-il de manière éminente à ma proprioception, à la conscience – même bien souvent très atténuée – des limites et de la réalité de mon corps. Ainsi y a-t-il un lien tout particulier qui se dessine entre le toucher et le sentiment de soi, et entre ces zones particulièrement actives dans le toucher que sont les mains et dans une moindre mesure le visage, dans ce même sentiment de soi comme certitude de notre existence comme être sensible, affecté, dans ses limites propres.

Ces zones de notre organisme, en plus d'avoir une dimension symbolique extrêmement riches dans toutes les cultures humaines, ont donc un lien intime, paradoxalement du fait de leur rapport à notre expressivité et à la relation à l'extérieur, au sentiment que nous avons de nous-même. Ce caractère est encore renforcé, à la différence des organes solides qui sont cachés à notre vue, par le fait que ces parties mobiles, hautement expressives, sont non seulement extrêmement sensibles – ce qui est moins le cas des organes solides que nous avons même du mal parfois à localiser par notre sens interne, comme c'est le cas fréquemment pour le rein -, mais également commandées de manière volontaire dans nos conduites qui les mettent en œuvre. Aristote déjà distinguait déjà trois types de mouvements des parties de l'organisme, qu'il qualifie de mouvements « involontaires », « non volontaires » et

« volontaires ». Les mouvements involontaires sont ceux qui se font en nous sans l'intervention de notre volonté, et donc sans que nous puissions les commander ou les réfréner à volonté. C'est le cas par exemple de la digestion, ou des pulsations cardiaques que nous ne pouvons accélérer ou ralentir qu'indirectement par notre activité générale plus ou moins intense. C'est de cette catégorie de mouvements que relèvent nombre d'organes qu'on greffe habituellement : le cœur, le foie, le rein, le pancréas, sur lesquels nous n'avons aucune action propre et qui comme tels vivent silencieusement de leur vie propre dans notre organisme – en dehors de la pathologie qui peut (mais pas nécessairement, comme le montre l'évolution longtemps secrète, ignorée du sujet qui en est affecté, de l'insuffisance rénale) se signaler par la clameur de la douleur, elle-même d'ailleurs souvent diffuse et difficilement localisable. Les mouvements non volontaires sont ceux qui s'effectuent la plupart du temps sans nécessiter l'intervention de notre volonté, mais sur lesquels celle-ci peut néanmoins avoir un pouvoir : par exemple la respiration, le clignement de l'œil, qui se font la plupart du temps sans en avoir conscience mais que nous pouvons relativement retenir ou accélérer. Cela introduit déjà un rapport autre à ces parties du corps, que nous aurons tendance à considérer comme plus propres à nous car de fonctionnement moins automatique. Seules les greffes de poumons, qui sont souvent corrélatives de greffes cardiaques, pourraient relever de cette catégorie intermédiaire de mouvements. Les mouvements volontaires quant à eux sont ceux qui demandent un acte de volonté de notre part pour être déclenchés : par exemple la locomotion, les mouvements du bras. Les greffes de tissus composites, à la différence des greffes d'organes solides, concernent des parties du corps qui sont principalement le vecteur de tels mouvements. Dans la greffe de visage, sont souvent concernées par la réhabilitation qu'elles permettent les lèvres et le nez, donc la respiration, l'odorat et parfois le goût, ainsi que les paupières ; c'est-à-dire des mouvements « non volontaires » pour Aristote. Mais les autres mouvements que permettent le visage, dans la diversité de ses parties propres – vision, sourire, expressions faciales, mastication, élocution – relèvent bien plus de mouvements volontaires ; même s'ils peuvent aussi se faire de manière involontaire. Les mouvements des mains sont particulièrement de type volontaire eux aussi. On a donc bien avec ces parties du corps à faire à des parties qui se signalent particulièrement à la conscience, étant engagées dans nos activités qui ne sont pas automatiques et nécessaires comme le sont les mouvements involontaires – qui correspondent d'ailleurs à nos activités physiologiques les plus vitales en même temps, c'est-à-dire à la fois les plus importantes du point de vue de notre survie mais aussi les moins personnelles, appartenant plus à la part de l'espèce et de l'animalité en nous qu'à notre individualité singulière. Au contraire, les parties qui permettent les mouvements volontaires sont celles qui permettent les actions dans lesquelles notre

singularité, notre style (pourtant en grande partie inconscient à nous-même), nos choix propres, trouvent le plus à s'exprimer. Ces mouvements sont contingents, pouvant être accomplis ou non sans forcément que cela mette en jeu notre survie. Les mouvements volontaires relèvent bien plus du désir, qui nous singularise de manière éminente, que du besoin, qui nous ramène au cycle répétitif de la vie dans ses exigences biologiques sans cesse renouvelées sans qu'il y ait là pour autant de véritable histoire qui s'écrive. Les organes vitaux, et les mouvements involontaires le plus souvent qui s'y effectuent, tiennent bien plus de *zoè*, la « vie nue »[1570] dans sa dimension la moins singularisée, là où les mouvements volontaires relèvent bien plus de *bios*, la vie en tant que ressaisie et mise en œuvre de manière unique par une existence singulière, dont une biographie pourra éventuellement être écrite. Bien peu d'entre nous écrivent dans leur journal intime qu'aujourd'hui ils ont respiré, digéré... - sauf peut-être justement les malades qui en éprouvent la difficulté ou retrouvent avec bonheur, et pour certains grâce aux greffes, ces opérations vitales fondamentales quand elles s'exercent mieux, sans inquiétude. Un médecin nous disait avec quel bonheur réel il allait, étudiant rencontrant pour la première fois la réalité des greffes dans un service de néphrologie, relever les urines des patients le premier jour après leur greffe.[1571] Mais ces opérations vitales retrouvées permettent alors très vite de continuer à écrire notre biographie, de retrouver le fil d'une existence qui a pu être interrompu ou modifié par la maladie. Ainsi les parties greffées dans les greffes de tissus composites sont celles qui interviennent dans nos actions les plus personnelles, dans lesquelles notre singularité s'incarnent le plus. C'est aussi pour cela que ces parties elles-mêmes sont porteuses de manière essentielle de notre personnalité, et qu'il apparaît d'autant plus troublant d'effectuer ces actions si personnelles comme écrire, caresser, sourire etc, avec les tissus greffés d'un *autre*. Or il semble que la greffe, avec les mouvements volontaires qui s'effectuent par son intermédiaire, se rappelle aussi constamment dans son caractère d'étrangeté par ces mouvements mêmes, là où la vie silencieuse des mouvements involontaires des organes solides permet de mieux les oublier en les laissant à leur automatisme quasi-inconscient. Encore une fois, les greffes de tissus composites semblent trop concernées des parties hautement personnelles du corps pour pouvoir faire l'objet d'une acceptation convenable par les patients.

4. La question du transfert de personnalité

[1570] Selon l'expression de Giorgio Agamben dans *Homo sacer*.
[1571] Dr Emmanuel Morelon, communication personnelle.

En raison de ce caractère hautement personnel des mains, du visage, il semble que les troubles, largement (et peut-être trop) commentés de personnalité suite aux autres types de greffes (d'organe, de moelle osseuse) doivent en être accrus dans les greffes de tissus composites. Des patients sont en effet déjà troublés par les greffes d'organes vitaux ou de moelle osseuse en s'interrogeant sur la possibilité qu'à l'occasion du transfert d'un organe, ce soit une partie de la *personnalité* du donneur qu'ils aient reçue. Certains patients relèvent ainsi des goûts nouveaux, inconnus d'eux, après la greffe, et qu'ils attribuent – de manière hypothétique puisque le don est anonyme hors don entre vivants – à la personnalité de leur donneur. Cette expérience a été relevée, parmi bien d'autres, par l'anthropologue Margaret Lock.

> She argues, 'It is abundantly clear that donated organs very often represent much more than mere biological body parts; the life with which they are animated is experienced by recipients as personified, an agency that manifests itself in some surprising ways, and profoundly influences subjectivity.' Locke cites the finding that recipients often worry about the gender, ethnicity, skin colour, personality and social status of the donor. Many recipients believe that their mode of being in the world will be radically changed. One liver and kidney recipient had the following to say: "I still think of it as a different person inside of me – yes I do, still. It's not all of me, and it's not all of this person either… You know, I never liked cheese and stuff like that, and some people think I'm joking, but all of a sudden I couldn't stop eating Kraft slices – that was after the first kidney. This time around, the first thing I did was to eat chocolate. I have a craving for chocolate now and I eat some every day. It's driving me crazy because I'm not a chocolate fanatic. So maybe this person who gave me the liver was a chocoholic?" This recipient also said: "You know, sometimes I feel as if I'm pregnant, as if I'm giving birth to somebody. I don't know what it is really, but there's another life inside of me, and I'm actually storing this life…"[1572]

Un patient greffé de la moelle osseuse, apprenant que son donneur était anglais, s'est interrogé de manière amusée auprès de son hématologue : « Vais-je me mettre à conduire à gauche ? ».[1573] Ces réalités cliniques sont souvent référées, dans l'abondante littérature qui les commente, aux analyses de Marcel Mauss dans l'*Essai sur le don*, et plus particulièrement celles qui portent sur le *hau* des

---

[1572] J S Swindell, "Facial allograft transplantation, personal *Id*entity and subjectivity", *art.cit.*, p. 450. Les extraits cités sont tirés de Margaret Lock, "Human body parts as therapeutic tools: contradictory discourses andd transformed subjectivities", *Qual Health Res* 12, 2002, pp. 1406-18. Ce point est rappelé par d'autres commentateurs : "Margareta Sanner found that recipients of organ donation felt 'their personality, behavior or attitude have changed because they have received in their body an organ from another indiv*Id*ual", Michael Freeman, Pauline Abou Jaoudé, "Justifying surgery's last taboo: the ethics of face transplants", *art.cit.*, p. 76. Voir aussi Simone Romagnoli, *Les discordances du moi. Essai sur l'Identité personnelle au regard de la transplantation d'organes*, Presses Universitaitres de Nancy, 2010, III ii, « Image du corps et transplantation d'organes ».

[1573] Prof. Jean-Pierre Jouet, communication personnelle. Voir aussi Jacques Ascher, Jean-Pierre Jouet, *La greffe, entre biologie et psychanalyse*, Paris, PUF, 2004.

Mélanésiens. Pour expliquer que le don doive revenir au donateur sous la forme d'un contre-don, les mélanésiens considèrent en effet que l'objet donné une fois donné n'est plus seulement l'objet tel qu'il est visible objectivement, mais qu'il est doté en plus du *hau*, l'esprit du donateur, qui personnalise l'objet qui se trouve marqué du fait d'avoir été donné, ce qui exige le retour au donateur. Ainsi ce qui est donné n'est-il pas l'objet seul, mais aussi à travers lui une partie du donateur qui transite dans l'échange des dons jusqu'à leur retour. L'objet n'est plus ainsi un objet habituel, qu'on possède en propre et dont on est libre d'user à sa guise ; il est placé à part des objets usuels – comme nos cadeaux encore doivent être traités différemment des objets qu'on a nous-même acquis : le fait de les avoir reçus nous lie à eux et au donateur, nous ne pouvons là encore en faire ce que nous voulons.

Cette inquiétude à l'égard d'un transfert de personnalité lié au transfert d'organes ou de tissus dans la greffe est exemplifié par le récit du roman (et de son adaptation en film) déjà évoqué *Les mains d'Orlac*. On la retrouve encore dans un film qui prend la greffe de moelle osseuse comme moteur d'intrigue policière et de film d'action, *L'Enjeu (Desperate Measures,* Barbet Schroeder, 1998). Dans ce film, un policier découvre que seul un psychopathe particulièrement dangereux est compatible comme donneur de moelle osseuse pour son propre fils susceptible de mourir d'une leucémie. Il doit alors faire évader illégalement ce criminel et l'amener à l'hôpital pour le faire prélever, celui-ci en profitant pour tenter de s'évader.

Photogramme tiré de L'Enjeu*, de Barbet Schroeder*.

Le père est alors inquiet que ce criminel transmette sa perversité à son enfant innocent à l'occasion de la transfusion de moelle osseuse. Et aussi que symboliquement, l'ayant sauvé et lui ayant en quelque sorte redonné la vie, il devienne un deuxième père pour l'enfant.

Photogramme tiré de L'Enjeu, *de Barbet Schroeder*.

Mais là encore, comme dans *Les mains d'Orlac*, un changement *in extremis* du criminel, qui finit par accepter de donner volontairement sa moelle pour sauver l'enfant, permet de penser que l'enfant bénéficie d'une greffe d'une personne qui n'est pas d'une noirceur totale. Dans une ultime péripétie à la toute fin du film, on découvre néanmoins que le criminel en question a accepté de donner sa moelle pour pouvoir tout de même s'évader : au moment où il se réveille pour s'échapper, il jette un dernier regard à l'enfant qu'il a participé à sauver et échange avec lui un clin d'œil complice, laissant planer l'ambiguïté sur une complicité des deux dans le mal, de manière moins moralisatrice au moins que bien d'autres récits fictionnels sur la greffe...

Or si ces problématiques de transfert de personnalité sont fréquentes dans les greffes d'organes solides, tout porte à croire qu'elles puissent être encore plus présentes avec le transfert de parties aussi personnelles là encore que les mains ou le visage :

> Because the face is external and so closely related to identity, the effects of facial allograft transplantation on personal identity will be much stronger than those of solid organ transplants. More specifically, the recipient's experiences of taking on part of the donor's identity will probably be stronger, as will the donor families' experiences that their loved one lives on.[1574]

On retrouve cette même interrogation chez le psychiatre qui a suivi les premières greffes de mains, avec la même comparaison aux greffes d'organes solides ; la main greffée déstabilise plus

[1574] J S Swindell, "Facial allograft transplantation, personal identity and subjectivity", *art.cit.*, p. 451.

profondément que la greffe d'organe solide l'identité du donneur, car elle est visible, et de plus ne fonctionne pas immédiatement mais est d'abord un long temps (ce temps étant moins long pour le visage) immobile. Elle a alors un aspect proche du cadavérique – même si la suture des vaisseaux lui fait perdre d'emblée sa blancheur, dès les premiers temps de la longue opération elle-même avec l'anastomose des vaisseaux qui est opérée le plus vite possible :

> Nous savons que le héros de Mary Shelley, la créature du Dr Frankenstein, était fait de morceaux de corps humains cousus ensemble. Quand un patient voit sa main greffée pour la première fois, la vision qu'il en a est assez horrible : l'enflure de la main, les fils, les points, les rajouts, la possible différence de teinte entre les deux peaux, tout cela nous fait comprendre pourquoi un patient doit opposer un déni à sa perception visuelle. C'est un traumatisme. Les fantasmes qui envahissent alors le psychisme sont aussi traumatiques et font surgir des images et des pensées inquiétantes de mort revenant à la vie.
>
> Est-ce que la main qui est encore la main de l' « Autre » peut redevenir autonome ? Que va-t-elle faire ? Va-t-elle prendre sur moi un contrôle alors que je n'en ai aucun sur elle, et faire des choses inimaginables qui pourtant seraient secrètement désirées par moi ? Tous ces fantasmes ont nourri la littérature fantastique car ils font partie de l'imaginaire humain. Ils sont fréquents et on les observe dans tous les types de greffes, mais dans celles des mains ils sont beaucoup plus conscients, parce qu'il s'agit des mains et à cause de leur caractère de visibilité.[1575]

5. Revivre le traumatisme initial

Il faut ajouter que les greffes de tissus composites risquent également de rouvrir le traumatisme initial vécu par les patients, celui de la défiguration accidentelle, ou de l'amputation ; à la fois l'accident en

[1575] Gabriel Burloux, Jean-Michel Dubernard, « À propos de la greffe de mains », *art.cit.*, pp. 131-2.

lui-même et le traitement initial de celui-ci. Ce point est lui aussi soulevé par le psychiatre Gabriel Burloux dans l'article qui rend compte des épreuves psychiques que traversent les greffés des mains lors de l'opération. Après avoir perdu leurs mains de manière traumatique, et avoir dû s'adapter à leur nouvelle situation, la greffe de mains qui doit restaurer une forme d'intégrité physique commence en effet par ramener les patients à une situation antérieure : les mains greffées sont dans le tout premier temps immobiles, pleines de coutures et gonflées dans la suite immédiate de l'opération, la rééducation est très longue.

> Après la greffe, quand le patient reprend conscience, la vision qu'il a (je dis il car je n'ai suivi que des hommes) est celle d'un énorme pansement au bout de son ou ses poignets ou avant-bras. Il se retrouve dans les mêmes conditions qu'après son amputation. Avec une différence notable : il a des mains ! Mais hélas ne peut les utiliser.[1576]

Parmi les suites psychiques de l'opération qui doivent faire l'objet d'un suivi psychiatrique on trouve donc

> [u]ne réactivation du trauma initial, cause de la perte des mains et de la chirurgie qui avait suivi. Le patient peut revivre son accident initial, voir ses mains exploser ou mises en pièces et du sang partout, avoir des cauchemars ou des pensées obsédantes. Cela généralement ne dure pas. Le patient doit reconstruire son image.[1577]

Le traumatisme désigne en effet l'écho psychique à long terme, lui-même souffrance durable, d'un événement douloureux passé. Il a un rapport intime au rêve (*Traum* en allemand, de même racine que le trauma) et au fantasme. Le propre du traumatisme est que le patient peut *revivre*, de manière douloureuse, ce qu'il a déjà vécu – ou avoir l'impression de le revivre, ce qui est tout aussi fort et véridique. Le phénomène n'est pas propre aux patients victimes de traumatisme : toute expérience de la maladie rompt de la même manière notre insouciance, et nous place devant le spectre du retour possible de la douleur, de l'épreuve. C'est particulièrement le cas dans la maladie chronique, dans laquelle le patient souffre, en plus de la maladie elle-même, de la perspective de la voir *revenir* régulièrement, mais aussi de manière aléatoire et toujours surprenante. Il y a là une forme de souffrance spécifique, à la fois ajoutée à la souffrance de la maladie quand elle redevient actuelle et partie intégrante de celle-ci dans sa globalité, qui demande à être prise en compte et soignée. Le

[1576] *Ibid.*, p. 129.
[1577] *Ibid.*, p. 130.

malheur affecte l'âme deux fois ici, par son expérience passée et par le spectre qu'il représente de pouvoir à tout moment le revivre.[1578] On voit ici la profonde ambivalence du *revivre* tel que l'analyse Frédéric Worms : revivre peut être synonyme de réouverture - « je revis ! » -, par exemple dans la guérison, ou dans la fragilité encore incertaine mais pleine d'espoir désormais de la convalescence ; mais revivre peut aussi être synonyme d'enfermement dans un passé qui ne cesse de revenir, qu'on rumine non au sens de le digérer et en tirer profit mais au sens de ce qu'on ne parvient pas au contraire à digérer.[1579] Freud déjà avait pointé de manière essentielle cette dimension de hantise du traumatisme, dès son analyse première des névroses de l'hystérie comme « réminiscences » douloureuses d'un conflit psychique traumatique. C'est alors tout le rapport au temps du patient qui est déstabilisé, qui devient teinté d'inquiétude face au retour possible de la souffrance dont la conscience est déjà une souffrance réelle ; l'identité est déjà par là blessée. C'est ce qu'analyse également Frédéric Worms à travers l'ambiguïté qu'il décrit de la *cicatrice* : la cicatrice, suite à une opération ou une simple blessure, représente une mémoire de l'épreuve. Cette mémoire est à la fois rassurante et inquiétante : la cicatrice me rappelle sans cesse que l'épreuve, je l'ai traversée ; mais elle est aussi une fragilité, une vulnérabilité, puisque la cicatrice pourrait se rouvrir – comme le montre abondamment la métaphore de la blessure, de la plaie bien ou mal refermée pour décrire les atteintes à nos relations avec les autres. Le patient greffé est bien dans cette situation d'une blessure initiale rappelée et parfois rouverte par l'opération même qui prétend achever de restaurer, après les premières opérations d'urgence de l'atteinte initiale. Mais son identité se trouve aussi fragilisée, nous y reviendrons, par le greffon lui-même : une fois la greffe achevée, éventuellement appropriée, la cicatrice reste présente qui rappelle que le greffon reste aussi un corps étranger, qui pourrait être rejeté par l'organisme, qui aura peut-être à être réamputé à long terme ; c'est là pour le patient une nouvelle inquiétude elle-même déstabilisante, et un rapport au temps perturbé fait d'incertitude.

[1578] Comme le souligne Claire Marin, « il faut aussi penser la fragilisation que représente la répétition du souffrir. […] Il y a dans la souffrance répétée un double processus d'usure, physiologique et psychologique. On sait que, souvent, un corps déjà exposé à une douleur physique même minime sera plus sensible à sa répétition […] Il faut aussi prendre en compte le souvenir de cette douleur. La souffrance est sans doute dans l'*Id*ée de la douleur, dans la puissance fascinante et obsédante de cette douleur qui menace de revenir […]. C'est ce règne de la douleur, même en son absence, qui fait aussi la souffrance […]. Cette puissance d'une imagination torturante est à prendre en compte dans une optique de soin. […] Comment désamorcer cette puissance de l'imagination inquiète qui rend plus vulnérable l'être confronté à la souffrance ? » (Claire Marin, « Le visage de la souffrance », *in* Claire Marin et Nathalie Zaccaï-Reyners, *Souffrance et douleur. Autour de Paul Ricoeur*, Paris, PUF, « Questions de soin », 2013, 57-8).

[1579] Frédéric Worms, *Revivre. Eprouver nos blessures et nos ressources*, Paris, Flammarion, 2012, « Penser c'est ruminer », p. 26-8.

6. L'identité menacée par les complications après la greffe

L'identité du patient, le sentiment d'une continuité retrouvée de sa vie, peuvent être également menacés par les complications qui peuvent survenir après la greffe. Le temps après la greffe peut en effet lui aussi apporter son lot d'épreuves.

Parmi elles doit entrer en ligne de compte la longue rééducation nécessaire dans les greffes de tissus composites, parfois synonyme d'isolement pour des patients éloignés de chez eux, sans contact aisé avec leurs proches. Ce fut le cas par exemple pour Denis Chatelier, le premier greffé bilatéral des deux mains à Lyon, qui rapporte que sa famille, modeste et peu habituée à voyager, est restée éloignée de lui pendant la rééducation qui a eu lieu dans la banlieue lyonnaise pendant plus d'un an.

Il faut alors également compter parmi les épreuves post-greffes le retour chez soi, pendant lequel les patients peuvent ressentir un sentiment d'abandon, ne bénéficiant plus du suivi extrêmement serré et prévenant de l'équipe médicale, qui consacre habituellement une grande énergie à ces patients sortant très fortement de l'ordinaire. Dans les greffes cardiaques encore aujourd'hui, l'opération garde un caractère exceptionnel ; les centres qui en réalisent en font quelques dizaines par an, ce qui fait que les greffés cardiaques gardent un caractère de patients exceptionnels, et font l'objet d'une attention redoublée des équipes soignantes – notamment aussi du fait de la sélection importante de ces patients due à la rareté des greffons disponibles, ce qui ajoute au caractère « précieux » de ces greffés. Eux-mêmes se vivent également comme des rescapés particulièrement chanceux d'avoir échappé à l'évolution grave de leur pathologie qui les menaçait, et cultivent souvent un sentiment de solidarité, de fraternité entre eux. Du fait de ce caractère exceptionnel de l'opération, tous les patients connaissent par cœur la date de leur opération, parfois très longuement attendue et ardemment espérée ; certains en font même leur deuxième, voire leur nouvelle, date d'anniversaire.[1580] Ainsi la greffe est-elle inéluctablement semble-t-il une césure importante, qui comme telle demande à être accompagnée, dans la biographie des patients – et où, encore une fois, leur identité préalable peut se voir menacée dans sa continuité.

a) La médiatisation

[1580] Julien Biaudet a étudié par une enquête auprès de greffés du cœur les rituels, intimes mais parfois collectifs, par lesquels ils se remémorent chaque année leur greffe. Voir Julien Biaudet, « Représentations et pratiques du « don » chez les personnes transplantées cardiaques », communication orale aux Assises de la recherche en sciences humaines et sociales sur la greffe d'organes, Paris, 25-26 avril 2017.

Il y a également, dans le cas des greffes de tissus composites, à vivre avec la célébrité soudaine que connaissent parfois ces patients encore rarissimes. Certains d'entre eux profitent de cette célébrité nouvelle pour se donner un nouveau statut exceptionnel – tel ce patient américain greffé du visage apparaissant en une de magazines grand public.

En bas, l'évolution de Richard Norris ; en haut, une du magazine GQ, *27 avril 2014.*

C'est alors un autre accompagnement qui est nécessaire, par rapport aux gains parfois éphémères qu'apporte cette célébrité soudaine, ses dangers et les ruptures qu'elle peut occasionner. Le cas d'Isabelle Dinoire est de ce point de vue emblématique : elle a subi après la greffe, qui était la toute première greffe de visage au monde, une véritable traque de la part des médias désireux d'obtenir son

image et dut apprendre à s'en protéger, elle et ses proches[1581] ; elle fut également accusée d'en jouer pour avoir semble-t-il vendu à la presse des clichés d'elle après l'opération, ce qui provoqua des réactions indignées auxquelles elle eut à se confronter. Isabelle Dinoire devint ainsi l'emblème de la greffe du visage, à laquelle elle s'identifiait elle-même. On peut le constater aux réactions extrêmement nombreuses, souvent touchantes, qu'a provoquées son récent décès. Mais la relation avec l'équipe médicale en fut également compliquée : elle supportait mal que d'autres patients qu'elle soient greffés et désirait se voir reconnaître une place extrêmement spécifique, considérant notamment que les greffes de mains n'avaient rien à voir avec les greffes de visage de manière jalouse, ce qui put parfois apparaître comme un fardeau à l'équipe médicale. Elle a réellement changé de vie par cette opération, se mettant à fréquenter les colloques médicaux mondiaux avec une aisance qui put faire l'admiration de l'équipe médicale, alors qu'elle venait d'un milieu modeste du Nord de la France. Denis Chatelier, le premier greffé des deux mains, rapporte également comment l'attention médiatique a bouleversé son existence après la greffe, allant jusqu'à provoquer des rancœurs et reproches de la part de ses proches, et participant à l'éloignement de certains d'entre eux. C'est donc toute une vie quotidienne qu'il s'agit de retrouver après la greffe, mais aussi de reconfigurer tant elle est bouleversée – on peut cependant penser qu'avec l'accumulation du nombre de greffes semblables la pression sera moins forte sur les futurs greffés.

A cela s'ajoute l'attention constante que demande la continuation de la rééducation et surtout l'adhésion difficile à réaliser au traitement immunosuppresseur qui modifient en profondeur l'existence des patients greffés et représente également une menace.

b) La difficulté du suivi du traitement

Olga et Christian Baudelot, dans leur témoignage à deux voix sur la greffe rénale de la première grâce au don d'un rein par le second, soulignent combien ce traitement immunosuppresseur peut être contraignant – d'autant qu'il est responsable, on le soulignera bientôt, d'effets secondaires pénibles qui n'incitent pas à le prendre. Ce problème d'adhésion au traitement est général en médecine : environ 30 % seulement des médicaments prescrits sont réellement pris par les patients, et le problème des soignants n'est alors pas seulement de déterminer le traitement adéquat pour une affection – il est

[1581] Noëlle Châtelet (*Le baiser d'Isabelle, op.cit.*) décrit comment des journaux ont réussi à retrouver la donneuse d'Isabelle Dinoire, qui a par là découvert qu'elle s'était suic*Id*ée ; elle décrit aussi comment Isabelle Dinoire a vu une photo d'elle circuler prise par un des chauffeurs de taxi qui l'emmenait à l'hôpital, et les précautions dignes d'un film d'espionnage prises pour tenter de préserver sa vie privée.

ainsi parfois nécessaire d'ajuster le traitement immunosuppresseur en fonction de l'évolution du patient et de ses réactions à celui-ci -, mais aussi de parvenir à obtenir l'adhésion du patient au traitement. Or le traitement, important dans le cas des greffes puisqu'il consiste en plusieurs prises de plusieurs médicaments par jour, résonne aussi pour le patient comme un rappel constant de sa condition de malade, et le patient garde ainsi un lien constant, bien qu'espacé si les complications restent rares, avec l'institution médicale.

Le traitement immunosuppresseur suppose en effet un suivi médical qui, bien que s'espaçant avec le temps, est très présent dans la vie du sujet. Il suppose de prendre des précautions – pour maintenir son observance, pour s'approvisionner en médicaments quand on part en voyage. Un des patients que nous avons rencontrés, greffé rénal, disait regretter que sa greffe l'empêche d'entreprendre les voyages que lui et sa compagne rêvent de faire.[1582] Cette situation relativise l'autonomie gagnée par le soin du fait de cette dépendance à l'égard de l'institution médicale et ses dimensions normatives. Ainsi les sujets hésitent-ils à se déclarer franchement guéris suite à la greffe : « Ils [les médicaments] me rappellent tous les jours que je suis malade à vie, en sursis, dépendante », déclare Olga Baudelot.[1583]

Le traitement immunosuppresseur suppose une attention extrême à la régularité de ses prises, décrite sous le terme d' « observance » (ou *compliance* en anglais), à tel point qu'Olga Baudelot la rapproche de l'observance monastique : « l'observance est un concept religieux, il renvoie à une règle monastique, l'ordre cistercien de la stricte observance par exemple. L'observance consiste à se plier à une règle édictée par une instance supérieure, sans discuter.[1584] » Elle dresse une liste impressionnante des quantités de médicaments qu'il s'agit de prendre : « Pourrais-je évaluer le nombre de pilules que j'ai avalées depuis que je suis suivie […] ? Rien que pour l'hypertension […], j'ai avalé autour de 13870 pilules ; deux ans après la greffe, j'en avale 13 par jour, 91 par semaine, 390 par mois, 4680 par an !**[1585]** » Le quotidien du greffé ressemble alors beaucoup à celui d'une personne en mauvaise santé, avec un rapport constant à l'oralité...[1586] Le rapport à ce traitement nécessaire mais aussi contraignant et délétère, est donc ambivalent :

> Ces pilules sont donc à la fois un bon et un mauvais objet, comme disent les psys. Parfois, j'en ai marre, je suis

[1582] M. R., entretien avec l'auteur.

[1583] Christian et Olga Baudelot*, Une promenade de santé. L'histoire de notre greffe,* Stock, 2008, p. 212.

[1584] *Ibid.*, p. 206. C'est en raison de ces connotations péjoratives du terme d'observance que lui est aujourd'hui préféré celui d'adhésion au traitement.

[1585] *Id*.

[1586] On retrouve ce rapport problématique à l'oralité chez le sportif de haut niveau, constamment en train de s'alimenter, de prendre des traitements. Cf. Isabelle Queval, « La surnature du sportif d'élite », *Alliage*, n° 67, octobre 2010, p. 57, qui parle d'une « dépendance des sportifs à l'oralité ».

> enterrée sous leur quantité, j'ai l'impression que plus il y en a, plus c'est grave. Je suis dépendante des médicaments, ils me persécutent presque toujours : « Tu dois me prendre, et pour toujours ! » « N'oublie pas, c'est la Règle ![1587] »

La difficulté de l'observance est donc bien réelle et celle-ci représente un fardeau pour l'existence du patient qui s'en trouve impactée : 22% des transplantés rénaux ne sont pas observants, proportion qui s'élève à 47% chez les adolescents.1588 L'observance oblige le sujet à soumettre ses journées et celles de son entourage à un rituel codifié, pour ne pas oublier de prise.[1589]

A cause des effets indésirables du traitement immunosuppresseur, des épisodes de rejet, de la surveillance de routine indispensable et des reprises chirurgicales parfois nécessaires, la relation du patient avec l'hôpital est alors loin d'être terminée une fois celui-ci greffé. C'est ainsi que Christian et Olga Baudelot racontent comment ces épisodes ultérieurs sont venus heurter de plein fouet l'euphorie de l'immédiat après-greffe ; ils parlent d'un « douloureux retour sur la terre »[1590] : « insensiblement l'anxiété est revenue. Son état de santé continuait à me donner des soucis ! On était loin d'en avoir fini avec l'hôpital et les médecins ! »[1591] Suit le récit de deux hospitalisations d'urgence dans les mois qui suivent la greffe. Valérie Gateau rapporte également le cas d'une greffée du foie qui raconte avoir vu sa relation avec son mari se dégrader après sa greffe, au point de les amener à se séparer, celui-ci ne comprenant pas qu'elle ne soit pas complètement guérie et l'accusant de se complaire dans le malheur à l'occasion des complications qu'elle continuait à connaître après la greffe.[1592] Dans le cas des greffes de tissus composites, l'astreinte particulièrement lourde que représentent les suites de la greffe, le fait qu'elles représentent une épreuve à part entière, sont cependant précisément exposées au patient, peut-être plus que dans les greffes d'organes solides, tant la coopération constante du patient au soin postopératoire, particulièrement la longue rééducation et le suivi rigoureux du traitement immunosuppresseur, sont indispensables à la réussite de la greffe. L'expérience peu concluante du premier greffé de la main, Clint Halam, qui fut peu adhérent au traitement après la greffe au point que la dépose du greffon fut nécessaire, a servi d'avertissement aux équipes de greffes de tissus composites qui insistent peut-être plus que celles des greffes d'organes

---

[1587] Christian et Olga Baudelot*, Une promenade de santé. L'histoire de notre greffe*, *op. cit.*, p. 211.
[1588] *Id*.
[1589] *Ibid.*, p. 208-210 : « Nous rentrons à la maison, et là commence mon appropriation concrète de la Règle. »
[1590] *Ibid.,* p. 187.
[1591] *Ibid.*, p. 186.
[1592] Valérie Gateau, « Enjeux éthiques, individuels et sociaux de la greffe hépatique, premiers résultats d'enquête », communication aux Assises de la recherche en sciences humaines et sociales sur la greffe d'organes, Paris, 25-26 avril 2017.

solides sur les astreintes du suivi postopératoire, là où l'imaginaire mécaniste des greffes peut faire croire dans les greffes d'organes qu'il s'agit simplement de « remplacer » une pièce défaillante pour que la « machine » remarche comme à l'origine.

Ainsi ce n'est pas seulement l'apparence étrangère du greffon qui rappelle constamment au patient le caractère étrange de sa nouvelle identité, mais aussi le traitement immunosuppresseur et ses conséquences, qui sont aussi un rappel de cette étrangeté du greffon et déstabilisent également l'existence du patient. Le traitement a en effet en lui-même des effets indésirables : « Je sais qu'ils [les médicaments] me dégradent », souligne Olga Baudelot.[1593] Le traitement immunosuppresseur provoque en effet des complications métaboliques : hyperglycémie, insuffisance rénale, ostéoporose, pilosité abondante. A tel point que le traitement immunosuppresseur peut provoquer la mise sous dialyse de certains patients, voire nécessiter de leur faire subir une nouvelle greffe, du rein cette fois-ci, celui-ci ayant été dégradé par le traitement. Isabelle Dinoire a par exemple développé de l'insuffisance rénale, et un des patients greffés des deux mains a dû subir une pose de prothèse de hanche du fait de l'ostéoporose, pouvant donner le sentiment de devenir un tissu raccommodé de toutes parts.

Le traitement immunosuppresseur nécessaire pour ralentir et retarder le rejet du greffon a également des effets secondaires indirects susceptibles eux aussi de déstabiliser l'identité des patients greffés. Il abaisse en effet les défenses immunitaires du patient, le rendant plus fragile face aux infections extérieures et intérieures, fragilisant par là même son sentiment de sécurité intérieure ; il peut avoir le sentiment d'être devenu une « passoire immunologique », comparable en cela aux malades du SIDA dans le stade avancé de la maladie. Du fait du traitement immunosuppresseur, les patients sont plus susceptibles de développer des cancers, les rendant fragiles à cette agression du soi devenu autre que soi et par là ennemi que représente la mutation responsable du développement d'une tumeur. Du fait de leurs capacités immunitaires diminuées, ils sont également plus susceptibles de subir des infections extérieures, ou de voir réapparaître des infections antérieurement connues et longtemps dormantes, qui échappent désormais au contrôle habituel d'un système immunitaire fragilisé.

7. Les vacillements de l'identité par la greffe : *L'Intrus* de Jean-Luc Nancy

On peut voir le vacillement identitaire que provoquent ces multiples complications possibles décrit

[1593] Christian et Olga Baudelot*, Une promenade de santé. L'histoire de notre greffe, op.cit.*, p. 212.

et analysé de manière exemplaire dans le témoignage de Jean-Luc Nancy sur sa greffe de cœur. Jean-Luc Nancy y décrit combien la greffe qu'il a dû subir a fait vaciller les fondements de son existence, au point d'avoir du mal à s'y reconnaître lui-même à terme ; le geste même de l'écriture de cet essai semble être alors pour lui une manière de tenter de ressaisir une unité existentielle malmenée par la succession des épreuves qui accompagnèrent sa greffe, sans rien renier cependant des béances ainsi ouvertes. En effet, comme dans toute littérature de témoignage, on peut entendre dans cet essai à la fois l'objectivité d'un récit, qui donne à voir ce qui a eu lieu et le rend partageable aux autres pour qu'ils y réagissent eux aussi, et la voix absolument singulière, à la première personne, d'un individu qui traverse de manière unique les épreuves ; et se ressaisit également dans leur récit, pourtant adressé à d'autres. Dans ce récit Jean-Luc Nancy déploie toutes les subtilités de la dialectique du même et de l'autre, les plaçant sous la figure générale de l'intrus qui fait irruption de multiples manières en lui à l'occasion de sa greffe.

Il fait état d'emblée du vacillement qu'a provoqué en lui la greffe – notamment, on le verra, du fait qu'il a subi un nombre extrêmement important de complications, à la différence heureusement d'autres greffés :

> J'ai (qui, « je » ?, c'est précisément la question, la vieille question : quel est ce sujet de l'énonciation, toujours étranger au sujet de son énoncé […]), j'ai, donc, reçu le cœur d'un autre, il y a bientôt une dizaine d'années. On me l'a greffé.[1594]

Dès l'annonce de cette greffe ses repères avaient vacillé :

> Dès le moment où l'on me dit qu'il fallait me greffer, tous les signes pouvaient vaciller, tous les repères se retourner. […] Simplement, la sensation physique d'un vide déjà ouvert dans ma poitrine, avec une sorte d'apnée.[1595]

Si la greffe est nécessaire, c'est d'abord que son cœur, longtemps resté étranger à lui de fonctionner sans aucunement se signaler à sa conscience (« battant sans cesse, aussi absent jusqu'ici que la plante de mes pieds dans la marche »[1596]), a commencé à se rendre présent par ses dysfonctionnements ; ainsi pour Jean-Luc Nancy, la première étrangeté est celle de ce cœur devenu présent parce qu'il l'abandonne, se fait étranger à lui :

[1594] Jean-Luc Nancy, *L'Intrus*, Paris, Galilée, 2000, p. 13.
[1595] *Ibid.*, p. 14-5.
[1596] *Ibid.*, p. 15-6.

> Si mon propre cœur me lâchait, jusqu'où était-il le « mien », et mon « propre » organe ? […] Il me devenait étranger, il faisait intrusion par défection […]. J'avais ce cœur au bord des lèvres, comme une nourriture impropre. Quelque chose d'un haut-le-cœur, mais en douceur. Un doux glissement me séparait de moi-même. […] Mon cœur devenait un étranger : justement étranger parce qu'il était dedans. L'étrangeté ne devait venir du dehors que pour avoir d'abord surgi du dedans. Un cœur qui ne bat qu'à moitié n'est qu'à moitié mon cœur. Je n'étais déjà plus en moi. […] Une étrangeté se révèle « au cœur » du plus familier – mais familier est trop peu dire : au cœur de ce qui jamais ne se signalait comme « cœur ». Jusqu'ici, il était étranger à force de n'être même pas sensible, même pas présent. Désormais il défaille, et cette étrangeté me rapporte à moi-même. […] Ce cœur désormais intrus, il faut l'extruder.[1597]

La première violence, due à l'affection elle-même mais aussi au traitement qui en est proposé – la greffe, et donc la nécessité d'enlever le cœur malade -, est alors de devoir penser à son cœur justement, de devoir se le représenter.

> Depuis des années déjà je connaissais […] des brisures de rythme […] : pas un organe, pas une masse musculaire rouge sombre bardée de tuyaux, qu'il me fallait à présent soudainement me figurer. […] Quelque chose se détachait de moi, ou cette chose surgissait en moi, là où il n'y avait rien : rien qu'une « propre » immersion en moi d'un « moi-même » qui jamais ne s'était identifié comme ce corps, encore moins comme ce cœur, et qui se regardait soudain. […] Comment devient-on pour soi une représentation ? Et un montage de fonctions ? Et où disparaît alors l'évidence puissante et muette qui tenait tout ça sans histoire assemblé ?[1598]

Dans le soin concret aussi cette objectivation, cette aliénation de soi dans des paramètres mesurables a lieu – elle-même conséquence de l'éloignement de soi qu'est la maladie :

> L'étrangeté et l'étrangèreté deviennent communes et quotidiennes. Cela se traduit par une extériorisation constante de moi : il faut me mesurer, me contrôler, me tester. […] Il y a là une ouverture par où passe un flux incessant d'étrangeté : les médicaments, […] les contrôles renouvelés, toute l'existence mise sur un nouveau registre, balayée de part en part. La vie scannée et reportée sur de multiples registres dont chacun inscrit d'autres possibilités de mort. […] Ce sentiment général de ne plus être dissociable d'un réseau de mesures, d'observations, de connexions chimiques, institutionnelles, symboliques, qui ne se laissent pas ignorer comme celles dont est toujours tissée la vie ordinaire, mais qui, au contraire, tiennent expressément la vie sans cesse avertie de leur présence et de leur surveillance.[1599]

[1597] *Ibid.*, pp. 15, 16, 17 et 18.
[1598] *Ibid.*, pp. 15, 16.
[1599] *Ibid.*, pp. 33, 35, 40.

Il y a donc arrachement, du fait de la représentation scientifique du corps et des mesures de la technique, à la conscience naturelle du corps, ou plutôt de soi, largement tissée d'ailleurs d'inconscience. A tel point que l'organe en tant que tel, en tant que partie, isolée de la totalité organique vécue par son dysfonctionnement et par les soins qui lui sont prodigués nécessairement, devient haï – Jean-Luc Nancy place en exergue de son texte une citation d'Artaud, qui traduit bien sa clameur vers un « corps sans organe », dans une proclamation saisissante à l'égard de cet organe qu'on se représente comme « le plus vital » de tous :

> Il n'y a de fait rien de plus
> ignoblement inutile et superflu
> que l'organe appelé cœur
> qui est le plus sale moyen
> que les êtres aient pu inventer
> de pomper la vie en moi.[1600]

Au moment même où l'auteur devient identifié à son seul statut de malade et est ainsi arraché à une identité heureuse d'être inconsciente (« « Je » suis, parce que je suis malade »[1601]), il lui est demandé d'objectiver l'organe responsable de cet état, ce qui l'aliène encore de son expérience propre. Mais aussi le traitement qui lui est proposé lui apparaît lui-même comme proprement irreprésentable, ce qui en rend impossible une appropriation même théorique :

> Quel vide ouvert soudain […] lorsqu'on me dit : « il faudra une transplantation »... Ici, l'esprit se heurte à un objet nul : rien à savoir, rien à comprendre, rien à sentir. L'intrusion d'un corps étranger à la pensée. […] [1602]

Et plus loin :

> Mais rien qui ne soit étranger. Le moyen de survie, lui-même, lui d'abord, est d'une étrangeté complète : qu'est-ce que cela peut être, de remplacer un cœur ? La chose excède mes possibilités de représentation. […] La transplantation impose l'image d'un passage par le néant, d'une sortie dans un espace vidé de toute propriété ou de toute intimité, ou bien au contraire de l'intrusion en moi de cet espace : tuyaux, pinces, sutures et sondes.[1603]

Il y aura encore de manière étrange et déstabilisante, avant l'opération quand elle est proposée, et tout

[1600] Antonin Artaud, *84*, n°5-6, 1948, p. 103 (cité in Jean-Luc Nancy, *L'Intrus*, *op.cit.*, p. 9).
[1601] *Ibid.*, p. 17.
[1602] *Ibid.*, p. 17.
[1603] *Ibid.*, p. 25-6.

au long des suites exceptionnellement douloureuses de la greffe, à ressaisir le désir de survivre néanmoins, qui paraît si évident à l'entourage et si peu à l'auteur lui-même, une fois contemplée avec une certaine sérénité l'éventualité de mourir.

> Sans doute, cela n'a lieu qu'à la condition que je le veuille […] moi-« même » (qui pourtant, je l'ai dit, se dédouble : un étrange suspens de jugement me fait me représenter mourir, sans révolte, sans attrait non plus... […]). Qu'est-ce qui obligerait à me faire survivre ? […] pourquoi moi ? Pourquoi survivre en général ? Que signifie « survivre » ? […] Depuis huit ans, j'aurai tant entendu, et j'aurai tant redit moi-même, pendant les épreuves : « mais sinon, tu ne serais plus là ! ». Comment penser cette espèce de quasi-nécessité, ou de caractère désirable, d'une présence dont l'absence aurait toujours pu, tout simplement, configurer autrement le monde de quelques-uns ? […] Vieille question, mais que la technique exacerbe et porte à un degré auquel, il faut l'avouer, nous sommes loin d'être prêts. […] [Elle] repousse la fin en tous les sens de l'expression : en prolongeant le terme, elle étale une absence de fin : quelle vie prolonger, dans quel but ? Différer la mort, c'est aussi l'exhiber, la souligner.[1604]

Cette nouvelle étrangeté de l'existence dans sa contingence désormais pleinement apparente, dans sa continuation sans raison clairement assignable, est exacerbée par l'intervention massive de la technique médicale, elle-même depuis la contingence de sa propre histoire :

> Moins de vingt ans plus tôt, on ne greffait pas, et surtout pas avec recours à la ciclosporine, qui protège contre le rejet du greffon. Dans vingt ans, il est certain qu'il s'agira d'une autre greffe, avec d'autres moyens. […] Plus tôt, je serais mort, plus tard, je serais autrement survivant. Mais toujours « je » se trouve étroitement enserré dans un créneau de possibilités techniques.[1605]

Là encore l'identité est malmenée, dépendante d'une technique elle-même contingente, sans plan perceptible pour en rendre raison de manière satisfaisante – Jean-Luc Nancy parle alors de son parcours comme d'une « absence de programmation généralisée ».[1606]
Puis intervient le soin, la greffe ; mais c'est ce soin lui-même qui s'avérera, par ses conséquences innombrables et malheureuses, le plus déstabilisant, le plus handicapant. La greffe est promesse de rétablissement : « D'abord, la greffe se présente comme une *restitutio ad integrum* : on a retrouvé un cœur battant. »[1607] Mais vient la succession des complications auxquelles il lui semble avoir été mal préparé : « [les médecins] me diront qu'il y aura un « suivi » contraignant, sans plus – et que

[1604] *Ibid.*, pp. 19, 21, 24, 25.
[1605] *Ibid.*, p. 14.
[1606] *Id.*
[1607] *Ibid.*, p. 29.

pourraient-ils assurer d'autre ? »[1608] Mais c'est le soin d'abord qui déstabilisera le patient : avec le greffon, s'engouffrant dans la brèche par lui ouverte, viennent de nombreuses complications – épisodes de rejet, résurgences d'infections passées, infections opportunistes, cancer enfin ; si bien que face à ces conséquences néfastes du premier soin le soin doit se multiplier à l'infini, enserrant toujours plus le patient dans son réseau aliénant. « C'est ce qui me guérit qui m'affecte ou m'infecte, c'est ce qui me fait vivre qui me vieillit prématurément. »[1609]
D'abord le rejet :

> Très vite […] l'autre comme étranger peut se manifester : […] l'autre immunitaire, l'autre insubstituable qu'on a pourtant substitué. […] Mon système immunitaire rejette celui de l'autre. (Cela veut dire : « j'ai » deux systèmes, deux identités immunitaires...). […] La possibilité du rejet installe une double étrangeté : d'une part, celle de ce cœur greffé, que l'organisme identifie et attaque comme étranger, et d'autre part, celle de l'état où la médecine installe le greffé pour le protéger. Elle abaisse son immunité, pour qu'il supporte l'étranger. Elle le rend donc étranger à lui-même, à cette identité immunitaire qui est un peu sa signature physiologique.
> Il y a l'intrus en moi, et je deviens étranger à moi-même. […]
> Mais devenir étranger à moi ne me rapproche pas de l'intrus. Il semblerait plutôt que s'expose une loi générale de l'intrusion : il n'y a jamais eu une seule intrusion : dès qu'il s'en produit une, elle se multiplie, elle s'identifie dans ses différences internes renouvelées.[1610]

Il n'y a aucune adaptation à l'intrus ; c'est ce qu'annonce d'emblée l'essai, rédigé pour un numéro de revue sur le thème de « L'étranger » et qui résonne en ses premières pages d'harmoniques politiques :

> L'intrus s'introduit de force, par surprise ou par ruse, en tout cas sans droit ni sans avoir été d'abord admis. […] Une fois qu'il est là, s'il reste étranger, aussi longtemps qu'il le reste, au lieu de simplement se « naturaliser », sa venue ne cesse pas : il continue à venir, et elle ne cesse pas d'être à quelque égard une intrusion : c'est-à-dire d'être sans droit et sans familiarité, sans accoutumance, et au contraire d'être un dérangement, un trouble dans l'intimité.[1611]

L'hôte se trouve, par la greffe et la brèche qu'elle oblige à ouvrir, ouvert à toutes les autres intrusions : « Ce n'est pas qu'on m'ait ouvert, béant, pour changer de cœur. C'est que cette béance ne peut être refermée. […] Je suis ouvert fermé. »[1612] Mais par cette ouverture passent d'abord de vieux ennemis

[1608] *Ibid.*, p. 20.
[1609] *Ibid.*, p. 41.
[1610] *Ibid.*, pp. 30, 31, 32.
[1611] *Ibid.*, pp. 11, 12.
[1612] *Ibid.*, p. 35.

intérieurs :

> Ainsi je connaîtrai à plusieurs reprises le virus du zona, ou le cytomegalovirus, étrangers endormis en moi depuis toujours et soudain réveillés contre moi par la nécessaire immuno-dépression. […] On nous barde de recommandations vis-à-vis du monde extérieur (les foules, les magasins, les piscines, les petits enfants, les malades). Mais les ennemis les plus vifs sont à l'intérieur : les vieux virus tapis depuis toujours dans l'ombre de l'immunité, les intrus de toujours, puisqu'il y en a toujours eu.[1613]

Puis vient un autre ennemi intérieur rendu possible par la première intrusion, le cancer, dont le traitement sera lui aussi extrêmement désorientant :

> Le cancer est comme la figure mâchée, crochue et ravageuse de l'intrus. Étranger à moi-même, et moi-même m'étrangeant. Comment dire ? (Mais on dispute encore de la nature exogène ou endogène des phénomènes cancéreux.)
> Ici aussi, d'une autre manière, le traitement exige une intrusion violente. […] En même temps que le lymphome ronge le corps et l'épuise, les traitements l'attaquent, le font souffrir de plusieurs manières – et la souffrance est le rapport d'une intrusion et de son refus. Même la morphine, qui calme les douleurs, provoque une autre souffrance, d'abrutissement et d'égarement.[1614]

L'accumulation des épreuves, l'astreinte aliénante aux traitements, la perte des rôles sociaux habituellement joués qui va avec la maladie de longue durée déstabilisent alors fortement l'identité :

> A travers tout cela, quel « je » poursuit sa trajectoire ? […] On sort égaré de l'aventure. On ne se reconnaît plus : mais « reconnaître » n'a plus de sens. On n'est, très vite, qu'un flottement, une suspension d'étrangeté entre des états mal identifiés, entre des douleurs, entre des impuissances, entre des défaillances. Se rapporter à soi est devenu un problème, une difficulté ou une opacité : c'est à travers le mal, ou bien la peur, ce n'est plus rien d'immédiat – et les médiations fatiguent.
> L'identité vide d'un « je » ne peut plus reposer dans sa simple adéquation (son « je = je ») lorsqu'elle s'énonce : « je souffre » implique deux « je » l'un à l'autre étrangers (se touchant pourtant). […] C'est donc ainsi moi-même qui deviens mon intrus, de toutes ces manières accumulées et opposées.
> Je le sens bien, c'est beaucoup plus fort qu'une sensation : jamais l'étrangeté de ma propre identité, qui me fut pourtant toujours si vive, ne m'a touché avec cette acuité. […] Entre moi et moi, il y eut toujours de l'espace-temps : mais à présent il y a l'ouverture d'une incision, et l'irréconciliable d'une immunité contrariée.[1615]

[1613] *Ibid.*, pp. 32, 33.
[1614] *Ibid.*, pp. 37, 38.
[1615] *Ibid.*, pp. 34, 39, 36.

Le sujet devient inidentifiable, à ses propres yeux comme à ceux des autres : « Je deviens comme un androïde de science-fiction, ou bien un mort-vivant, comme le dit un jour mon dernier fils. »[1616] C'est que la maladie et son traitement envahissent la totalité de l'existence, au détriment de toutes les activités préalables :

> Je finit/s par n'être plus qu'un fil ténu, de douleur en douleur et d'étrangeté en étrangeté. On en vient à une certaine continuité dans les intrusions, à un régime permanent de l'intrusion : aux prises plus que quotidiennes de médicaments et aux contrôles en hôpital s'ajoutent les suites dentaires de la radiothérapie, ainsi que la perte de la salive, le contrôle de la nourriture, celui des contacts contagieux, l'affaiblissement des muscles et celui des reins, la diminution de la mémoire et de la force pour travailler, la lecture des analyses, le retour insidieux de la mucite, de la candidose ou de la polynévrite.[1617]

A travers cette expérience de la longue maladie, c'est aussi à un arrachement aux rôles sociaux qui servaient à l'identifier que doit se résoudre l'auteur, et à une perte des repères les plus habituels comme ceux de l'âge ou même de l'état de santé qu'il est en droit de s'attribuer :

> Ce fut toujours plus ou moins la vie des malades et des vieillards : mais précisément, je ne suis exactement ni l'un ni l'autre. […] Mon cœur a vingt ans de moins que moi, et le reste de mon corps en a une douzaine (au moins) de plus que moi. Ainsi rajeuni et vieilli à la fois, je n'ai plus d'âge propre et n'ai plus proprement d'âge. De même n'ai-je plus proprement de métier, sans être à la retraite. De même ne suis-je rien de ce que j'ai à être (mari, père, grand-père, ami) sans l'être sous cette condition très générale de l'intrus, des divers intrus qui peuvent à chaque instant prendre ma place dans le rapport ou dans la représentation d'autrui.[1618]

Ce caractère profondément déstabilisant des suites de la greffe et des traitements ultérieurs, et pas seulement de la greffe elle-même en tant que seul temps chirurgical, est aussi noté par l'avis du CCNE sur la greffe de visage : en plus de déstabiliser l'apparence du patient, ne risque-t-on pas tout simplement de le rendre malade par la greffe de tissus composites, là où il était certes gravement handicapé mais en bonne santé générale par ailleurs ?

Ainsi le patient greffé semble devoir être doté d'une nouvelle identité profondément ambiguë, peut-être déstabilisée, avec une apparence hybride du donneur et de lui-même, peut-être non reconnaissable par lui-même ni ses proches mais reconnaissable en revanche par les proches du

[1616] *Ibid.*, p. 43.
[1617] *Ibid.*, p. 40.
[1618] *Ibid.*, p. 42.

donneur décédé ; il doit encore soutenir les épreuves de l'après-greffe qui relativisent le rétablissement, et la restauration, que représente la greffe. Là encore, autant les greffes d'organes vitaux ont surmonté ces réticences du fait de la gravité des affections qu'elles soignent,[1619] autant les greffes de tissus composites, qui ne sont pas nécessaires à une survie strictement biologique, permettent mieux de souligner ces enjeux d'identité qui peuvent au contraire être minorés dans les greffes d'organe ou de moelle osseuse – ou en tout cas, être prises en compte mais comme un risque sur lequel le bénéfice extrêmement important des greffes d'organe l'emporte largement. Ainsi les greffes de tissus composites, avec leur caractère moins « vital » et du fait de leur caractère apparent, ont l'avantage d'obliger encore plus à se pencher sur ces questions d'identité dans les greffes en général – et peut-être d'esquisser des solutions qui puissent être transposées à la compréhension des autres greffes.

Pour clore ce développement sur les difficultés de l'appropriation du greffon dans les greffes de tissus composites, et avant d'analyser comment la clinique montre de manière surprenante comment ces écueils peuvent néanmoins être traversés, nous voudrions distinguer trois dimensions fondamentales à notre sens de l'identité du sujet, pour montrer en quoi ces trois dimensions sont bel et bien fragilisées, peuvent être atteintes, dans l'opération à laquelle les patients acceptent de se soumettre. Nous n'ignorons pas la complexité extrême de la notion d'identité, qui a donné lieu à des élaborations conceptuelles particulièrement raffinées, dans toute l'histoire de la philosophie et jusqu'à aujourd'hui où elle est encore l'objet de nombreuses discussions sous le thème de l'identité personnelle. Il nous semble néanmoins nécessaire de tenter de synthétiser les grandes dimensions qu'on peut dégager de l'identité personnelle, en espérant qu'elles puissent éclairer et mieux souligner encore les difficultés de ces greffes si particulières que sont les greffes de main(s) et de visage.

8. Trois dimensions de l'identité

Avoir une identité, pour un sujet humain, se déploie à notre sens selon trois dimensions principales : celles de l'unicité, de l'unité, et de l'ipséité.

Être un sujet, avoir une identité, c'est en effet d'abord être unique, singulier, c'est-à-dire différent de

[1619] On l'a vu cependant, le caractère extrêmement important des effets secondaires de la greffe d'organes particulièrement dans ses premiers temps a fait douter du caractère raisonnable de la greffe.

tout autre et par là reconnaissable entre tous. C'est le cas de tout existant concret d'après Leibniz, selon le « principe des indiscernables » : deux gouttes d'eau, deux feuilles d'arbre, ne seront jamais parfaitement les mêmes ; elles porteront toujours quelque élément de différence par rapport à tout autre être – ne serait-ce que leur localisation, le fait qu'elles occupent tel fragment de l'espace plutôt que tel autre. Ainsi entre deux gouttes d'eau « identiques », il y aura au moins cette différence entre elles que l'une sera à la gauche de l'autre, tandis que l'autre sera elle à la droite de celle-ci. De ce point de vue, aucun être concret ne peut être rigoureusement dit semblable à un autre (A=B). Seules des abstractions mathématiques (par exemple un cercle et un autre) pourraient être dites rigoureusement semblables. Cette singularité de tout être concret est exemplairement instanciée dans le vivant par le système HLA, qui fut découvert entre autres sous l'impulsion de la volonté de parvenir à réussir des greffes, dont l'extrême complexité fait que nous avons tous une signature biologique unique inscrite sur chaque cellule de notre organisme – c'est ce qui fait qu'il est impossible de pratiquer des greffes sans que les mécanismes immunitaires de rejet se mettent en place de quelque façon.

Mais cette singularité biologique absolue ne nous suffit pas : nous voulons aussi que notre singularité porte sur quelque chose de significatif, qui ait du sens ; qui soit également en partie produit par nous et dans lequel nous puissions nous reconnaître. A cela les mesures biologiques de notre être, de plus produites par l'appareillage scientifique, ne semblent pas suffire. Dans une scène saisissante de *La Montagne magique*, Thomas Mann décrit des amants s'échangeant, comme on le fait de photographies de l'être aimé... leurs radios des poumons. C'est pourquoi la singularité ne saurait pour nous se contenter d'être donnée ; elle devient aussitôt pour un être conscient une tâche, une quête. C'est ce que l'on voit dans des mots d'ordre comme « Deviens ce que tu es » ; pour l'existant, pour l'être qui « est ce qu'il n'est pas et n'est pas ce qu'il est », selon Sartre, l'identité est un horizon sans cesse repoussé ; étant fondamentalement projet, l'existant dépasse sans cesse toute configuration arrêtée de sa vie. Au contraire, une identité figée, définie, serait synonyme de mort. Malraux disait ainsi, d'un mot suggestif, que « la mort fait de notre vie un destin ». La singularité est donc sans cesse par nous creusée ; ainsi Bergson peut-il parler d'une « création de soi par soi ».[1620]

Cette dimension de la singularité comme tâche, et aussi comme processus spontané, est bien observable chez les jumeaux : de patrimoine génétique identique, d'apparence très semblable, ils font également naturellement l'effort de se *distinguer* l'un de l'autre. C'est ce que montre René Zazzo dans

[1620] « Ne devons-nous pas supposer que la vie humaine a sa raison d'être dans une création qui peut, à la différence de celle de l'artiste et du savant, se poursuivre à tout moment chez tous les hommes : la création de soi par soi, l'agrandissement de la personnalité par un effort qui tire beaucoup de peu, quelque chose de rien, et ajoute sans cesse à ce qu'il y avait de richesse dans le monde ? », Henri Bergson, *La conscience et la vie, op.cit.*, pp. 23-4.

son étude de leur développement.[1621] René Zazzo y part de la découverte surprenante qu'il n'existe pas *moins* de différence entre jumeaux qu'entre des frères classiques. Son analyse s'appuie sur une étude qui montre que dans les rares cas où les jumeaux n'ont pas été élevés ensemble, ils sont plus semblables que les jumeaux élevés ensemble, là où on pourrait penser que leur différence de milieu d'éducation produirait des différences plus importantes. C'est que les jumeaux élevés ensemble doivent en effet se distinguer l'un de l'autre de manière plus impérieuse que ceux élevés séparément, pour protéger leur unicité. Leur ressemblance initiale et leur proximité les convoque à cultiver, intensifier, créer de la différence entre eux, au sein du semblable. On rejoint ici le mot célèbre de Hegel selon lequel « on se pose en s'opposant ». Ainsi Zazzo voit-il les jumeaux comme un exemple typique du fait que nous *créons* notre singularité, en rapport avec autrui ; que celle-ci ne provient pas seulement de notre patrimoine génétique ou de notre milieu, mais également d'une tâche personnelle, encore une fois en relation à l'autre. Zazzo décrit alors les jumeaux comme un « couple excessif » certes, mais un modèle pour penser également le processus de différentiation que toute vie commune enclenche.

Cette singularité comme tâche est notamment ce que cherche à ressaisir la notion de « style » : le fait qu'il y ait pour un individu une différence qui lui est donnée (ses talents, le bouquet singulier de ses traits physiques ou de caractère), mais que celle-ci ne va pas non plus sans une reprise et une accentuation, volontaire comme irréfléchie, de certains traits. Ainsi la singularité apparaît-elle pour un existant comme une donnée qui ne peut rester à l'état de donnée, qui doit faire l'objet d'une reprise pour être creusée, qui représente un appel et une tâche. C'est la dimension de l'originalité dans nos vies, cette capacité à être vraiment à l'origine de soi – qui peut être caricaturée dans l'excentricité, tombant dans la mécanique, au fond toute extérieure, de la prise de distance systématique à l'égard des autres. Là où l'excentrique perçoit bien que l'original ne ressemble à personne, il confond la cause et la conséquence, et croit que le fait de *chercher à* ne ressembler à personne va le rendre original, lui permettre de creuser sa singularité ; alors que ce que montre l'originalité, c'est aussi que la singularité n'y est pas fiévreusement recherchée pour elle-même. Elle provient bien plutôt de surcroît d'un accomplissement personnel de sa nature qui ne se compare pas sans cesse aux autres. Dans cette tâche de poursuivre et creuser une singularité, nous risquons en effet toujours de prendre l'autre comme modèle supposé d'une singularité désirable ; or comme le rappelle Alain citant Spinoza, « l'homme ne doit pas désirer la perfection du cheval » : c'est bien notre singularité qu'il s'agit de creuser, sans

[1621] René Zazzo, *Le Paradoxe des jumeaux*, Paris, Stock-Pernoud, 1984.

chercher à rejoindre celle d'un autre, comme telle nécessairement inatteignable. Ainsi autrui peut me servir de modèle d'originalité, mais tout le paradoxe est qu'il s'agira d'imiter, non sa *manière d'être* singulière, mais sa manière d'*être singulier* : le processus par lequel il a eu le courage de devenir singulier – mais cela à ma manière alors, et non la sienne, en imitant le processus et le courage qu'il a mis en œuvre et non en devenant sa copie parfaite. Comme le dit également Alain, le peureux de nature n'est pas voué à ne pas connaître le courage ; mais il aura sa manière inimitable de l'être.

> Ainsi je crois que les natures sont immuables pour le principal ; mais ce fond de structure et d'humeurs est au-dessous du bien et du mal. Et la vertu d'un homme ressemble bien plus à ses propres vices qu'à la vertu du voisin. Ce que Spinoza, qui a connu l'immuable mieux que personne, exprime en disant que l'homme n'a nullement besoin de la perfection du cheval. Disons que l'homme ne peut revêtir, comme un manteau, la vertu du voisin. Aussi le vice n'est que dans l'étranglement de soi par soi, faute de gymnastique et de musique. Tout ce qui est délivré est bon.[1622]

La singularité est donc pour un existant à la fois une donnée et une tâche, mais une tâche qui comporte bien des écueils, et qui est de plus perpétuellement inachevée ; qui pour être atteinte un peu plus doit paradoxalement ne pas être visée de manière trop consciente également. Par son caractère de tâche, dans son inachèvement permanent, la singularité peut alors devenir occasion de désespoir. Kierkegaard définit en effet le désespoir selon deux modalités qui sont l'envers l'une de l'autre : le désespoir « d'être soi » et le désespoir de « ne pas être soi ». C'est-à-dire le désespoir de n'être *que* soi – et pas ce que je voudrais être ; qui est aussi donc le désespoir de *ne pas être soi* – celui-là encore que je voudrais vraiment être, que je me sens capable d'être.[1623] Alors « devenir Individu », en termes heideggériens ne pas être dans le « On » indifférencié, devient véritablement une tâche, dont le sérieux pour Kierkegaard peut orienter notre existence.

Mais cette singularité est également nécessairement empreinte de dialectique : être soi, c'est toujours aussi être en partie les autres, qui me composent, m'ont fait, me constituent – les emprunts à leur style, leur inspiration ; mes rencontres. Bergson souligne ainsi que la singularité est toujours également faite d'emprunts : biologiquement par exemple je suis toujours la composition absolument singulière des deux patrimoines génétiques cependant de mes parents. Le propre du vivant est d'être toujours à la fois unité et multiplicité, et jamais purement l'une des deux :

[1622] Alain, *Propos sur l'éducation*, XXII, Paris, PUF, 2007 [1932], p. 59.

[1623] Nous reprenons ici de manière trop rap*Id*e l'admirable ouverture du *Traité du désespoir* (ou *La maladie à la mort*) qui déploie toute la dialectique du désespoir. Voir Sören Kierkegaard, *Œuvres,* Bouquins, Robert Laffont, 1993 ; section I. C « Formes de cette maladie (du désespoir) », et particulièrement pp. 1245-55.

> La vie est en réalité de nature psychologique, et il est de l'essence du psychique d'envelopper une pluralité confuse de termes qui s'interpénètrent. Dans l'espace, et dans l'espace seul, sans aucun doute, est possible la multiplicité distincte : un point est absolument extérieur à un autre point. Mais l'unité pure et vide ne se rencontre, elle aussi, que dans l'espace : c'est celle d'un point mathématique. Unité et multiplicité abstraites sont, comme on voudra, des dénominations de l'espace ou des catégories de l'entendement, spatialité et intellectualité étant calquées l'une sur l'autre. Mais ce qui est de nature psychologique ne saurait s'appliquer exactement sur l'espace, ni entrer tout à fait dans les cadres de l'entendement. Ma personne, à un moment donné, est-elle une ou multiple ? Si je la déclare une, des voix intérieures surgissent et protestent, celles des sensations, sentiments, représentations entre lesquels mon individualité se partage. Mais si je la fais distinctement multiple, ma conscience s'insurge tout aussi fort ; elle affirme que mes sensations, mes sentiments, mes pensées sont des abstractions que j'opère sur moi-même, et que chacun de mes états implique tous les autres. Je suis donc – il faut bien adopter le langage de l'entendement, puisque l'entendement seul a un langage – unité multiple et multiplicité une ; mais unité et multiplicité ne sont que des vues prises sur ma personnalité par un entendement qui braque sur moi ses catégories : je n'entre ni dans l'une ni dans l'autre ni dans les deux à la fois, quoique les deux, réunies, puissent donner une imitation approximative de cette interpénétration réciproque et de cette continuité que je trouve au fond de moi-même. Telle est ma vie intérieure, et telle est aussi la vie en général.[1624]

Devenir soi, c'est également rejoindre les autres paradoxalement ; une singularité éminemment creusée prend aussi un aspect universel, elle peut faire écho en chacun de nous. Alain montre ainsi combien c'est en creusant sa propre singularité que Descartes put accéder à l'universalité.[1625] Bergson souligne enfin que la singularité est toujours située dans un continuum et fluctue plus ou moins – selon le temps pour l'individu, mais aussi selon les espèces d'après Bergson – entre du *plus* ou *moins* individualisé. La singularité se situe toujours entre les deux pôles jamais complètement incarnés d'une singularité achevée et d'un anonymat complet.

La médecine des greffes, et particulièrement celle des greffes de mains et de visage, parties apparentes du corps et fortement porteuses de l'individualité semble-t-il du donneur, fait donc vaciller cette dimension de l'identité qu'est la singularité chez les patients qui la vivent. Suis-je encore moi, moi et pas un autre, dans mon unicité, quand « je vis avec les mains d'un autre » ?[1626] Suis-je moi, mais

[1624] Henri Bergson, *L'évolution créatrice*, Paris, Quadrige, 2009 [1907], pp. 258-9.

[1625] « En chacun la commune nature humaine se réalise par des moyens qui sont propres à lui ; chacun a sa manière de retenir et même de comprendre. Et ce qu'il faut retenir, c'est que la valeur humaine universelle, en un Descartes, n'exclut nullement la nature indiv*Id*uelle. Nul développement n'est plus intérieur et plus original que celui de cet homme, qui est pourtant, qui est justement à cause de cela, modèle pour tous et bien commun. Il n'y a d'utile que ce qui est inimitable, parce que nous y trouvons le modèle du spontané et l'exemple du salut possible. Justement parce que Descartes n'a point abdiqué jamais. Cette grosse lèvre PENSE. » Alain, *Propos sur l'éducation*, « Avant-propos », *op.cit.*, pp. 1-2.

[1626] C'est là rappelons-le le titre du livre-témoignage sur sa greffe de Denis Chatelier, greffé des deux mains.

encore un autre, dans toutes ses dimensions – biologiques, mais aussi de caractère -, quand une partie d'un autre est ainsi intégrée de manière permanente à mon corps ? Le thème de la « pièce de rechange » pour désigner le greffon introduit ainsi le trouble dans le sentiment d'unicité du patient. La greffe peut cependant, on le verra plus loin, être aussi l'occasion peut-être pour les patients au contraire de mieux *ressaisir* cette unicité qui est la leur et de l'approfondir.

La deuxième dimension essentielle de l'identité d'un sujet est à notre sens celle de l'unité. Comme le souligne là encore Leibniz, la condition pour être un être, c'est d'être *un* être. Le risque à affronter est alors celui de la dispersion, de la pluralité non maîtrisée entre différentes identités entre lesquelles nous nous trouvons déchirés. Ce risque est particulièrement exemplifié dans de nombreux récits fantastiques, comme le *Docteur Jekyll et Mr. Hyde* de Stevenson, où le même être est, à son insu, deux personnes totalement opposées le jour et la nuit.

Là encore, l'unité est à la fois une donnée pour le sujet, et une tâche. Elle est une donnée dans le sens où, quelle que soit la diversité de ses caractéristiques, la composition dont il est le fruit, il sera bien toujours la synthèse singulière, et par là une certaine unité, de ces différentes caractéristiques jusque dans leur contradiction éventuelle. Mais elle est aussi une tâche, fondamentalement éthique, celle de s'unifier relativement, dans une certaine cohérence de notre existence. Nous avons tous le sentiment de présenter différentes *figures*, selon les situations, les moments de notre existence, les relations diverses dans lesquelles nous sommes engagés ; je peux être tel avec l'un, mais tel avec l'autre – au point qu'on peut parfois craindre que certains de nos amis se rencontrent, exhibant cette contradiction. Bergson analyse ainsi combien le criminel, qui doit cacher constamment une part essentielle de son être aux autres, peut aussi désirer que son crime soit découvert, pour enfin au moins apparaître aux autres *tel qu'il est*, et non dans une dissimulation qui empêche tout rapport sincère à autrui et l'oblige aussi à une fuite constante de lui-même.

Pour Kierkegaard, c'est cette recherche d'une unité qui fait entre autres la distinction entre le stade esthétique et le stade éthique de l'existence. L'esthète est celui qui se plaît à maintenir la pluralité de ses diverses figures, auxquelles il s'essaye, se prête avec délectation ; comme tel, il s'oblige à rester dans le chatoiement des possibles toujours renouvelés, infinis, se rendant insaisissable et sans figure déterminée. Ce plaisir se paye d'un sentiment d'irréalité de soi, de non substantialité de son être toujours ironique à l'égard de chacune des figures qu'il peut prendre. En est exemplaire la figure de Clappique dans *La condition humaine* de Malraux, qui refuse jusque dans la situation de crise politique gravissime où il est plongé de prendre parti ; il finira par laisser la roulette, à laquelle il joue

sans cesse, décider de son sort (aider ou non un des partisans de la guerre civile à sauver sa vie, et par là lui-même pouvoir s'enfuir et échapper à la mort). Dans une page lumineuse, Malraux décrit Clappique et son sentiment d'irréalité, contemplant la bille qui finit par le représenter à ses yeux rouler le long de la roulette, y voyant son existence même remise aux mains du hasard.

> Il misa soixante dollars sur pair, de nouveau. Cette boule dont le mouvement allait faiblir était un destin, et d'abord *son* destin. Il ne luttait pas contre une créature, mais contre une espèce de dieu ; et ce dieu, en même temps, c'était lui-même. La boule repartir.
> Il retrouva aussitôt le bouleversement passif qu'il cherchait : de nouveau, il lui sembla saisir sa vie, la suspendre à cette boule dérisoire. Grâce à elle, il assouvissait ensemble, pour la première fois, les deux Clappique qui le formaient, celui qui voulait vivre et celui qui voulait être détruit. […] Il lui semblait nourrir cette boule, non plus d'enjeux, mais de sa propre vie – ne voyant pas Kyo, il perdait toute chance de retrouver de l'argent – et de celle d'un autre ; et que cet autre l'ignorât donnait à la boule, dont les courbes s'amollissaient, la vie des conjonctions d'astres, des maladies mortelles, de tout ce à quoi les hommes croient leurs destinées suspendues. Qu'avait à voir avec l'argent cette boule qui hésitait au bord des trous comme un museau et par quoi il étreignait son propre destin, le seul moyen qu'il eût jamais trouvé de se posséder lui-même ! Gagner, non plus pour s'enfuir, mais pour rester, pour risquer davantage, pour que l'enjeu de sa liberté conquise rendît le geste plus absurde encore ![1627]

L'éthicien est au contraire, particulièrement sous la configuration du mariage opposé à la séduction, celui qui a accepté le sérieux de l'existence et la nécessité de se choisir, de s'arrêter dans une figure qui prend aussi la forme du devoir, sous le sceau du *général* et plus seulement du *particulier* ou de l'intéressant. L'impulsion éthique est nécessairement pour Kierkegaard cette recherche d'unité, unité visée qui participe à nous unifier dans sa visée. Vouloir le bien, souligne Kierkegaard, c'est vouloir le bien *et lui seul* ; là où nous avons toujours tendance à vouloir le bien *et autre chose* également, ou pour autre chose aussi.[1628] Sans cela nous restons dans la division du vouloir d'avec lui-même, dans le déchirement d'aspirations contradictoires, dans lesquelles nous ne parvenons pas à nous reconnaître entièrement. Pour Kierkegaard, c'est la méditation de l'unicité du Bien qui peut alors nous permettre de sans cesse mieux unifier notre existence.
Il s'agira alors de chercher à gagner son unité sur une diversité toujours présente en nous, toujours capable de renaître, dans le saut enfin accompli d'une décision, par laquelle nous acceptons de n'être

[1627] André Malraux, *La condition humaine*, Paris, Folio, 1946, pp. 204-5.
[1628] Sören Kierkegaard, « Un discours de circonstance », *Discours édifiants à divers points de vue*, *Œuvres complètes* t. XIII, Paris, Orante, 1966 [1847], pp. 7-148.

que ceci – d'avoir tel métier par exemple – pour l'être vraiment. Comme le souligne là encore Kierkegaard, décider, ce n'est pas seulement comme on le dit souvent « renoncer à tous les possibles sauf un » (ou encore : « choisir c'est renoncer »). En effet, décider c'est bien plutôt renoncer à *tous* les possibles pour avoir le réel ; car le possible que nous aurons élu, ce n'est justement plus *comme possible* que nous l'aurons, mais bien comme réel cette fois, ce qui en change radicalement la tonalité. Car il est impossible de saisir un possible *comme possible*, c'est-à-dire sans la décision qui permet de le réaliser. De cette quête d'unité la figure de Socrate fut exemplaire, lui qui réclame que le sage soit « le même en public et en privé ». Ainsi le vin, comme le montre *Le Banquet* de Platon, qui d'habitude révèle le vrai fond caché des hommes puisque « la vérité est dans le vin », n'a-t-il aucun effet sur Socrate, qui est tout un.

Là encore cette dimension de l'unité d'une identité est néanmoins dialectique : notre unité est toujours traversée d'une certaine diversité, elle est toujours une unité gagnée sur une diversité, la surmontant, limitée cependant par des incohérences dont elle représente la synthèse tendue, toujours en cours. Et là encore la médecine des greffes semble, au moins au premier regard, faire vaciller cette dimension d'unité toujours reconquise d'une identité, puisqu'elle est l'irruption soudaine en soi de l'autre – peut-être de ses qualités, très certainement de son individualité biologique dans le conflit immunitaire provoqué par la greffe. Alors le patient peut avoir le sentiment d'être tellement plusieurs que son unité devient impossible à reconstituer ; le motif de la chimère, monstre hybride, est ainsi fréquemment convoqué pour désigner, la dimension métaphorique de l'expression étant même parfois oublié par son usage fréquent, un individu dans lequel deux systèmes immunitaires différents cohabitent.

Une troisième dimension essentielle de l'identité est enfin celle de l'ipséité (selon le terme proposé par Ricoeur dans *Soi-même comme un autre*), ou mêmeté, ou identité à travers le temps. Elle désigne notre faculté à rester *le même*, ou plutôt justement *nous-même* dans le temps malgré nos changements, ce qui permet de nous réidentifier constamment comme une seule et même personne – bien que différente également. Là encore cette dimension de l'identité est dialectique : l'ipséité désigne bien pour Ricoeur, non pas la rigidité d'une exacte identité à soi dans le temps, qu'il appelle identité-idem, qui serait impossible et même non désirable, mais la souplesse qui intègre du changement, de la différence, à une identité par là néanmoins maintenue et entretenue.

C'est sans doute la dimension de l'identité qui a été le plus analysée par la tradition philosophique, recherchant ce qui pouvait en faire le fondement, sous la figure de la substance – ce qui se tient (*stare*) sous (*sub*) les accidents, ou changements, qui lui adviennent. En quoi réside cette unité qui permet de

me réidentifier comme *le même*, encore moi-même malgré les nombreux changements qui m'adviennent continuellement ? Est-ce dans mon corps lui-même ? Dans une âme permanente ? Plus particulièrement, dans une mémoire qui récapitule sans cesse, malgré ses lacunes, les différents événements en les rapportant sans cesse à une même personne qui les aura vécus, quel que soit leur caractère éventuellement hétéroclite et dispersé ?

A travers cette question de la mêmeté, ou de l'*ipséité*, se pose la question de savoir quelle quantité de changement une personne peut traverser tout en restant cependant « la même », elle-même. Car il s'agit bien aussi pour un sujet d'être capable de changer. Celui dont on dit qu' « il n'a vraiment pas changé ! », on l'accuse souvent d'une immobilité coupable, d'un manque de souplesse dans une existence dont on retrouve entiers les manquements qu'on aurait pu aimer voir surmonter. Mais inversement, de celui qui a vraiment beaucoup changé, on dira qu'il « n'est plus le même », qu'on ne le reconnaît plus : qu'il est devenu un étranger. Un étranger à nous, mais aussi, l'accuse-t-on, à lui-même, étant en défaut d'une fidélité à ce qui pour nous était un de ses traits fondamentaux et faisait le fondement de notre relation. On se demande alors quelle quantité de changement un être peut connaître tout en restant identifié comme *le même* : à partir de quelle limite, au fond insituable, un changement devient tel que je suis devenu *un autre* ?

Un tel basculement dans l'altérité est ce qui arrive exemplairement dans certaines affections neurologiques comme la maladie d'Alzheimer, où le sujet semble du fait de la maladie s'exiler de lui-même et par là se rendre étranger aux autres. Il y a là, aux yeux des autres, une véritable « métamorphose par destruction ».[1629] Cet exil de soi n'est même pas volontaire ici, ne peut être attribué à une décision libre de la personne – qu'on pourrait alors critiquer, ou comprendre, et dans les deux cas rapporter à une figure d'elle précédemment connue et à une liberté. Comme le dit Catherine Malabou : « les patients sont devenus froids, indifférents, absents. Ils ont en quelque sorte déserté, ils se sont absentés sans donner explicitement leur congé. […] Après un grave traumatisme, bien des blessés cérébraux sont incapables de faire le lien entre le passé et le présent, de se réapproprier leur histoire, de retrouver leurs souvenirs. »[1630] C'est aussi

> ce phénomène bouleversant des identités interrompues soudainement, désertes, des malades d'Alzheimer : derrière le halo d'un visage familier perce la présence incontestable de quelqu'un d'autre, qui ne reconnaît pas ses proches et ne se reconnaît pas lui-même. L'histoire, ici, est définitivement brisée, sectionnée. La blessure marque la fin d'un régime particulier d'événements – les événements « internes », comme les appelle Freud,

[1629] Catherine Malabou, « Souffrance cérébrale, souffrance psychique et plasticité », *art.cit.*, p. 491.
[1630] *Ibid*., pp. 491 et 494.

> constitutifs d'un destin – pour révéler l'apparition d'un autre régime d'événements, celui de l'accident sans signification.[1631]

Dans le cas des greffes, hors le cas des changements de caractère perçus par certains patients, c'est plutôt sur le plan physique que se posera la question d'une possible identité à soi dans le temps. On pense ici au célèbre paradoxe du bateau de Thésée : si l'on en change, une par une, chacune des pièces, peut-on encore dire que c'est du même bateau qu'il s'agit ? Est-ce la forme seule qui compte pour identifier un être, ou la matérialité même de ses composants a-t-elle aussi un caractère essentiel ? La greffe, qui peut parfois être multiple – Thomas Starzl a ainsi été le premier à tenter des greffes multi-organes extrêmement audacieuses dans certaines pathologies très profondes, et de ce fait très controversées[1632] -, pose la question d'une possible reconstruction *à l'infini* du corps humain, pièce par pièce. Ce fantasme est particulièrement soulevé par les greffes de tissus composites puisqu'elles semblent franchir la barrière éthique des greffes vitales, d'organes internes : avec les mains, le visage, mais aussi l'utérus, le pénis, le larynx, la tentative de greffe de quatre membres à la fois, et le projet de greffe de tête, c'est-à-dire de corps, proposé par un chirurgien italien, tout deviendrait échangeable à volonté. Mais même en dehors de ce fantasme de la reconstruction potentiellement du corps *entier*, le remplacement d'une partie seule du corps pour faire face au handicap – ou à la défaillance d'un organe vital – pose la question de savoir dans quelle mesure je suis peut-être par là déjà devenu *autre*, ne serait-ce que partiellement, par l'apport d'un greffon autre que moi.

Or ce n'est pas un des aspects les moins étonnants des greffes de tissus composites, eu égard aux inquiétudes que nous venons de soulever, que de constater que les patients, dans la clinique réelle, démontrent une bonne faculté d'adaptation à une situation qui semble si étrange et déstabilisante, celle de recevoir les mains ou des tissus faciaux d'une autre personne décédée. Ce résultat étonnant de la clinique demande à être médité car il est riche d'enseignements ; il s'agira d'esquisser des hypothèses permettant de rendre compte de ce phénomène surprenant. Ces hypothèses seront elles-mêmes empruntées à une écoute attentive des réalités cliniques, pour montrer qu'il y a nous semble-t-il des raisons radicalement biologiques (en un sens néanmoins non restrictif de ce terme) à l'appropriation des greffons par les patients.

[1631] *Ibid.*, p. 497.

[1632] Lors d'une des toutes premières présentations de ses expérimentations de greffes multi-organes viscéraux chez le chien, l'un des médecins qui avait assisté à sa présentation demanda à Starzl s'il n'aurait pas été plus simple de prendre l'animal donneur et de le transporter tel quel sur la table d'opération du receveur...

B. L’appropriation et ses raisons

La relativement bonne appropriation des greffes de tissus composites a surpris les cliniciens eux-mêmes, qui y voyaient un obstacle possible majeur à la procédure ; à tel point, comme on l'a vu, que certains parlent désormais d'un « glissement du questionnement éthique » dans ces greffes, les questions d'identité n'apparaissant plus au premier plan des questions qu'elles soulèvent. On trouve cet étonnement rapporté par de nombreux articles ; par exemple dans la revue établie en 2014 par une équipe allemande :

> Face transplantation is a challenge for the recipients and there has always been an intense debate on potential psychological distress, comorbidity, and the correct patient oriented management around this procedure. Contrary to the fears expressed, up to now no evidence for problems regarding identity crises and body image changes was described. In fact, there are several reports on good psychological outcomes with recipients accepting their new facial appearances accompanied by fast social reintegration.[1633]

Si le retour à terme de de la sensibilité, comme on le verra, joue un rôle essentiel dans l'intégration du greffon, cette intégration commence dès le réveil après l'opération, alors même que les greffons sont pourtant encore gonflés, d'apparence peu avenante, porteurs de cicatrices très visibles. Denis Chatelier rapporte n'avoir pas voulu regarder immédiatement les mains greffées, mais avoir cependant demandé avant toute chose en se réveillant s'il avait bel et bien à nouveau des mains, c'est-à-dire si l'opération avait pu avoir lieu et se dérouler de manière satisfaisante, tant c'était ce résultat qui comptait de manière essentielle.[1634] L'appropriation commence ainsi dès le temps du réveil, et même avant en un sens, dans le temps de l'attente, de l'imagination de la procédure une fois la décision prise de manière définitive – l'équipe lyonnaise rapporte avoir demandé à Clint Halam, qui jouait du piano avant son traumatisme, de s'imaginer à nouveau en jouer, dès avant l'opération elle-même. Cela avait pour objectif de permettre une réactivation des muscles propres du patient et des zones cérébrales dévolues à la main, mais a pu aussi participer à une intégration ultérieure du greffon. Pour Denis

[1633] R. Smeets, C. Rendenbach, M. Birkelbach, *al.*, “Face Transplantation: On the Verge of Becoming Clinical Routine?”, *art.cit.* p. 5.
[1634] Denis Chatelier, *Je vis avec les mains d'un autre*, *op.cit.*, p. 81.

Chatelier, malgré son fort désir de retrouver des mains, les premières impressions reçues du greffon furent néanmoins déstabilisantes :

> Tous les jours on refaisait les pansements. La première fois, je n'ai pas voulu regarder. Cela m'impressionnait trop. […] J'ai jeté un coup d'œil rapide sur les mains pour essayer de m'habituer. Cela me faisait un drôle d'effet. J'étais à la fois fasciné et terrifié. Je ne les trouvais pas belles du tout. Forcément, elles étaient tuméfiées et inertes. Je me suis habitué petit à petit.[1635]

On trouve la notation d'une appropriation extrêmement précoce dans le compte-rendu d'une des greffes les plus réussies de l'équipe de L. Lantieri :

> The procedure had an excellent, positive psychological effect on the patient, with the early, rapid, and full integration of the new face into the patient's self-image, even before nerve regrowth. […] Before surgery the patient felt he was considered a "monster", whereas he now feels like "an anonymous person in the crowd". Daily social activities are easier. For example, the patient can now go shopping in peace, without provoking aggressive reactions. He is now employed as an accounting agent.[1636]

B. Devauchelle parle de son côté d'une patiente qui après l'opération « se réveille paisiblement et découvre dès le lendemain, avec émotion et sans frayeur, son nouveau visage. »[1637]

> Très rapidement […] elle va s'approprier le visage greffé, utilisant à son sujet, dans son langage, la formule possessive : « *mon visage, mes lèvres, mon nez* ». Puis, elle va toucher spontanément le transplant comme élément du soi dans les gestes inconscients de la vie courante, pour enfin refaire l'apprentissage de la vision d'elle-même dans le miroir, affirmant que le visage recomposé est « *à son image* ».[1638]

L'article en conclut à l'inanité des objections qui avaient pu être soulevées du point de vue psychologique à la procédure :

> Au départ [*sic*] de ces observations, il est possible de répondre à bien des réticences formulées en termes d'éthique, quant à la légitimité du principe même de la greffe de visage. Notre expérience inaugurale montre en effet que le visage recomposé, très vite, se voit réapproprié par le sujet receveur qui l'intègre, à part entière,

[1635] *Ibid.*, p. 82.
[1636] L. Lantieri, *al.*, "Repair of the lower and m*Id*dle parts of the face by composite tissue allotransplantation in a patient with massive plexiform neurofibroma: a 1-year follow-up study", *art.cit.*, p. 644.
[1637] B.-L. Lengelé, S. Testelin, S. Dakpe, *al.*, « « Greffe de visage » : regards portés sur la première allotransplantation composite partielle de la face », *Annales de chirurgie plastique esthétique* 52, 2007, p. 475-84, ici p. 478.
[1638] *Ibid.*, p. 480. C'est l'auteur qui souligne.

> dans son nouveau schéma corporel. […] Ainsi le problème de l'identité du visage reconstruit qui, a priori, expose le receveur à vivre, comme on l'a souvent dit et écrit de façon brutale et irréfléchie « *avec le visage d'un mort* », ne se pose pas dans les termes abusifs et erronés utilisés par certains dans le feu de l'émotion soulevée par la nouvelle de cette opération transgressant certains interdits culturels. […] [Le] visage recomposé, mosaïque et chimère, […] appartient, à l'évidence, bien davantage à celui qui le porte qu'à celui qui l'a offert.[1639]

Selon la formule suggestive de Jean-Michel Dubernard : "The graft is not a mask concealing the patient's identity or a mirror reflecting the donor's image."[1640] Or il est d'autant plus essentiel que le visage ne soit pas un masque, que le masque, par sa fixité, entretient un rapport avec la mort. On parle ainsi de « masque mortuaire ». Les donneurs prélevés de leurs tissus faciaux voient leur visage reconstruit de manière fidèle après le prélèvement justement par un masque ; porter un masque, ce serait aussi de manière fantomatique rappeler vraiment la présence du donneur mort, ou le caractère « venu d'un mort » du greffon, et endosser son identité via son apparence. Le lien rituel du masque avec la mort est d'ailleurs essentiel, dans ce visage sans regard qu'est le masque ; le masque, comme le souligne l'historien de l'art Hans Belting, avait primitivement rapport avec le culte des ancêtres : dans de nombreuses sépultures on trouve des masques placés sur le visage des morts, et dans leur usage rituel « les masques permettaient de réintégrer les ancêtres dans la communauté des vivants où leur disparition avait ouvert une béance. »[1641] Le masque non seulement « cache une identité », a une valeur de dissimulation, mais il sert également bien souvent à en signifier une autre, par subsitution ; il est *lui-même* miroir d'une autre identité.

Quelles explications peut-on alors donner à cette appropriation finalement convenable par les patients ? En creusant les raisons de cette appropriation étonnante, non seulement on lève une des objections éthiques faites à ces greffes, mais à notre sens on en comprend mieux la véritable portée et signification. Mais cette portée mieux perçue permettra également de mieux *délimiter*, dans un second temps, les raisons pour lesquelles il peut, selon les indications, être souhaitable de s'abstenir de la greffe ou au contraire d'y recourir.

1. Une apparence non similaire à celle du donneur

[1639] *Ibid.*, p. 481.
[1640] « Le greffon n'est ni un masque dissimulant l'*Id*entité du patient ni un miroir renvoyant l'image du donneur », Jean-Michel Dubernard, "Hand and Face Allografts: Myth, Dream, and Reality", *art.cit.*, p. 21.
[1641] Hans Belting, *Faces. Une histoire du visage*, Gallimard, 2017 [2013], p. 57.

Un des éléments d'explication, dans les greffes de visage, est la non-ressemblance, maintes fois attestée, du visage du receveur avec celui du donneur. La greffe concernant essentiellement des tissus mous – mais, on l'a vu, aussi de plus en plus des éléments de structure osseuse néanmoins -, ces tissus adoptent la forme du squelette sous-jacent qui est bien celui du receveur. Le visage ainsi reconstruit n'est ni le visage d'origine, ni cependant le visage du donneur ; il est un entre-deux, lui-même singulier, de ces deux visages, mais beaucoup plus proche du visage originel : « Venant se mouler avec complaisance sur les cintres osseux intacts du receveur, le masque tégumentaire transplanté reprend ainsi une part significative de l'apparence statique du visage original de celui qui le reçoit. »[1642] « Le receveur n'aura pas le visage du donneur puisque ce sont les reliefs osseux, différents d'un individu à l'autre, qui prennent une part déterminante dans l'aspect définitif du visage. »[1643] De plus, on y reviendra plus précisément, le patient anime ensuite ces tissus de son expressivité propre, qui reste la sienne. Ainsi ce n'est aucunement un « visage » qui est transplanté tel quel ; il ne s'agit pas ici de « se réveiller avec le visage de quelqu'un d'autre. » Nombreux sont d'ailleurs les praticiens qui refusent de ce fait le terme de « greffe du visage » pour décrire l'opération, car elle suggère l'idée fausse qu'un visage pourrait être greffé à l'identique ; ils préfèrent alors parler de « greffe de la face », de greffes « de tissus composites », de « transplantation d'allogreffes de la face ». C'est ce que signalait déjà le rapport du CCNE de 2004 :

> L'expression « greffe du visage » doit être combattue. On ne greffe jamais un visage mais un tissu composite. Il faut donc combattre les fantasmes associés à une telle intervention qui reste une allogreffe de tissu composite destinée à réparer un visage déformé ou détruit. C'est pourquoi l'idée même de retrouver le visage d'un autre sur un visage n'a pas de sens autre qu'imaginaire.[1644]

Les tests qui ont été effectués après la greffe auprès de familles de donneurs qui ont accepté de s'y prêter montrent qu'elles ne reconnaissent pas chez le patient greffé les traits de leur proche décédé qui a accepté (ou dont ils ont accepté) de donner ses tissus faciaux.

[1642] B.-L. Lengelé, S. Testelin, S. Dakpe, *al.*, « « Greffe de visage » : regards portés sur la première allotransplantation composite partielle de la face », *art.cit.*, p. 481.

[1643] Alain-Charles Masquelet, « Aspects éthico-philosophiques des allotransplantations de tissus composites (ATC) », *art.cit.*, p. 521.

[1644] Comité Consultatif National d'Ethique pour les sciences de la vie et de la santé, Avis n°82, L'allotransplantation de tissu composite (ATC) au niveau de la face (Greffe totale ou partielle d'un visage), p. 19. Dans l'article cité la note précédente, Lengelé et *al.* placent entre guillemets l'expression « greffe du visage », signalant qu'ils reprennent seulement l'expression qui s'est imposée médiatiquement. Mais dans un autre article, B. Devauchelle revendique au contraire, cette fois contre l'avis du CCNE, qu'il s'agit bien de greffe « de visage », soulignant qu'on ne greffe des tissus faciaux que pour pouvoir reconstruire un visage, c'est-à-dire pour que le patient ait ultimement un visage.

Cependant cette explication, importante, de la bonne appropriation ne peut être l'élément explicatif de l'appropriation dans les greffes de mains qui représentent bien un bloc cohérent bien peu modifié dans son apparence par le fait de se trouver greffé ; ce sont bien de manière apparente les mains d'un autre – en tout cas statiquement, les mouvements que leur imprime le patient pouvant bien être les siens -. On peut cependant noter, en faveur de cet argument de la non-ressemblance au donneur même dans les greffes de mains, le fait noté par Merleau-Ponty que bien peu de gens connaissent en réalité l'apparence exacte de leurs propres mains. Si les mains sont des parties du corps éminemment personnelles, et fortement investies, c'est plus par leurs opérations que par leur apparence concrète – même si celle-ci, comme on l'a déjà remarqué, est aussi forgée par l'usage qu'on en fait, et commet tel peut bien être régulièrement contemplée par nous. Les patients greffés peuvent d'avoir eux-mêmes un tel sentiment d'avoir « fait » leurs mains greffées par leur usage. Un des patients greffés des mains que nous avons rencontrés nous disait, en pointant le fait que ses mains greffées portaient de nombreuses cicatrices du fait d'opérations de retouche suite à la greffe, que ces mains il les avait fait vivre par lui-même...[1645]

Il semble cependant qu'il ne faille pas exagérer cette connaissance que nous avons de l'apparence de nos propres mains quand nous en avons. La notation de Merleau-Ponty est brève mais nous semble décisive ; elle montre que nous n'avons pas tant une connaissance des parties de notre corps que de l'allure globale de notre corps, de son comportement, de son style global : « On a pu montrer que nous ne reconnaissons pas notre propre main en photographie, que même beaucoup de sujets hésitent à reconnaître parmi d'autres leur propre écriture, et que, par contre, chacun reconnaît sa silhouette ou sa démarche filmée. »[1646] Ainsi la primauté va-t-elle à notre attitude globale dans le monde sur les parties qui composent notre corps qui pourtant la permettent.

2. Des mécanismes psychologiques

Un autre élément d'explication est d'ordre psychologique, le patient greffé mettant en place des mécanismes permettant de contourner et/ou s'adapter à l'étrangeté de sa situation.

Le soin des patients greffés est alors un lieu privilégié, pour les psychologues, pour étudier les mécanismes d'adaptation du schéma corporel, et il a comme tel beaucoup intéressé la psychologie ;

[1645] J. d. C., entretien avec l'auteur. Le même patient nous disait que grâce à ses nombreux voyages depuis sa greffe il « faisait voir du pays » à ses mains.

[1646] Maurice Merleau-Ponty, *Phénoménologie de la perception*, Paris, Tel Gallimard, 1976 [1945], p. 174.

la littérature sur les greffes en provenance de cette discipline est abondante.[1647] Comme le notent Brill et ses collègues :

> Clearly facial transplantation represents a completly new opportunity to study models of body image. Not only is the individual adapting to change as in other reconstructive procedures such as skin grafting, but the assimilation must incorporate the idea that, however minimal, the body image is in some ways derived from that of another individual.[1648]

Le soin psychologique des greffés de tissus composites est alors traversé du conflit majeur qui fait rage actuellement en psychologie entre les théories d'ascendance psychanalytique, de plus en plus attaquées et marginalisées, et les théories comportementalistes fondées sur un substrat neurologique. Nous avons pu nous-même assister à ce débat très réel à un « Workshop » réunissant tous les acteurs dans le monde du soin psychologique de ces greffes.[1649] Psychiatres et psychologues du monde anglo-saxon et ceux d'Europe continentale y étaient en désaccord – y compris sur la manière de présenter le suivi de ces patients : la tradition psychanalytique penche en effet plus vers la présentation de *cas*, retraçant une histoire singulière ; l'approche comportementaliste cherche elle plus à présenter des *séries*, avec des outils statistiques et suivant des tests harmonisés et validés permettant de mettre en valeur des tendances - ce qui dans le cas des patients des greffes de tissus composites est encore malaisé, étant donné leur faible nombre qui empêche encore que ces études aient une pertinence statistique suffisante. Brill note également, de manière polémique, ce désaccord qui traverse actuellement le champ de la psychologie clinique :

> Sarwer and Crerand describe psychoanalytic approaches as the 'first generation' of studies examining body image disturbance, but they note that there was little work published examining the efficacy of such approaches. […] While cognitive behavioural approaches provide the best evidence of effectiveness in the modification of body image distress, the study of adaptation to hand transplantation in France is presented within a psychoanalytic framework. It will be interesting to see the utility of this approach in patient assesment and prediction of good outcome as more patients undergo the procedure.[1650]

[1647] Cela est dû aussi bien sûr à l'implication clinique fréquente des psychologues et psychiatres dans les équipes de greffes ; à tel point que quand nous avons rencontré des équipes de greffes beaucoup prenaient le « philosophe » que nous étions pour un psychologue...

[1648] Simon Brill, Alex Clarke, David Veale, Peter Butler, "Psychosocial management and body image issues in facial transplantation", *art.cit.*, p. 5.

[1649] Second International Chauvet Workshop on the Pyschosocial Care of VCA Patients, Paris, 17-9 septembre 2016.

[1650] Simon Brill, Alex Clarke, David Veale, Peter Butler, "Psychosocial management and body image issues in facial transplantation", *art.cit.*, p. 4.

Un psychiatre ayant suivi les greffes de visage de Boston suggère que les patients défigurés, victimes de traumatismes et de premières reconstructions, qui ont souvent du mal à apparaître en public, ont appris déjà dans ce processus douloureux à distinguer leur identité de leur seule apparence.

Dans les greffes d'organes solides le patient doit faire le deuil de son organe originel pour accepter le greffon, comme le souligne Simone Romagnoli[1651] : il y a dans la greffe une part trop souvent oubliée d'*amputation* originelle. On en trouve une trace dans le témoignage de Jean-Luc Nancy que nous avons cité, qui parle de manière développée de son *premier* cœur, malade. Ce cœur, ou cet organe, parfois conservé, que dans tous les cas on se représente, gagne par là une étrange vie – une sorte de survie, là où c'est le fait d'en avoir connu l'ablation qui a pourtant permis la survie.[1652] Mais dans les greffes de tissus composites ce deuil semble avoir déjà été fait ; même si, comme on l'a vu, ce deuil peut être rouvert par l'opération de greffe elle-même ; de plus, si le patient avait totalement fait ce deuil il semble qu'il ne demanderait peut-être pas de greffe... Il ne faut pas négliger non plus peut-être le fait que le patient doit aussi faire le deuil... de sa situation d'amputé, de défiguré, peut-être même de cette apparence qui fut la sienne un temps, quand bien même elle serait aussi abandonnée avec soulagement : A feeling of 'not the real me' can also paradoxically stem from the loss of the old disfigured body image, even when that transformation has been greatly anticipated and is objectively successful.[1653] On peut alors néanmoins penser qu'il y a là l'acquisition d'une *souplesse* qui est favorable à l'acceptation d'une greffe – même si la succession des épreuves peut aussi sans doute rigidifier le rapport à une image constamment blessée et remaniée. Certes cet argument peut apparaître en contradiction alors avec le *vœu* même d'être greffé, qui semble viser à restaurer l'apparence, celle-ci apparaissant donc bien comme un problème encore présent aux yeux des patients. Inversement, de telles personnalités souples ou relativement détachées de leur apparence devraient bien accepter leur déficit et moins demander la greffe :

> The potential psychological and physical effects and the likely level of media interest (and even intrusion)

[1651] Simone Romagnoli, *Les discordances du moi. Essai sur l'Identité personnelle au regard de la transplantation d'organes*, *op.cit.*, p. 300.
[1652] Katrin Solhdju, « Une nouvelle culture de l'intérêt : des organes survivants à la médecine de transplantation », *art.cit.*
[1653] Simon Brill, Alex Clarke, David Veale, Peter Butler, "Psychosocial management and body image issues in facial transplantation", *art.cit.*, p. 9. On sait que c'est aussi une des apories que rencontre la cure psychanalytique, le patient en attendant certes de dépasser certains fonctionnements psychiques entravants mais voulant *aussi* garder sa personnalité et la protéger. Oliver Sacks note aussi que certains patients guéris regrettent leurs troubles psychiques antérieurs, notamment l'un d'entre eux, musicien, qui trouvait que sa créativité s'était trouvée affaiblie par son traitement. Voir Oliver Sacks, *L'homme qui prenait sa femme pour un chapeau*, Paris, Seuil, 1990.

> certainly suggest that the recipient will need to be a pretty robust character. […] Ironically, then, such strong characters appear likely to be the very people reconciled to their disfigurement.[1654]

On peut cependant sans doute *à la fois* souhaiter une reconstruction – pour améliorer sa condition, notamment en termes d'apparence, mais aussi en termes plus strictement fonctionnels -, *et* avoir une certaine distance pourtant avec son apparence, sans en être obsédé de manière pathologique. On verra également plus loin que les greffes de visage sont loin de répondre à un seul impératif de restauration de l'apparence – même si celui-ci est *aussi* présent - : elles ont aussi un impact biologique important – l'apparence pouvant d'ailleurs être elle-même comprise comme une dimension biologique, et pas seulement un supplément éventuellement superficiel, dû à une société valorisant cette dernière de manière futile - ; les greffes de visage restaurent des fonctions importantes de la vie la plus biologique ou de la vie relationnelle : la capacité à se nourrir, à boire, à parler, s'exprimer par des mimiques, sentir, goûter, respirer...

Un autre mécanisme psychologique dans l'adaptation aux greffons si visibles des greffes de tissus composites est celui du déni, qui a été mis en avant par G. Burloux, qui a suivi plusieurs des greffés de mains à Lyon, dans un cadre de pensée et de soin psychanalytique, comme cela a été souligné auparavant. Le patient peut d'abord connaître une phase de régression, juste après l'opération, car il a perdu une grande partie de l'autonomie que les prothèses lui avaient permis de gagner un temps : les greffons sont encore immobiles, non doués de sensibilité, à la différence des greffes d'organes solides où les organes se remettent à fonctionner automatiquement, très rapidement après la greffe : « [La régression] est nécessaire et désirable dans les suites immédiates de la greffe car le patient est alors totalement dépendant. Elle ne doit pas durer trop longtemps et empêcher l'esprit de redevenir actif. »[1655] Puis vient la phase, elle aussi nécessaire, du déni :

> Le déni consiste pour le patient à dire et plutôt penser en même temps : « Je sais que les mains viennent d'un cadavre » et « Je ne veux rien en savoir ». L'esprit se clive donc en deux, ce qui est le meilleur moyen d'éliminer la contradiction. C'est un moyen de défense bien connu en psychologie. Il est très efficace mais ne peut durer très longtemps car la réalité a toujours le dernier mot (sauf dans certaines organisations psychiques). Il est utilisé quand quelque chose est insupportable. Il n'est pas toujours possible, en particulier devant des émotions et des tensions trop fortes. Dans ces cas, le patient régresse à d'autres moyens de défense, par exemple les rêves et les rêveries, si c'est possible. Sinon, c'est l'envahissement du psychisme par l'angoisse,

[1654] Richard Huxtable et Julie Woodey, "Gaining face or loosing face? Framing the debate on face transplants", *art.cit.*, p. 512.
[1655] Gabriel Burloux, Jean-Michel Dubernard, « À propos de la greffe de mains », *art.cit.*, p. 129.

> voire la détresse ou le recours à la pensée magique.[1656]

Ce déni est effectivement régulièrement attaqué par la réalité :

> C'est pour défendre son identité que le receveur a besoin du déni. Et le maintien du déni demande une grande énergie psychique. Il peut céder sous la pression de l'angoisse ou de désirs inconscients. Par exemple, le patient peut se demander quelle sera la réaction de sa femme quand les mains de « l'autre » se poseront sur elle. Le déni peut aussi être attaqué de l'extérieur […]. Denis Chatelier a relaté des réflexions qu'il avait entendues à ce sujet, comme « je ne serre pas la main d'un cadavre » […]. Ces petites phrases replongent le greffé dans l'angoisse et la remise en question de son déni.[1657]

Le déni peut également être attaqué par l'équipe soignante elle-même : « le personnel soignant a tendance à dire « des mains » alors que le patient pense « MES mains ». »[1658] Tout cela fait que le déni ne peut être une solution parfaitement durable. De ce point de vue, le caractère de *visibilité* permanente des greffons dans les greffes de mains et de visage oblige peut-être paradoxalement à une meilleure appropriation de ceux-ci, là où les greffons d'organes solides peuvent être plus fantasmés, étant invisibles, et régulièrement de plus mal situés par la conscience.[1659] « [Ces fantasmes] sont fréquents et on les observe dans tous les types de greffes, mais dans celles des mains ils sont beaucoup plus conscients, parce qu'il s'agit des mains et à cause de leur caractère de visibilité. »[1660] Ainsi les greffes visibles forcent en quelque sorte le patient à l'appropriation – ce qui ne signifie pas bien sûr qu'il ne doive pas être soigneusement accompagné dans ce cheminement. C'est aussi avec le retour de la fonctionnalité que les défenses psychiques pourront s'estomper : « Quand le patient reprend le contrôle des mains greffées et commence à les utiliser, la nécessité du déni est moins grande, et la pensée de l'existence du donneur, devenue moins dangereuse peut alors devenir consciente. »[1661]
Ce processus d'appropriation psychique dessine néanmoins un apprentissage qui se déroule sur le temps long. « C'est ce que j'ai expliqué à Denis : vous aurez à vous approprier ces mains. A les faire « vôtres ». »[1662] Ainsi le psychiatre Gabriel Burloux présente-t-il le processus d'appropriation comme séparé du processus somatique de la greffe : « Quand la greffe « somatique » a été réalisée, la greffe

[1656] *Ibid.*, pp. 130-1.
[1657] Denis Chatelier, *Je vis avec les mains d'un autre*, *op.cit.*, (Interview du Dr Gabriel Burloux), p. 169.
[1658] *Ibid*.
[1659] Dr. Sophie Cremades (communication à la conférence « Vivre avec le visage d'un autre », MESHS, 22 mars 2016).
[1660] Gabriel Burloux, Jean-Michel Dubernard, « À propos de la greffe de mains », *art.cit.*, p. 132.
[1661] Denis Chatelier, *Je vis avec les mains d'un autre*, *op.cit.*, (Interview du Dr Gabriel Burloux), p. 169.
[1662] *Ibid.*, p. 162.

psychique ne fait que commencer ! »[1663] Il nous semble cependant, comme la notation précédente sur l'abaissement du déni quand la fonctionnalité revient le suggère, que si les processus psychologiques existent bien sûr bel et bien, et ont aussi leur consistance propre, leur rythme singulier, il convient néanmoins de les relier à l'évolution fonctionnelle du patient, dont nous nous efforcerons de montrer le caractère central dans l'appropriation. D'ailleurs quand Gabriel Burloux parle de « greffe somatique » finie, il ne désigne que le temps *opératoire* de la greffe ; or la greffe comme soin total se situe elle aussi dans le temps long avec la lente conquête de la récupération fonctionnelle par la rééducation.

Le processus d'ajustement à ce changement corporel est comparé par Gabriel Burloux à l'adolescence : « Une autre image m'est venue : celle d'un adolescent, et plus encore d'une adolescente, lorsqu'ils découvrent et doivent s'approprier leur nouveau corps. »[1664] Or, comme le souligne Marion Hendrickx, l'adolescence se caractérise par le fait de devoir retraverser les conflits psychiques de l'enfance, mais sous le coup d'un bouleversement corporel, d'une vague pulsionnelle, qui oblige à les reconstruire. Par exemple, l'adolescent devient capable de sexualité ; de violence physique réelle là où l'enfant l'enfant est impuissant ; d'indépendance locomotrice réelle, devenu capable de déplacements à grande échelle. Alors les questions déjà rencontrées dans l'enfance de l'inceste, de l'acte sexuel ; du meurtre et de son interdit ; de la fugue et de la manière de rester habiter dans la maison familiale et de devoir à terme en partir, se reposent avec une grande acuité pour l'adolescent. C'est là peut-être aussi une suggestion à prendre en considération pour la clinique psychologique des patients greffés : si le processus de transformation est comparable aux bouleversements de l'adolescence, ne peut-on ajouter au seul changement de l'apparence ces pouvoirs nouveaux comme sources possibles d'inquiétudes et de déstabilisation ? Avoir à nouveau des mains, pouvoir à nouveau circuler à l'extérieur du fait de la greffe de visage, avoir retrouvé une apparence sortant moins du commun : cela ne soulève-t-il pas à nouveau cette triple question du meurtre ou de la violence, de la fugue et de la séduction qui pouvaient avoir été mis entre parenthèses par l'expérience du handicap fortement visible ?[1665] Il ne faudrait pas alors négliger combien est porteuse de dangers internes, de conflits psychiques possibles, la restauration que propose ces greffes ; tout en étant attentif à la manière dont le handicap et les limites qu'il impose pouvaient représenter une sphère rassurante, faisant échapper à ou amoindrissant l'intensité de ces conflits. Ces bénéfices en termes de

[1663] *Ibid.*, p. 167.
[1664] Gabriel Burloux, Jean-Michel Dubernard, « À propos de la greffe de mains », *art.cit.*, p. 130.
[1665] Isabelle Dinoire par exemple se demandait après sa greffe si « quelqu'un pourrait bien encore vouloir d'[elle] ».

tensions intérieures ne doivent pas être négligés dans la situation de handicap, ainsi que les enjeux qu'il y a à avoir le courage de s'y confronter à nouveau.

Pour le psychiatre Gabriel Burloux, le rapport aux mains greffées est par ailleurs ambivalent, obligeant à une double attitude à leur égard, une double appropriation qui doit être menée de concert : les greffons doivent à la fois être protégés délicatement, et mieux maîtrisés dans leur étrangeté première – d'abord et y compris fonctionnelle. C'est notamment là l'œuvre de la rééducation physique après la greffe ; mais cela correspond également à une dimension psychique de l'appropriation : « J'avais expliqué à un patient anglophone qu'il aurait à dompter et à apprivoiser ses mains. L'anglais ne différencie pas les deux mots qui se traduisent tous deux par *to tame*. Aussi me demanda-t-il : comme un tigre ou un écureuil ? Les deux, lui ai-je répondu. »[1666]

Les psychologues qui suivent les greffés de mains ou visage recherchent aussi à évaluer, avant que les patients se voient définitivement proposer la greffe, leurs capacités à accepter le changement (en plus de leur aptitude, qui peut être évaluée en fonction de facteurs connus et de leurs expériences de traitements antérieurs, à adhérer au traitement immunosuppresseur, au suivi et à la rééducation).

> As with screening for any transplant procedure, pre-operative assesment will consider psychiatric history, previous treatment compliance, social support, intolerance to uncertainty and difficulty adapting to change.[1667]

Une des clés de l'appropriation réside peut-être en effet simplement également dans la capacité d'un être à accepter que son identité peut bien rester la même, qu'il peut rester lui-même, tout en ayant changé. C'est ce que suggèrent également des commentateurs de ces greffes :

> This difficult rebuilding work [of the recipient's identity] can be fruitful, because identity is characterised by a continuous evolution. The graft of a visible organ can lead to a full expression of one's identity, making the individual aware that to be oneself is to change constantly, and to accept oneself as changing.[1668]

[1666] *Id*.

[1667] Simon Brill, Alex Clarke, David Veale, Peter Butler, "Psychosocial management and body image issues in facial transplantation", *art.cit.*, p. 2.

[1668] Edgardo D Carosella, Thomas Pradeu, "Transplantation and *Id*entity: a dangerous split?", *art.cit.*, p. 183. La nécessité d'une psychologie souple du patient est soulignée Danièle Bachmann, qui a suivi des patients greffés des mains : "A rig*Id* personality […] is likely to have trouble tolerating the inevitable degree of uncertainty (the risk of rejecting the transplant rejection, for example) and the necessary period of regression during the first weeks following the transplant operation: not only are the transplanted hands not yet functional, but, moreover, all the skills acquired using the stumps or the prostheses have been lost. When it comes to eating, washing, or even scratching himself, the patient finds himself in a state of total dependence". D. Bachmann, "Quality of life in hand transplant patients", in Lanzetta et Dubernard (dir.),

Cette capacité, nous y reviendrons, n'est elle-même pas monolithique, donnée d'emblée ou absente pour toujours ; la greffe, comme tout acte médical mais encore plus que d'autres tant elle implique un suivi approfondi et sur le long terme, peut aussi être une occasion d'éducation du patient. Éducation faite dans le respect de sa personne, et éducation certainement aussi réciproque dans la relation médicale, mais dont il ne faut pas nous semble-t-il sous-estimer l'importance, étant l'un des gains qu'on peut attendre d'une médecine qui soit vraiment « soin de l'individualité » du patient, processus d'individuation, comme le suggère Kurt Goldstein.

Cette capacité d'accepter le changement de soi dans le temps suppose la souplesse de la dimension de l'identité comme ipséité, identité à soi malgré les changements, dont nous avons vu qu'elle repose sur une dialectique d'intégration du changement, de l'autre qu'on est devenu soi-même, à une identité pourtant maintenue. Ainsi subir un changement d'apparence, devenir (en partie) différent, n'est pas forcément devenir étranger à soi, incapable de se reconnaître comme le même pourtant et de s'identifier à nouveau, en intégrant ce changement d'apparence et plus largement de mode de vie. Le sentiment d'un visage radicalement étranger peut certes survenir dans de rares cas de douleurs fantômes ou dans la dysmorphophobie ; mais les patients greffés du visage ne semblent pas connaître de telles complications :

> Facial phantom pain […] has been infrequently reported in clinical populations. Where it has occurred, it is associated with size distortion and an unpleasant affective component to the agnosia, with patients describing their face as 'alien' or 'foreign'. They frequently become very distressed by this […]. Veale reports that patients diagnosed with body dismorphic disorder commonly describe an urge to 'surgically remove' the part of their body wich causes such intense distress, often using the same kind of emotive vocabulary, e.g.: alien, 'not part of me'.[1669]

Encore une fois, de telles descriptions n'ont jamais été relevées dans les greffes de tissus composites – seul le rejet, on y reviendra, qui dégrade le greffon, le rend moins fonctionnel et d'aspect désagréable, pouvant amener le patient qui devra s'en séparer à ne plus le considérer tout à fait comme sien, ce qui est d'ailleurs plutôt heureux puisqu'il va falloir le réamputer. Ainsi le greffon peut-il être

Hand Transplantation, *op.cit.*, p. 365.

[1669] Simon Brill, Alex Clarke, David Veale, Peter Butler, “Psychosocial management and body image issues in facial transplantation”, *art.cit.*, p. 4. La faible inc*Id*ence de la douleur fantôme dans le cas de la défiguration, à la différence de l'amputation du membre, tient sans doute à la relativement faible innervation du visage en comparaison à l'innervation des membres.

considéré comme « autre », car venant d'un autre et d'apparence différente de l'origine, sans pour autant paraître radicalement étranger.

3. Une identité plurielle ?

Une autre explication possible, soulevée également par les mêmes cliniciens, tient dans la possibilité pour le psychisme d'intégrer une relative pluralité, soi et une partie d'un autre, dans sa propre identité. La sociologue Marie Le Clainche-Piel rapporte le cas d'une patiente greffée du visage qui parle régulièrement à son donneur devant son miroir.[1670] Mais si la situation paraît saisissante, faut-il pour autant nécessairement la considérer comme pathologique ? Les autres patients, peut-être sous l'influence du discours médical intimant à l'« appropriation » nécessaire du greffon, considèrent qu'il s'agit d'une patiente qui « n'accepte pas sa greffe », qui la vit mal – une patiente en tout cas qui ne suit pas le trajet apparemment attendu comme normal de la part de l'équipe médicale, et qui est peut-être intériorisé par les patients. Elle vient aussi sans doute par là déranger la construction de ces autres patients, leur manière de se rapporter à leur greffe. Mais on peut également dire que vivre son identité comme diverse, selon cette fois-ci la dialectique souple de l'unité et de la diversité, est bien une possibilité qu'il n'est pas nécessaire de condamner d'emblée – sous réserve que cela ne représente pas une souffrance intolérable pour le patient. On peut même soutenir qu'il y a sans doute une part d'acceptation sereine de cette pluralité chez tout greffé, qui sait bien également qu'il a en lui, étrangement, une partie étrangère d'un autre. Mais cette conscience n'est pas nécessairement déstabilisante, insupportable.

Il faut également noter que l'autre à intégrer n'est pas seulement dans une dimension synchronique (l'autre à tel moment), mais aussi lui-même doté d'une épaisseur temporelle : le donneur a lui-même eu une histoire, que les patients bien souvent fantasment, ou cherchent à reconstituer ; dans les greffes visibles, ils en portent même parfois la trace. Un des patients que nous avons rencontrés, greffé des mains, nous montrait comme un fait propre à étonner un observateur extérieur mais qui semble provoquer chez lui un étonnement qui reste serein, des cicatrices sur sa main dont il est intimement certain que ce n'est pas lui qui se les est faites, mais bien le donneur lui-même durant sa vie.[1671] Un autre patient greffé du visage aux Etats-Unis a découvert une cicatrice à la tempe qui a obligé de lui

[1670] Marie Le Clainche-Piel, « Regard sociologique sur la réception d'un don de visage », communication aux Assises de la recherche en sciences humaines et sociales sur la greffe d'organes, Paris, 25-26 avril 2017.
[1671] S. S., entretien avec l'auteur.

révéler que son donneur s'était donné la mort... La manière dont ce fait potentiellement très perturbant a pu ou non être assumé par le patient nous est cependant inconnue. Il y a là dans tous les cas la dimension d'une identité narrative qui se déploie, et même qui étrangement se trouve obligée d'inclure des traces de la biographie d'un autre, du donneur.
Ce fait n'est pas forcément de nature négative :

> The assimilation of change must incorporate the idea that, however minimal, the body image is in some ways derived from that of another individual. Interestingly, while this is represented as a negative prospect in the literature so far, it is evident that where this occurs naturally, i.e.: in the inheritance of familiar family features, it is often seen as desirable and reassuring. Thus we should not assume that this experience will necessarily be a negative one for the recipient.[1672]

Il est cependant indéniable que la comparaison avec les traits recherchés dans nos visages de la ressemblance avec nos propres parents a une valeur limitée. En effet, ces traits nous sont, comme le disent les auteurs eux-mêmes, familiers ; ce qui n'est justement pas le cas des parties visibles de corps d'un donneur lui-même anonyme. De plus, dans les dons entre vivants, le fait que la partie donnée (rein, moelle osseuse) vienne d'un proche peut être un facteur rassurant pour le sentiment d'identité des patients, mais peut également soulever de nombreux problèmes.1673 Il faut cependant signaler que le donneur, même anonyme, même éloigné du receveur par des médiations techniques et institutionnelles très nombreuses, est souvent imaginé par le receveur, ce qui permet de réinstaurer un sentiment de familiarité.
Cette identité plurielle du greffé peut alors même être louée ; et c'est là que nous nous séparerons de cette conception peut-être postmoderne d'une identité qui cette fois-ci, non plus assume une certaine pluralité, mais même la revendique – l'exhibe, la met en avant : en fait son identité au sens de son trait distinctif. Certains discours sur les greffes – qui ont, comme nous l'avons déjà relevé avec Jean-Luc Nancy, une résonance politique – mettent en effet en valeur le statut *hybride* du greffé pour en

[1672] Simon Brill, Alex Clarke, David Veale, Peter Butler, "Psychosocial management and body image issues in facial transplantation", *art.cit.*, p. 5.
[1673] Le don entre vivants pose ainsi des problèmes psychologiques, éthiques, très spécifiques et passionnants à étudier – ils débordent cependant le cadre de notre étude. Deux indications à ce propos : Jacques Ascher, Jean-Pierre Jouet, *La greffe, entre biologie et psychanalyse*, Paris, PUF, 2004 ; et le beau film d'Arnaud Desplechin *Un conte de Noël* qui décrit les conflits familiaux (thème essentiel de sa filmographie) occasionnés par une greffe de moelle dans une famille bourgeoise de Roubaix. Le film d'Arnaud Desplechin est d'ailleurs issu de sa lecture du livre de Jacques Ascher et Jean-Pierre Jouet, ce dernier ayant joué le rôle de consultant pour l'élaboration du scénario du film. Martin Klapheke, "Transplantation of the human hand: Psychiatric considerations", *Bulletin of the Menninger Clinic* 63 (2), 1999, pp. 159-173, ici p.162, signale le cas d'un jumeau qui ne supportait pas d'avoir une greffe de peau de son frère.

faire le modèle, le poste avancé, d'une identité qui aurait abandonné les mirages du sujet moderne dans sa prétendue unicité, insularité. Le greffé devient alors, non plus un patient profondément atteint au départ et restauré de manière convaincante mais encore imparfaite, mais plutôt le héros, le parangon, d'une identité bigarrée qui devrait être notre modèle. Ces discours sur les nouvelles identités contemporaines sont souvent relativement nébuleux, et font feu indifféremment de toutes les avancées médicales (prothèses, « homme augmenté », greffes donc, implants) qui leur paraissent dessiner un homme nouveau libéré des contraintes d'une identité trop rigide. Comme le montre le modèle biologique de l'hybridation, qui concerne au départ la reproduction du vivant, son croisement pour en améliorer les performances, la greffe n'est plus ici conçue comme un moyen seulement de *restauration* de soi, mais bien de *production* de soi, d'un soi original. La greffe ne vient plus déstabiliser et cependant restaurer une identité déjà fragilisée, mais devient presque l'identité même du patient. On voit cette fascination encore dans l'ambiguïté des sculptures et performances d'Orlan, entre dénonciation et louange à l'égard des transformations plastiques permises par la technique contemporaine.

Orlan, *Bump-Load*, sculpture, 2009.

Il y a là encore nous semble-t-il une part d'*idéologie* scientifique, au sens où Canguilhem l'entendait : il y a idéologie quand des résultats scientifiques réels, avérés, sont poussés au-delà de ce qu'ils apportent réellement, dans une *anticipation* risquée qui est aussi une manière de court-circuiter le

long cheminement réel de la science, toujours incertain, et qui ne suit jamais les chemins qu'on croit pouvoir lui tracer. Canguilhem souligne que l'idéologie est souvent le fait de *non-scientifiques* qui se saisissent des résultats bien réels d'une science (ici, d'une activité médico-scientifique dans la greffe) pour en faire une clé d'explication globale. Or de l'identité fragile des patients greffés à une généralisation d'une identité hybride, il y a un pas immense que seul l'idéologue peut franchir aussi aisément. Si cette conception de l'identité comme pluralité chatoyante assumée est bien *possible*, et nous ne souhaitons pas ici la condamner comme telle, il est également réducteur et idéologique d'en faire elle-même la seule conception *possible*, en prétendant lui donner une hégémonie qui rende toute autre conception inaudible ou illégitime.

Ce discours sur une identité plurielle qui ne serait plus seulement un obstacle qui peut être surmonté, mais bien un emblème en soi de nouvelles manières de concevoir l'identité, se relève également, en retour des discours ambiants ou en parallèle d'eux, au sein du milieu médical lui-même. On peut le relever dans la conclusion de l'article de l'équipe de Bernard Devauchelle déjà cité, de 2007 :

> Laissons donc Blaise Pascal conclure ici le fil de notre pensée en nous ramenant par ses mots « *en définitive, ne sommes-nous pas tous des chimères ?* » à la réalité philosophique, mais aussi biologique, de notre identité.[1674]

L'article poursuit en critiquant ceux qui s'inquiètent de la figure de la chimère – le parallèle serait ici plus juste avec un Pascal ridiculisant ceux qui ont « peur du vide » (« Qu'y a-t-il donc dans le vide pour qu'ils en aient tant peur ? ») :

> Au-delà de cet aphorisme, à tous ceux qui se sont émus de voir, à travers notre geste, un mythe ancestral devenir réalité et qui craignent encore peut-être que, comme dans la légende, le regard de la chimère, image ambiguë de la tentation, ne transperce notre esprit, n'aveugle nos yeux et ne nous transforme ainsi, corps et âmes, en être de pierre, osons encore écrire etc.[1675]

Il est certes vrai que la greffe peut faire peur de manière irrationnelle, et nous renvoie à notre propre

[1674] B.-L. Lengelé, S. Testelin, S. Dakpe, *al.*, « « Greffe de visage » : regards portés sur la première allotransplantation composite partielle de la face », *art.cit.*, p. 483. L'aphorisme ici attribué à Pascal ne se trouve nulle part dans son œuvre. On trouve en revanche : « Quelle chimère est-ce donc que l'homme, quelle nouveauté, quel monstre, quel chaos, quel sujet de contradiction, quel prodige, juge de toutes choses, imbécile ver de terre, dépositaire du vrai, cloaque d'incertitude et d'erreur, gloire et rebut de l'univers ! Qui démêlera cet embrouillement ? ». Blaise Pascal, *Pensées*, Lafuma 131 – Sellier 164.

[1675] *Ibid*.

sentiment d'identité qui nous paraît par elle, même si elle n'est pas pratiquée sur nous et peut-être surtout dans ce cas, menacé. Canguilhem montre bien dans son analyse de la monstruosité que ce qui nous inquiète d'abord dans le monstre, c'est *notre propre* sort, qui nous paraît remis en cause par son existence : face au monstre, je pense d'abord que je pourrais donner naissance moi-même à un être ainsi apparemment inclassable, et que j'aurais pu ou pourrais en être un moi-même.[1676] Ma propre normalité se trouve ramenée à sa contingence (elle aurait pu ne pas être) et par là fragilisée. Il convient donc de prendre garde à nos réactions impulsives de méfiance à l'égard de réalités cliniques souvent mal connues, et qui nous inquiètent aussi proportionnellement à notre méconnaissance de celles-ci ; nous espérons d'ailleurs que notre propre travail puisse participer à la fois à creuser cet étonnement devant les procédures de greffe et à les rendre plus familières également : à nous permettre de mieux nous les approprier, individuellement et collectivement, pour les intégrer à une anthropologie par là renouvelée. Il est désormais connu que les pathologies, particulièrement dans le handicap, paraissent beaucoup plus difficiles à supporter à ceux qui n'en ont une connaissance que théorique, sans connaître de patients affectés par elles, et qu'elles paraissent moins insupportables à l'entourage des patients qui en connaît mieux la réalité, et encore moins aux patients eux-mêmes. Il est indéniable également que les apports actuels de l'immunologie et de la génétique qui soulignent de plus en plus combien le « soi » que nous sommes, biologiquement, est en réalité tissé d'une pluralité de déterminations génétiques – par exemple avec le phénomène important de la symbiose en nous de bactéries en très grand nombre, étrangères, mais indispensables à notre fonctionnement biologique ; avec la présence permanente chez les mères de cellules du ou des enfants qu'elles ont porté(s) et qui sont parfaitement tolérées, étant pourtant censées être du « non soi » ; avec la présence constante d'agents infectieux contrôlés par le système immunitaire mais jamais totalement éliminés ; avec le phénomène de dormance tumorale -, tous ces apports nouveaux donc qui interdisent de concevoir le soi biologique lui-même comme strictement étanche au non soi et en font ressortir la pluralité intégrée, peuvent participer à mieux accepter les greffes.[1677] Les greffes perdent en effet de leur « inquiétante étrangeté » si elles sont replacées dans un continuum avec des phénomènes parfaitement normaux, ou même des phénomènes pathologiques eux-mêmes relativement familiers, qui font que notre soi biologique ne relève pas uniquement de notre génome supposé unique – d'autant que lui-même est transcrit de manière diverse et non rigidement monolithique.

[1676] Georges Canguilhem, « La monstruosité et le monstrueux », *La connaissance de la vie*, Paris, Vrin, 1992.

[1677] Thomas Pradeu, communication personnelle. Voir aussi Thomas Pradeu, *Les limites du soi*, *op.cit.*, qui souligne combien la définition de l'immunité comme distinction rig*Id*e et totalement homogène entre un soi et un non soi est insuffisante.

Du bon usage de la métaphore

Il nous semble néanmoins que ces discours assimilant le patient greffé à une « chimère » qui serait en fait la situation normale de tout être humain sont victimes d'un usage mal contrôlé de la métaphore – comme ceux d'ailleurs qui font le pont trop hâtivement entre ces mêmes patients et un modèle politique, même parfaitement respectable par ailleurs comme celui de l'accueil de l'étranger, de la « tolérance ». Les greffes, qui sont elles-mêmes un *transfert*, mais de parties de corps bien plus que de sens directement, semblent naturellement conduire à métaphoriser à partir d'elles – la métaphore, *meta-phorein*, consistant justement en un transfert de sens, un ou des sème(s) nouveau(x) issu(s) du comparant étant attribué(s) à un signifiant, le comparé, par l'intermédiaire de sèmes communs : « le temps est un mendiant ».[1678] Mais il nous semble que l'usage de la métaphore, s'il peut être extrêmement suggestif, ne doit pas être laissé sans contrôle.

Or on trouve un usage de la métaphore souvent foisonnant dans les discours sur ou à partir des greffes. Dans le bel ouvrage collectif consacré à la transplantation dirigé par B. Devauchelle, F. Delaporte et E. Fournier, on trouve par exemple un article sur l'histoire de l'esclavage, considéré comme une greffe (de populations). D'autres types de métaphore à partir ou à propos des greffes nous semblent ainsi abusifs.

La grossesse comme greffe ?

Billingham, collaborateur de Medawar, écrivit un article célère comparant le fœtus à un greffon – un corps étranger, toléré un temps et pour des raisons qu'il fallait d'ailleurs éclaircir, rejeté (heureusement dans ce cas-là!) à terme, peut-être une fois celui-ci devenu immunologiquement compétent et capable de provoquer des réactions immunes[1679]. Cet article dont Billingham lui-même dit qu'il reçut à sa grande surprise un écho très important, bien qu'écrit un peu rapidement et pour des raisons de circonstance,[1680] montre toute la valeur *heuristique* de la métaphore. Le rapprochement suggestif entre

[1678] Aristote définit ainsi la métaphore : « La métaphore est le transport à une chose d'un nom qui en désigne une autre. », *Poétique,* 1457b6 (cité *in* Paul Ricoeur, *La métaphore vive,* Paris, Seuil, 1975, p. 19. La métaphore est ainsi au départ un *écart* par rapport à un usage ordinaire du langage (*Ibid.*, p. 26). De ce point de vue, « il y a toujours quelque méprise dans la métaphore, […] on y prend une chose pour une autre, par une sorte d'erreur calculée. » (*Ibid.*, p. 31)

[1679] Rupert Billingham, "Transplantation immunity and the maternal-fetal relation", *New England Journal of Medicine* 270, 1964, pp. 667sv.

[1680] Billingham, *in* Paul Terasaki (ed.), *History of Transplantation*, *Thirty-five Recollections*, *op.cit.*, p. 86 ; Billingham

le fœtus et un greffon invitait de manière frappante à se pencher sur des questions non encore résolues concernant le développement *in utero* : comment se fait-il que le corps étranger que représente un fœtus ne produise pas un conflit immunologique avec la mère ? (ce qui est le cas dans certaines réactions sériques lors de l'accouchement) Comment se constitue peu à peu le système immunitaire lors du développement utérin ? Cela pose la question essentielle de la possibilité de la viviparité chez l'animal. Le rapprochement entre grossesse et greffe, dans une perspective de la théorie de l'évolution, avait déjà été fait comme on l'a vu[1681] par Medawar :

> The immunological problem of pregnancy may be formulated thus: how does the pregnant mother contrive to nourish within itself, for many weeks or months, a foetus that is an antigenically foreign body? […] is pregnancy accompanied by any physiological change which may in some degree prevent *the foetus, quâ tissue homograft*, from immunizing the mother against itself?[1682]

C'est toute la place de la métaphore dans le développement de la science qui est ici posé. Si la métaphore, et plus largement l'image, peuvent être, comme Bachelard l'a montré, un puissant stimulant à la recherche scientifique, celles-ci doivent en retour être critiquées, relativisées, purifiées dit Bachelard, par le rationalisme mis en œuvre dans l'enquête qu'elles auront incité à entreprendre. Ainsi la métaphore, qu'on risque toujours d'oublier (Nietzsche), peut-elle devenir trompeuse : elle risque d'être prise au pied de la lettre de manière rigide et donc creuse. Par exemple le fœtus n'est, par bien des aspects, *pas* un greffon par ailleurs : il n'est pas issu d'un geste technique médical mais d'un processus naturel le plus souvent ; et surtout son destin est de mener une vie complète, indépendante, à terme, là où le greffon doit au contraire rester le plus longtemps possible relié à l'organisme qu'il vient restaurer, dans une situation de subordination du greffon à l'organisme hôte. Billington, un autre chercheur, note dans les années 1980, une limite importante de la comparaison qu'il reprend à Medawar :

> The circulatory system of the developing embryo remains independent of that of the mother throughout gestation. The concept of 'the foetus, quâ tissue homograft' is therefore not, in the strictest sense, appropriate.

souligne que ce champ de l'immunolobiologie était particulièrement négligé à l'époque où il écrivit son article.

[1681] Voir notre chapitre 3.

[1682] Medawar, P. B. (1953) Symp. Soc. Exp. Biol. VII, pp. 320-338, cité in Billington, "'The foetus, quâ tissue homograft': an assessment of the possible mechanisms for its survival", *Immunology Letters*, 21, 1989, pp. 45-50. C'est nous qui soulignons.

The fetal graft within the uterine environment is not directly comparable to a surgically constructed graft.[1683]

L'affirmation est reprise plus loin : "The fetus is not a conventional allograft".[1684] La volonté de poser le problème de la grossesse en termes immunologiques montre bien en tout cas la validité de la thèse d'Anne-Marie Moulin qui souligne que l'immunologie, du fait de la puissance de ses résultats, est devenu « le dernier langage de la médecine », celui dans lequel toutes les autres branches de la médecine sont invitées à se traduire pour démontrer leur pertinence et se rendre compréhensibles.[1685] A tel point que le caractère métaphorique aussi de cette traduction peut en être oublié.

La greffe, aussi bien végétale que médicale ?

La métaphore végétale elle aussi, qui rapproche greffe humaine et greffe horticole, rencontre des limites, comme le souligne bien Didier Houssin.[1686] En effet entre la greffe comme réalité clinique et la greffe horticole, l'analogie reste limitée : si la greffe horticole donne à penser une puissance foisonnante de la greffe, permettant la création d'êtres pluriels et des contiguïtés étonnantes et fantasmagoriques, la greffe médicale est bien plus limitée, par sa difficulté de réalisation mais aussi par son but thérapeutique qui modère les ambitions de transformation à l'infini qu'elle peut faire naître. La greffe horticole est elle, comme le souligne François Delaporte, un monde poétique, tissé de correspondances.[1687] C'est peut-être en partie à cause de cette métaphore végétale qu'on a pu craindre les greffes : on pensait que, sur le modèle justement des greffes végétales, elles amèneraient à outrepasser toutes les limites en amenant à créer des chimères improbables, renouant ici avec le vieux fonds de la mythologie des animaux composés.

[1683] *Ibid.*, p. 46.
[1684] *Ibid.*, p. 49.
[1685] Anne-Marie Moulin, *Le dernier langage de la médecine. Histoire de l'immunologie de Pasteur au SIda*, *op.cit.*
[1686] Didier Houssin, *L'aventure de la greffe*, Paris, Denoël, 2000, pp. 22-3.
[1687] François Delaporte, *Figures de la médecine*, *op.cit.*, p. 13.

Figure 2 Alexis Carrel as a magician. Courtesy of the Wellcome Medical Photographic Library.

Caricature d'A. Carrel en magicien. Tiré de T. Schlich, "Nobel Prizes for surgeons", art.cit.

Or la réalisation concrète des greffes, semée d'embûches et révélant le caractère très délicat de l'insertion d'un organisme étranger, même humain et non d'une autre espèce (la xénogreffe), dans le nôtre, montre à quel point les greffes ne peuvent pas servir à des tentatives de transformation burlesques ou excentriques ; leur extrême difficulté de réalisation les limite à un usage thérapeutique en réponse à des pathologies importantes – longtemps, les organes vitaux, et de nos jours seulement, selon un essor en fait relativement limité comme on l'a vu, des procédures de reconstruction plastique. Dans l'analogie avec la greffe en horticulture, ce qui est également trompeur est que la greffe horticole a pour finalité ultime le greffon, et non l'organisme sur lequel il est greffé, qui n'est désigné que sous le terme de « porte-greffe ». Ce qui intéresse l'horticulteur, ce sont les qualités propres du greffon lui-même le plus souvent, l'arbre sur lequel il est greffé ne servant qu'à lui apporter des conditions de survie plus favorables. Au contraire bien sûr dans la greffe humaine, c'est l'organisme – et par là la personne – du receveur qu'il s'agit de préserver, *au moyen* du greffon dont l'importance en termes de valeur n'est pourtant pas la première ; ce n'est aucunement le greffon qu'il s'agit de faire survivre. C'est l'apprentissage qui eut lieu comme on l'a vu dans les années 1960 : les médecins eurent à apprendre à doser correctement les traitements immunosuppresseurs enfin acquis, pour ne pas être obsédés par la survie du greffon au détriment de celle du patient si le traitement immunosuppresseur est trop élevé – les patients décédant alors avec un greffon... intact, alors que les progrès de la dialyse pouvaient rendre acceptable désormais le rejet du greffon, permettant au patient de survivre autrement.[1688] Au fond la greffe horticole est une technique de reproduction, là où la greffe médical

[1688] Voir notre chapitre 5.

est une technique de préservation, de soin.[1689]

Le parasitisme, une forme de greffe ?

Si Didier Houssin perçoit bien les limites de la métaphore dans l'assimilation de la greffe horticole et de la greffe en médecine, il nous semble cependant moins percevoir les dangers de la métaphore quand il compare le greffon aux phénomènes, très fréquents dans le monde animal, de parasitisme. Par cette comparaison il entend montrer que « la greffe n'est pas seulement humaine » ; et par là suggérer qu'elle est un phénomène parfaitement naturel et que la médecine ne transgresse pas la nature en en pratiquant.[1690] C'est là d'abord supposer un paradigme naturaliste – la nature devant servir de modèle à nos actes techniques – qui demande à être discuté, avec la volonté de légitimer une pratique médicale en la rapprochant d'un phénomène naturel, ce qui là aussi est un procédé de légitimation insuffisant. Par là on perd également la spécificité de la greffe comme *art humain*, geste technique justement proprement humain, dans toute sa complexité, en provoquant l'image trompeuse d'un geste qui serait facile à réaliser, si la nature dans sa spontanéité en est capable. Enfin on perd la réalité des rapports, complexes eux aussi, entre greffon et organisme. Cette métaphore, qui prétend ramener la greffe à une réalité plus familière, inquiète aussi sous la figure du parasite, ce qui peut rendre plus difficile l'appropriation au lieu de la faciliter. Or il est patent que le parasitisme n'est pas au sens strict une greffe : dans la greffe il y a un rapport de tout à partie, une inégalité fonctionnelle entre ce qui est greffé et ce qui reçoit la greffe. Le greffon est ce qui n'est plus qu'un organe (ou un ensemble de tissus) par homonymie : détaché de son organisme d'origine, il n'est pas un individu complet. En un sens, le greffon n'est pas vivant, tout comme une fleur coupée n'est pas un individu vivant, parce qu'elle est détachée de ce qui fait d'elle un organisme complet. Le greffon est une partie, non une individualité biologique complète qui serait capable d'une vie propre – cela distingue le greffon des phénomènes biologiques de multiplication d'un individu par division, ce qui est le cas dans le bouturage : la partie du végétal a, elle, cette puissance de produire à nouveau la totalité de l'organisme.[1691] Le greffon n'est ainsi pas une individualité biologique complète, même s'il l'est en puissance dans le cas du greffon végétal, qu'on pourrait aussi replanter de manière autonome dans le

[1689] Didier Houssin, *L'aventure de la greffe*, *op.cit.*, p. 24.
[1690] *Ibid.*, p. 21.
[1691] François Dagognet souligne que dans la plante, qui est « sériation », chaque partie contient en puissance le tout, et donc un autre tout possible, un autre indiv*Id*u. François Dagognet, *La maîtrise du vivant*, Paris, Hachette, 1988.

sol ; mais un parasite est bien une telle individualité biologique complète. Le caractère vivant ou non des parties du corps transférées dans la greffe, et dans le cas d'autres « produits » corporels utilisés en médecine (le sang par exemple) est pourtant une question décisive, et on doit regretter l'emploi souvent flou du terme de « vivant » pour désigner ces parties du corps, incitant plus à y voir des entités autonomes, potentiellement porteuses de leur propre force d'individuation, leurs propres caractéristiques, faisant vaciller d'autant plus l'individualité du patient qui les reçoit. On voit bien phénoménologiquement que le greffon n'est pas un individu organique dans le fait qu'il prend le temps de son transfert un aspect cadavérique ou matériel.

Greffon d'avant-bras (photo A. Gazarian).

Ceci rejoint les exemples que donne Aristote pour expliquer que les parties du corps ne sont au sens strict des parties du corps que par leur union avec la totalité du corps, c'est-à-dire une âme qui l'anime. Pour Aristote, la main de pierre, comme la main détachée du corps, ou encore un cadavre tout entier détaché de tout rapport à une âme forme du corps, ne sont des organes ou des corps que « par homonymie ». On pourrait ajouter le greffon à cette liste d'organes « par homonymie », qui n'est qu'organe en attente de faire partie d'un tout qui lui manque dans le laps de temps entre son prélèvement et la greffe. C'est pourquoi l'opération de la greffe, chez les animaux comme chez les végétaux, doit être faite le plus rapidement possible, pour ne pas détériorer les qualités du greffon.[1692]

[1692] Ainsi toute la qualité d'un greffeur, même dans le monde végétal, est de mettre rap*Id*ement en contact le receveur et le greffeur. Dans le cas des organes, il s'agit de diminuer le plus possible le temps d'ischémie (le temps pendant lequel le greffon n'est pas alimenté par le sang), ischémie qui peut être « chaude » (lors d'un arrêt cardiaque) ou « fro*Id*e » (lors du transport du greffon). La réduction du temps d'ischémie au minimum est une des raisons des meilleurs résultats des greffes entre vifs par rapport aux greffes avec prélèvement sur un donneur cadavérique : « le temps d'ischémie fro*Id*e est divisé par dix » (Christian et Olga Baudelot, *Une promenade de santé*, *op. cit.*, p. 84). Cette urgence entre le prélèvement et la greffe fait du transport du greffon une course contre la montre. Les organes peuvent accepter des temps d'ischémie variables : moins de six heures pour cœur et poumons, de douze pour foie et pancréas, jusqu'à quarante-huit pour le rein. Ce critère du temps est un des critères dans l'allocation par l'Agence de biomédecine des greffons prélevés disponibles aux centres de transplantation qui les attendent. (Christian et Olga Baudelot, *Une promenade de santé*, *op. cit.*, p. 81)

Le receveur au contraire est, lui, une individualité biologique complète, capable d'autonomie, de décision ou de spontanéité – et incomplète, au sens où on le greffe parce qu'il est affecté d'un déficit. Ainsi, seul le receveur est un individu au sens strict dans la greffe, il reçoit quelque chose qui ontologiquement est moins complet que lui, est incapable de fonctionner comme un tout autonome. Or, dans le parasitisme, ce qu'on prétend être un greffon est bel et bien un individu complet, doué d'une autonomie, de stratégies qui lui sont propres. Certes, sa survie dépend toujours d'un « hôte », vocabulaire qu'il partage avec la greffe : il doit alors ne pas aller jusqu'à faire décéder son hôte car il perdrait son environnement propice. Cependant, le parasite ne peut en rien être utilisé, consciemment ou selon une finalité biologique inconsciente, par son hôte, alors que dans la greffe le greffon, intégré au fonctionnement d'un organisme, n'est pas doté d'une autonomie. Ainsi, c'est bien abusivement qu'on parle de « greffe naturelle » dans le cas du parasitisme comme de la naissance.

Ainsi l'usage de la métaphore, s'il peut être suggestif, doit également être contrôlé ; cet effort de contrôle de la métaphore nous semble par ailleurs permettre de mieux dessiner les contours d'une définition de la greffe, en obligeant à dessiner ce qui, malgré sa métaphorisation sous l'égide de la greffe, n'*est pas* une greffe – et partant, par contraste, ce qu'est la greffe. Au fond la pulsion à métaphoriser, même si elle se présente comme bravache et transgressive comme dans le cas de l'article de l'équipe de B. Devauchelle (dire que ce qui est produit ce sont bien des « chimères »), participe peut-être encore à une volonté de rendre plus familier ce qui inquiète, quand la greffe est placée en situation de comparé face à un comparant : la greffe est comme... le parasitisme ; ou la chimère ; ou... Alors, l'inconnu car nouveau est ramené de manière rassurante à du bien connu ; la spécificité de l'objet peut être manquée et son étrangeté paradoxalement assagie en prétendant la renforcer. C'est ainsi que François Delaporte invite à se méfier en médecine de l'*analogie* (x est à y ce que a est à b), la transposition d'un domaine à un autre étant toujours risquée, et empêchant de recueillir la nouveauté de singularités : « il est rare que l'idée d'éclairer l'inconnu par le connu soit féconde »[1693] Inversement, quand la greffe est utilisée comme comparant (« la colonisation politique, la traite des noirs est une greffe »), elle risque de devenir un comparant hégémonique, ramenant toute la réalité à elle et écrasant la singularité de réalités complexes,[1694] sans apporter d'éclairage nouveau à cette réalité comparée à la greffe. Ainsi la métaphore risque-t-elle d'être seulement décorative, sans gain réel

[1693] François Delaporte, *Figures de la médecine*, *op.cit.*, p. 7.
[1694] « Les modernes diront que faire métaphore, c'est voir deux choses en une seule. », Paul Ricoeur, *La métaphore vive*, *op.cit.*, p. 35.

d'intelligibilité à travers son usage.

Aristote souligne que la métaphore consiste en un rapprochement inattendu entre deux entités qu'on ne penserait pas à rassembler dans une même catégorie. Elle a ainsi pour vertu de nous faire voir le monde d'un œil neuf, en ne se limitant pas aux partages déjà inscrits dans la langue, mais en renouvelant ces partages par des alliances de mots hardies, éventuellement déstabilisantes au premier regard.[1695] Il y a là pour Aristote une dimension profondément ontologique de la métaphore,[1696] qui consiste à créer et donner à voir des rapprochements jusqu'ici inaperçus. Aristote souligne que la capacité à « bien métaphoriser », essentielle en poésie pour renouveler notre rapport à la langue et par là aux objets du monde, dépend d'un juste coup d'œil.[1697]

Mais la métaphore peut également échouer selon Aristote : il y a un art à bien métaphoriser.[1698] Les critères qu'en propose Aristote sont d'abord esthétiques ; si la métaphore sert à orner le discours et à surprendre agréablement, elle peut tomber dans deux écueils : le premier étant la platitude – la métaphore trop évidente, qui n'apporte pas de renouvellement de l'expression ni du regard, en rapprochant deux choses trop semblables –, le deuxième étant l'obscurité : la métaphore trop ornée, savante, qui en devient hermétique. Il y a donc des règles pour Aristote à la métaphore – des règles qui permettent de distinguer les métaphores impropres, ou plutôt des critères permettant de justifier notre sentiment d'impropriété de la métaphore. Cependant ces règles semblent essentiellement

[1695] La métaphore peut aussi servir à combler un « v*Id*e sémantique » (*Ibid.*, p. 25). Elle égare et est hardie en ce qu'elle tient souvent du paradoxe : « L'instruction, l'information, [y sont] liées à un rapprochement de termes qui d'abord surprend, puis égare, enfin découvre une parenté dissimulée sous le paradoxe. […] Ce que le grec appelle précisément *para-doxa*, c'est-à-dire une déviance par rapport à une *doxa* antérieure. » (*Ibid.*, p. 39).

[1696] Paul Ricoeur souligne ainsi que si la métaphore apparaît comme un « désordre dans la classification », en étant un écart, « la suggestion est alors la suivante : ne faut-il pas dire que la métaphore ne défait un ordre que pour en inventer un autre ? que la méprise catégoriale est seulement l'envers d'une logique de la découverte ? » *Ibid.*, p. 32.

[1697] « Ce qui est de beaucoup le plus important, c'est d'exceller dans les métaphores [mot à mot : être métaphorique]. En effet c'est la seule chose qu'on ne peut prendre à autrui, et c'est un indice de dons naturels ; car bien faire les métaphores, c'est bien apercevoir les ressemblances. » Aristote, *Poétique* 1469a4-8, cité in Paul Ricoeur, *La métaphore vive*, *op.cit.*, p. 33. On trouve un pla*Id*oyer en faveur de la métaphorisation la plus libre à partir des greffes chez Emmanuel Fournier, « Greffes d'*Id*ées, greffes de rien? », *in* François Delaporte, Emmanuel Fournier, Bernard Devauchelle (dir.), *La fabrique du visage, op.cit.*

[1698] Paul Ricoeur souligne que l'enjeu de la métaphore est celui des rapports entre philosophie et rhétorique dans leur prétention au discours vrai. Le choix d'Aristote est, au lieu de condamner la métaphore purement et simplement, de chercher à en dévoiler les ressources et à en régler l'usage : « La métaphore aura aussi ses ennemis, qui, dans une interprétation qu'on peut dire « cosmétique » aussi bien que « culinaire » [cosmétique et cuisine sont les deux pratiques avec laquelle Platon compare la rhétorique dans le *Gorgias* pour la faire apparaître comme une technique inutile et trompeuse], ne verront en elle que simple ornement et que pure délectation. Toute condamnation de la métaphore comme sophisme participe de la condamnation de la sophistique elle-même. Mais la philosophie ne fut jamais en état de détruire la rhétorique ni de l'absorber. […] Une possibilité restait ouverte : délimiter les usages légitimes de la parole puissante, tirer la ligne qui sépare l'us de l'abus, instituer philosophiquement les liens entre la sphère de val*Id*ité de la rhétorique et celle où la philosophie règne. La rhétorique d'Aristote constitue la plus éclatante de ces tentatives pour institutionnaliser la rhétorique à partir de la philosophie. », Paul Ricoeur, *La métaphore vive*, *op.cit.*, p. 16.

esthétiques. Les excès possibles que nous souhaitons distinguer ici sont eux aussi de l'ordre de la *pertinence* : les métaphores à partir des greffes ou vers elles sont-elles pertinentes ? Mais cette pertinence, si elle a bien sûr une dimension esthétique, qui est ressaisie et d'abord rencontrée dans un jugement de goût, porte également pour nous sur la valeur ou non d'éclairage qu'apporte la métaphore.[1699] Ainsi une métaphore doit-elle se juger selon nous à sa fécondité heuristique, sa capacité à nous aider à mieux élucider chacune des réalités en comparaison – ou en tout cas à le suggérer, tant la métaphore est une formule extrêmement concise, qui porte plus par le sens qui s'y dessine de manière inchoative que par de longs développements qui l'explicitent. Il faut alors méditer le lien entre la « métaphore-nom » (le mot sert à désigner ce qu'il ne désignait pas) et la « métaphore-discours », c'est-à-dire l'ensemble du discours métaphorique et les éventuelles trouvailles que la première permet de déployer.[1700]

Pour en revenir aux questions d'identité qui formaient notre point de départ, ce qui nous gêne dans le fait de prendre au pied de la lettre le fait que les greffes produiraient des « chimères » réside dans la confusion des ordres qui est créée par ce rapprochement. Pascal souligne constamment ce qu'il y a de tyrannique dans l'intrusion d'un ordre dans un autre : quand le politique prétend régenter la science, ou se faire louer pour des vertus morales, ou se place au-dessus du saint dans l'ordre spirituel. Michael Walzer fait de la conservation de la séparation de ces ordres un principe fondamental de justice dans *Sphères de justice*. Or il nous semble que la métaphore qui assimile chimère mythologique, sa métaphore immunologique antérieure et chimère existentielle au sens pascalien prétend à une correspondance entre ces différents ordres – mythologique, biologique, existentiel, voire aussi le politique par là suggéré – qui ne respecte pas l'indépendance de ces ordres qui ont chacun leur consistance propre, leurs règles, leurs principes. Ainsi être une chimère immunologique n'est-il pas nécessairement en former une existentiellement – et inversement aussi d'ailleurs : quand Pascal parle de l'homme comme d'un « monstre incompréhensible », dans la tradition augustinienne et platonicienne de l'homme comme inconnaissable à lui-même, depuis Socrate, il est dans le domaine

[1699] Aristote souligne aussi que la métaphore ne peut être que pure *substitution* par rapport à un mot ordinaire. « Si […] le terme métaphorique est un terme substitué, l'information fournie par la métaphore est nulle, le terme absent pouvant être restitué s'il existe ; et si l'information est nulle, la métaphore n'a qu'une valeur ornementale, décorative. » *Ibid.*, p. 30. Dans ses enjeux esthétiques de la métaphore, Aristote inclut bien une valeur informative, « car lorsque le poète appelle la vieillesse un brin de chaume, il nous instruit et nous donne une connaissance. » Aristote, *Rhétorique* III, 4, 1410b13, cité in Paul Ricoeur, *La métaphore vive*, *op.cit.*, p. 38.

[1700] La distinction entre « métaphore-nom » et « métaphore-discours » (l'unité lexicale ou l'ensemble porteur de sens dans laquelle la métaphore se trouve) est proposée par Paul Ricoeur, *Ibid.*, p. 20.

directement de l'anthropologie – même si l'incompréhensibilité à lui-même de l'homme comme vivant sera pour lui un argument supplémentaire à son incompréhensibilité générale.

4. L'appropriation par la fonctionnalité

La dernière hypothèse, à notre sens la plus éclairante, qui peut expliquer la bonne appropriation par les patients des greffes, même visibles, si étrangement différentes de soi, de main(s) et de visage, est celle qui passe par la fonctionnalité comme facteur d'intégration du greffon au sentiment d'être soi du patient. Cette explication n'est en un sens pas exclusive de celles précédemment examinées ; il nous semble même qu'elle peut être le phénomène fondamental qui sous-tend en réalité ces autres processus d'appropriation, qui les fait croître et se développer.

Cette explication est proposée dans de nombreux textes de cliniciens, et de patients, qui relèvent que l'appropriation commence vraiment avec le processus long, continu, un temps resté en suspens, par lequel le patient retrouve grâce à la greffe des fonctions physiologiques, une sensibilité, une motricité, une animation propre, par lui-même, de cette partie étrangère, et donc des gestes par là redevenus possibles.

Ce retour de la fonctionnalité, que la greffe *fonctionne* tout simplement, est noté comme facteur décisif, par anticipation, par Brill et ses confrères dans leur article sur la greffe de visage de 2006 :

> We would suggest that assimilation of a new face with unfamiliar characteristics will depend on the evidence that the face 'functions'. For example, that it is sensate, mobile, expressive, provides the individual with an identity, facilitates communication and is acceptable to other people.[1701]

Cette dimension, très brute, du « ça marche », est également notée par G. Burloux, le psychiatre qui a entre autres suivi Denis Chatelier : « Pour Denis, ce sont ses mains qu'on lui a « regreffées », comme il le dit parfois. Sa foi a été très importante car cela a amené chez lui une certitude : cette greffe ne pouvait que marcher. C'est Dieu qui l'avait voulu. C'était le patient idéal, à partir du moment où cela effectivement marchait ! »[1702] On la retrouve dans les articles de J.-M. Dubernard relatifs aux greffes de tissus composites. C'est le cas, avec l'insistance sur une fonction spécifique de la greffe de visage,

[1701] Simon Brill, Alex Clarke, David Veale, Peter Butler, "Psychosocial management and body image issues in facial transplantation", *art.cit.*, p. 5.
[1702] Denis Chatelier, *Je vis avec les mains d'un autre*, *op.cit.*, (Interview du Dr Gabriel Burloux), p. 170.

dans l'article de 2007 rendant compte de la greffe d'Isabelle Dinoire : “The progressive return of expressiveness correlated well with psychological acceptance of the foreign graft.”[1703] Notre thèse, au-delà d'une simple corrélation des deux phénomènes, sera même que ce sont les aspects fonctionnels qui déterminent de manière décisive l'acceptation psychique.

Cette dimension essentielle, très générale et qui se décline selon différentes dimensions, de la fonctionnalité pour accepter le greffon, acceptation qui devient aussi par là une évidence, est notée par Philippe Barrier dans le témoignage sur sa greffe de rein et de pancréas que nous avons déjà évoqué – alors même que nous avons également vu ses doutes sur la possibilité de vivre avec une greffe de mains ou encore plus de visage ; il nous intéresse alors d'autant plus de lui emprunter des éléments d'explication de l'appropriation de sa propre greffe, qui peuvent à notre sens être généralisés à toute greffe.

On l'a déjà vu, Ph. Barrier se posait bien des questions sur cette dimension de l'appropriation *avant* la greffe, pour les voir heureusement s'estomper dès l'approche réelle de celle-ci. Mais il insiste ensuite sur l'importance de la fonctionnalité retrouvée *après* la greffe pour expliquer son acceptation de celle-ci : « Plus que la transplantation en elle-même, c'est *sa réussite* et mon acquiescement total à son avènement, qui m'ont permis d'évoluer dans le sens d'une meilleure compréhension de l'identité propre et de celle de la double réalité psychique et physique qui nous constitue. »[1704] Pour le philosophe qu'il est, l'opération et ses suites, la libération qu'elle représenta, furent l'occasion d'approfondir sa réflexion sur ces questions essentielles : « Cette question de l'identité propre m'avait agité bien avant que je devienne « personne greffée ». […] En fait, la transplantation dont j'ai bénéficié m'a ouvert les yeux à une autre façon de considérer philosophiquement ces questions. »[1705]

On retrouve aussi chez J.-L. Nancy cette dimension pour le philosophe de retrouver dans la greffe des questionnements qui sont déjà familiers dans leur étrangeté, dans leur mise à distance d'une notion substantielle de l'identité.

Il faut noter que Ph. Barrier considère également que son « acquiescement total », préalable, à la greffe, a joué un rôle essentiel également dans sa réussite et le fait d'en faire une expérience apaisée. Ainsi il place la dimension psychologique de l'acceptation en *cause* de la réussite clinique de celle-ci, au lieu de concevoir l'acceptation comme *dérivant* de la globalité de la réussite clinique comme

[1703] Jean-Michel Dubernard, Benoit Lengelé, Emmanuel Morelon, *al.*, “Outcomes 18 Months after the First Human Partial Face Transplantation”, *New England Journal of Medicine* 357, 2007, pp. 2451-60, p. 2457.
[1704] Philippe Barrier, *Lettre ouverte à ceux qui ne se voient pas donneurs d'organes*, *op.cit.*, p. 37. C'est nous qui soulignons.
[1705] *Ibid.*, pp. 36-7.

nous cherchons à le montrer. Ph. Barrier décrit l'achèvement de processus essentiellement psychique d'appropriation dans la représentation qu'il s'est fait de son donneur juste après la greffe, pendant les heures seulement qui l'ont suivie, avant même de sentir les effets positifs de la greffe :

> Je passai les heures qui suivirent [après un bref réveil] dans un état absolument étrange, dû sans doute à la morphine qu'on m'avait injectée pour prévenir les douleurs du réveil. Il m'était à peu près impossible de distinguer ce qui relevait du rêve de ce qui appartenait à la vie éveillée. Toute frontière psychique paraissait abolie. […] Ce fut durant ces heures-là que s'acheva sans doute en moi – et presque sans ma participation volontaire – le travail d'acceptation de la greffe et du statut, moral et physique, de receveur, que j'avais entrepris quelques mois auparavant.
>
> J'eus une étrange apparition, comme une vision intérieure qui se serait projetée en face de moi. […] Je vis un visage que je qualifiai immédiatement de « christique » : un homme d'une trentaine d'années, aux cheveux longs et qui me souriait avec une infinie douceur. Mais c'était un Christ un peu rougeaud et aux traits plutôt grossiers...
>
> Avec l'image m'était donnée l'interprétation, car me vint en même temps à l'esprit la certitude que ce visage était celui de mon donneur qui, au-delà de la mort, m'accordait quelque chose comme sa bénédiction. […]
>
> Il me fallait absolument éteindre les dernières flammes de culpabilité qui resurgissaient parmi le magma des émotions multiples bouillonnant alors en moi. Seul un geste personnel d'acquiescement de mon donneur aurait été capable de m'apporter la paix à laquelle j'aspirais.
>
> […] Son image bienveillante […] me confirma dans le sentiment d'innocence de mon désir de guérison qui put alors s'épanouir pleinement.[1706]

Il en tire la conclusion d'une importance capitale de la dimension psychique :

> J'attribue en grande partie la réussite de ma transplantation à ce travail secret et mystérieux [d'acceptation] qui s'accomplit alors en moi. Je suis également persuadé que les greffes qui ne réussissent pas, ou moins bien, doivent leur échec, en grande partie, à un refus plus ou moins conscient du donneur, quelquefois motivé par une culpabilité qui ne trouve pas de résolution.[1707]

Pouvons-nous nous permettre d'être ainsi infidèle au témoignage même sur lequel nous nous appuyons ? La dimension psychologique a-t-elle au contraire une autonomie telle par rapport à la condition générale du patient qu'elle puisse être la cause d'une bonne ou mauvaise évolution d'une greffe, et ne pas en être seulement la résultante ? Nous ne pouvons que relever l'objection ainsi faite

[1706] *Ibid.*, pp. 32-3.
[1707] *Ibid.*, p. 33.

à notre thèse, ce qui invite au moins à la nuancer, ou à laisser ouvertes d'autres manières d'expliquer que la nôtre. Il nous semble néanmoins qu'il est possible que l'antériorité supposée de l'acceptation psychologique soit un effet en réalité rétroactif de la bonne fonctionnalité globale de la greffe – comme chez Jean-Luc Nancy au contraire, le parcours chaotique de sa greffe l'invite à relire sa préparation même en en retenant seulement les aspects déjà inquiétants. Mais nous reconnaissons aussi que nous n'avons aucun élément de preuve pour aller ainsi *contre* le propos le plus explicite de Ph. Barrier, si ce n'est les longs développements qu'il consacre lui-même à l'importance de la fonctionnalité, encore, et à la libération qu'a représentée pour lui sa greffe ; mais aussi dans la simple notation, très peu développée, qu'au réveil il avait aussi appris, avant d'être gagné par les rêveries retracées ci-dessus quant au donneur, que la greffe avait marché : dans un premier réveil bref et comateux, « j'avais tout de même eu le temps de comprendre, dit-il, que tout s'était bien passé, que *le rein avait fonctionné* dès qu'il avait été branché. »[1708] Peut-être est-ce cette étape décisive qui aura permis de laisser libre cours aux rêveries, décisives elles aussi, qui suivirent ?

Ph. Barrier donne une place essentielle en tout cas à la fonctionnalité dans la manière dont il comprend désormais son identité de patient greffé, la fonctionnalité faisant passer à l'arrière-plan la conscience de l'organe lui-même et donc son « étrangeté » ; de manière intéressante, la réalité qui lui vient d'abord pour exprimer ceci est justement le geste de la main :

> Lorsque j'avance ma main pour saisir cet objet devant moi, ma main n'est pas l'instrument d'un calcul ou d'une pensée séparée qui le prendrait comme tel, le moyen d'une fin extérieure qui lui échapperait. Elle se meut dans un élan de mon être comme d'un tout, qui, pour l'occasion, se manifeste dans le geste de ma main. […] Ainsi les mains et les doigts du pianiste ne sont pas des organes qui lui appartiendraient comme des choses extérieures, dont il se servirait instrumentalement.[1709]

Ainsi c'est la fonctionnalité qui prime nettement sur la représentation objective de la partie, et qui permet de penser l'*intégration* du greffon à un corps pris comme forme globale dans un comportement propre. Alors malgré le changement d'une partie du corps une continuité, celle d'un fonctionnement singulier, peut-être attestée : « Je ne me sais d'ailleurs être le même que par la continuité de mon être au monde, que par la singularité têtue du rapport au monde qui me caractérise. »[1710] La fonctionnalité de tel organe précis n'est alors plus qu'un élément d'un fonctionnement continu, qui plus est amélioré

[1708] *Ibid.*, pp. 31-2. C'est nous qui soulignons.
[1709] *Ibid.*, pp. 49-50.
[1710] *Ibid.*, p. 50.

ici avec de nombreux bénéfices ; il s'agit alors non plus de se placer au plan du corps, chose étendue sous nos yeux et divisible en ses parties, mais dans l'unité d'une existence – passer du point de vue extérieur objectif au point de vue intérieur d'un sujet :

> Mon existence a tout naturellement assimilé ce qui ne peut paraître étranger qu'à un observateur extérieur qui se projette dans la mienne et la croit divisée parce que, bien sûr, il ne vit pas son unité. Vivre, c'est précisément éprouver cette unité de soi.
> Le maintien de la continuité de mon existence par le rétablissement d'une fonction biologique vitale, ne lui permet pas de sentir quoi que ce soit d'étranger en elle. Que ce maintien soit rendu possible par l'adjonction de quelque chose d'originellement extérieur à mon existence n'y change rien. La fonction est bien là, qui fonctionne... Mon existence a senti son identité à elle-même, dans cette capacité retrouvée à se poursuivre.[1711]

Alors la polarité vraiment essentielle, fondamentale, qui permet de connaître ou non l'intégration de l'organe au sentiment du soi, est bien celle entre la maladie et la santé : « Le bon fonctionnement de mon foie ou de mes reins me permet d'ignorer superbement leur existence organique. Ils ne se rappellent à moi, et ne semblent alors s'en dissocier, que dans la souffrance ou par leur dysfonctionnement. »[1712] L'expérience de la greffe est d'ailleurs d'abord et fondamentalement pour Ph. Barrier l'expérience d'une libération, par laquelle justement l'organe, ou plutôt la fonction qu'il permet, et le dysfonctionnement de l'allure globale de l'existence que la pathologie provoquait, peuvent enfin être oubliés : plutôt qu'approprié, le greffon est ici d'abord oublié, mais peut-être est-ce d'abord de cette manière que nous nous approprions notre corps. Le diabète dont il souffrait est en effet décrit par Ph. Barrier comme « une maladie de la liberté ».[1713] Mais avec la libération que représente la greffe, c'est aussi cette liberté qu'il faut réapprendre, qu'il faut dompter :

> je connus une assez longue période de « convalescence de liberté », période durant laquelle je souffrais, comme d'un excès, de la liberté qui m'était soudain octroyée. Car lorsqu'on a vécu durant vingt-six ans dans les contraintes […], s'en trouver d'un seul coup délivré constitue paradoxalement un choc douloureux.[1714]

On pense ici au beau titre de l'ouvrage d'Emmanuel Lévinas : *Difficile liberté*. Il y a bien alors, même dans cette greffe qui se déroule au mieux et remplit les espérances du patient, tout un apprentissage à

[1711] *Ibid.*, p. 52.
[1712] *Ibid.*, p. 51.
[1713] *Ibid.*, p. 39.
[1714] *Ibid*. Le chapitre ici cité s'intitule justement « Souffrir la liberté ».

faire, paradoxal : celui de vivre ce rétablissement par ailleurs tant désiré (« le pancréas transplanté avait fonctionné, comme le rein, dès le premier jour. […] L'on cessa immédiatement les injections d'insuline, POUR NE PLUS JAMAIS M'EN REFAIRE ! »[1715]). On retrouve les complexités de l'apprentissage de la guérison, bien décrites par Canguilhem. Car il faut également s'arracher à la condition précédente, celle de la maladie fortement présente, qui bien que rejetée constituait bien néanmoins aussi l'identité du patient :

> Je souffrais tout simplement parce que cette nouvelle liberté se manifestait de prime abord par l'absence de gestes quotidiens que j'avais fini par reconnaître comme essentiels à ma survie, autrement dit, vitaux. Leur défaut m'inquiéta d'abord, m'angoissa, me culpabilisa. […] Il me fallut apprendre à défaire brutalement ce que patiemment j'avais réussi à construire comme réseau serré d'obligations.[1716]

Pourtant Ph. Barrier souligne qu' « il n'y avait nulle erreur d'appréciation de [sa] nouvelle situation, nul optimisme exagéré, rien d'utopique dans cette liberté post-greffe... »[1717] Mais il fallut apprendre à vivre cette liberté nouvelle – notamment en s'opposant à son propre spécialiste qui ne voulait pas croire à la possibilité de guérir par la greffe : « Ce qui choquait ou fâchait […] était l'idée que je puisse ainsi déroger à la règle : on ne quitte pas une maladie chronique ! On meurt avec, comme un vieillard grincheux dans la haine de sa compagne de misère... »[1718] Il y avait aussi à vivre sans la sécurité paradoxale de soins pourtant haïs dans la maladie :

> Une fois dehors, l'angoisse de la « levée d'écrou » persista […] quelque temps. Tellement de liberté d'un seul coup ! […] le monde entier à portée de main ! Le bruit du trousseau de clefs des gardiens ne me manquait pas, mais son absence m'angoissait. Quelque chose de protecteur faisait défaut comme les murs d'une cellule, des balises, des repères. […] Puis vinrent la grande forme et le grand appétit. J'aurais mangé le monde et la vie ![1719]

On retrouve ainsi dans la médecine des greffes, et jusque dans la question qui paraît seulement psychologique de l'acceptation, les polarités essentielles de toute médecine : celle de la maladie, forme de vie diminuée mais ayant tout de même sa valeur (Canguilhem), la santé comme objectif et comme forme fondamentale de liberté (Folscheid), la complexité de la convalescence et de la

[1715] *Ibid.*, p. 41. Les majuscules sont de l'auteur.
[1716] *Ibid.*, pp. 39-40.
[1717] *Ibid.*, p. 40.
[1718] *Ibid.*, p. 41.
[1719] *Ibid.*, pp. 46-7.

guérison. On trouve une saisissante image de la libération que représente la greffe de mains (même si elle est seulement pour un temps donné) dans le geste étonnant que fit Denis Chatelier à Lourdes de déposer, comme le font beaucoup de malades, ses anciennes prothèses – en même temps qu'une rose en mémoire de son donneur :

> J'ai aussi déposé mes prothèses là où les malades guéris abandonnent leurs béquilles ou leurs fauteuils roulants. Ma première idée avait été de les jeter, mais j'étais bien content qu'on les ait gardées. […] Ça m'a fait un drôle d'effet de reprendre mes prothèses dans mes mains. Comme elles étaient trop lourdes pour que je les tienne tout seul avec mes mains encore fragiles, on m'a aidé à les déposer.[1720]

Dans le parcours post-greffe de Denis Chatelier les écueils, notamment dans le retour chez lui hors de tout soin constant, dans certaines périodes de déprime, ne manquèrent pas. Mais si la liberté retrouvée, permise par la fonctionnalité, a elle-même ses écueils, ils ne sont pas suffisants pour rendre impossible l'appropriation de la greffe.

C'est dire qu'au fond pour nous le bon fonctionnement est bien essentiel pour l'appropriation, plutôt ou encore plus que l'inverse. Ce qui fait de la question de l'appropriation une question fondamentalement biologique, encore plus qu'on pourrait le croire de prime abord. C'est selon la polarité de la guérison ou de son échec que se répartit aussi la dimension de la bonne ou mauvaise appropriation. On rejoint ici la définition classique de la santé comme « vie dans le silence des organes », avec ce paradoxe que c'est justement à condition de ne plus être *entendus*, présents à la conscience – par la douleur, le handicap, le dysfonctionnement global qu'ils peuvent provoquer -, que c'est à tomber dans l'oubli d'un fonctionnement harmonieux où la personne peut justement s'occuper d'autre chose que de son corps lui-même tout en l'utilisant, que peut se faire l'appropriation.

En cas contraire, quand la greffe ne donne pas le rétablissement attendu – ce qui pose aussi, on y reviendra, la question des attentes réalistes ou non que les patients peuvent avoir en terme de rétablissement -, c'est alors nous semble-t-il que le greffon, responsable d'un état décevant voire problématique, devient un « autre » inquiétant, voire un « intrus ». Il nous semble particulièrement significatif que Jean-Luc Nancy parle ainsi du greffon comme d'un véritable *intrus*, au point d'en faire même la vraie figure de tout étranger – qui ne peut être accueilli seulement à condition qu'il soit semblable à nous et ne nous dérange pas, mais dont on doit accepter qu'il soit aussi, s'il est autre, un dérangement :

[1720] Denis Chatelier, *Je vis avec les mains d'un autre*, *op.cit.*, pp. 106-7.

> Il faut qu'il y ait de l'intrus dans l'étranger, sans quoi il perd son étrangeté. S'il a déjà droit d'entrée et de séjour, s'il est attendu et reçu sans que rien de lui reste hors d'attente ni hors d'accueil, il n'est plus l'intrus, mais il n'est plus, non plus, l'étranger. Aussi n'est-il ni logiquement recevable, ni éthiquement admissible, d'exclure toute intrusion dans la venue de l'étranger.[1721]

Si le fait de ramener l'étranger, politiquement, à l'intrus, nous paraît tout à fait suggestif, pour que la « tolérance » ne devienne pas simple indifférence ou dissimulation de l'altérité dans un conformisme au fond intolérant, il nous semble néanmoins symptomatique que, sous l'effet d'une greffe qui s'est extrêmement mal déroulée, l'étranger devienne assimilé à cette figure, et que la cascade des interrogations sur son identité propre ait trouvé à se déployer comme nous l'avons vu. Or ces interrogations ne viennent pas essentiellement du caractère autre du greffon : la question du donneur est ainsi minorée avec sérénité par J.-L. Nancy.

> Toute la symbolique douteuse du don de l'autre, d'une complicité ou d'une intimité secrète, fantomatique, entre l'autre et moi, s'effrite très vite ; il semble d'ailleurs que son usage, encore répandu lorsque je fus greffé, disparaisse peu à peu des consciences des greffés : il y a déjà une histoire des représentations de la greffe.[1722]

Il nous semble bien plutôt que c'est le chaos des suites médicales très tumultueuses de la greffe qui empêchent l'identité apaisée, qu'aurait en revanche permise une guérison sans encombre. Ainsi l'autre, quand il est évoqué, ne l'est-il pas pour ses caractéristiques *personnelles intrinsèques*, différentes de celles de l'auteur, mais pour ses *effets* désastreux que la greffe de ce greffon venu d'un autre a eu sur la santé de l'auteur. Les caractéristiques personnelles du donneur ne comptent pas, J. -L. Nancy au contraire balaye la question, un grand écart entre lui et son donneur pourrait même valider ses engagements politiques et lui plairait plutôt : « mon cœur pourrait être un cœur de femme noire »[1723].

> Très vite cependant l'autre comme étranger peut se manifester : ni la femme, ni le noir, ni le jeune homme ou le Basque, mais l'autre immunitaire, l'autre insubstituable qu'on a pourtant substitué. Cela se nomme le « rejet ».[1724]

[1721] Jean-Luc Nancy, *L'Intrus*, *op.cit.*, p. 11.
[1722] *Ibid.*, p. 29.
[1723] *Ibid.*, p. 30.
[1724] *Ibid.*, p. 30.

Convoquer la figure politique de l'étranger, comme nécessairement intrus, d'une nécessité à la fois logique et morale (« Aussi n'est-il ni logiquement recevable, ni éthiquement admissible, d'exclure toute intrusion dans la venue de l'étranger »), nous semble plutôt être une manière pour J.-L. Nancy de *soutenir*, par la figure politique de l'étranger qu'il faut accueillir malgré les dérangements qu'il provoque et même dans ceux-ci, son difficile travail personnel de s'adapter à sa greffe. Pour cela il faut au philosophe se représenter, comme c'est le cas en politique, le caractère intrusif de l'étranger comme à la fois une vérité inflexible, d'ordre logique, et comme un devoir moral, pour s'inciter lui-même à en venir à des relations plus apaisées avec son greffon. Ici la dimension politique acceptée de l'accueil d'un étranger éventuellement dérangeant vient donc aider à accepter les perturbations physiologiques profondes de la greffe : si tu es prêt à accueillir l'étranger, tu dois être prêt à ce que ta greffe soit difficile. Il nous semble alors que c'est bien la mauvaise fonctionnalité de la greffe, ses suites difficiles, qui empêchent ici l'appropriation ; qui font de la greffe elle-même quelque chose de proprement « irreprésentable ». Jean-Luc Nancy notait déjà ce lien essentiel entre fonctionnement et appropriation dès la description de la défaillance cardiaque initiale, quand il disait : « Un cœur qui ne bat qu'à moitié n'est qu'à moitié mon cœur. »[1725] On peut voir également la preuve *a contrario* du lien entre mauvaise fonctionnalité et difficultés d'appropriation dans la postface à son essai écrite par J.-L. Nancy quelques années plus tard. Celle-ci a effectivement un ton beaucoup plus serein, apaisé : « J'ai dépassé les dix ans de greffe qui m'étaient apparus depuis le début comme une limite, comme l'horizon le plus éloigné que, peut-être – ai-je pensé naguère -, je n'atteindrais même pas. »[1726] C'est à une nouvelle étrangeté que J.-L. Nancy est ramené, mais celle-ci est plus douce et mélancolique, l'étrangeté d'être lui-même un intrus en ce monde en ayant fini par survivre :

> De l'une ou de l'autre manière, une nouvelle étrangeté s'est saisie de moi. Je ne sais plus très bien à quel titre je survis, ni si j'en ai vraiment les moyens ou bien le droit. […] Bien entendu, ce sentiment affleure rarement et fugitivement. La plupart du temps, je n'y pense pas, de même que *je fréquente moins l'hôpital* (lequel, de ce fait, perd la familiarité qu'il avait acquise). Mais lorsque cette pensée me traverse, je comprends aussi que *je n'ai plus un intrus en moi* : je le suis devenu, c'est en intrus que je fréquente un monde où ma présence pourrait bien être trop artificielle ou trop peu légitime.
>
> Pareille conscience n'est-elle pas de manière banale celle de ma très simple contingence ? Est-ce à cette simplicité que me reconduit et que m'expose à nouveau l'ingéniosité technique ? Cette pensée me donne une joie singulière.[1727]

[1725] *Ibid.*, p. 16.
[1726] *Ibid.*, p. 46.
[1727] *Ibid.*, p. 47. C'est nous qui soulignons.

Nous avons souligné dans le texte la discrète notation qui nous paraît décisive : si l'expérience de la greffe peut aboutir ici à la joie – celle, une fois les épreuves traversées, de retrouver la conscience de sa contingence -, c'est aussi parce que l'auteur désormais « fréquente moins l'hôpital ». Les complications se sont calmées, et le rapport avec sa propre identité peut être plus serein – même si sa mélancolie porte la marque des épreuves terribles qui l'ont séparé définitivement d'un rapport évident au monde (ou bien est-ce encore un point de vue de convalescent ? De celui qui n'est pas encore sûr d'avoir vraiment, de manière fiable, retrouvé le monde ?). De l'hôpital il aura aussi fallu se séparer alors comme lieu *quand même* protecteur (il « perd la familiarité qu'il avait acquise »), comme dans toute expérience de convalescence et de guérison.

Ainsi se sont plutôt les obstacles extrêmement biologiques rencontrés dans les greffes - la longue attente, anxieuse, d'un greffon disponible ; les complications qui adviennent et aussi leur simple perspective ; l'angoisse du rejet possible à long terme – qui nous semblent responsables des troubles de l'identité dans les greffes, bien plus encore que l'origine étrangère du greffon, qui ressort particulièrement comme telle *quand il y a dysfonctionnement* biologique, devenant le support d'une inquiétude.

Ainsi c'est bien la fonctionnalité qui est la pièce maîtresse de l'appropriation. On en verra les différentes dimensions dans les greffes de tissus composites sous les titres de la physiologie silencieuse (sans conscience intérieure) ; de la sensation ; de la motricité ; et enfin de l'animation, porteuse d'expressivité. Nous voulons ici en effet préciser de manière détaillée de quelles « fonctionnalités » on parle dans les greffes de tissus composites pour leur appropriation. Nous préférons parler de « fonctionnalité » en général, laissant dans un flou relatif comment celle-ci se traduit concrètement, ou plutôt la laissant ouverte à ses différentes instanciations possibles ; nous voulons en cela suivre la recommandation de Goldstein qui préconise de ne pas parler de « fonctions » pour l'organisme ni ses parties. On peut en effet pour Goldstein douter que les parties de l'organisme renvoient de manière rigide à une fonction qu'elles accomplissent - particulièrement pour lui sur la question des localisations cérébrales, mais aussi en général :

> L'indépendance relative des opérations biologiques vis-à-vis de l'activité d'un appareil déterminé doit éveiller en nous des doutes sur le bien-fondé de toute « localisation » d'opérations déterminées en des appareils circonscrits. Le problème dont il s'agit ici nous conduit […] à un problème encore plus profond, au problème de la *spécificité* en général. Existe-t-il *des substrats ayant une fonction spécifique particulière*, existe-t-il des tissus spécifiques, des nerfs, des aires sensorielles spécifiques, etc. ? […] Qui douterait de la différence

> spécifique entre le foie, l'estomac, le cœur, le cerveau, etc. ? Nous verrons plus loin que ce doute, lui aussi, n'est pas *tellement* absurde qu'il ne paraît de prime abord.[1728]

En raison de cette indétermination de la relation de telle partie du corps à tel aspect de son comportement réel, qui est toujours pris dans la globalité d'un organisme, il convient alors pour Goldstein d'employer plutôt le terme d' « opérations » pour décrire les actes de l'organisme :

> On ferait mieux de ne pas parler ici de fonctions. Le mot fonction reste réservé à la structure formelle de l'activité ; mais, par opération, on entend l'activité concrète elle-même dans laquelle s'actualise l'organisme. Goethe parlait à ce sujet d' « existence en activité » (il employait toutefois pour cela le mot « fonction »).[1729]

Ces différentes formes de la fonctionnalité, ces opérations donc, mises en œuvre dans l'appropriation réelle des greffes de tissus composites – physiologie, sensation, motricité, animation – apparaissent relativement selon une séquence temporelle pour le greffé ; mais elles se chevauchent également largement, et forment un tout inséparable, dans lequel il est peut-être possible cependant de dégager une priorité chronologique et logique de certaines formes de la fonctionnalité sur d'autres.

a) L'appropriation par la physiologie et la vie silencieuse du greffon

Le premier des aspects de la fonctionnalité que rencontre le patient n'est pas les opérations par lesquelles il est capable de commander volontairement le greffon, puisque pendant longtemps les greffons sont sous ce rapport relativement inertes – dans la greffe de main, seule une mise en mouvement des mains par les muscles extrinsèques au greffon, propres au patient donc, est longtemps possible ; et le greffon est longtemps relativement fragile. Le premier rapport avec le greffon n'est donc pas la sensation interne, mais passe par la vue : le patient découvre au réveil le greffon, qui plus est tuméfié, gonflé, avec des cicatrices très apparentes. Mais il peut dès cette étape là vérifier qu'il a *des* mains, là où il n'en avait plus ; qu'il a *un* visage. Ce n'est pas encore là peut-être *ses* mains ou *son* visage, et il peut y avoir un mouvement de recul du patient à ce moment-là. Mais c'est déjà une

[1728] Kurt Goldstein, *La structure de l'organisme. Introduction à la biologie à partir de la pathologie humaine,* Paris, Gallimard, 1951 [1934], pp. 208-9 [pp. 157-8].
[1729] *Ibid.*, p. 308 [p. 237].

première phase de découverte. Dès cette phase-là, ce que le patient découvre c'est que le greffon « vit » bel et bien, de sa vie propre, physiologique, silencieuse : il est chaud, n'a pas la couleur cadavérique que peut avoir le greffon. Il est bel et bien là et fonctionne par lui-même. C'est l'anastomose des vaisseaux, qui est opérée le plus vite possible lors de l'opération pour limiter au maximum le temps d'ischémie, qui redonne immédiatement vie au greffon. Les équipes de greffe témoignent toutes de leur émerveillement dès cette phase essentielle de l'opération, qui définit vraiment la transplantation et qui a été comme on l'a vu du point de vue chirurgical un pas difficile à obtenir (avec Alexis Carrel entre autres). Car dès qu'il est à nouveau raccordé à une circulation sanguine, le greffon revit, retrouve une couleur normale ; dans le cas des greffes d'organe, il peut dès cet instant là reprendre ses fonctions – le cœur bat à nouveau, même s'il doit parfois être stimulé - : « D'emblée, alors que le flux vasculaire y est restitué, le transplant facial retrouve sa couleur et son volume sur l'ensemble de sa surface grâce à la parfaite fonctionnalité des anastomoses. »[1730] L'émerveillement partagé donne un fort sentiment de solidarité aux équipes qui ont vécu ensemble ce moment exceptionnel de la réanimation du greffon. Certes le patient n'est pas témoin de ce moment privilégié mais il peut en être le spectateur *a posteriori,* comme ce fut le cas pour Denis Chatelier : « J'ai vu le film de l'opération. C'est très émouvant de voir ces mains blanches et inertes prendre une couleur rosée dès que le sang circule. C'est la vie qui revient. »[1731] Ainsi, à travers le témoignage de l'équipe et rétrospectivement par la vidéo, mais aussi dès le réveil par l'attestation directe, le patient peut-il constater le caractère d'emblée vivant du greffon – d'une vie propre qui n'est pas encore *sentie* par le patient, mais qui est déjà bien réelle. Denis Chatelier fait même du simple constat extérieur des fonctions physiologiques retrouvées du greffon une étape essentielle de l'appropriation dans son cas, et ce malgré la différence très nette entre les mains greffées et ses mains d'origine, exprimée jusque dans ces signes purement physiologiques :

> Dès les premiers mois, la transpiration est apparue, les poils et les ongles des greffons ont commencé à pousser. Le donneur avait la peau plus claire que la mienne et les poils repoussaient blonds. C'est là que je me suis vraiment approprié mes nouvelles mains.[1732]

[1730] B.-L. Lengelé, S. Testelin, S. Dakpe, *al.*, « « Greffe de visage » : regards portés sur la première allotransplantation composite partielle de la face », *art.cit.*, p. 478.
[1731] Denis Chatelier, *Je vis avec les mains d'un autre*, *op.cit.*, p. 78. Isabelle Dinoire rapporte elle qu'elle a été sa surprise en voyant un *poil* pousser à son menton, elle qui n'en avait jamais eu auparavant ; les soignants y voient une admirable preuve que le « greffon » (terme qu'ils jugent par ailleurs malcommode, gênant) est bien en vie. Isabelle Dinoire quant à elle acceptera de s'y faire, entre déstabilisation et acceptation.
[1732] *Ibid.*, p. 84.

Gabriel Burloux rapporte la réaction instinctive de dégoût de l'équipe médicale quand un des patients greffés des mains se mit à se ronger les ongles... Mais ces manifestations extrêmement basiques de processus physiologiques parfaitement inconscients, qui feraient penser de manière sordide aux processus qui se poursuivent encore un temps chez le cadavre après la mort, sont pour le patient une première attestation d'un retour à la normalité, de la présence de mains réelles et bien vivantes ; Denis Chatelier poursuit ainsi : « Tout redevenait comme avant. »[1733]

b) L'appropriation par le retour de la sensibilité

Une phase essentielle de l'appropriation est le retour de la *sensibilité* dans les parties greffées ; ce retour prend un certain temps : la repousse nerveuse progresse de 1 à 2 mm/jour, ce qui fait qu'elle est beaucoup plus longue à achever dans la greffe de mains que dans celle de visage (4 mois). Dans la greffe de visage, la restauration de la sensibilité intervient plus vite que celle de la motricité.[1734] De nombreux témoignages, cliniques comme de patients, attestent que c'est là le moment où le patient cesse de désigner le greffon comme « les mains » ou « le visage » pour dire définitivement « mes mains » ou « mon visage ». C'est ce dont témoigne aussi Denis Chatelier : « Au début, je disais « mes mains ». Et puis, assez vite, quand la sensibilité est revenue, j'ai pu me les approprier et dire « mes mains ». »[1735]

La sensibilité revient de manière indirecte d'abord dans les greffes de visage : le patient y est invité à explorer la cavité buccale à l'aide de sa langue dès les premiers jours pour commencer à se l'approprier : « Dès les lendemains de l'opération, la patiente est invitée à instaurer une relation proprioceptive intime entre elle et son greffon, en utilisant sa langue, restée sensible, pour percevoir la profondeur de ses nouvelles lèvres et joues. »[1736] Le contact avec le transplant peut être également de le toucher avec les mains, dans la greffe du visage ; et ce parfois de manière involontaire : « [Très

[1733] *Ibid*.
[1734] B.-L. Lengelé, S. Testelin, S. Dakpe, *al.*, « « Greffe de visage » : regards portés sur la première allotransplantation composite partielle de la face », *art.cit.*, p. 479.
[1735] Denis Chatelier, *Je vis avec les mains d'un autre*, *op.cit.*, p. 82.
[1736] B.-L. Lengelé, S. Testelin, S. Dakpe, *al.*, « « Greffe de visage » : regards portés sur la première allotransplantation composite partielle de la face », *art.cit.*, p. 479.

rapidement la patiente] va toucher spontanément le transplant comme un élément du soi dans les gestes inconscients de la vie courante. »[1737] Cette importance du toucher involontaire, sa dimension exploratoire, était déjà notée par Condillac à propos de la statue qu'il imagine dans le *Traité des sensations* s'éveiller successivement aux différents sens, pour faire par là l'analyse de l'esprit humain et de la formation de ses idées :

> D'abord la statue se meut sans but déterminé ; elle s'agite pour s'agiter. Les enfants n'ont pas de plus grand plaisir que de s'agiter. Mais ces mouvements, au début, sont maladroits, le corps tâtonne, chancelle ; toute cette gesticulation va s'ordonner et se régler, grâce au toucher.[1738]

Il y a là, selon Madinier commentant le geste philosophique de Condillac, une « primauté de l'affectif », une « antériorité du spontané sur le réfléchi » qui est l'intuition fondamentale de Condillac. Ce que dessine Condillac est bien le fait que « la vie psychologique se racine dans la vie tout court. »[1739]

On ne saurait assez insister sur cette dimension de la sensibilité, particulièrement du toucher, comme constitutive du soi. La sensation permet en effet de dessiner progressivement, par exploration volontaire et involontaire à la fois, les limites du corps sentant comme distinct du non-moi, de son environnement. C'est ainsi une des raisons d'être du jeu répandu consistant à demander à l'enfant : « Il est où le nez ? » « la bouche ? » etc. En plus d'un apprentissage du vocabulaire basique de l'anatomie, c'est, le plus souvent sans le savoir, à une identification des parties du corps et aussi de ses limites, qui départagent le moi du non-moi, qu'on l'invite.[1740]

Les philosophes n'ont pas manqué de méditer le rôle du toucher dans le sentiment de soi qui est si bien exemplifié dans l'appropriation par la sensation dans les greffes de tissus composites. On l'a déjà vu avec les analyses d'Aristote, le toucher particulièrement est la sensation dotée de réflexivité par excellence : car toucher autre chose, c'est toujours aussi se toucher par là, se sentir touchant, et sentir ses limites. Dans la sensation de toucher, l'autre et le soi sont donnés d'un même geste, naissent ensemble d'une même réalité de la conscience. Ainsi la perception, bien plus qu'elle ne réalise le miracle de faire se *rencontrer* le sujet et l'objet, de les mettre en contact, les fait bien plutôt surgir : le

---

[1737] *Ibid.*, p. 480.
[1738] Gabriel Madinier, *Conscience et mouvement. Etude sur la philosophie française de Condillac à Bergson*, Chapitre premier : Les orientations psychologiques et réflexives de la pensée de Condillac, Felix Alcan, 1938, p. 8. Nous remercions Jean-Noël Dumont pour cette référence.
[1739] *Ibid.*, p. 11.
[1740] Dr. Marion Hendrickx, communication personnelle.

même geste les donne comme ici réunis et par là aussi séparés comme deux entités différentes agissant l'une sur l'autre. Ainsi, selon le mot de Catherine Josse, « toucher, c'est se vivre à la lisière du soi et de l'autre ».[1741] C'est particulièrement en effet le cas pour la main, où le toucher se fait *tact*, capacité affinée par l'expérience et la culture. Car c'est le lieu du corps où le toucher est le plus développé, la main étant pourvue de terminaisons nerveuses extrêmement nombreuses, notamment dans les pulpes des doigts – plus encore que dans le visage ; ici le toucher est le plus conscient, voire volontaire, mais aussi délié, capable de mieux discriminer les qualités d'un objet, puisque la main, par ses articulations fines et complexes, est capable d'explorer l'objet. La main est ainsi le lieu où le toucher met le plus en jeu sa capacité fondamentale de *discernement*, que selon Condillac elle apprend ensuite les autres sens à exercer.[1742] Cette capacité de la main sera également soulignée par Maine de Biran : Madinier, commentant ce dernier, parle du « toucher et surtout la main, cet instrument d'analyse incomparable, qui, grâce à la mobilité de ses parties, divise une résistance unique en plusieurs impressions distinctes. »[1743]

Seul le toucher, selon Condillac, peut faire surgir la différence entre le moi et le non-moi : la statue, sans le toucher, ne sort pas de ses modifications intérieures apportées par les autres sens et ne se sépare pas de celles-ci. Partant, aucun réel n'est encore donné, ni la distinction entre réel et imaginaire.[1744] C'est parce que le toucher est le sens fondamental qui donne les objets extérieurs *comme extérieurs* qu'il est aussi le sens fondamental du sentiment de soi. En effet, seul le toucher donne les objets extérieurs comme extérieur pour Condillac, par la dimension qui y est rencontrée de leur *solidité* ; et la solidité est définie comme le fait de « deux choses qui s'excluent l'une hors de l'autre ».[1745] Alors le toucher donne le sentiment de l'objet comme *autre* car venant par sa solidité exclure le corps propre qui pourtant le touche. Ainsi, si le toucher assure, seul des cinq sens, le « passage vers le hors de soi »[1746] (tant qu'elle n'a que l'odeur par exemple, pour Condillace la statue « est odeur de rose », indistincte de ses propres affects), il aussi par là le lieu de reconnaissance fondamentale du soi ; il donne le soi et le non-soi comme une opposition corrélative : comme le dit Madinier, « Condillac nous apparaît à l'origine de ce spiritualisme qui ne conçoit pas le sujet comme *à côté* de l'objet, mais comme *relativement* à l'objet. » Et cette manière éminente de s'identifier comme sujet par le contact du monde et les sensations, la statue pourra ensuite la tourner vers soi, ce qui sera

[1741] Cité par G. Racle, « Réflexion : la main, un outil pédagogique ? », *La Gazette de Lurs* 27, p. 2-5.
[1742] Gabriel Madinier, *Conscience et mouvement, op.cit.*, p. 22.
[1743] *Ibid.*, p. 85.
[1744] *Ibid.*, p. 13.
[1745] Condillac, *Traité des sensations* II, v, §3 ; cité in Gabriel Madinier, *Conscience et mouvement, op.cit.*, p. 16.
[1746] *Ibid.*, p. 17.

encore une manière de s'approprier les parties sentantes du corps comme siennes, car doublement sentantes : quand je touche une partie de mon corps, celle qui touche sent, mais est aussi touchée par la partie qu'elle touche et par là est sentie ; mais cette partie touchée est également sentie comme sentante à son tour – même si Merleau-Ponty souligne que je ne sens jamais les deux simultanément : je ne peux pas avec ma main par exemple sentir une autre partie du corps *comme sentante*, je ne peux pas surprendre de l'extérieur la sensation sur le vif. Ainsi la statue en (se) touchant pourra-t-elle s'approprier son corps comme sien, particulièrement dans l'auto-contact où il est deux fois sentant. Mais pour que ce processus s'enclenche il faudra pour Condillac que la nature fasse en elle les premiers mouvements, car il faut que le toucher soit également *mobile* ; tant il est vrai qu'avec le toucher l'homme « serait dans la même ignorance [qu'avec les autres sens] s'il était immobile. »[1747]

> Je donne l'usage de ses mains à notre statue ; mais quelle cause l'engagera à se mouvoir ? Ce ne peut pas être le dessein de s'en servir. Car elle ne sait pas encore qu'elle est composée de parties qui peuvent se replier les unes sur les autres, ou se porter sur les objets extérieurs. Il faudra donc qu'une impression vive de plaisir ou de douleur contractant ses muscles, elle agite ses bras, sans se proposer de les agiter, sans avoir même aucune idée de ce qu'elle fait.
>
> Je suppose qu'obéissant à ce mouvement machinal, elle porte la main sur elle-même ; il est évident qu'elle ne découvrira qu'elle a un corps, qu'autant qu'elle en distinguera les différentes parties, et qu'elle se connaîtra dans chacune pour le même être sentant.
>
> Or, elle doit les distinguer à la sensation de résistance ou de solidité qu'elles se donnent mutuellement, toutes les fois qu'elles se touchent.[1748]

Cette impression de solidité, seul le toucher en effet peut la donner :

> Tant qu'elle a été immobile, elle n'a pu avoir aucune idée de cette résistance : la solidité de son corps ne lui donnait que le sentiment uniforme, que nous nommons pesanteur. Mais dès qu'elle se meut, se touche, ou saisit d'autres objets, elle sent de la résistance et de la solidité.[1749]

Alors peut commencer pour la statue une exploration de soi systématique qui lui donne le sentiment de soi, et c'est d'abord sans doute cette expérience que le patient greffé : cherchant à retrouver un contact de soi qu'il a déjà connu antérieurement, même si celui-ci peut se faire par hasard à l'occasion

[1747] Condillac, *Traité des sensations*, Extrait raisonné, cité in Gabriel Madinier, *Conscience et mouvement, op.cit.*, p. 19.
[1748] Condillac, *Traité des sensations*, II, iv, §1 et 2, *Œuvres de M. l'abbé de Condillac*, Paris, Les libraires associés, 1787, pp. 103-4.
[1749] *Ibid*.

de mouvements inopinés, il fera aussi de sa part l'objet d'une exploration méthodique de ses capacités retrouvées. Condillac insiste surtout dans la reconnaissance des parties comme nôtres sur le fait de les toucher explicitement, en les visant directement, mais elles sont également identifiées comme nôtres par la sensibilité qu'elles exercent sur toute autre chose, en se portant vers autre chose que le corps donc :

> C'est à cette sensation [de solidité] que commencent pour la statue son corps, les objets et l'espace.
> Elle apprend à connaître son corps, et à se reconnaître dans toutes les parties qui le composent ; parce qu'aussitôt qu'elle porte la main sur une d'elles, le même être sentant se répond en quelque sorte de l'une à l'autre : *c'est moi*. Qu'elle continue de se toucher, partout la sensation de solidité mettra de la résistance entre les manières d'être, et partout aussi le même être sentant se répondra, *c'est moi*, *c'est encore moi*. Il se sent dans toutes les parties du corps.[1750]

Ainsi la spécificité des greffes de tissus composites, d'être des greffes de parties *sentantes* notamment par la peau (et les muqueuses pour la greffe de visage) qu'elles comportent, qui semblait rendre leur appropriation plus problématique par rapport aux greffes d'organes solides insensibles et donc plus facilement oubliés par le patient, se révèle peut-être ici être leur privilège. Le fait de sentir les greffons semblait devoir être un rappel constant de leur caractère autre, étranger. Mais si la sensibilité, le fait de sentir les parties comme telles et surtout de les sentir en sentant *à travers elles* au point que souvent elles en sont elles aussi oubliées dans un rapport aux objets que pourtant elles permettent, est en fait un élément essentiel de l'appropriation en général de notre corps comme corps propre, alors on peut comprendre que les greffes de tissus composites fassent peut-être paradoxalement l'objet d'une appropriation *plus facile* que celles d'organes.

Il faut encore souligner que les sensations qui sont regagnées par le patient dans les greffes de tissus composites ne le sont que progressivement, et surtout comme *différentes* de celles connues auparavant. Ce fait était anticipé par Brill et ses collègues :

> Pruzinsky has noted that patients undergoing face lift as a cosmetic procedure may become desoriented and distressed by altered sensation in the face. […] While adapting to a new face has been framed in terms of gradually adjusting to a new appearance, it is equally important to consider how closely this might be linked to the *alteration* and development of sensation.[1751]

[1750] *Ibid.*, § 2 et 3, pp. 105-6.
[1751] Simon Brill, Alex Clarke, David Veale, Peter Butler, "Psychosocial management and body image issues in facial transplantation", *art.cit.*, p. 4.

Ainsi les sensations retrouvées, si elles sont un élément important de l'appropriation de la greffe, doivent aussi faire l'objet d'un apprentissage nouveau, presque comme si la sensibilité – au moins dans cette partie greffée – renaissait de zéro. Un des patients que nous avons rencontrés, greffé des mains, nous disait avoir été fortement décontenancé la première fois qu'il a à nouveau pu sentir de l'eau couler sur ses mains : il n'était en effet pas certain immédiatement d'en identifier la sensation, pourtant connue avant la perte de ses mains ; ce n'est qu'au bout d'un certain laps de temps qu'il eut le sentiment de *reconnaître* cette sensation pourtant familière – et de plus attendue.[1752] Du point de vue de la motricité il en va de même : le patient, comme le souligne Denis Chatelier, devra réapprendre des gestes qu'il a pourtant su faire – particulièrement sans doute dans le cas de cet autre patient qui a changé de main dominante à l'occasion de la greffe, une des deux mains greffées étant bien plus performante que l'autre -. Voici comment D. Chatelier décrit une partie de sa rééducation : « Je faisais toutes sortes d'exercices […] avec des cônes ou des cubes de couleur qu'il fallait emboîter. Un peu comme les enfants ! Je devais tout réapprendre. »[1753] On aurait alors cette situation paradoxale, mais rêvée pour le philosophe, d'un adulte qui a à retraverser certaines étapes de l'enfance – avec cependant un esprit d'adulte capable de les analyser.[1754]

Si le patient assiste à nouveau à la naissance en lui de sensations, au départ mal identifiées et petit à petit affinées, les greffes de tissus composites pourraient même remplir le vœu même de Condillac : celui de voir comment naissent en nous nos sensations, et les idées qu'elles apportent, car ce processus que nous avons tous connu, si fondamental et originaire, a pourtant été oublié. C'est en tout cas le projet que Condillac se donne au tout début du *Traité des sensations* : retrouver cet originaire des sensations qui est tellement inscrit en nous qu'il en est oublié. En cela il rejoint nous semble-t-il le geste fondamentalement philosophique que porte toute grande philosophie - Bergson et les « données immédiates de la conscience », Lévinas et l'appel du visage par exemple - ; à savoir de nous faire réentendre ce qui est devenu inaudible du fait de nous être si familier, qui nous échappe donc constamment par sa proximité même.

[1752] S. S., entretien avec l'auteur. Le même patient nous disait également le plaisir qu'il y avait eu pour lui après sa greffe à retrouver les sensations, reconnues comme semblables aux anciennes, de la plage ; car avec son amputation il s'interdisait de montrer ses bras lésés en public.

[1753] Denis Chatelier, *Je vis avec les mains d'un autre*, *op.cit.*, p. 97.

[1754] Isabelle Dinoire rapporte elle aussi avoir dû réapprendre tous les gestes du visage après son opération, petit à petit, et compare son état juste après à l'enfance – son alimentation notamment est difficile, avec une maîtrise incomplète de la fermeture de la bouche, ce qui dans son cas la remplit de honte et l'oblige pendant un temps à manger en se cachant de la vue d'autrui.

> Nous ne saurions nous rappeler l'ignorance dans laquelle nous sommes nés : c'est un état qui ne laisse pas de traces après lui. Nous ne nous souvenons d'avoir ignoré que ce que nous nous souvenons d'avoir appris ; et pour remarquer ce que nous apprenons, il faut déjà savoir quelque chose : il faut s'être senti avec quelques idées, pour observer qu'on se sent avec des idées qu'on n'avait pas. Cette mémoire réfléchie, qui nous rend aujourd'hui si sensible le passage d'une connaissance à une autre, ne saurait donc remonter jusqu'aux premières : elle les suppose au contraire, et c'est là l'origine de ce penchant que nous avons à les croire nées avec nous. Dire que nous avons appris à voir, à entendre, à goûter, à sentir, à toucher, paraît le paradoxe le plus étrange. Il semble que la nature nous a donné l'entier usage de nos sens, à l'instant même qu'elle les a formés ; et que nous nous en sommes toujours servi sans étude, parce qu'aujourd'hui nous ne sommes plus obligés de les étudier.[1755]

Ainsi la greffe de tissus composites pourrait-elle paraître un laboratoire privilégié pour découvrir le rôle des sensations – et de la motricité – dans l'appropriation du corps comme corps propre, comme ce corps si particulier dans le monde du fait d'être justement *le mien*. Elle jouerait ici le rôle que voulait faire jouer Molyneux, et de nombreux penseurs après lui, au dix-huitième siècle à l'expérience – de pensée d'abord, réalisée ensuite – de l'aveugle-né recouvrant la vue pour discriminer les idées qui nous viennent des différents sens. Les impasses de l'expérience concrète nous invitent cependant aussi à relativiser les prétentions de telles expériences à trancher des débats philosophiques.

c) L'appropriation par la mobilité

« Toute conscience est gestuelle »[1756]

L'expérience retrouvée de la mobilité est moins mise en avant dans les comptes-rendus des opérations de greffes de tissus composites comme facteur d'appropriation des greffons par le receveur ; il nous semble néanmoins que cette dimension est elle aussi d'une importance capitale. Là encore, le fait que le greffon puisse être gouverné, en tant que tel, par le patient – à la différence des greffes d'organe -, qui pouvait paraître un facteur de mauvaise appropriation – le greffon étant très apparent alors à la conscience du receveur, dans son caractère d'étrangeté – peut au contraire participer à sa meilleure appropriation. Cela renvoie à la distinction déjà vue que fait Aristote entre le mouvement volontaire, involontaire, ou non volontaire. Cette différence avec la greffe d'organes a souvent été notée, mais

[1755] Condillac, *Traité des sensations*, *op.cit*., pp. 1-2.
[1756] Gabriel Madinier, *Conscience et mouvement, op.cit.*, p. 450.

plutôt comme un élément adverse à une appropriation satisfaisante ; c'est par exemple le cas d'une équipe chinoise : “Unlike other organ transplantations the recipients of a limb transplant must look upon and direct the transplanted hand to exert its function.”[1757]

Or le fait de mouvoir soi-même cette partie du corps greffée la met certes en un sens plus en avant dans la conscience ; mais l'usage progressivement harmonieux de la main, des tissus du visage – dans l'expression, les fonctions physiologiques que le visage permet – participe *également* à le faire tomber dans l'oubli. Ici le *moyen* par lequel on agit disparaît devant les tâches qu'il permet de retrouver : agir avec sa main, c'est déjà ne plus être focalisé sur sa main elle-même, surtout quand l'aisance revient petit à petit – jamais complète cependant, une main greffée retrouvant 30% environ de la fonctionnalité d'une main normale. Peut-être est-ce là le paradoxe de l'appropriation : mon corps n'est vraiment mien qu'à condition de *ne plus être* perçu comme tel ; quand j'acquiers une aisance suffisante, habituelle, pour ne plus en faire l'objet de ma représentation exclusive. C'est là le rôle de l'habitude, faisant passer au second plan des tâches qui se font en moi sans moi, et par là aussi les parties qui les permettent. C'est ce que souligne également Kristin Zeiler à travers la notion de schéma corporel :

> A body schema is a bodily know-how. It is a system of sensory-motor abilities which typically functions without perceptual monitoring. In an oft-quoted passage, Merleau-Ponty explains that to know how to type is not to know every letter’s place among the keys. […] Hand recipients typically need to re-learn skills and by so doing incorporate them into their body schemas. Skills that such persons once had, which for instance made it possible for them to grasp a cup of coffee without thinking about how to do so […].[1758]

Zeiler distingue alors deux manières pour une partie du corps de tomber relativement dans l'oubli, de ne plus faire l'objet d'une conscience aiguë de notre part – devenir de l'irréflexif qui sera le terreau pour des activités elles-mêmes réfléchies :

> As shown by Leder, body-parts can and do disappear from one’s consciousness in different ways. A *background* disappearance takes place when body-parts are given a merely supportive role. They slip to the margin of one’s consciousness. This is what takes place when I write this text: I am relatively unaware of my legs and my back while writing. *Focal* disappearance is different. It takes place when body-parts disappear

[1757] Z. Lijun, G Pei, L. Gu, “Psychological consequences during the process of human hand allograft”, *Chin Med J* 115, 2002, pp. 1660-3, ici p. 1660 ; cité in J S Swindell, “Facial allograft transplantation, personal *Id*entity and subjectivity”, *art.cit.*, p. 450.
[1758] Kristin Zeiler, “Ethics and Organ Transfer: A Merleau-Pontean Perspective”, *art.cit*., p. 114.

from someone's attention, when they ''form the focal origin of a perceptual or actional field''.[1759]

Dans la disparition focale, c'est bien l'usage même d'une partie du corps qui ouvre par elle un champ perceptif lié à l'action, faisant passer la perception de la partie elle-même utilisée pour ce faire au second plan. Alors, pour reprendre une distinction de Tristan Garcia, *ce qui est* la main – sa matérialité, la main comme *objet* – disparaît devant *ce qu'est* la main – sa forme, ce qu'elle permet, son rapport au monde.[1760]

Mais ce phénomène ne correspond pour les patients greffés qu'à un stade avancé de leur réappropriation du greffon ; il y a également à notre sens une appropriation fondamentale qui se fait dans l'effort conscient d'abord d'utiliser le membre ou les parties greffées, qui permettront dans un second temps cet usage non réflexif de la partie désormais intégrée.

Il faut également noter qu'il existe un lien intime entre les deux dimensions de la fonctionnalité que nous examinons ici l'un à la suite de l'autre : sensibilité et motricité sont intimement liées. C'est ce que notent des spécialistes de la rééducation de patients greffés des mains :

> Motor and sensory reeducation must follow a parallel path. A hand that does not feel is not encouraged to move, and a hand that does not have active movement does not increase the return of sensibility.[1761]

Pour explorer les gains spécifiques en termes d'appropriation de la motricité – même si nous n'oublions pas son lien avec la sensibilité -, nous prendrons pour fil directeur les analyses de Maine de Biran du sens de l'effort.

Le mouvement en tant que tel a en effet une importance capitale. C'est même la thèse la plus générale du livre de Gabriel Madinier, que « la constitution d'une conscience s'opère par la *médiation* du mouvement ».[1762] Or comme le souligne aussi Gabriel Madinier, on peut distinguer trois formes du mouvement : le mouvement vu, vécu ou voulu.[1763] Le mouvement vu est celui qu'on contemple de l'extérieur, chez les autres. Le greffé peut en avoir l'expérience au départ quant aux greffons, notamment dans les toutes premières phases de la rééducation quand les muscles intrinsèques

[1759] *Ibid.*, pp. 115-6. C'est l'auteur qui souligne.
[1760] Voir Tristan Garcia, *Forme et objet. Un traité des choses*, Paris, PUF, 2011.
[1761] Graziella Urso et al., « Return of Sensibility and Motor Recovery of Extrinsic and Intrinsic Muscles », *in* J.-M. Dubernard, M. Lanzetta (éd.), *Hand Ttransplantation* 9b, p. 279.
[1762] Gabriel Madinier, *Conscience et mouvement, op.cit.*, p. 408. C'est l'auteur qui souligne. « La médiation du mouvement » est le titre du chapitre conclusif de l'étude.
[1763] *Ibid.*, iv.

permettent déjà de faire faire des mouvements à la main mais sans que celle-ci soit active et sensible par elle-même : il doit y avoir dans cette phase une étrange dissociation, le patient voyant par *ses* mouvements volontaires s'effectuer un mouvement dans une partie du corps qui est presque encore comme celle d'un autre. Le mouvement vécu est le mouvement spontané, que nous percevons en nous mais sur lequel la volonté n'est pas intervenu. Enfin le mouvement voulu a une spécificité toute particulière, qui a été profondément analysée par Maine de Biran.

Cette importance décisive du mouvement dans la constitution du soi avait déjà été perçue par Condillac, malgré l'importance première qu'il donne à la sensation – et que Maine de Biran lui contestera. Quand la statue commence à se mouvoir, de manière désordonnée et instinctive au départ, « c'est avec plaisir qu'elle s'agite, car dans cette agitation, elle sent mieux son existence. »[1764]

Comme pour la sensation, il y a pour le mouvement un apprentissage par tâtonnement, essais et erreurs, pour la statue ; passage graduel de seuls mouvements sentis à des mouvements voulus :

> Elle ignore comment elle doit conduire sa main pour la porter sur une partie de son corps, plutôt que sur une autre. Elle fait des essais, se méprend, elle réussit : elle remarque les mouvements qui l'ont trompée, et elle les évite ; elle remarque ceux qui ont répondu à ses désirs, et elle les répète. En un mot, elle tâtonne et elle se fait peu à peu une habitude de mouvements qui la rendent capable de veiller à sa conservation. C'est alors qu'il y a dans son corps des mouvements qui correspondent aux désirs de son âme ; c'est alors qu'elle se meut à sa volonté.[1765]

Mais ces sensations liées à la motricité ne sont pas explicitées comme telles par Condillac, lacune que verra aussi Destutt de Tracy et qu'il cherchera à combler.[1766]

Pour Maine de Biran, le fait primitif, le véritable *cogito* qui donne pleinement l'expérience du moi, depuis la conscience intime de nous-même et non comme substance déjà vue de l'extérieur comme une chose, c'est le sentiment de l'*effort*. C'est là l'intuition fondamentale de Biran, qu'il creusera toute sa vie dans une série impressionnante de manuscrits dont bien peu seront publiés. Cette intuition fondamentale correspond là encore au geste proprement philosophique de devoir mettre au jour, en pleine conscience, cette expérience pourtant omniprésente, oubliée d'en être si première. Pour la conscience inquiète que fut Biran, le moi, comme effort, doit en effet être constamment reconquis sur

---

[1764] *Id.*, 20.
[1765] Condillac, *Traité des sensations*, II, v, §9 ; cité in Gabriel Madinier, *Conscience et mouvement*, *op.cit*., p. 19.
[1766] Henri Gouhier, *Maine de Biran par lui-même*, Paris, Seuil, « Écrivains de toujours », 1970, p. 111.

sa perte. Comme le souligne Gouhier, Biran commença par faire l'expérience de la dépossession de soi, de l'absence de maîtrise de soi qui aurait été pourtant synonyme de bonheur réalisé dans la sagesse – du fait de son admiration première pour les stoïciens et leur insistance sur la volonté. Mais l'expérience constante de Biran fut aussi celle de la *faiblesse* de sa volonté ; il s'accuse constamment de ses manquements, de ne pas parvenir à la maîtrise de lui-même. Suivant l'esprit de l'époque, son projet premier fut de faire une *physique* de la volonté, qui permettrait de connaître ses lois en son lien avec notre corps et ses affections, pour nous en donner la pleine maîtrise enfin achevée.[1767] Il s'agira de connaître les causes physiques qui rendent notre volonté disponible ou non à s'exercer, et par là établir, pour « ceux qui ne sont pas des héros, une science [qui] va offrir une technique du bon vouloir », qui « donnera aux hommes le moyen de vivre selon la sagesse »[1768] ; et cela sans l'attendre, comme un Pascal critiquant les stoïciens et leur orgueil, de la grâce.

Mais, comme le note admirablement Madinier, devant l'échec de ce projet, Biran sut faire justement de cet effort perpétuel qu'est la volonté, non plus seulement un échec existentiel, mais le fait fondamental qui nous donne néanmoins à nous-même dans un déchirement, et qu'il fallait méditer et placer en position première.[1769] Même la connaissance elle-même apparaît alors comme une lutte, une victoire quand elle advient.[1770] Ainsi, dès le *Mémoire sur l'habitude*, le moi est-il décrit comme devant sans cesse être reconquis, « ce *moi*, qui s'échappe à lui-même dans la *prétendue* simplicité, et la facilité extrême de ses propres actes, qui se fuit sans cesse et se porte partout ».[1771] Le sentiment de l'effort lui-même est recouvert par ses opérations : « en devant plus facile, l'effort devient moins sensible. L'effort d'abord senti dans les organes, « n'est plus *senti* que dans son produit, *la résistance extérieure.* C'est donc elle qui attirera toute l'attention. » […] L'effort ne doit plus être senti *en lui-même* pour que la perception d'objet se produise distincte. »[1772] C'est ce que souligne Biran encore dans ce qui constitue peut-être le dernier texte qu'il ait préparé pour la publication en le dictant, peu de temps avant sa mort, en 1824, connu sous le titre *Note sur la notion d'existence* et dont nous tirerons la plupart des analyses qui nous intéressent :

> Mais ce sens de l'effort est tellement intime et si profondément habituel par la primauté et la continuité de son

[1767] *Ibid.,* p. 113.
[1768] Henri Gouhier, *Maine de Biran par lui-même*, *op.cit*., pp. 39 et 38.
[1769] « L'antithèse esclavage-libération est fondamentale chez Biran ; il n'a philosophé que pour expliquer cette antinomie ; il n'a réfléchi que pour la résoudre ; il ne l'a ni expliquée ni résolue, mais il a fait mieux : elle est devenue chez lui le principe même de la réflexion et de l'explication. » Gabriel Madinier, *Conscience et mouvement, op.cit.*, p. 76.
[1770] *Ibid.*, p. 89.
[1771] Maine de Biran, *Œuvres*, éd. Tisserand, t.II, 10, cité in Gabriel Madinier, *Conscience et mouvement, op.cit.*, p. 90.
[1772] *Ibid.*, pp. 91-2.

> exercice (non interrompu dans l'état naturel de veille) qu'il s'obscurcit et s'efface presque sous les impressions répétées des choses du dehors ou les perceptions claires d'actes expressément volontaires ou libres, qui se rapportent à ce monde extérieur où l'homme est appelé à vivre.
> Mais quelque obscurci que soit le sens de notre individualité, il n'en est pas moins le fond naturel et vrai de toutes les modifi[cations] diverses sous lesquelles l'homme intérieur se manifeste ou se pense lui-même […].[1773]

Qu'est-ce que l'effort alors, ce fait primitif fondamental par lequel le moi advient à lui-même ? Il est le fait tout intérieur, sans rapport à un quelconque objet, par lequel le moi se saisit lui-même comme distinct du corps dont il est pourtant inséparable, en tant qu'il résiste à la volonté ou tout autant lui obéit. L'effort, fait primitif, est une conscience intérieure qui est déjà relation et donc aussi opposition : « *le moi ne se pose qu'en agissant sur son corps* », commentera Madinier.[1774] Et : « Nous ne nous connaissons comme personnes individuelles qu'en nous sentant causes de mouvements produits dans notre corps. »[1775] Cet effort n'a pas nécessairement de dimension de pénibilité ; « il désigne avant tout *l'initiative d'un mouvement ressenti dans la passivité qu'elle rencontre* »[1776], cette passivité étant celle du corps propre. Le moi est donc d'abord connu, de manière indubitable, comme relation interne à la conscience : c'est le corps, non corps objet dans la représentation extérieure, mais point de résistance même minimale de l'effort, qui donne le moi à lui-même. Le moi se connaît d'emblée comme relation : « Ce n'est donc pas une unité *absolue* ou substantielle qui peut être le point de départ de la science d'un sujet *mixte* tel que l'*homme*, ayant conscience de lui-même ou de son unité permanente dans le *temps*. »[1777]

> La conscience de ce *moi*, ou ce *moi* lui-même, en tant qu'il existe pour lui intérieurement à titre de personne humaine, est tout entier dans le sentiment du rapport d'une force à son produit, ou d'une cause qui se sent ou s'aperçoit actuellement comme cause, à son effet senti ou perçu intérieurement comme effet. C'est ce sentiment de rapport qui est un et parfaitement simple, en tant que ses deux termes, quoique distincts, n'en sont pas moins indivisibles dans le fait ou le sentiment unique de *moi*.[1778]

Ainsi pour Biran il est faux, et contraire à l'expérience intime, de considérer le rapport du moi au

[1773] Maine de Biran, *[Note sur l'Idée d'existence]*, *Œuvres de Maine de Biran*, *sous la dir.de F. Azouvi*, X-2, Vrin, 1989 [1824?], pp. 242-3.
[1774] Gabriel Madinier, *Conscience et mouvement, op.cit.*, p. 115.
[1775] *Ibid.*, p. 113.
[1776] *Ibid.*, p. 114.
[1777] Maine de Biran, *Nouveaux essais d'anthropologie ou la science de l'homme* intérieur, ch.6, *Œuvres de Maine de Biran*, *sous la dir.de F. Azouvi*, X-2, Vrin, 1989, p. 120.
[1778] *Ibid.*, p. 121.

corps comme celui d'un commandement : il y a toujours là un quelconque effort, une résistance – même quand l'habitude a estompé la perception de l'effort et oblige à la reconquérir. L'âme n'est jamais dans un rapport au corps comparable à Dieu qui crée sans effort, par la seule parole :

> Il faut un *vouloir* actif, un *effort* indivisible, instantané, il faut que je *fasse* moi-même ou que ma force propre *agisse* elle-même, et non pas seulement qu'elle ordonne, commande, *désire*. Aussi la formule de la volonté ou de *l'intelligence servie par des organes* n'est-elle pas *heureuse*, quoiqu'on en ait dit, et dénature plutôt qu'elle n'exprime le fait de conscience. L'âme n'est jamais *servie* à propos par ses organes, le plus grand nombre n'obéit pas même à son action, mais *elle se sert* efficacement de certains organes qui obéissent en effet, non pas à son commandement, mais à son effort.[1779]

Comment cet effort se transmet en mouvement du corps, l'âme n'en a pas connaissance ; mais si elle avait cette connaissance, cela ne lui permettrait en rien de *mieux* animer son corps, et cela ne ferait non plus progresser en rien la « science de l'homme intérieur ». Les ressorts de l'animation sont inconnus, mais la réalité de celle-ci est indubitable, et l'âme sait bien alors ce qu'elle fait, d'une science subjective, même si elle ne sait pas comment elle le fait, d'une science objective : « on ne peut dire qu[e l'âme] *veuille* ou fasse ce qu'elle ne connaît pas, car ce qu'elle *veut* faire et qu'elle fait réellement, c'est le mouvement et l'effort qu'elle connaît très bien. »[1780] Si l'âme connaissait *comment* l'effort se traduit en mouvement, elle pourrait se voir agir de l'extérieur, comme si elle agissait sur un *autre* qu'elle :

> Supposez que l'âme fût dans le corps comme un pilote dans son vaisseau, dont il connaît parfaitement toutes les parties et le mécanisme ; en ce cas, elle emploierait sa force à mettre en jeu successivement ou à la fois toutes les fibres nerveuses destinées à opérer les contractions et les mouvements des muscles […]. Ainsi nous ferions, si tout l'appareil de nerfs et de muscles se représentait à notre esprit toutes les fois qu'il s'agit de mouvements volontaires à exécuter ; les mouvements deviendraient tout à fait externes, et nous en jugerions comme de ceux d'un autre.[1781]

Que l'animation soit en fait obscure ne fait pas du tout que l'effort soit aveugle ; ce qui s'y joue est donc bien une réelle connaissance, une connaissance subjective, des parties que nous dirigeons :

[1779] *Ibid.*, p. 123.
[1780] *Id.*
[1781] *Ibid.*, pp. 124-5.

> [L'âme] ne connaît pas en dehors, comme objet, toutes les parties vivantes, les instruments sensitifs et moteurs, mais elle connaît par sentiment ou aperception interne tous les organes qui sont aptes à recevoir son influence motrice et, en cette qualité propre, [à] être mus par *son effort*.[1782]

D'ailleurs la sensation elle-même de l'effort musculaire spécifique est-elle ténue, et mal identifiée : « Il y a une espèce de sensation particulière, attachée à la contraction effectuée de l'organe musculaire. Cette sensation est obscure à la vérité et si peu remarquée qu'elle n'a pas même de nom dans la langue psychologique. »[1783]

Ainsi le moi, dans l'effort, a-t-il bien une expérience continuelle de lui-même, par la résistance d'un corps qui se révèle aussi indubitablement le sien, et se trouve par là approprié – non comme le moi lui-même, qui réside bien dans l'effort, mais comme son corrélat, son point d'appui, inséparable. C'est cependant bien dans le moi comme âme (ou, pour éviter tout vocabulaire substantiel, comme force ; Maine de Biran retrouvera ainsi les intuitions de Leibniz, et parle pour décrire le moi de « force hyperoganique ») que réside l'unité et la permanence du moi ; le corps, dans sa matérialité concrète, y est relativement indifférent. Ainsi peut-il changer et le moi rester le même à travers ces changements, puisque la permanence de l'effort reste présente quelque soit la configuration précise du corps. C'est le corps *en tant qu'objet d'effort*, de motricité, et non en tant qu'objet précisément tel ou tel, qui est le corrélat indispensable et insubstituable du moi que pourtant il n'est pas.

Ainsi l'unité et la permanence du moi ne reposent au sens strict que dans l'effort, pourtant d'emblée relation au corps. Les formules sont nombreuses qui renvoient la réalité, la permanence et l'unité du moi au sentiment continué de l'effort. Biran parle ainsi de « l'effort et [du] vouloir, seuls constitutifs de la personne. » Et poursuit : « A ce titre […] l'homme a avec le sentiment immédiat, l'aperception interne de […] l'unité et de l'identité constante du *moi* qui reste quant tout passe et varie dans la sensibilité passive, il a, dis-je, avec ce sentiment intime, l'idée ou la conception simple et parfaitement *adéquate* de son être réel à titre d'agent […]. »[1784] Ainsi peut-on peut-être comprendre que les patients greffés, même en connaissant suite à la greffe des sensations d'un type nouveau, changeantes donc, sont capables de les réintégrer à leur moi, si c'est ce sentiment uniforme d'effort qui constitue seul la permanence du moi.

Le moi, c'est-à-dire encore une fois le sentiment de l'effort, est le seul à être un – là où le corps est divers, multiple, étendu ; il est lui seul dans le temps, et le même à travers le temps. Biran parle du

[1782] *Ibid.*, p. 126.
[1783] *Ibid.*, p. 135.
[1784] *Ibid.*, pp. 76-6.

« sens de l'effort, […] signe unique de la manifestation de l'âme, au titre de personne, de *moi* identique et permanent. »[1785] Seul l'effort est vraiment un : « il est un comme cette force [motrice de l'âme] est une, la pluralité et la diversité n'est que dans les organes qui lui sont soumis. Les contractions musculaires, par exemple, et l'espèce de sensation *sui generis* qui leur correspond, se localisent dans chaque organe que la volonté met en jeu ; mais l'effort ne se localise pas et […] nous n'attribuons pas aux membres le vouloir et l'effort comme nous leur rapportons le mouvement ou l'impression sensible qui accompagne le jeu de ces organes. »[1786] Ainsi serait-il pour Biran illusoire d'attribuer à une main greffée elle-même une quelconque volition (une pulsion de meurtre par exemple), qui ne peut résider que dans le moi. Encore une fois l'unité du moi ne peut résider dans la composition des différentes parties du corps, bien que celles-ci soient essentielles à celle-là, à son sentiment d'existence :

> Nous l'avons dit, et nous insisterons sur cette remarque essentielle : il y a bien *pluralité* et *diversité* d'*organes* de sensations comme de mouvements, qui s'unissent, se prédominent ou se subordonnent tout à tour les uns aux autres dans l'ensemble de l'organisation humaine. Mais il n'y a qu'un *sens unique* en qui ou par qui le *moi* s'aperçoit immédiatement […].[1787]

Le moi comme effort unique et continu ne réside donc pas dans les organes, dans le corps étendu ; bien au contraire il est la condition de leur perception comme une pluralité par là constamment rassemblée :

> Quoique les philosophes remarquent cette erreur ou illusion première, qui entraîne l'âme à se répandre dans tous les organes sensitifs et à se confondre avec le corps, qui sert d'instrument à ses opérations, cette illusion n'est pas telle que l'homme attribue l'effort voulu et aperçu aux organes du mouvement et, par suite, qu'il se confonde, lui qui juge ou perçoit à la fois plusieurs impressions, avec ces sensations ou avec les organes où elles sont respectivement localisées ; car ainsi le *moi* qui juge serait multiple comme ces organes mêmes. Or il faut bien qu'il sente ou qu'il aperçoive immédiatement son unité dans la multitude d'impressions perçues, car autrement il n'y aurait pas même de pluralité […].[1788]

C'est ainsi l'unité que représente le moi, l'effort, qui seul parvient à faire de la diversité qu'est le corps une unité encore : « Le vouloir ou l'effort moteur est un pour son sens ; les organes mus sont *plusieurs*

[1785] *Ibid.*, p. 130.
[1786] Maine de Biran, *[Note sur l'Idée d'existence]*, *op.cit.*, p. 235.
[1787] *Ibid.*, p. 237.
[1788] *Ibid.*, p. 242.

et directement aperçus ainsi : l'aperception interne n'est autre que celle de l'unité dans la pluralité. »[1789] Là encore, l'unité du moi n'est réelle que perçue *en relation* à une pluralité sur laquelle l'effort s'exerce, et qu'elle fait apparaître comme telle (une pluralité et non une pure dispersion), celle du corps et de ses organes ; ceux-ci n'ont alors pas d'unité par eux-mêmes : « Comme il y a un centre de gravité où toutes les forces de la machine sont unies et confondues en une seule, il y a dans la machine vivante de la nature, un centre de vie et de sensibilité, ce qui ne peut faire que la combinaison sentante soit une véritable unité, de la nature de celle qui a son type exclusif dans le vouloir ou le sentiment de l'effort. »[1790]

Cette capacité du moi à rester le même dans le temps comme effort continué permet même de vivre dans le temps et d'en avoir conscience : « Le moi n'existe pour lui-même que dans le temps, et il n'y a de temps que pour un être qui a conscience de son individualité identique. Or, cette condition de se reconnaître *le même* dans deux [instants] ne suppose-t-elle pas nécessairement la réalité absolue de l'*être* qui reste ou qui dure dans l'intervalle de ces deux instants donnés […] ? »[1791] Mais cette permanence du moi à travers l'effort le rapporte aussi également de manière continue au corps qui y est donné en même temps, aussi changeant que soit celui-ci :

> Cette unité, ce fait d'existence de l'*homme*, n'est certainement pas celle de l'âme séparée, non plus que celle du corps séparé ; elle n'est pas davantage le composé substantiel de ces deux substances ; autrement le moi ne serait plus un et simple, la personne serait pour elle-même et en soi une dualité composée d'âme et de corps, pensante et étendue à la fois […].[1792]

Le moi, contrairement à ce que pensait Condillac selon Biran, ne peut donc résider dans la simple collection de sensations, car il serait alors seulement passif, et par là changerait autant que ces sensations changeantes ; c'est seulement dans son sentiment d'activité permanent que peut résider le moi et avec lui une véritable identité dans le temps.

Mais dans ce sentiment d'effort qui seul fait sa pérennité, le corps est sans cesse réapproprié. En fait, la question même de l'appropriation semble être dissipée, puisque le moi n'a pas au sens strict à s'approprier un corps, qu'il faudrait rejoindre d'une manière ou d'une autre : le moi ne se connaît que comme *déjà* dans un corps, le sentiment de l'effort comme *relation* donnant d'emblée le moi et le

[1789] *Ibid.*, p. 243.
[1790] *Ibid.*, p. 249.
[1791] Maine de Biran, *Nouveaux essais d'anthropologie ou la science de l'homme* intérieur*, op.cit.*, p. 79.
[1792] *Ibid.*, p. 119.

corps *à la fois*. Se poser la question de l'appropriation, c'est voir le corps et le moi comme deux entités indépendantes, sous le modèle de deux choses du monde dont on recherche les rapports – par exemple de causalité. Or la notion de causalité trouve son origine dans le fait primitif même de l'effort, bien loin qu'il faille remonter de la causalité extérieure à son application problématique à l'intériorité. « Ainsi se résolvent toutes les questions premières de psychologie et de morale : l'âme est-elle réellement libre et active ? Comment assurer quels sont les rapports de la force avec les mouvements arbitraires du corps qu'elle s'approprie ? »[1793]

L'effort assure la continuité d'un sentiment d'appropriation, qui se discrimine petit à petit dans l'animation toujours plus précise des parties du corps – celles du moins sur lesquelles l'effort a du sens, les autres étant de ce fait comme inexistantes pour lui. « On pourrait dire que l'âme de l'homme entre en possession de son corps par l'effort général qu'elle exerce, non point sur ce corps en masse, mais sur les parties locomotrices qui lui sont naturellement soumises. »[1794] Cette perception intérieure peut ensuite se distinguer :

> L'effort qui [s']exerce simultanément [sur] plusieurs organes à la fois, d'une manière spontanée et indélibérée, est la condition et le commencement de l'aperception de l'étendue intérieure du corps propre ; mais pour que cette aperception se complète ou que chaque partie soumise à la volonté se localise au regard du moi et aille prendre sa place dans le tout organique, il faut que ce qui était simultané dans le temps devienne successif, ou que l'effort total se subdivise et se distingue lui-même en actes partiels, liés entre eux dans l'ordre du temps, ordre qui a lui-même tout son fondement dans l'activité du moi.
>
> […] A chaque effort individuel, à chaque acte successif de la même volonté motrice déterminée, correspond une impression distinguée dans son siège.
>
> Ainsi, cette succession non interrompue d'actes et de mouvements répétés varie de toutes manières.[1795]

Si on suit le fil de la méditation biranienne, on peut alors penser que ce qui est essentiel dans l'appropriation des parties greffées par les patients, c'est ce sentiment de l'effort, un et continu, qui fait la continuité de leur existence, qui trouve petit à petit à s'exercer à nouveau sur la partie greffée, qui comme telle devient immédiatement intégrée au fonctionnement – puisque c'est le fonctionnement lui-même ici que se les intègre, bien plus qu'il n'y aurait à intégrer à celui-ci les parties nouvellement apportées par la greffe – par quelle instance autre serait fait un tel rapprochement avec des parties supposées ne pas appartenir d'emblée au fonctionnement, et par quel miracle ?-.

[1793] Maine de Biran, *[Note sur l'Idée d'existence]*, *op.cit.*, p. 225.
[1794] *Ibid.*, p. 267.
[1795] *Ibid.*, pp. 267-8.

Dans la perspective de Biran, qui s'est rapidement détaché de son modèle Condillac, la sensation, seulement passive, ne peut pas fonder le moi (éminemment actif) et expliquer à elle seule l'intégration par les patients d'une partie greffée. Pour Biran, la sensation a besoin de l'effort pour être discriminée comme ayant lieu dans telle partie du corps, et de l'effort encore pour être rapportée à une cause extérieure – ce qui permet ensuite d'en faire comme on l'a vu un élément de la distinction constamment réapprise, affinée, entre le moi (qui sent) et le non-moi (senti). En effet, pour Biran une sensation qui existerait sans le sens interne de l'effort ne saurait être localisée. Il en veut pour preuve l'expérience rapportée par le médecin Rey-Régis d'un paralytique qui, lorsqu'on lui pinçait fortement la main paralysée, ressentait bien de la douleur, mais comme non localisée ; ce n'est qu'en recouvrant le mouvement, et donc en pouvant à nouveau appliquer le sens de l'effort à cette partie précise, qu'il put à nouveau localiser les sensations elles-mêmes. Biran commente ainsi l'expérience :

> Le paralytique cité jugeait, en voyant contourner sa main, qu'elle était le siège où agissait la cause de sa douleur, mais il ne sentait pas ou n'apercevait pas immédiatement l'impression douloureuse dans la partie organique qui l'affectait ; il ne s'appropriait pas cette partie, il ne la sentait pas sienne tant qu'il n'agissait pas sur elle ; il aurait pu dire plus naturellement qu'un autre : « Vous casserez cette main. » […] L'expérience du paralytique cité fait connaître clairement la part essentielle que prend le sens de l'effort ou de l'activité à cette localisation interne.[1796]

Seule la force de l'âme « manifest[e] l'existence et le [lieu] des parties mobiles et sensibles de l'organisation qu'elle s'approprie. »[1797] Ainsi ce n'est pas le mouvement comme tel qui compte non plus – puisqu'il peut y avoir des mouvements involontaires -, mais bien l'effort ou mouvement volontaire.

La sensation seule ne donne que des impressions diffuses, non localisées, et pas une connaissance subjective du corps propre, cet « objet immédiat » de notre action ; mais elle ne donne de plus des corps étrangers comme leur cause, et par là la différence entre le moi et le non-moi, qu'à condition d'être reliée encore à l'effort. Par l'effort, au contraire même le moi se distingue de ses propres sensations :

> L'homme se distingue lui-même, par le sens de l'effort, de toutes les sensations passives localisées dans les parties de son propre corps ; de plus, […] il se distingue des causes extérieures ou forces étrangères, causes de ses

[1796] *Ibid.*, 260. Le « Vous casserez cette main » est une allusion à Epictète que les *Entretiens* disent avoir prononcé cette phrase, sommet de l'impassibilité stoïcienne, sous la torture.
[1797] *Id.*

sensations ; enfin […] il distingue en même temps toute sensation de la cause moi qui la fait commencer.[1798]

Ainsi toute sensation, en tant qu'elle distingue le moi et le non moi, comporte sa part essentielle d'effort du moi : « qu'on abandonne simplement un corps sur ma main, cela suffit pour que je sente une force opposée à la mienne ; cette seule impression suffit à me montrer qu'il y a quelque chose hors de moi que je distingue et compare », commente Madinier.[1799] Pour que la sensation donne un corps extérieur, il faut que l'impression soit elle-même rapportée à un corps extérieur qui la cause ; et cela n'est possible qu'en transposant l'idée de force, ou de cause, à l'origine de la sensation, ce qui n'est possible qu'en ayant au préalable l'idée de force perçue dans l'effort. C'est la raison pour laquelle Biran cite si fréquemment (mais approximativement) le passage suivant de Leibniz : « Mais comment pourrions-nous savoir qu'il y a des *êtres*, des *substances*, si nous n'étions pas nous-mêmes des êtres, des substances ? »[1800]

Ainsi il semble que sans la motricité, et selon l'analyse biranienne le sentiment du moi comme effort fondamental qui se déploie dans des actes volontaires qui portent sur les parties dont le corps est composé quand elles en sont aptes, la sensation elle-même ne nous donnerait pas une appropriation du corps, y compris dans l'expérience de la greffe. Ce lien fondamental entre motricité et sensation, et donc appropriation, est perçu par d'autres auteurs également : Madinier cite ainsi le psychologue Turro : « Les centres tactiles ne sont pas des centres de projection tant que sous l'influence de l'innervation psychomotrice on n'a pas acquis l'aptitude dynamique pour provoquer sur le tégument externe les mêmes pressions que provoque par hasard l'obstacle extérieur. […] Le sens du tact s'organise dans les régions suivant l'ordre chronologique de l'apparition en elles du mouvement volontaire. »[1801] De même, le phénomène du membre fantôme est compris comme un souvenir de ce membre comme « instrument d'action motrice ». Madinier poursuit alors : « Ce qui le montre, c'est que l'amputé corrige son illusion et apprend à connaître la nouvelle extrémité, lorsqu'il *utilise* son moignon, le prend comme point d'application du mouvement, en un mot quand il acquiert la domination psycho-motrice de cette nouvelle région. »[1802]

Ainsi peut-on penser que c'est par le sens de l'effort continu, qui constitue le moi selon son intuition immédiate, que le corps propre est approprié, est en fait immédiatement animé, disponible même dans

[1798] *Ibid.*, p. 245.
[1799] Gabriel Madinier, *Conscience et mouvement, op.cit.*, p. 85.
[1800] Par exemple Maine de Biran, *[Note sur l'Idée d'existence]*, *op.cit.*, p. 213.
[1801] Gabriel Madinier, *Conscience et mouvement, op.cit.*, p. 410.
[1802] *Ibid.*, p. 411.

ses dysfonctionnements eux aussi par là perçus. Les patients greffés peuvent bien être un exemple de cette appropriation immédiate de toute partie de notre corps, conçue comme isolable et identifiée à partir d'un sentiment un du moi dans sa division même d'avec un corps dont il est inséparable.

d) L'appropriation par l'animation singulière

Le dernier aspect de la fonctionnalité que nous souhaitons dégager comme facteur de l'appropriation des greffons de tissus composites (main(s), visage) est l'animation, par laquelle le patient imprime sa subjectivité, sa manière d'être absolument singulière, à ces greffons pourtant étrangers. Ainsi il nous semble que c'est le *tout* que représente un comportement unique qui assume et intègre à son fonctionnement une partie étrangère, qui par là perd de son caractère étranger. Ici ce qui nous fait nous à proprement parler est l'unicité d'un rapport au monde, qui prend déjà appui sur le corps et lui imprime une signification, à partir de celles auxquelles prédispose ce corps lui-même ; tant le corps, si l'on suit ici Maurice Merleau-Ponty, est déjà en lui-même porteur de sens, mais d'un sens aussi tissé de non-sens, et par là ouvert à de nouvelles significations, sans que la totalité du sens qu'a le corps pour un individu ne soit jamais définitivement récapitulée. L'individualité est alors conçue de manière moins rigide, mais dans son ouverture elle-même propre à des possibles, sa relation aux autres et au monde.

Or les patients greffés ne tardent pas en effet à se réapproprier ainsi les parties greffées. Par leurs gestes propres, ils animent de manière singulière les greffons ; ceux-ci représentent pour eux une occasion retrouvée d'*exprimer* leur individualité, de la déployer ; ils obtiennent par là à nouveau certains des moyens essentiels – des mains, un visage – par lesquels le déploiement de notre subjectivité se fait habituellement, et qu'ils avaient perdu dans le handicap. En faisant cela, ils suivent néanmoins aussi les suggestions que la physiologie leur propose, les pistes qu'elle dessine à l'avance. Un des patients greffés des deux mains a ainsi changé de *main dominante* suite à l'opération, la main greffée gauche étant après l'opération nettement plus fonctionnelle que sa main droite. On pense ici à Leibniz parlant d'un bloc de marbre comme dessinant à l'avance, par ses veines et sa structure unique, des pistes à l'action du sculpteur.[1803] Il y a là une *dialectique* du corps, normal comme blessé comme

[1803] Leibniz, *Nouveaux Essais sur l'entendement humain*, Préface.

aussi restauré, qui propose de manière préréflexive des pistes sur lesquelles nos projets peuvent venir se déployer.

C'est ce que souligne déjà Merleau-Ponty dans l'explication du contournement des déficits, opération qui n'est ni totalement automatique ni totalement consciente et délibérée :

> Nous avons déjà rencontré ailleurs, avec les suppléances, des phénomènes qui dépassent l'alternative du psychique et du physiologique, de la finalité expresse et du mécanisme. Quand l'insecte substitue la patte saine à la patte coupée dans un acte instinctif, ce n'est pas, avons-nous vu, qu'un dispositif de secours établi d'avance soit substitué par déclenchement automatique au circuit qui vient d'être mis hors d'usage. Mais ce n'est pas davantage que l'animal ait conscience d'une fin à atteindre et use de ses membres comme de différents moyens, car alors la suppléance devrait se produire chaque fois que l'acte est empêché, et l'on sait qu'elle ne se produit pas si la patte n'est qu'attachée. Simplement l'animal continue d'être au même monde et se porte vers lui par toutes ses puissances.[1804]

De la même manière peut-être le patient greffé, sans que cette opération ne soit en lui ni automatique ni un projet conscient, se « porte vers le monde avec toutes ses puissances », c'est-à-dire dans ce cas aussi par le biais des greffons rapportés – si leur fonctionnement est satisfaisant ; tout comme il le faisait d'ailleurs, mais de manière moins pleine peut-être, avec « toutes les puissances » de son corps handicapé avant la greffe.

Ainsi se noue, par l'activité du sujet, une relation entre un corps offrant des significations et une situation ouverte, elle-même jamais non plus totalement récapitulée dans une conscience claire et totale :

> Quand on dit qu'un animal *existe*, qu'il *a* un monde, ou qu'il *est à* un monde, on ne veut pas dire qu'il en ait la perception ou conscience objective. La situation qui déclenche les opérations instinctives n'est pas entièrement articulée et déterminée, le sens total n'en est pas possédé […]. Elle n'offre qu'une signification pratique, elle n'invite qu'à une reconnaissance corporelle, elle est vécue comme situation « ouverte ».[1805]

Ainsi notre organisme n'est-il pas un pur objet inerte, mais par le rapport au monde qu'il ouvre il est déjà suggestif de significations, elles-mêmes non rigides ; et cela, il faut d'emblée le souligner, tout autant dans le corps normal que dans le corps lésé ou restauré : « Mon organisme, comme adhésion

[1804] Maurice Merleau-Ponty, *Phénoménologie de la perception*, *op.cit.*, p. 92.
[1805] *Ibid.*, p. 93.

prépersonnelle à la forme générale du monde, comme existence anonyme et générale, joue, au-dessous de ma vie personnelle, le rôle d'un *complexe inné*. Il n'est pas une chose inerte, il ébauche lui aussi le mouvement de l'existence. »[1806] Le greffon propose ainsi des possibilités qui ne sont jamais rigidement prévisibles ; que le patient lui-même – comme nous tous pour notre corps – ne connaît pas lui-même immédiatement dans leur totalité et ne connaîtra jamais totalement ; suggestions qu'il peut suivre ou non, là encore de manière ouverte.

Ainsi l'équipe d'Amiens de greffes de visage a-t-elle pu formuler, en un langage simondonien, le but de la greffe comme de permettre une *individuation*, c'est-à-dire de restaurer des capacités à s'individuer toujours plus, ou à nouveau, qui ne sont pas totalement absentes non plus chez la personne défigurée – ce qui repose, on le verra, mais autrement, la question du caractère souhaitable de ces greffes : « La transplantation au niveau de l'extrémité céphalique n'a de sens que si elle est une authentique greffe de visage, c'est-à-dire qu'elle restitue non pas une simple *identité*, mais une véritable *individuation*. »[1807] Ainsi la greffe de *tissus faciaux*, appellation que les cliniciens invitent à préférer, est bien ici reliée à son but, « une authentique greffe de visage ». On comprend qu'il s'agit alors, par la transplantation de tissus en eux-mêmes relativement indifférents, dans leur matérialité concrète, de permettre une animation néanmoins, c'est-à-dire une identité cette fois-ci *dynamique* ; c'est-à-dire une véritable identité. La greffe ne vise donc pas la restauration à l'identique d'un état figé du corps, à un temps donné : une telle tentative ne peut qu'échouer – il n'y auras jamais identité parfaite[1808] – et n'est même pas conforme à ce qu'est un visage, une main : non pas un objet figé dans telles caractéristiques données, mais un lieu d'animation propre, par lequel une individualité s'exprime et se change également constamment. Et dans l'animation retrouvée le corps sera oublié également. Cet oubli du corps dans son fonctionnement réel est là encore souligné par Merleau-Ponty : « En dernière analyse, si mon corps peut être une « forme » […] c'est en tant qu'il est polarisé par ses tâches, qu'il *existe vers* elles, qu'il se ramasse sur lui-même pour atteindre son but, et le « schéma corporel » est finalement une manière d'exprimer que mon corps est au monde. »[1809] Le corps existe

[1806] *Ibid.*, p. 99.

[1807] B.-L. Lengelé, S. Testelin, S. Dakpe, al., « « Greffe de visage » : regards portés sur la première allotransplantation composite partielle de la face », art.cit., p. 481.

[1808] On pourrait seulement imaginer le cas extrêmement improbable d'un patient qui se verrait greffer les tissus faciaux ou la main d'un frère jumeau qui serait décédé de mort encéphalique, qui serait donneur de ces organes très spécifiques, sachant qu'intervient aussi le rôle de l'Agence de biomédecine répartissant les greffons de manière nationale... Mais même dans ce cas l'*Id*entité absolue aux tissus d'origine ne serait pas garantie (les parties du corps ayant connu un « vécu » propre : des cicatrices, des r*Id*es...) ; et même elle ne serait pas l'essentiel tant il resterait à les animer de manière propre justement.

[1809] Maurice Merleau-Ponty, *Phénoménologie de la perception*, *op.cit.*, p. 117.

vers ses tâches : c'est dire qu'il est doué d'emblée d'une *intentionnalité*, dès son animation propre par un individu, que son exercice encore une fois fait oublier, et donc par là intègre, les parties exactes par lesquelles ces opérations sont exercées. C'est donc dans cette fonctionnalité globale que représente pour nous l'animation que réside l'appropriation, le sentiment que le corps n'est pas si étranger. Encore une fois, ce que nous voudrions signaler c'est qu'il y a là une réalité extrêmement biologique, concrète, à l'appropriation ; celle-ci nous apparaît comme gouvernée, dans sa gradation, ses éventuels échecs, par la polarité du fonctionnement harmonieux ou disharmonieux de la greffe. On retrouve ici la polarité essentielle du vivant mise en lumière par Goldstein, entre

> *deux formes fondamentales de comportement qu'on peut distinguer objectivement.* A l'une de ces formes appartiennent les opérations réussies, à l'autre les opérations manquées. Du premier genre de comportement nous disons qu'il est « ordonné », du deuxième qu'il est « désordonné », « catastrophique ». […] Dans une situation ordonnée les opérations nous apparaissent constantes, « correctes », adéquates à l'organisme dont elles émanent, adéquates au représentant d'une espèce aussi bien qu'à l'individu particulier et aux circonstances dans lesquelles il se trouve. Ces réactions sont vécues par l'homme lui-même avec un sentiment d'activité, d'aisance, de bien-être, de détente, d'adaptation au monde, de plaisir. Tout au contraire les réactions catastrophiques apparaissent non seulement « incorrectes », mais désordonnées, inconstantes, contradictoires, mêlées aux manifestations d'un ébranlement physique et psychique. Dans ces situations, le malade se sent entravé, tiraillé de part en part, vacillant, *il a l'expérience intime d'un ébranlement aussi bien du monde qui l'entoure que de sa propre personne*.[1810]

On pense à la lecture de ce texte à la polarité marquée entre les expériences si opposées de la greffe de Ph. Barrier et J.-L. Nancy, entre une appropriation aisée et souple malgré ses difficultés, et une appropriation tumultueuse, un vécu angoissé, dans l'amoncellement des complications malheureuses. Ainsi c'est bien le fonctionnement global d'un organisme en partie restauré qui est synonyme – plus même qu'il n'est cause – de l'appropriation. Cela passe très concrètement encore par le retour des opérations possibles ; par exemple, dans la greffe du visage, l'alimentation autonome – dès le quatrième jour pour I. Dinoire - ; la sensibilité et la motricité des parties greffées ; l'élocution ; le sourire et l'expressivité du visage.

L'expressivité est particulièrement essentielle pour la greffe de visage, dont elle est une « fonction cardinale ».[1811] ; ce qui fait dire à l'équipe d'Amiens que « la restauration microchirurgicale de la

[1810] Kurt Goldstein, *La structure de l'organisme, op.cit.*, p. 33 [p. 24]. C'est nous qui soulignons la dernière expression.

[1811] B.-L. Lengelé, S. Testelin, S. Dakpe, al., « « Greffe de visage » : regards portés sur la première allotransplantation composite partielle de la face », *art.cit.*, p. 481.

continuité nerveuse sensitive semble bien être, nous en sommes convaincus, la condition technique et anatomique sine qua non de la qualité des résultats obtenus. »[1812] Il y a là en effet une fonction *essentielle* du visage – Goldstein propose ainsi une distinction entre les fonctions *vitales* et les fonctions *essentielles*. Par l'expressivité retrouvée, l'apparence du visage cesse d'être seulement statique pour devenir dynamique, ce qui est le propre même d'un visage. Cela permet au visage du receveur de ne plus être un masque, mais de retrouver son caractère propre – ses mimiques inimitables, son animation si personnelle des traits de la face. C'est ainsi que les prothèses du visage, qui sont extrêmement fiables pour ce qui est de reconstituer l'apparence *exacte* d'un visage, en plus de connaître des problèmes techniques car elles se dégradent en différant petit à petit de plus en plus du reste du visage, ne sont presque pas utilisées : elles n'offrent pas ce qui fait le propre d'un visage, cette capacité d'animation, et le visage reste un masque lisse et parfait mais effrayant de ce fait.

FIGURE 3. Patient with a severe facial deformity caused by a blast injury. A, Reconstruction with a latissimus dorsi myocutaneous flap. B, After several debulking procedures, there was adequate space in the orbits and around the cheek and mouth to fit a prosthesis. C, Osteointegrated implants were placed to provide an anchor for a prosthesis. D, Face prosthesis. E, The face prosthesis in place looks good in repose. F, With animation, the prosthesis has an unnatural appearance.

Exemple de prothèse de visage, montrant son caractère de reconstitution exemplaire quand le visage est immobile et inexpressif comme sur une photo d'identité (E) mais problématique quand le visage est animé (F).
Tiré de Harvey Chim, *al.*, "Vascularized composite allotransplant in the realm of regenerative plastic surgery", *art.cit.*, p. 1012.

[1812] *Ibid*.

On dit ainsi de quelqu'un que « son visage s'est éclairé » par exemple ; l'essentiel dans le visage est sa capacité à se modifier volontairement ou non, de manière expressive. Ainsi ce qui compte pour le visage n'est pas tant la conformité exacte à une image figée, temporaire, de la personne ; mais sa conformité à un *style* d'animation qui nous est propre. Alors les traits eux-mêmes du visage exact perdent-ils de leur importance. Aussi bien ne les connaît-on que mal : nul n'a vu exactement son visage, si ce n'est de manière réfléchie, ou par le biais d'images de lui (portrait, photographie, etc.) Les photographies, particulièrement de nous-même, peuvent ainsi nous surprendre, nous décontenancer ; tant nous avons de nous une vue intérieure et dynamique éloignée d'un instant figé perçu de l'extérieur. C'est ce que souligne aussi le personnage de Gisors dans *La condition humaine* de Malraux :

> - Il m'est arrivé de me trouver à l'improviste devant la glace et de ne pas me reconnaître… […] C'est sans doute une question de moyens : nous entendons la voix des autres avec les oreilles.
> – Et la nôtre ?
> - Avec la gorge.[1813]

Merleau-Ponty souligne cette différence irréductible entre mon corps propre actif et tout objet du monde ; c'est particulièrement le cas du regard en tant que tel :

> J'observe les objets extérieurs avec mon corps, je les manie, je les inspecte, j'en fais le tour, mais quant à mon corps je ne l'observe pas lui-même : il faudrait, pour pouvoir le faire, disposer d'un second corps qui lui-même ne serait pas observable. […] Ma tête n'est donnée à ma vue que par le bout de mon nez et par le contour de mes orbites. Je peux bien voir mes yeux dans une glace à trois faces, mais ce sont les yeux de quelqu'un qui observe, et c'est à peine si je peux surprendre mon regard vivant quand une glace dans la rue me renvoie inopinément mon image. Mon corps dans la glace […] se dérobe à l'observation et se donne comme un simulacre de mon corps tactile puisqu'il mime les initiatives au lieu de leur répondre par un déroulement libre de perspectives. […] *En tant qu'il voit ou touche le monde*, mon corps ne peut donc être vu ni touché.[1814]

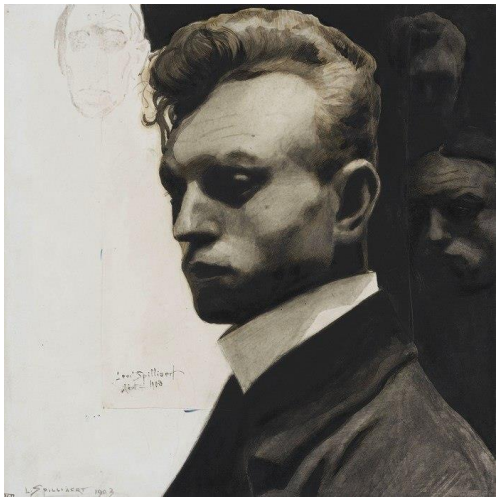
[1813] André Malraux, *La condition humaine, op.cit.*, p. 41.

[1814] Maurice Merleau-Ponty, *Phénoménologie de la perception*, *op.cit.*, pp. 107-8. Rappelons que le « simulacre » était pour les épicuriens une fine enveloppe corporelle se détachant en permanence des corps pour venir frapper nos organes des sens, particulièrement la vue, responsable de notre perception des objets.

Ce n'est donc pas comme un objet extérieur que nous pouvons percevoir notre visage[1815] ; son apparence gagne par là pour nous une relative indifférence ; mais elle reste bien sûr essentielle par le handicap qu'elle peut provoquer dans notre *interaction* avec les autres dans la défiguration. Encore faut-il souligner que même pour les autres, si la faculté de reconnaître les visages, et leurs éventuels défauts, est très développée, la reconnaissance du visage d'un autre n'est pas évidente :

> [La faculté de reconnaissance] est, de toute façon, plus performante au niveau de la voix que du visage. Entendons-nous une voix au téléphone ou sur une bande magnétique, que nous identifions la personne qui parle plus sûrement et distinctement que grâce à son visage dont le temps altère les traits. Ce n'est pas pour rien que nous rassurons nos connaissances, que nous n'avons pas vues depuis longtemps, en affirmant qu'elles n'ont pas changé (de visage).[1816]

Ainsi l'image extérieure du visage ne donne-t-elle qu'une face. E. Fournier souligne que les photos dites d'« identité » sont elles-mêmes extrêmement codifiées par l'État et de ce fait figées, loin de la richesse des traits d'un visage animé.[1817] C'est ce qui fait aussi le fécond échec de tout portrait : tenter de saisir une expressivité unique et par là approcher d'une intériorité, en une image irrémédiablement lacunaire.



Léon Spilliaert, *Autoportrait dit « aux masques »*, 1906, musée d'Orsay,
Crayon graphite, encre noire et encre brune à la plume et au pinceau, 27 x27

[1815] C'est ce que souligne Jérôme Hamon, un des premiers greffés du visage, soulignant qu'il a en fait toujours eu un visage, même quand sa neurofibromatose le déformait extrêmement, mais qu'il n'avait jamais eu avant la greffe de face présentable. Jérôme Hamon, *T'as vu le monsieur ?, op.cit.*

[1816] Hans Belting, *Faces. Une histoire du visage*, *op.cit.*, p. 38. Cette notation de Belting nous paraît cependant éminemment paradoxale, et il ne fournit malheureusement aucun argument ou étude pour étayer ce fait.

[1817] Emmanuel Fournier, « Un visage à déchiffrer *ou* Ce que dit le visage et ce qu'on lui fait dire », *in* François Delaporte, Emmanuel Fournier, Bernard Devauchelle (dir.), *La fabrique du visage. De la physiognomonie antique à la première greffe*, Brepols, 2010, pp. 151-8.

L'historien de l'art Hans Belting souligne ce paradoxe dans sa vaste histoire des tentatives de représentation du visage : si le visage est bien, étymologiquement, *visus*, ce qui est vu, néanmoins toute représentation n'en capte qu'un des aspects instantanés. Or le visage, souligne-t-il, n'est pas un masque – qui me fait porter l'identité de quelqu'un d'autre, que je suis invité à reconstituer par ce biais -. Bien plutôt, le visage se caractérise par sa capacité à *composer* des masques, sans cesse changeants, ne se résumant à aucun d'entre eux. On pense à la page saisissante des *Liaisons dangereuses* dans laquelle la marquise de Merteuil décrit comment, dès son plus jeune âge, elle a appris à *mimer* telle ou telle émotion pour acquérir une maîtrise totale de son expressivité, sans rien laisser transparaître de ses états intérieurs réels.

> Entrée dans le monde dans le temps où, fille encore, j'étais vouée par état au silence et à l'inaction, j'ai su en profiter pour observer et réfléchir. Tandis qu'on me croyait étourdie ou distraite, écoutant peu à la vérité les discours qu'on s'empressait de me tenir, je recueillais avec soin ceux qu'on cherchait à me cacher.
>
> Cette utile curiosité, en servant à m'instruire, m'apprit encore à dissimuler : forcée souvent de cacher les objets de mon attention aux yeux qui m'entouraient, j'essayai de guider les miens à mon gré ; j'obtins dès lors de prendre à volonté ce regard distrait que depuis vous avez loué si souvent. Encouragée par ce premier succès, je tâchai de régler de même les divers mouvements de ma figure. Ressentais-je quelque chagrin, je m'étudiais à prendre l'air de la sécurité, même celui de la joie ; j'ai porté le zèle jusqu'à me causer des douleurs volontaires, pour chercher pendant ce temps l'expression du plaisir. Je me suis travaillée avec le même soin et plus de peine pour réprimer les symptômes d'une joie inattendue. C'est ainsi que j'ai su prendre sur ma physionomie cette puissance dont je vous ai vu quelquefois si étonné.
>
> J'étais bien jeune encore, et presque sans intérêt : mais je n'avais à moi que ma pensée, et je m'indignais qu'on pût me la ravir ou me la surprendre contre ma volonté. Munie de ces premières armes, j'en essayai l'usage : non contente de ne plus me laisser pénétrer, je m'amusais à me montrer sous des formes différentes ; sûre de mes gestes, j'observais mes discours ; je réglais les uns et les autres, suivant les circonstances, ou même seulement suivant mes fantaisies : dès ce moment, ma façon de penser fut pour moi seule, et je ne montrai plus que celle qu'il m'était utile de laisser voir.
>
> Ce travail sur moi-même avait fixé mon attention sur l'expression des figures et le caractère des physionomies ; et j'y gagnai ce coup d'œil pénétrant, auquel l'expérience m'a pourtant appris à ne pas me fier entièrement ; mais qui, en tout, m'a rarement trompée.[1818]

Ainsi le visage ne réside-t-il réellement dans aucune de ses postures, mais dans le fait d'être leur insaisissable potentialité, par une animation propre : « Un regard et une voix, voilà ce qui, d'abord,

[1818] Choderlos de Laclos, *Les liaisons dangereuses*, Paris, Garnier, 1961, lettre 81, p. 175.

fait advenir un visage à la vie, au sens propre du terme. *Idem* pour la mimique. »[1819] C'est une spécificité de l'histoire occidentale, pour Hans Belting, que d'avoir prétendu représenter le visage *en vérité*, reléguant le masque à ne plus être qu'un « substitut trompeur et hypocrite » - le visage lui-même devenant ensuite suspecté de ne plus être qu'un masque trompeur à cause de ses mimiques.[1820] Ainsi, « dans les Temps modernes, un acteur entre en scène *démasqué* et doit assumer, aidé de son seul visage, le rôle jadis dévolu au masque antique. »[1821] Les masques, eux, « *figurent un visage sans pour autant en être un* ».[1822] Mais la tentative de fixer le visage en le représentant dans sa prétendue vérité, nudité, est tout autant un échec : « le visage se dérobe, parce qu'il n'existe que dans la vie et que, de plus, il est à la fois protéiforme et insaisissable, aussi fugace et passager que l'existence même. […] Le visage […] est le point de fuite de toutes les images qui, soumises au flux ininterrompu du temps, achoppent sur son caractère irreprésentable – éternelles perdantes qu'elles sont de la compétition avec le visage en chair et en os. »[1823] Le visage, à la différence du portrait, évolue, vieillit ; c'est là tout le paradoxe de Dorian Gray : « ce personnage doit cacher son portrait, devenu le masque indésirable de la vérité, pendant que son propre visage se métamorphose en un masque, niant le passage du temps. »[1824] Au final le visage n'est réductible à aucune de ses images : « on peut parler d'une *incarnation* de masques changeants que notre visage compose perpétuellement par ses mimiques. »[1825] Ainsi aucun visage ne peut être restitué dans sa vérité, car il n'en porte pas :

> La mimique, faculté propre au visage animé, permet à celui-ci aussi bien de manifester et révéler que de dissimuler et induire en erreur. C'est un seul et même visage qui exprime le vrai et le faux : tantôt quelqu'un semble afficher l'intensité de son « intériorité » sur son visage, tantôt il se cache en présentant une face fermée, comme derrière un masque sans vie. Au cours de l'existence, la mimique du visage que nous *avons* se transforme en visage que nous *composons.* Elle déclenche un *perpetuum mobile* fait de visages multiples, qui tous se laissent concevoir comme autant de masques […].[1826]

Ce n'est qu'à l'époque des Lumières, selon Belting, que le visage est institué en figure de vérité *opposée* au masque qui serait trompeur ; on oppose « comme antinomiques : le visage comme *image*

[1819] Hans Belting, *Faces. Une histoire du visage*, *op.cit.*, p. 9.
[1820] *Ibid.*, p. 12.
[1821] *Ibid.*, p. 15.
[1822] *Ibid.*, p. 17.
[1823] *Id*.
[1824] *Ibid.*, p. 20.
[1825] *Ibid.*, p. 36.
[1826] *Ibid.*, p. 33. Voir : p. 35 ; et p. 47 : « Sur fond d'un seul et même visage, nous faisons sans cesse défiler les masques les uns après les autres, ceux qui nous mettent à l'abri ou ceux qui nous sortent de nous-mêmes. »

du moi et le masque comme sa *falsification*. »[1827] Mais, encore une fois, la vérité du visage n'est dans aucune de ses images possibles, mais bien dans cette faculté irreprésentable de se prêter à des visages. Cela le portrait ne peut le ressaisir ; il ne peut au mieux qu'être l'image d'une face, d'une certaine « image du moi » : « le portrait est l'image d'une image » ; « dans le visage la visibilité n'est nullement aussi explicite qu'il y paraît, car elle se règle sur le bon vouloir du visage de notre vis-à-vis. Or c'est lui l'acteur de son propre visage. »[1828] Le visage est donc fluide, il est bien incertain aussi qu'il soit le miroir du « moi ». Deleuze et Guattari s'élèveront contre la notion de visage, cette réalité omniprésente et qui renvoie pour eux à un agencement de pouvoir typiquement européen et dont ils veulent se déprendre ; ils lui préféreront la notion de « tête » et sa corporéité. Deleuze et Guattari critiquent un monde occidental et « l'ascendant pris par le visage sur le corps », dont ils font remonter l'origine à la figure du Christ.[1829] Deleuze dira ainsi de Bacon qu'il a été « peintre de têtes et non de visages ».[1830] Belting critique cette idée en soulignant que Bacon a surtout attaqué le portrait plus que le visage. Il reste que peut-être la greffe de visage nous rappelle à la matérialité même du visage, son épaisseur toute charnelle – des tissus, des muscles, des os parfois - et pas seulement à son effet de surface et d'apparence, même si celui-ci reste bien une surface et comme telle peut paraître moins « profond » que les greffes d'organes.

Le visage semble donc le foyer où sans cesse renaissent *des* faces, par notre animation singulière. Le latin a d'ailleurs deux mots pour « visage » : *facies*, et *vultus*. Ce dernier terme dit plus spécifiquement « le visage animé et sa mimique » ; étymologiquement, *vultus* vient de « vouloir », « vouloir exprimer ».[1831] C'est bien cela, un visage capable d'animation propre et non une face connue autrefois, que restitue (bien ou mal) une greffe de visage. Les psychologues de l'équipe d'Amiens soulignent ainsi que les photographies de défiguration, qui sont extrêmement impressionnantes, ne restituent pas non plus correctement l'expérience de la rencontre des patients défigurés : car eux encore sont capables d'animation de ces traits lésés, ou par le reste de leur corps ; dès le premier contact la barrière de la défiguration peut être quelque peu levée. C'est là aussi un élément, nous y reviendrons, qui limite la *nécessité* de la greffe, car le défiguré n'est pas seulement une *face* terriblement lésée ; il a encore en un certain sens, même si c'est de manière très limitée, bel et bien un visage. Néanmoins ce visage prend également plus l'aspect d'une *face*, figée, ce qui participe beaucoup à son caractère

[1827] *Ibid.*, p. 36.
[1828] *Ibid.*, p. 37.
[1829] *Ibid.*, p. 54.
[1830] Gilles Deleuze, *Francis Bacon. Logique de la sensation,* Seuil, « L'ordre philosophique », 2002 [1981], p. 27 ; cité in Hans Belting, *Faces. Une histoire du visage*, *op.cit.*, p. 53.
[1831] Hans Belting, *Faces. Une histoire du visage*, *op.cit.* p. 83, et la note, n. 19.

impressionnant et rappelant le masque, ayant perdu une part de sa mobilité et de son expressivité. C'est une des raisons pour lesquelles, comme le montre l'historienne Sophie Delaporte, les blessés de guerre au visage, bien que de mieux en mieux soignés, ont été aussi progressivement de moins en moins montrés.[1832]

Ainsi il est bien essentiel que la greffe de visage apporte la possibilité d'une animation propre des tissus faciaux, pour qu'ils ne soient justement pas que des « tissus faciaux » et puissent être investis par la dynamique propre d'un sujet. C'est ce que notaient des praticiens dès l'article qui fit connaître, avec un grand retentissement, le fait que certaines équipes projetaient de faire des greffes de visage :

> The face is not simply a mask but a functional, dynamic, and aesthetic organ. Without facial movement, normal talking and eating are impossible, and simple yet important tasks, such as closing the eyes, are hindered. […] To be transplantable, an organ must have a dominant blood supply that can be connected to the recipient's vessels. However, for a face allograft, blood supply alone is not sufficient to ensure function. Reinnervation is as important as vascular supply. Without motor and sensory nerve regeneration a face transplant would be functionnally useless.[1833]

Cet aspect essentiel du visage comme animation, et particulièrement pour l'expressivité, est détaillé d'ailleurs par Condillac dans son analyse du langage, ancré dans un « langage d'action originel » :

> les cris, peu expressifs par eux-mêmes, attirent l'attention sur les gestes et les attitudes ; et les mouvements du visage expriment les nuances et « finissent un tableau que les attitudes n'ont fait que dégrossir. »1834 Ce langage d'action reste présent une fois acquis le langage articulé : « Le langage articulé s'accompagne d'une « danse des gestes ». »[1835]

La présence du *geste* dans la parole rappelle que même les mains jouent un rôle dans l'expressivité générale, et un greffé des mains italien rapporte le plaisir qu'il a désormais à pouvoir retrouver une expressivité gestuelle accompagnant sa parole.[1836]

C'est donc par une attitude *générale*, qui trouve aussi à s'incarner dans les parties greffées, que leur animation et donc aussi leur appropriation se fait. Cette animation par la totalité du corps se révèle

---

[1832] Voir Sophie Delaporte, *Visages de guerre, op.cit*. L'auteur rapporte que son éditeur n'a pas accepté de faire figurer dans son ouvrage autant d'illustrations, jugées trop impressionnantes, qu'elle l'aurait souhaité.
[1833] Shehan Hettiaratchy, Peter Butler, “Face transplantation – fantasy or the future?”, *art.cit.*, pp. 5-6.
[1834] Gabriel Madinier, *Conscience et mouvement, op.cit.*, p. 29 ; la citation est de Condillac, *Grammaire*, I, vii.
[1835] *Ibid.*, p. 30.
[1836] S. S., entretien avec l'auteur.

déjà dans le masque lui-même, pourtant inanimé ; Belting oppose ainsi visage – animé par lui-même – et masque – animé par tout le reste du corps de son porteur. Mais peut-être peut on aussi discerner dans l'animation même d'un *visage* un phénomène plus global, qui traduit, spécifie et peut-être infléchit aussi, une attitude qui s'incarne néanmoins dans le corps tout entier – malgré l'opposition que propose Belting entre visage et masque artificiel :

> Contrairement au visage, que la mimique faciale anime, le masque artificiel présente une surface impavide aussi longtemps qu'il n'est pas porté par un être vivant qui lui prête son regard et sa voix. Alors seulement la surface hiératique semble se mettre en mouvement au cours de la représentation grâce à la gestuelle du corps. Le rituel des masques fait passer la mimique faciale à la gestuelle du porteur qui « donne corps », au sens le plus obvie de l'expression, au masque et lui prête l'apparence de la chair en l'éveillant à la vie.[1837]

Ainsi l'animation du greffon par la *totalité* du corps, et par ce biais dans la *partie* qu'il représente mais seulement de manière relative, qui correspond à une vue objective du corps qui n'est pas celle des patients, est bien à notre sens un des facteurs essentiels de l'appropriation. On rejoint ici encore les analyses de Merleau-Ponty sur le corps propre, et son animation par un schéma corporel global bien plus que *partes extra partes*, selon la vue analytique de la médecine dans son versant, lui aussi tout à fait indispensable pourtant, d'activité scientifique. C'est ce que note Merleau-Ponty dès le début du chapitre de la *Phénoménologie de la perception* justement intitulé « La spatialité du corps propre et la motricité » :

> Ses parties [du corps propre donc] se rapportent les unes aux autres d'une manière originale : elles ne sont pas déployées les unes à côté des autres, mais enveloppées les unes dans les autres. Par exemple, ma main n'est pas une collection de points. […] De la même manière mon corps tout entier n'est pas pour moi un assemblage d'organes juxtaposés dans l'espace. Je le tiens dans une *possession* indivise et je connais la position de chacun de mes membres par un *schéma corporel* où ils sont tous enveloppés.[1838]

Le schéma corporel lui-même, bien qu'évolutif, est une forme *première* ; il n'est pas le *résultat* d'associations d'impressions sensibles, mais leur loi d'association et même de constitution :

> Quand on veut éclairer le phénomène du membre fantôme en le reliant au schéma corporel du sujet, on n'ajoute

[1837] Hans Belting, *Faces. Une histoire du visage*, *op.cit.*, p. 56.
[1838] Merleau-Ponty, *Phénoménologie de la perception*, *op.cit.*, p. 114. C'est nous qui soulignons le terme « possession ».

> quelque chose aux explications classiques […] que si le schéma corporel, au lieu d'être le résidu de la cénesthésie coutumière, en devient *la loi de constitution*. Si l'on a éprouvé le besoin d'introduire ce mot nouveau, c'était pour exprimer que l'unité spatiale et temporelle, l'unité intersensorielle ou l'unité sensori-motrice du corps est pour ainsi dire de droit, qu'elle ne se limite pas aux contenus effectivement et fortuitement associés au cours de notre expérience, qu'elle les précède d'une certaine manière et rend justement possible leur association. […] [Le] schéma corporel ne sera plus le simple résultat des associations établies au cours de l'expérience, mais une prise de conscience globale de ma posture dans le monde intersensoriel, une « forme » au sens de la Gestaltpsychologie.[1839]

Le schéma corporel ne représente pas alors le corps *en soi*, comme objet du monde, mais déjà projeté vers une, des situation(s). Le corps ici est donc *hors de soi* déjà, intentionnalité encore une fois dans l'entrelacs (plutôt que la dialectique pour Merleau-Ponty, ce qui supposerait un point de synthèse supérieur) de ses significations préréflexives et de la situation.

> Une forme, comparée à la mosaïque du corps physico-chimique […], est un type d'existence nouveau. […] Le schéma corporel n'est ni le simple décalque ni même la conscience globale des parties du corps existantes et […] il se les intègre activement à raison de leur valeur pour les projets de l'organisme. Les psychologues disent souvent que le schéma corporel est *dynamique*. Ramené à un sens précis, ce terme veut dire que mon corps m'apparaît comme posture en vue d'une certaine tâche actuelle ou possible. Et en effet sa spatialité n'est pas comme celle des objets extérieurs ou comme celle des « sensations spatiales » une *spatialité de position*, mais une *spatialité de situation*.[1840]

Ainsi ce qui fait l'identité profonde du corps, ce sera pour Merleau-Ponty un *style*, qui peut vaciller mais ne sera pas totalement aboli dans le handicap, et qui pourra être relativement restauré, fonctionner plus pleinement, dans la greffe. Le corps a une unité distincte alors de celle de l'objet scientifique ; il est tout entier intentionnalité – incomplète pourtant – et pouvoir de signification. Le corps est une unité d'un type particulier, première sur l'analyse qui peut en être faite objectivement de l'extérieur :

> Je n'assemble pas les parties de mon corps une à une ; cette traduction et cet assemblage sont faits une fois pour toutes en moi : ils sont mon corps même. […] Le corps propre nous enseigne un mode d'unité qui n'est pas la subsomption sous une loi. En tant qu'il est devant moi et offre à l'observation ses variations systématiques, l'objet extérieur se prête à un parcours mental de ses éléments et il peut, au moins en première approximation, être

[1839] *Ibid.*, p. 115-6. C'est nous qui soulignons.
[1840] *Ibid.*, p. 116.

> défini comme la loi de leurs variations. Mais je ne suis pas devant mon corps, je suis dans mon corps, ou plutôt je suis mon corps.[1841]

Ainsi est-ce peut-être par une imprégnation excessive de notre pensée par l'objectivité scientifique qui distingue dans le corps des parties séparées que l'appropriation a pu être considérée comme un obstacle dont l'importance a été exagérée ; peut-être celle-ci s'accomplit-elle de manière parfaitement naturelle et inconsciente, quoique progressive. L'appropriation ne se fait pas selon le modèle du *rapprochement* : coller une nouvelle partie, existante déjà en soi à part, à l'ensemble de notre corps, mais de l'*intégration* ; par là la partie concernée change de statut : tant qu'elle n'est pas intégrée au fonctionnement elle ne *concerne* pas, en ce sens de l'animation globale, le sujet, pour ensuite en faire partie aussitôt son fonctionnement amorcé ; elle s'y trouve désormais enveloppée.

> Nous retrouvons dans l'unité du corps la structure d'implication que nous avons déjà décrite à propos de l'espace. Les différentes parties de mon corps, ses aspects visuels, tactiles et moteurs ne sont pas simplement coordonnés. […] Tous ces mouvements sont à notre disposition à partir de leur signification commune. C'est pourquoi, dans les premières tentatives de préhension, les enfants ne regardent pas leur main, mais l'objet : les différents segments du corps ne sont connus que dans leur valeur fonctionnelle et leur coordination n'est pas apprise.[1842]

L'unité profonde du corps n'étant pas une collection *a posteriori* mais une synthèse toujours déjà là, selon une priorité de la synthèse sur l'analyse que pose Merleau-Ponty dès l'avant-propos de la *Phénoménologie de la perception*, cette unité sera ressaisie sous le concept de style, et le corps rapproché de l'œuvre d'art.

> Ce qui réunit les « sensations tactiles » de ma main et les relie aux perceptions visuelles de la même main comme aux perceptions des autres segments du corps, c'est un certain style des gestes de ma main, qui implique un certain style des mouvements de mes doigts et contribue d'autre part à une certaine allure de mon corps. Ce n'est pas à l'objet physique que le corps peut être comparé, mais plutôt à l'œuvre d'art. […] De même que la parole signifie non seulement par les mots, mais encore par l'accent, le ton, les gestes et la physionomie, et que ce supplément de sens révèle non plus les pensées de celui qui parle, mais la source de ses pensées et sa manière d'être fondamentale, de même la poésie, si elle est par accident narrative et signifiante, est

[1841] Merleau-Ponty, *Phénoménologie de la perception*, *op.cit.*, p. 174.
[1842] *Ibid.*, p. 174.

> essentiellement une modulation de l'existence. […] Notre corps […] est un nœud de significations vivantes.[1843]

Mais si le corps est qualifié de « nœud de significations », dans une formule qui annonce les analyses de l'entrelacs dans *Le visible et l'invisible*, il est alors réellement une forme *ouverte*. C'est-à-dire que, si son appropriation est toujours *déjà là*, elle n'est jamais non plus totale, entièrement ressaisie par la conscience, exhaustivement posée devant nous. C'est cette dimension d'ouverture du corps à de nouvelles significations qui rend aussi possible à notre sens l'expérience de la greffe. Mais cela signifie également que l'appropriation est toujours dans l'entre-deux d'une possession toujours présente du corps, en-deçà même de toute notion d'appropriation comme une tâche à accomplir, et qu'elle n'est jamais achevée. En effet, l'animation du corps ne se fait pas par une *représentation* là encore, dont il serait possible de cerner les contours et le contenu de manière exhaustive :

> Mon corps [… est] un objet qui ne me quitte pas. Mais dès lors, est-ce encore un objet ? […] L'objet n'est objet que s'il peut être éloigné […]. Sa présence est d'une telle sorte qu'il ne va pas sans une absence possible. Or la permanence du corps propre est d'un tout autre genre : […] il se refuse à l'exploration […]. Sa permanence n'est pas une permanence dans le monde mais une permanence de mon côté. Dire qu'il est toujours près de moi, toujours là pour moi, c'est dire que jamais il n'est vraiment devant moi, que je ne peux pas le déployer sous mon regard, qu'il demeure en marge de toutes mes perceptions, qu'il est *avec* moi.[1844]

Ainsi mon corps, foyer d'action et de perception, n'est-il jamais en lui-même l'objet d'une représentation ; son animation, comme le soulignait aussi Ph. Barrier, n'en présuppose pas la représentation : « je n'ai pas besoin de me *représenter* l'espace extérieur et mon propre corps pour mouvoir l'un dans l'autre. Il suffit qu'ils existent pour moi et qu'ils constituent un certain champ d'action tendu autour de moi. »[1845]

> Je meus les objets extérieurs à l'aide de mon propre corps qui les prend en un lieu pour les conduire en un autre. Mais je le meus, lui, directement, je ne le trouve pas en un point de l'espace objectif pour le mener en un autre, je n'ai pas besoin de le chercher, il est déjà avec moi, - je n'ai pas besoin de le conduire vers le terme du mouvement, il y touche dès le début et c'est lui qui s'y jette.[1846]

[1843] *Ibid.*, pp. 175-7.
[1844] *Ibid.*, p. 106.
[1845] *Ibid.*, p. 210. C'est nous qui soulignons.
[1846] *Ibid.*, p. 110.

Si la greffe peut représenter une autre expérience du corps propre, c'est justement dans la phase de rééducation, dans laquelle les parties greffées ont encore en partie besoin d'être observées en train d'agir, par le regard, pour les exercer à cet usage spontané qui n'aura plus besoin du guidage de la vue pour s'exécuter. C'est la maladresse de certains gestes, seulement temporaire mais aussi, il faut le souligner, dont il reste toujours quelque chose au patient greffé car la main, le visage greffés sont moins habiles que la normale, le fait d'achopper sur certains gestes, et ce néanmoins de moins en moins au fur et à mesure de la rééducation, qui rend à nouveau étrangère à l'unité du corps propre ces parties greffées du corps. Le corps y vise encore des mouvements mais sans atteindre toujours son but, ses mouvements sont contrariés. Jusque dans ces échecs partiels et parfois seulement temporaires l'appropriation se révèle bien dépendante essentiellement de la fonctionnalité.

Cette appropriation incomplète ne diffère nous semble-t-il que de *degré* de l'appropriation de notre corps dans une situation normale : nous aussi nous rencontrons la maladresse, les moments où le corps nous échappe dans des intentions qu'il a pourtant bien participé à former. On peut se souvenir ici de la comparaison proposée par Gabriel Burloux du travail d'appropriation du greffé avec celui qui a lieu à l'adolescence, quand les nouveaux pouvoirs du corps dont l'individu est submergé échappent encore à sa maîtrise. Pour tout un chacun, l'appropriation du corps est incomplète ; le corps apparaît encore parfois comme obstacle, comme *autre* que moi – ce que nous révèle éminemment la notion d'effort. Mais c'est le cas particulièrement dans l'expérience de la maladie, qui accentue significativement ma dépossession de mon corps en même temps que lui me dépossède de mes pouvoirs habituels : c'est l'expérience du fait que mon corps « me lâche », « me trahit » (on pense ici encore aux descriptions de son cœur malade devenu intrus par J.-L. Nancy) ; cette expérience existe dans le sport également à travers la possibilité de la défaillance, ou dans le vieillissement le plus commun. Dans cette expérience encore une fois très biologique de la maladie, mon corps me devient étranger *et pourtant je lui reste rivé*, c'est pourquoi son étrangeté apparaît d'autant plus.

Mais jusques et y compris dans l'aisance du corps en bonne santé, je ne le possède jamais complètement, puisqu'il existe justement dans son *ouverture* à une situation. Nous pensons que Merleau-Ponty nous apprend par là que le fait que notre corps ne nous soit jamais totalement approprié est en réalité la *condition* pour qu'il puisse m'ouvrir à autre chose et que je ne sois pas dans le solipsisme total ; et dans cette ouverture, ce corps s'oublie comme objet, fonctionne, et par là est néanmoins le mien, approprié encore.[1847] Ainsi, le corps est plus le *lieu de l'appropriation* qu'un lieu

[1847] Merleau-Ponty souligne aussi que la condition pour être au monde est bien d'y être inséré, d'en faire partie, ce qui suppose encore de n'en avoir qu'une vue incomplète. Ce qui peut paraître une lacune est en fait une condition de

extérieur à moi *à approprier*.

> Notre but constant est de mettre en évidence la fonction primordiale par laquelle nous faisons exister pour nous, nous assumons l'espace, l'objet ou l'instrument, et de décrire le corps comme le lieu de cette appropriation.[1848]

Mais encore une fois, la condition pour que le corps puisse être ce lieu d'appropriation, c'est que lui-même soit à la fois d'emblée approprié et toujours incomplètement approprié, sens et non-sens s'entrelaçant. Ainsi le handicapé, le greffé, le sujet normal sont-ils restitués dans un *continuum* réel de l'appropriation, dont les degrés, même s'ils représentent des différences d'intensité plus que de nature, ne sont pas moins réels.

Conclusion

Si ces perspectives sur l'appropriation ont quelque valeur, on doit alors reconnaître que l'expérience du corps que fait le patient greffé n'est pas si différente de l'expérience commune : celle d'un corps à la fois qui est moi et qui est à moi, que je ne suis pas totalement, qui est aussi forme ouverte à des significations que je ne récapitule pas totalement. Ainsi est-ce aussi notre expérience commune que de pouvoir contempler notre propre corps avec surprise, dans un sentiment d'étrangeté ; mais aussi de nous sentir pleinement coïncider avec ses pouvoirs mis en œuvre de manière harmonieuse et par là de l'oublier presque ; d'en retrouver l'étrangeté dans ses défaillances comme dans ses pouvoirs insus ; et également de le reconnaître parfois comme notre compagnon fidèle, parfois même jusque dans ses « trahisons ».

Surtout, si les raisons de la bonne appropriation sont celles que nous avons cru pouvoir discerner, ces raisons qui expliquent que les greffes puissent être une réussite sont *aussi* les raisons qui peuvent permettre de douter, dans d'autres cas, que les greffes soient nécessaires. En effet, si c'est comme forme signifiante par elle-même et ouverte que le corps peut accepter les greffes, y retrouver des pouvoirs et y imprimer son individualité reconnaissable à un style, alors il faut préciser que cette dimension du corps se retrouve *aussi* chez le patient amputé, chez le patient défiguré. Car être amputé,

---

possibilité. Il en va de même pour lui de l'histoire : la condition pour y agir est encore d'en faire partie, et de ce fait de ne pas être capable de récapituler totalement notre action n'y d'avoir une vision totale de notre époque.

[1848] *Ibid.*, p. 180.

être défiguré, ce n'est pas ne plus avoir aucun moyen de vivre une vie individuelle – malgré les limites importantes qui sont alors imposées - ; de continuer à s'exprimer en faisant usage de *ce* corps qui subit certains déficits. La maladie elle-même, le handicap ici, comme Canguilhem y insiste éminemment, n'est pas que restriction mais est aussi cette « situation ouverte »[1849] dont parle Merleau-Ponty pour désigner le rapport que nous avons au monde par notre corps. C'est pourquoi nous devons alors nous pencher sur les raisons qui justifient le recours à la greffe, pour tenter d'en discerner les limites, et par là également les frontières dans lesquelles elles peuvent trouver leur validité.

[1849] Maurice Merleau-Ponty, *Phénoménologie de la perception*, *op.cit.*, p. 95.

CHAPITRE 9. LES QUESTIONS ÉTHIQUES DES GREFFES DE TISSUS COMPOSITES

Nous voudrions d'abord préciser le sens pour nous d'une démarche éthique dans la méditation de ces greffes innovantes que sont les greffes de mains ou de visage.

Soulignons que l'impulsion de notre travail est bien venue d'une demande de réflexion de la part de certains soignants pratiquant ces greffes. Notre volonté est alors de *ne pas nous dérober* à cette demande ; quand bien même la démarche philosophique consiste aussi nécessairement, comme le montrent exemplairement les dialogues socratiques, à emprunter des *détours* qui paraissent éloigner d'une réponse directe mais sont nécessaires à son élaboration – et même à la délimitation et compréhension de la question elle-même.[1850] La ligne de crête est ici délicate à tenir. Il convient en effet que l'éthique joue un rôle *réel* dans la réflexion, pourtant elle-même très développée, des cliniciens – comme le souligne François Delaporte, les médecins n'ont pas attendu l'apparition d' « éthiciens », avec toute l'ambiguïté de ce qualificatif de spécialistes de l'éthique, pour mener une réflexion sur ce qu'ils faisaient. Nombreux sont les cliniciens qui regrettent le peu d'*engagement* des « éthiciens », qui se contentent de réponses prudentes, voire évasives. Mais cette demande est aussi réelle, comme en témoignent parmi tant d'autres ces déclarations de Roy Calne :

> We are also bedevilled by ethical dilemmas that previously didn't exist, and we need help in resolving the morally disturbing choices that confront us as a result of the success of organ transplantation.[1851]

Cependant il serait également illégitime que l'éthique s'approprie la responsabilité de la décision dans les matières médicales qui posent problème, en dépossédant ainsi les médecins de leur responsabilité. En effet les médecins, comme le souligne Jonas, ont *choisi* d'exercer cette responsabilité ; cela fait partie intégrale de la belle vocation de médecin, et Jonas prend cet exemple paradigmatique – avec celui de parent et de responsable politique – du fait que la responsabilité n'est pas seulement un poids écrasant, qu'elle peut même être *désirée*, en ce qu'elle permet d'être au mieux l'acteur de certains événements ou configurations. L'éthique ne saurait donc être réservée à des spécialistes extérieurs,

[1850] Victor Goldschmidt, *Les dialogues de Platon. Structure et méthode dialectique*, Paris, PUF, 1947.
[1851] Roy Calne, *The Ultimate Gift, op.cit.*, p. 134.

être en quelque sorte *externalisée*, comme certaines entreprises choisissent d'externaliser certaines de leurs activités car ce n'est pas en elles que réside leur « cœur de métier ».[1852] Ainsi l'éthique ne peut-elle être séparée de la clinique que comme un *moment* nécessaire de la réflexion, qui sera ensuite espérons-le intégré à l'action. De plus, à être ainsi prétendument « externalisée », l'éthique court le risque de méconnaître la réalité complexe de ce sur quoi elle prétend se prononcer. C'est pourquoi nous avons préféré, depuis le début de notre travail, la position de philosophe « embedded », c'est-à-dire observant et collaborant, à sa manière décalée, au travail d'une équipe médicale, comme on dit de certains journalistes de guerre qu'ils sont « embedded » dans des équipes combattantes.

Nous ne méconnaissons pas les *limites* importantes cependant d'une telle position : ce genre de collaboration entraîne également nécessairement un *filtrage* de la part des équipes médicales à l'égard du philosophe, quelle que soit leur bonne volonté ; nous avons nous-même plus envisagé les opérations examinées à travers le discours des praticiens – duquel les patients ne sont pas absents, mais le discours des patients lui-même se trouve reconfiguré, filtré, par les équipes médicales - ; nous avons également créé tout simplement des liens d'amitié avec des membres de ces équipes – amitié absolument essentielle par ailleurs à une pratique de la réflexion ensemble, comme le montrent là aussi les dialogues socratiques, même dans leurs tensions -, mais cette amitié peut aussi faire perdre une part de lucidité nécessaire à l'analyse la plus objective possible des réalités et, disons-le franchement, émousser peut-être le sens critique de l'analyste ; les patients que nous avons rencontrés, enfin, nous ont été présentés bel et bien *par l'équipe médicale* elle-même, et c'est par son filtre que nous avons eu accès à eux. Enfin, une autre limite de notre réflexion tient au fait que nous n'avons pas pu matériellement mener des enquêtes empiriques approfondies sur les sujets que nous avons été étudiés (enquêtes auprès des patients, des personnes affectées de handicaps, des praticiens, du grand public). Comme le souligne avec force Valérie Gateau, qui entreprend au contraire ce genre de travail, le philosophe tend trop souvent en matière d'éthique médicale à fonder sa réflexion sur des matériaux *élaborés par d'autres*, dans d'autres disciplines (cliniciens, psychologiques, sociologues), en fonction donc de leurs problématiques propres, ce qui introduit possiblement déjà des biais dans l'élaboration même des questions et donc des données ainsi recueillies.[1853]

Une éthique médicale conséquente ne peut pour nous qu'être d'inspiration résolument *clinique*. Seule la clinique en effet peut donner une vision de *situations* réelles ; or si l'éthique doit mener à l'action, c'est bien toujours dans des situations qui seules leur donnent leur sens et leur urgence ; au contraire

[1852] Nous remercions Benoit Caudoux de nous avoir suggéré cette comparaison féconde de l'externalisation.
[1853] Valérie Gateau, *Pour une philosophie du don d'organes*, Paris, Vrin, 2009, Introduction, p. 10.

la réflexion éthique est trop peuplée de « cas d'école » voire d'expériences de pensée qui, s'ils ont leur utilité, peinent à éclairer en effet les situations réelles. C'est de la clinique également que les problèmes *réels* peuvent apparaître, et être discernés comme nous avons tenté de le faire dans le chapitre précédent de notre développement de problèmes *supposés* mais qui ne sont pas nécessairement réels. Partir de la clinique, c'est chercher alors à imposer le moins possible une grille de lecture *a priori* sur les situations humaines et médicales en question. Même si nous n'avons pas la prétention, qui serait elle-même bien naïve, que cette démarche permette de partir d'une expérience brute qui serait lue sans aucun préjugé, l'examen attentif à partir de la clinique représente néanmoins une *ascèse* nécessaire contre la tentation de retrouver dans des situations aperçues de trop loin nos questionnements habituels et bien rodés. Au contraire, accepter de partir de la clinique c'est parfois s'apercevoir que les problèmes sont plus *mineurs* qu'on le croyait – par exemple, que les greffes ne posent pas dans toute sa généralité la question du « soi » et du « non-soi », ce qui peut décevoir le philosophe - ; mais que ces problèmes mineurs se révèlent tout autant essentiels, et instructifs, que les problèmes qu'on aurait d'abord voulu plaquer sur les réalités examinées.

Cette perspective clinique se doit pourtant d'être aussi *critique* : elle ne consiste pas seulement à élucider ce que fait la clinique d'elle-même, et à le valider, mais bel et bien à l'examiner. Pour cela le soutien d'une *épistémologie critique*, elle-même enracinée dans une enquête historique, est indispensable pour que le philosophe ne se laisse pas engluer dans les intuitions rigidifiées, peut-être restrictives, portées notamment par le vocabulaire qu'utilisent les cliniciens pour décrire ce qu'ils font. C'est pourquoi le long détour historique de nos deux premières parties nous a paru indispensable également. Enfin, partir de la clinique, c'est s'efforcer de garder le plus possible *le patient*, dans sa profonde unité malgré la complexité des situations, comme point focal de la réflexion. François Delaporte souligne que les comités d'éthique risquent d'entretenir l'illusion qu'en *additionnant* purement et simplement les spécialités médicales ou des sciences humaines ils parviendront à une vision de l'homme total.[1854] Le philosophe Pierre Manent met également en garde contre cette illusion possible des sciences humaines de parvenir à une *image complète* de l'homme par l'addition de points de vue en réalité irréductibles les uns aux autres et dont le dialogue doit être extrêmement patient et exigeant à la fois pour parvenir à ses fins :

> […] Les sciences humaines […] refusent par principe d'essayer de prendre en compte la totalité du phénomène humain, de comprendre la multiplicité et la diversité de ses aspects dans l'unité de la Nature, ou du Monde, ou

[1854] François Delaporte, *Visages de la médecine, op.cit.*

> de l'Être, ou de l'Homme lui-même. Il est vrai qu'elles invoquent souvent l'exigence d'« interdisciplinarité », comme si l'addition de partialités revendiquées pouvait jamais produire l'unité du regard impartial. Du reste, en pratique, cette exigence n'est généralement que la licence donnée à chaque discipline de violer ses propres règles sous la condition, et au motif, que les autres font de même. Et c'est ainsi que, si souvent, les « recherches interdisciplinaires » sont à la rigueur scientifique ce que la débandade est à la discipline des armées.[1855]

Le point de vue clinique oblige à cette discussion à laquelle la figure du patient ramène constamment comme son unité visée.

A travers le lien jamais rompu à la clinique, c'est aussi la nécessité d'éclairer une *décision* qui est également toujours rappelée à la réflexion éthique – même si celle-ci, dans son travail concret, passe aussi constamment comme nous l'avons vu par la nécessité de certains détours, qui sont aussi le signe éminent à notre sens de la liberté philosophique. L'éthique court constamment le risque, selon l'expression de Kierkegaard, de devenir une « science abstraite » ; c'est-à-dire de s'éloigner, dans sa rigueur abstraite, des difficultés essentielles de la *décision*. Mais s'il est bien question de décision, encore une fois, et là aussi le lien maintenu avec la clinique doit être maintenu, en aucun cas l'instance éthique, quelle qu'elle soit – comité national d'éthique, conseil ou espace éthique d'un hôpital – ne doit remplacer la décision médicale qu'elle est seulement appelée à éclairer. Il y aurait sinon un manque grave de légitimité de la part des éthiciens qui se placeraient dans une telle position de surplomb.

Comment donc à la fois partir toujours des situations cliniques, et ne pas renoncer pour autant à formuler des principes à partir de celles-ci pouvant avoir une valeur générale pour guider l'action et méritant alors d'être examinés comme tels, ainsi qu'à nouveau en rapport avec la clinique dont ils sont issus dans un moment réflexif ? Notre méthode a consisté tout d'abord, avec le plus de respect possible pour la réalité des situations cliniques et des interrogations des praticiens, à relever des problèmes, en cherchant à les percevoir correctement et à les formuler de manière fidèle, en leur conservant leur caractère résolument local, marginal parfois semble-t-il par rapport aux « grandes » questions de l'éthique médicale – ce qui ne nous semble ultimement d'ailleurs pas être le cas ; mais nous préfererons que ce lien apparaisse *dans l'analyse* plutôt que d'emblée. Il s'agit alors de déployer ces problèmes dans toutes leurs dimensions, leur complexité parfois inattendue, leurs relations entre eux également. Nous nous sommes également efforcés d'être attentifs aux *principes* sur lesquels les cliniciens s'appuyaient, explicitement ou non parfois, pour répondre à ces problèmes ; dans le but de pouvoir

[1855] Pierre Manent*, La Cité de l'homme*, Paris, Champs Flammarion, 1997 [1994], ch. 4, « L'homme caché », p. 160.

soumettre ces principes à la discussion, eux-mêmes faisant parfois problème, en soi comme pour les praticiens eux-mêmes. Dans cette discussion, c'est autant de « questions disputées » que nous cherchons à instaurer à leur occasion, en nous efforçant de donner toute leur ampleur possible, à l'aide notamment de la tradition philosophique, aux arguments en présence, en cherchant à leur donner toute leur portée – parfois non perçue par les cliniciens -, en instruisant une discussion la plus étoffée possible autour d'eux. Il faut alors examiner, en retour, de quelle manière cette discussion peut réellement éclairer la clinique, qui peut aider *aussi* à évaluer ses résultats. Dans tous les cas il s'agit, et il nous semble que cela participe au bien du patient ultimement, mais aussi des praticiens, de fonder (mais aussi nuancer, en relativisant leur valeur) les principes qui guident la clinique. Les patients méritent de recevoir le traitement le mieux fondé possible ; la possibilité pour les équipes médicales d'expliquer de manière convaincante les raisons d'un choix, pris en collaboration avec le patient, participe à la valeur de ce choix et du soin lui-même – il y a même une valeur, comme le souligne John Rawls, de la procédure de délibération qui non seulement aide à prendre une décision juste comme résultat, mais participe du sentiment que la décision prise l'a été de manière juste, en tant que processus, selon des procédures de délibération qui emportent l'adhésion - ; pour les cliniciens, il est enfin essentiel qu'ils puissent être raffermis dans leur action par le sentiment que celle-ci est juste et adaptée.

La démarche que nous voulons suivre est alors proche des analyses proposées par Paul Ricoeur dans *Soi-même comme un autre* et dès un article qui porte ce titre sur les rapports entre l'éthique et la morale.[1856] Ricoeur souligne dans ses analyses la *primauté* de l'éthique, comprise comme « visée de la vie bonne », sur la morale, comprise comme formulation de principes guidant l'action, principes qui visent à établir des obligations contraignantes sur notre comportement, qui sont bel et bien nécessaires aussi à la visée du bien tant nous sommes capables du mal, en lien avec l'universalité visée par ces mêmes principes. Ainsi pour Ricoeur, la visée éthique, de la vie bonne, c'est-à-dire la tradition aristotélicienne de la réflexion morale, *enveloppe* le moment déontologique, représenté par la tradition kantienne. Ce qui est premier, c'est la visée d'une vie bonne « pour soi, avec autrui et dans des institutions justes » ; mais cette visée doit inclure nécessairement un moment de formulation des principes, sous la figure de l'universel, comme autant de gardes-fous pour éviter que notre action ne se mette au service du mal qui toujours menace de resurgir dans nos actions. Mais, dernier temps de

[1856] Voir Paul Ricoeur, « Ethique et morale », *Revista Portuguesa de Filosofia* 46 (1), 1990, pp. 5-17, et *Soi-même comme un autre*, « Le soi et la visée éthique », Paris, Seuil, 1990, pp. 199-236. Nous remercions Jean-Yves Deshuis de nous avoir souligné l'importance de ces développements de Ricoeur.

ce qui constitue aussi une dialectique, c'est à la visée éthique, ou de la vie bonne, qu'il convient de revenir aussi constamment pour Ricoeur : c'est elle qui est la source vive du moment normatif, et c'est elle qui peut aider à trancher les impasses, les conflits de valeur, estomper aussi les excès de rigidité, qui naissent de la formulation de normes. On retrouve ici l'idée de la prudence chez Aristote : le fait que la manière dont nos règles morales s'appliquent dans telle situation concrète ne peut pas elle-même obéir à des règles, qu'il n'y a pas au fond de règles pour appliquer les règles éthiques, ce qui doit renvoyer à un « coup d'œil » éthique dont tout le problème est alors de le constituer chez les sujets moraux que nous sommes. Là encore c'est la confrontation à la clinique, le processus de discernement dans les indications souhaitables, qui représentent le lieu par excellence d'une telle éducation du regard éthique.

Il nous semble qu'on retrouve ce cheminement proposé par Ricoeur dans le mouvement qui a mené à la réalisation des greffes de tissus composites. Il y a d'abord la situation du patient, défiguré ou amputé, qui représente un *appel* au soin : c'est le moment nous semble-t-il de la « visée éthique », la recherche d'une meilleure solution pour cette situation, et le rapprochement avec les réussites des greffes d'organes pour penser la greffe de tissus composites comme une solution possible. Mais dès cette étape il y a matière à discussion : est-ce vraiment la *situation* de détresse de certains patients qui est première, ou bien la disponibilité d'une technique nouvelle, la greffe de tissus composites, qui invite à lire cette situation comme devant être prise en charge ? La situation du patient elle-même est-elle bien lue ? Invite-t-elle nécessairement à une prise en charge *telle que la greffe*, ou d'autres prises en charge sont-elles possibles ? Quand la décision de recourir à la greffe est prise, il nous semble qu'elle repose cette fois-ci, nécessairement, sur des *principes* qui dirigent ce choix – moment « déontologique » dans le choix de la réponse adaptée à l'appel que représente l'affection. La difficulté ici est que ces principes sont souvent informulés dans les discours médicaux, et jusque chez les patients, ou formulés de manière relativement vague ou sommaire : toute la tâche sera alors d'essayer de donner la parole (sans la confisquer ou dénaturer) à ce discours pourtant lui-même peu élaboré. Une autre difficulté est que dans la pratique médicale le moment « déontologique », de fondement de la décision, est bien souvent représenté non pas par des principes mais par un *calcul*, celui des bénéfices et des risques. Avec cette dimension du calcul bénéfices-risques habituel dans la pratique médicale, c'est une autre tradition que la tradition kantienne qui est convoquée, la tradition utilitariste, qui n'est pourtant pas évoquée par Ricoeur dans son articulation de l'éthique et de la morale. Il nous faudra alors examiner les apports et les limites du recours à ce mode de pensée par les équipes médicales pour fonder leur décision. Ce discours de type utilitariste n'exclut pas que la décision soit

aussi fondée sur des principes généraux d'allure plus kantienne ; on trouve certains de ces principes d'ailleurs formulés. On s'efforcera de montrer que le calcul bénéfices-risques, notamment selon ce qu'il fait entrer dans la colonne des « bénéfices » de l'opération, repose aussi lui-même sur des *principes*, mais qui sont posés justement comme principes acceptés plutôt qu'examinés de manière critique. Nous nous donnerons donc pour tâche, dans un moment indépendant, d'évaluer ces différents principes : ceux qui sont formulés explicitement, ceux sur lesquels une évaluation par bénéfices-risques repose. Enfin, il y a bien nous semble-t-il dans la pratique médicale une primauté redonnée à la clinique, où se joue si nos intutions sont correctes la « visée éthique », celle de la vie bonne, en ce sens que c'est bien en dernier recours la clinique qui évalue si le choix de la procédure médicale a été le bon, et qui parfois renverse certains principes érigés en dogmes – comme on l'a vu dans le geste de l'équipe de Boston révisant ses critères préalables d'inclusion au vu des situations concrètes des patients rencontrés.

Les problèmes que soulèvent les greffes de tissus composites nous semblent alors principalement être les suivants.

Premièrement, et peut-être principalement - c'est en tout cas celui qui a été le plus explicitement discuté dans le milieu médical - : est-il raisonnable pour un patient de prendre des risques, en termes de morbidité comme de mortalité, pour une amélioration, quand bien même substantielle, de sa qualité de vie? Ce problème là est en quelque sorte *interne* à la procédure : il suppose déjà sa désirabilité, et cherche à la pondérer vis-à-vis des effets néfastes que le traitement peut par ailleurs comporter. Le traitement de ce problème ne peut se faire sans évaluer le plus finement possible la vie du patient greffé, ses avantages et ses inconvénients, eux-même évalués selon des valeurs qui doivent être examinées. Il s'agit alors de comparer cette vie du patient greffé avec celle du patient qui conserve le handicap. C'est ici que la dimension d'évaluation par bilan bénéfices – risques intervient le plus, mais qu'il convient aussi d'en discerner les limites.

Le second problème, qui a été moins soulevé en réalité ou seulement de manière rapide, et qui est peut-être le premier à se poser et donc celui que nous développerons en premier, est celui de savoir si la greffe est la meilleure option possible face au traitement de handicaps importants tels que l'amputation ou la défiguration. Ici encore c'est la vie du patient atteint de l'affection qui doit être décrite le plus finement possible, en tenant compte des ressources propres du patient à surmonter ses difficultés et de la pluralité des prises en charge possibles. Cette dimension a peu été mise en avant du fait du caractère indéniablement impressionnant des résultats des greffes, qui apparaissent alors

comme le seul traitement qui puisse être réellement satisfaisant de ces affections graves. Il nous faudra ici interroger en fonction de quelles *normes* l'amputation, la défiguration, sont perçues comme des affections si invalidantes qu'un traitement aussi exigeant et risqué que la greffe peut paraître comme la seule issue possible. Ce problème est en quelque sorte *externe* à la réflexion sur les greffes, en ce qu'elle consiste à les comparer à d'autres traitements possibles.

Le troisième problème posé par les greffes de tissus composites, longtemps lui aussi peu mis en avant mais de plus en plus présent dans la réflexion des équipes médicales, est celui de leur *durée* – nous l'inclurons dans notre deuxième moment, celui de l'évaluation des bénéfices et des risques. Comme dans toute procédure de greffe, les greffes de tissus composites sont en effet sujettes au rejet chronique, c'est-à-dire à long terme, perspective cependant variable d'un patient à l'autre. Peut-on alors tenir pour justifiée la procédure consistant à pratiquer la greffe tout en sachant que celle-ci ne durera dans tous les cas qu'un temps, celui-ci fût-il exceptionnellement long parfois ?

Le quatrième problème est celui de la place du patient dans la prise de décision de procéder à la greffe. Il est indéniable que c'est à lui que revient ultimement de prendre une telle décision le concernant, une fois le mieux possible informé des conséquences possibles de la greffe. Comment assurer que ce choix soit fait dans de bonnes conditions ? Quel poids doit-on donner à cette dimension de choix du patient – « c'est lui qui le veut ultimement » – dans la *justification* de la procédure ? Dans quelle mesure le fait que le patient *demande* la greffe, ce qui doit d'abord être bien le cas, fait-il que cette demande devient alors recevable ?

I. La question du choix de la greffe : le meilleur soin possible parmi tous ?

La première question qu'il convient de se poser à notre sens, même si encore une fois ce n'est pas celle qui s'est le plus imposée dans la réflexion autour des greffes de tissus composites, est bien celle du choix de la greffe comme option de restauration. C'est là bien une question d'indication qui se pose aussi, qui renvoie à cette première phase de la relation clinique, qui s'étale dans le temps, de l'évaluation du patient candidat à la greffe et de la discussion avec lui de l'opportunité de recourir à la greffe dans son cas. On a vu que des questions d'inclusion des patients se posent bel et bien et que les indications sont discutées par les praticiens – particulièrement, mais pas seulement, dans les greffes de visage. Mais elle a souvent été posée dans le sens de savoir si *tel patient* était indiqué pour la procédure, celle-ci étant tenue comme désirable en soi ; et trop peu de savoir si pour tel patient, peut-être susceptible d'être greffé, d'*autres* options n'étaient néanmoins pas à envisager.

A. Un traitement aux résultats impressionnants...

Il y a à cela une raison principale nous semble-t-il : celle qui tient à la rencontre entre une affection grave, poignante – la perte de mains, la défiguration – et d'une procédure nouvelle, la greffe, qui semble représenter la panacée dans cette situation, emportant de ce fait la décision en sa faveur, la question n'étant plus que de savoir alors si tel patient est lui susceptible d'être greffé – pour des raisons anatomiques, d'état de santé général y compris psychique, de soutien familial, d'attentes à l'égard de la procédure. Ainsi le *principe* qui semble guider la réflexion est alors que la greffe est, comme le disent de nombreux praticiens, le « gold standard » de la reconstruction et du soin de ces patients ; la meilleure option disponible, bien que délicate à manier, à laquelle toutes les autres options sont comparées comme moins performantes, bien que moins risquées.[1857] Le risque est alors d'ériger la greffe en traitement quasi miraculeux des lésions étendues aux mains ou au visage ; l'insistance

[1857] Voir, parmi bien d'autres, la déclaration déjà citée de P. Pirnay : "Facial transplantation appears to be the *Id*eal solution for the most disfigured of patients as it allows *ad integrum* reconstruction. This operation is a radical breakthrough in the history of facial plastic surgery". Philippe Pirnay, Roy Foo, Christian Hervé, *al.*, "Ethical questions raised by the first allotransplantations of the face", *art.cit.*, e404.

d'ailleurs des praticiens sur la soit-disant « origine » de leur geste dans la légende de la greffe de jambe par saint Côme et saint Damien participe à entourer d'une très grande aura ce geste chirurgical Ces greffes de parties visibles font aussi l'objet encore d'un traitement médiatique intense, parce qu'elles sont encore rares et que leur aspect visible en fait de bonnes « images » pour les médias – là où une greffe d'organe invisible est moins susceptible de fournir des images parlantes de la reconstruction, alors que ce type de greffe a aussi soulevé l'enthousiasme médiatique comme on l'a vu.

Il y a bien un fondement réel à cette idée que la greffe est le soin le plus souhaitable dans les affections de pertes de substance étendues, qui sont fortement invalidantes et atteignent profondément l'apparence des patients : la situation du patient atteint d'une telle affection est effectivement terrible, et la greffe propose une reconstruction très complète, inatteignable par des moyens chirurgicaux ou prothétiques plus traditionnels. Les chirurgiens plastiques et orthopédiques ont donc vu apparaître avec la greffe une possibilité de traitement inespérée, et dépassant toute attente. Pour des patients face auxquels ils ont été très longtemps démunis, au point que ces patients soient parfois délaissés par la médecine en partie, d'un coup quelque chose devenait possible avec la greffe, et quelque chose qui promettait une restauration exceptionnelle, selon le principe de Gillies, un des fondateurs de la chirurgie plastique, de « remplacer le même par le même ». Une telle situation de « no man's land » face aux affections au visage est décrite par L. Lantieri pour le cas de la neurofibromatose, qui paraît une maladie rare mais dont l'intérêt renouvelé par la possibilité de la greffe montrera au contraire qu'elle n'est pas si rare qu'on le croit[1858] :

> Il y a quinze ans, personne ne s'occupait des malades atteints de neurofibromatose. Nous ne savions pas si la pathologie était sérieuse ou pas. […] Face à Pascal, je suis d'abord désemparé. La littérature scientifique est très pauvre sur le sujet à l'époque.[1859]

On trouve un constat comparable de la part de B. Carlsen, de la Mayo Clinic aux Etats-Unis : "Recent advances have drawn much needed attention to this previously neglected patient population."[1860]

[1858] « En me présentant ce patient [atteint de neurofibromatose] il me confronte pour la première fois de ma carrière à la deuxième plus importante maladie génétique en France, totalement inconnue du grand public alors qu'elle concerne une naissance sur trois mille. » L. Lantieri, *Chaque visage a une histoire*, *op.cit.*, p. 80.

[1859] *Ibid.*, p. 81.

[1860] Brian T. Carlsen, Pat Prigge, Jennifer Peterson, "Upper extremity limb loss: Functional restoration from prosthesis and targeted reinnervation to transplantation", *art.cit.*, p. 106. On trouve le même constat à partir des études de faisabilité de l'allogreffe sans immunosuppression chez les patients agénésique nouveaux-nés d'Aram Gazarian : les agénésiques

Or il est effectivement très difficile, et même souvent impossible, par des moyens autres que la greffe, de restaurer de manière convenable, chirurgicalement, les patients fortement lésés : le corps du patient lui-même peut fournir des parties qui seront utilisées pour reconstituer ou améliorer la partie lésée – par exemple, de la peau pour couvrir la face, participer à la reconstruire. Mais les parties en question – mains, visage – sont extrêmement complexes, fines, et composées de parties variées et très spécifiques ; si bien que les tissus d'autres endroits du corps ne peuvent servir que de manière très incomplète à compenser les déficits de ces zones. Les procédures chirurgicales sont donc très insatisfaisantes dans la prise en charge de ces atteintes pourtant fréquentes dans la popluation générale à ces parties très exposées que sont les mains et/ou le visage.[1861] Dans le cas des mains lors de l'amputation, les options chirurgicales sont extrêmement limitées ; seul l'appareillage offre des possibilités de soin. Dans le cas du visage c'est l'inverse : les prothèses sont très insatisfaisantes, mais il est possible de reconstruire chirurgicalement le visage, notamment à partir de parties prélevées ailleurs sur le corps du patient. Cependant le résultat n'est que très imparfait, parfois guère meilleur que la situation de départ ; surtout, cela se fait au prix de très nombreuses opérations – parfois plusieurs dizaines – qui soumettent le patient à un stress renouvelé.[1862] C'est ce que souligne, déjà comme une mise en garde à l'égard des chirurgiens, Nichola Rumsey et Dana Harcourt, chercheurs impliqués dans l'accompagnement au sens large des défigurés de la face, et qui cherchent à promouvoir d'*autres* traitements que chirurgicaux dans leur prise en charge – particulièrement, des apprentissages comportementaux d'adaptation au handicap que la défiguration peut représenter. Il est d'ailleurs à noter que les associations d'accompagnement des patients affectés au visage sont puissantes et développées en Grande-Bretagne ; bien plus qu'en France notamment où seule existe encore l'importante association des Gueules cassées.[1863] Celle-ci a été fondée après la première guerre mondiale pour permettre à ceux qui seraient bientôt appelés les « Gueules cassées » donc de trouver du soutien, moral mais aussi très concret, dans leur affection, par trois anciens combattants.[1864] Elle a depuis élargi son soutien à tous les blessés du visage, particulièrement dans l'exercice de leur devoir (soldats donc, mais aussi policiers, pompiers, douaniers). Le tissu associatif d'accompagnement des

sont une population très mal connue, qu'un tel projet, même s'il n'aboutissait pas du fait de sa difficulté, pourrait au moins permettre de mieux connaître.

[1861] Jérôme Hamon souligne qu'au moment où la possibilité de l'allogreffe de visage s'est présentée à lui, il était déc*Idé* à ne plus recourir à aucune opération chirurgicale, déçu et épuisé des multiples tentatives insatisfaisantes qu'il avait subies jusque là ; voir Jérôme Hamon, *T'as vu le monsieur ?*, *op.cit.*

[1862] Nichola Rumsey, Diana Harcourt, "Body image and disfigurement: issues and interventions", *Body Image* 1, 2004, pp. 83-97.

[1863] Marie Le Clainche-Piel, communication personnelle.

[1864] Voir Sophie Delaporte, *Visages de guerre*, *op.cit.*

porteurs d'affection au visage est cependant bien plus développé en Grande-Bretagne, avec notamment la très active association *Changing Faces*, qui propose des méthodes pour mieux surmonter les handicaps liés au fait d'être « visiblement différent », selon l'expression proposée par N. Rumsey ; particulièrement, l'apprentissage de méthodes, de conduites, pour surmonter la gêne inhérente aux interactions sociales, pour éviter le repli sur soi que choisissent nombre de ces personnes. Or il est à noter que la Grande-Bretagne est un pays où à la fois ces associations sont puissantes, et où à ce jour n'a été entreprise aucune greffe du visage. Cela nous semble être au moins l'indice qu'un accompagnement est possible dans les situations de handicap qui ne mettent pas la seule option chirurgicale en situation de priorité voire de monopole ; et ce alors même que ces associations ne sont pas totalement défavorables à la procédure de greffe de visage.[1865] De même, en France des associations existent non pas d'amputés mais d'agénésiques (personnes porteuses d'une malformation congénitale à la main) ; et celles-ci sont très peu favorables à la greffe de mains – pour des raisons qu'il convient aussi d'évaluer finement.

1. Des solutions chirurgicales limitées pour les lésions au visage

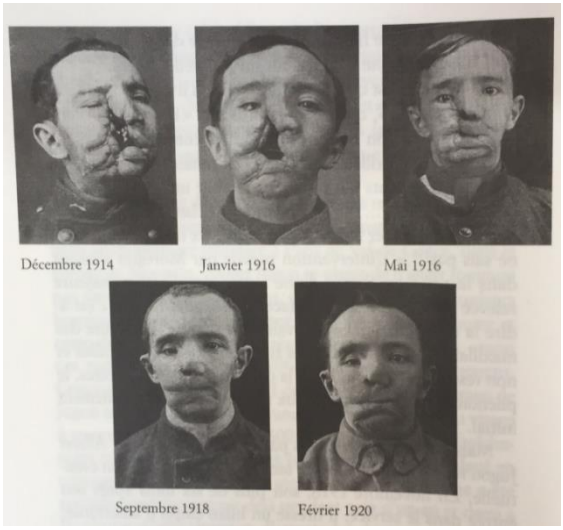
Voilà en tout cas la mise en garde de N. Rumsey à l'égard de la multiplication d'interventions chirurgicales dans le cas des lésions au visage :

> For some people, one operation may suffice but many undergo multiple surgeries in the quest of a 'normal' appearance. The question of 'when to stop' can be complex. Patients' and clinicians' understanding of 'improvement' and their expectations of treatment may differ fundamentally. Complete eradication of disfigurement is rare, and there is usually some residual deformity or scarring. Whilst a surgeon might continue to aspire to an ideal aesthetic result, many people with a visible disfigurement want to be unremarkable rather than perfect and may need to call a halt to the disruption of surgery and the associated roller coaster of emotions.[1866]

Si les opérations chirurgicales de reconstruction du visage ont énormément progressé, notamment sous l'effet des conflits armés massifs du vingtième siècle,[1867] certaines affections n'obtiennent pas encore de reconstruction chirurgicale satisfaisante, et la succession des chirurgies pour des résultats

[1865] Nichola Rumsey, “The Psychology of Facial Disfigurement: Implications for Whole Face Transplantation”, *Curr Otorhinolaryngol Rep* 2, 2014, pp. 210-216.
[1866] Nichola Rumsey, Diana Harcourt, “Body image and disfigurement: issues and interventions”, *art.cit.*, p. 91.
[1867] Voir Sophie Delaporte, *Visages de guerre*, *op.cit.*

à la fois importants mais incomplets peut être épuisante. On en trouve un témoignage dans le portrait que propose Sophie Delaporte d'un des gueules cassées français de la première guerre mondiale, Albert Jugon – le parcours de ce dernier ayant été alourdi, ralenti, par la désorganisation initiale des soins à tout type de blessés aux débuts de la première guerre mondiale, et encore plus à ceux blessés du visage, qui étaient en un certain sens des blessés « nouveaux » car la plupart d'entre eux décédaient dans les conflits précédents.[1868]



Les nombreuses étapes de la reconstruction d'Albert Jugon, pendant et après la guerre.
Tiré de Sophie Delaporte, Visages de guerre, op.cit.*, p. 68.*

Au contraire de ces multiples et jamais totalement satisfaisantes procédures traditionnelles de reconstruction, la greffe du visage propose une reconstruction en une seule fois, extrêmement complète.[1869] ; la greffe restaure la conformité anatomique, un sentiment de complétude, les fonctionnalités du visage. A travers cela, c'est aussi un sentiment de liberté qui est retrouvé : pouvoir circuler dans la rue sans attirer constamment l'attention, qui est un fait qui pesait par exemple énormément à Jérôme Hamon ; il décrit ses premiers pas dans la rue après la greffe comme une expérience de libération.

> Ce jour-là, je me promène tranquillement dans la rue. En face de moi, sur le même trottoir, je vois venir un

[1868] Albert Jugon, blessé en septembre 1914, sera opéré à de nombreuses reprises, jusqu'en février 1920.
[1869] C'est ainsi que Jérôme Hamon rapporte avoir accepté l'opération de greffe, alors qu'il s'était promis de ne pas recourir à la chirurgie du fait de ses déceptions multiples, parce que le résultat serait cette fois-ci définitif – ce qui pose d'autant plus la question du rejet chronique à plus ou moins long terme, d'autant que Jérôme Hamon déclare aussi espérer que son visage greffé soit définitivement toléré par son organisme. Voir Jérôme Hamon, *T'as vu le monsieur?*, *op.cit.*

groupe d'enfants. Ils approchent en riant, en se bousculant et parlant fort. Nous nous croisons, je continue mon chemin.

Et, soudain, je réalise qu'il n'y a rien eu, ni remarques ni regards… Il ne s'est rien passé !

[…] Chaque jour, je savour la différence entre mon visage d'avant et celui d'aujourd'hui.

Car les derniers mois précédant la greffe, j'en étais arrivé à extrapoler, et mes perspectives d'avenir étaient effrayantes. Bientôt, mon état serait si dégradé que toute ma vie se rétrécirait en conséquence. Comment pourrais-je passer un entretien d'embauche ? Je cherchais à l'époque, et je cherche toujours, un emploi fixe. Mais avec mon visage déformé, tous les métiers en contact avec le public m'étaient interdits. Et travailler enfermé dans un bureau, c'était l'horreur pour moi. Je ne me voyais pas d'avenir professionnel. Je ne m'imaginais pas non plus d'avenir relationnel : mon visage m'en excluerait bientôt définitivement.[1870]

2. Les limites des prothèses pour l'amputation

Dans la greffe de mains également la greffe apparaît comme une option de traitement nettement supérieure à celles qui sont disponibles par ailleurs. Dans le cas de l'amputation, les stratégies chirurgicales, à la différence de la restauration du visage, sont à peu près inexistantes. En revanche, un appareillage est possible, et l'humanité a depuis longtemps développé les prothèses comme compensation des déficits aux parties des membres. Au contraire, comme on l'a vu, les prothèses sont d'usage très restreint dans le cas de la défiguration : celles-ci sont pourtant capables de s'insérer à la perfection dans un visage, d'un point de vue esthétique ; mais en plus du défaut de se dégrader et de voir leur aspect devenir petit à petit différent de celui du reste du visage, elles ne permettent surtout pas une animation des traits du visage, qui en devient ainsi un masque figé peut-être plus effrayant encore qu'une défiguration.[1871]

[1870] Jérôme Hamon, *T'as vu le monsieur ?, op.cit.,* p. 251-2.

[1871] Chim H, Amer H, Mardini S, Moran SL, "Vascularized composite allotransplant in the realm of regenerative plastic surgery", *art.cit.*, p. 1011 : "Prosthetic and osteointegrated implants are available for some facial defects such as the ear or the nose, but facial prosteses can not be fitted for total facial injuries and cannot restore normal speech, swallowing, or the ability to smile. Additionally, all prostheses are sensitive to natural daily occurrences, particularly sebaceous skin secretions along with daylight radiations. Nasal or ear prostheses can prov*Id*e excellent aesthetic outcomes because they cover a limited area of the face that does not have cons*Id*erable motion as compared with the perioral region or the cheek. A prosthesis that cover these areas may blend in well when the patient is in repose; however, with any motion of the facial muscles it becomes obvious that a prosthesis is in place."

FIGURE 2. A 29-year-old man sustained a self-inflicted gunshot wound to the face several years ago. He had undergone mandible reconstruction as well maxilla reconstruction with vascularized fibula and iliac flaps. His nose was reconstructed with a prosthesis. A, New nasal prosthesis with excellent color match to native skin. B, Several months after wearing the prosthesis in the sun.

L'évolution d'une prothèse nasale après plusieure mois.

Tiré de Chim al.*, "Vascularized composite allotransplant in the realm of regenerative plastic surgery",* art.cit.*, p. 1011*

Les prothèses de main, en l'attente de progrès possibles leur permettant de restaurer artificiellement la sensibilité, si elles sont utiles présentent néanmoins des manques importants. Elles sont souvent lourdes, parfois mal supportées par le patient. Elles ne proposent parfois qu'une simple pince en termes de prise. C'est leur adaptation au patient qui peut aussi être améliorée, comme le souligne Carlsen dans un article comparant la greffe et la prothèse[1872] : il y a en effet selon cet auteur de nombreux progrès possibles dans l'adaptation des prothèses aux patients, en leur expliquant notamment mieux que celles-ci doivent être considérées comme un *outil* et non comme un *membre* restauré, même artificiel. Carlsen souligne également que le patient doit être entraîné à porter sa prothèse, voire plusieurs modèles différents selon ses activités (par exemple le sport). Il reste néanmoins que les prothèses n'apportent qu'une motricité réduite, parfois difficile à maîtriser pour leur porteur ; qu'elles aveuglent le moignon et peuvent entraîner des irritations, de la sueur, gênantes quand elles sont portées. Denis Chatelier, qui supportait très mal ses prothèses, lourdes pour sa stature frêle, rapporte le fait qu'elles effrayaient ses propres enfants.[1873] Surtout, les prothèses n'apportent pas de réelle sensibilité – sauf une sensibilité indirecte, par leur biais, très limitée : par là elles peuvent être endommagées par le patient, n'ayant pas la sensibilité de protection, par exemple en les brûlant ; mais surtout elles n'apportent pas un sentiment de complétude retrouvée, qui est un des apports

[1872] Brian T. Carlsen, Pat Prigge, Jennifer Peterson, "Upper extremity limb loss: Functional restoration from prosthesis and targeted reinnervation to transplantation", *art.cit*.

[1873] Denis Chatelier, *Je vis avec les mains d'un autre*, *op.cit.*, pp. 132-3 et pp. 61-3. (L'un de ses enfants l'appelait « Robocop »). De plus, "He felt that the prosthesis, bes*Id*es being uncomfortable and heavy to wear, emphasised the mutilation in other people's eyes" : *Hand Transplantation*, JM Dubernard et M. Lanzetta (dir.), *op.cit.*, p. 373.

fondamentaux de la greffe par rapport à la prothèse. Pour les prothèses à fonction uniquement esthétique, il arrive fréquemment que les sujets ne les portent qu'en public, pour se protéger de regards intrusifs, et qu'ils les enlèvent aussitôt rentrés chez eux.[1874] Il reste que pour l'instant les prothèses restent beaucoup moins coûteuses que la greffe, qui elle a du mal à faire la preuve, pour l'instant seulement peut-être, de sa rationalité économique face aux standards acceptés actuellement de ratio coût / gains par les systèmes de santé des pays occidentaux.[1875]

C'est pourquoi les praticiens ont bien souvent le sentiement d'être, en dehors de la greffe, dans des situations fréquentes d'impasse thérapeutique, et que la greffe est apparue comme une solution inespérée révolutionnant le champ.[1876] Malgré leur coût encore très important, seules les greffes offrent donc une restauration complète : les greffons sont anatomiquement conformes à ce qui serait attendu dans un corps normal ; elles restaurent l'apparence de manière convaincante et sont, comme on l'a vu, bien intégrées par les patients à leur schéma corporel ; elles apportent un sentiment de normalité aux patients, leur permettant de mener une vie sans « différence visible », avec tous les inconvénients qu'une telle différence comporte pour leur existence, personnelle, relationnelle et sociale. Pour Jean-Michel Dubernard, les greffes de mains permettent de manière essentielle de

[1874] "In [a] study of 414 patients with upper limb amputations, 70% reported wearing a prosthesis for cosmetic reasons only, and the most frequent reason for not wearing a prosthesis was heat and associated sweating of the stump; more than a third of amputees were dissatisfied with their prostheses." Martin Klapheke, "Transplantation of the human hand: Psychiatric considerations", *art.cit.*, p. 160.

[1875] Une patiente française est récemment allée se faire greffer aux Etats-Unis (équipe de Scott Levin, en lien avec L. Lantieri) car les autorités françaises jugeaient l'allogreffe de deux mains trop coûteuse. Cette question du coût acceptable des procédures renvoie à une ambiguïté fondamentale de l'activité médicale dans son rapport au marché que souligne Ilana Löwy : « Pratiquement toutes les décisions des médecins, des chercheurs et des administrateurs de la santé doivent tenir compte des lois du marché. Sous de nombreux aspects, la santé est ainsi une marchandise comme une autre. En contrepartie, les usagers – mais occasionnellement aussi les politiciens – perçoivent la santé comme une entité n'ayant pas de prix. Ce constat d'une médecine simultanément dans et hors du marché, la différencie des autres pratiques professionnelles. […] De ce point de vue, la santé peut être comparée à la défense nationale : la défense, comme la santé, est à la fois soumise et indépendante des lois du marché. L'armée et l'hôpital sont des institutions bureaucratisées typiques, qui ont toutefois un caractère unique : chacune doit obéir aux impératifs économiques, mais en même temps, chacune exige le privilège de faire des décisions indépendantes de tels impératifs. Dans les deux cas, l'argument développé consiste à penser que la sauvegarde de la survie physique des personnes relativise les débats sur le rôle des mécanismes de marché. Par exemple, les chercheurs et les cliniciens dans les pays occ*Id*entaux sont convaincus qu'en arrivant à développer un traitement efficace quoique onéreux pour traiter une maladie grave grâce (encore plus s'il s'agit d'une maladie grave qui frappe les gens relativement jeunes et en bonne santé), la société trouvera des moyens de financer ce traitement pour des personnes qui en auront besoin, indépendamment de son prix. » Ilana Löwy, « Conclusion. Notes sur standardisation et régulation de la médecine », *art.cit.*, p. 315.

[1876] « Les ATC [allogreffes de tissus composites] représentent une nouvelle approche de la chirurgie reconstructrice face à des situations exceptionnelles d'impasse thérapeutique. […] Cette révolution conceptuelle […] constitu[e] sans nulle doute un « pas de géant » pour notre spécialité, malgré de nombreuses incertitudes à long terme. » P. Duhamel, *al.*, « L'histoire expérimentale et clinique des allogreffes de tissus composite en chirurgie reconstructrice », *Annales de chirurgie plastique esthétique* 52, 2007, pp. 399-413, ici p. 400.

regagner de l'autonomie,[1877] et par là une place dans la société compromise par le handicap. Elles diminuent, dans certains cas pour la greffe de visage, et c'est un point peu relevé, des douleurs.[1878] Les greffes, anatomiquement conformes, restaurent de manière convaincante, et ce point est essentiel, la fonctionnalité. Les mains greffées sont capables d'au moins 30% des actions d'une main normale ; par elles, tous les gestes du quotidien deviennent possibles, là où q uelques-uns sont encore impossibles aux patients les mieux appareillés. Les patients font en moyenne preuve d'une grande satisfaction à l'égard de leurs mains greffées, qu'ils évaluent subjectivement encore plus positivement que la fonctionnalité mesurée de manière objective : ils notent en moyenne leurs mains, par rapport à des mains normales, 7/10. Dans les greffes de visage également la fonctionnalité est restaurée de manière importante comme on l'a vu : nutrition, goût et odorat, expressivité. Surtout, les greffes apportent aux patients une sensibilité à nouveau dans et à travers les parties greffées. Ce point participe de manière essentielle à leur sentiment de complétude retrouvée – notion intrinsèque au patient, qu'il convient donc de distinguer de la normalité qui est elle ressentie essentiellement *par rapport aux autres*, par rapport à la moyenne des corps existants. Par la greffe, la sensibilité qu'elle représente dans ces interfaces fondamentales de notre organisme que sont la main ou le visage, le patient peut ressentir un plaisir *propre* : celui donc d'avoir des mains, un visage, de pouvoir en user ; mais aussi c'est un ensemble d'aspects relationnels permis par les mains et le visage qui est restauré : des relations au monde (le toucher, des objets extérieurs, de l'environnement), mais aussi des relations aux autres : une interaction avec autrui facilitée, tant dans la vie publique où le patient retrouve l'anonymat commun, que dans la vie intime avec les proches (la caresse, le baiser).

B. ...pour des affections très impressionnantes. Le vécu des patients (I)

Ce qui participe encore à faire des greffes un traitement de choix, c'est la gravité des affections qu'elles

[1877] « Le gain en autonomie, par rapport à l'état préopératoire, est important pour l'ensemble des activités de la vie courante regroupant l'hygiène personnelle, l'habillage, les repas, les activités ménagères et occupationnelles. Il se traduit par l'acquisition de nombreuses activités manuelles jusqu'alors impossibles (écriture, utilisation de ciseaux, port de charges) ou qui nécessitaient des a*Id*es techniques (ouverture d'un bocal, manipulation d'une fermeture éclair, utilisation d'un téléphone portable). », J.M. Dubernard, G. Burloux, P. Giraux, D. Bachman, P. Petruzzo, J. Kanitakis, « Trois enseignements de la première allogreffe des deux mains », *art.cit.*, p. 1056.

[1878] Chim H, Amer H, Mardini S, Moran SL, "Vascularized composite allotransplant in the realm of regenerative plastic surgery", *art.cit.*, p. 1015.

permettent d'alléger de manière impressionnante. Ne serait-ce qu'en termes d'apparence, les patients amputés des mains, défigurés, impressionnent par l'ampleur de leurs déficits et leur éloignement important de la normalité. Avec une distinction soulignée par les praticiens entre les patients atteints aux mains et ceux atteints au visage : là où les amputés suscitent le plus souvent de la compassion, de l'empathie – même si eux aussi entendent des remarques désagréables sur leur condition -, les patients fortement défigurés suscitent de l'horreur, du dégoût.[1879] Même si la relation soignante ou d'accompagnement peut surmonter un tel dégoût, il reste néanmoins présent comme un fond qui peut ressurgir jusque dans les relations avec les proches, et reste omniprésent dans les interactions avec la foule des anonymes – si bien que nombre de patients défigurés vivent en limitant très fortement leurs interactions avec le monde extérieur, se limitant au cercle de leurs proches. Leur réclusion volontaire diminuant d'ailleurs la dimension de leur réseau social, et dans le même temps l'aide qu'ils peuvent recevoir des autres, pourtant capitale pour surmonter le handicap.[1880] Les praticiens eux-mêmes n'échappent pas à cette pitié qui pousse à vouloir soigner : c'est une des raisons peut-être pour lesquelles les patients victimes de quadruple amputation suite à un choc septique font l'objet actuellement d'une attention particulière des équipes de greffes de mains et voient leur proportion progresser parmi les patients traités par la greffe de mains, tant leur condition est impressionnante et poignante.

En plus de l'apparence impressionnante de ces patients, c'est aussi l'impact très important sur leur vie de leur affection, leur handicap qui se répercute selon de nombreuses dimensions de leur existence, qui invite à les aider.

1. Le traumatisme de la perte

Le handicap que représente l'amputation ou la défiguration commence par le traumatisme qui l'a provoqué, souvent violent, qui laisse même sur l'instant stupéfait celui qui le vit. Sophie Delaporte rapporte que de nombreux soldats blessés au visage ont le souvenir de n'avoir même pas ressenti la

[1879] « Le dégoût est lié à la crainte d'une possible contamination », souligne Nathalie Zaccaï-Reyners. Elle poursuit en renvoyant aux analyses d'Aurel Kolnai : « Lorsqu'il recense les objets susceptibles de susciter le dégoût, il rencontre « tout ce qui est passage du vivant à l'état de mort », en particulier la pourriture et ses dérivés. Mais aussi tout ce qui, dans le mort rappelle le vivant, ou dans le vivant rappelle le mort : les excréments, les sécrétions, les humeurs, le visqueux, le gluant, ainsi que les bêtes rampantes, la vermine etc. » Voir Nathalie Zaccaï-Reyners, « Puissances et limites de l'amour face à la répulsion. Quelques réflexions depuis les sciences humaines et sociales », *in* Martin Dumont et Nathalie Zaccaï-Reyners (dir.), *Le soin face au malheur. Autour de Simone Weil*, Paris, PUF, « Questions de soin », à paraître.

[1880] Nichola Rumsey, Diana Harcourt, "Body image and disfigurement: issues and interventions", *art.cit.*

douleur lors de l'atteinte elle-même ; en revanche ils se souviennent avec une très grande précision des circonstances de l'atteinte.[1881] Celle-ci forme un véritable traumatisme, en ce que l'atteinte, souvent accidentelle, aura été violente ; mais aussi car il y a pour les patients un trauma de la perte, qui représente une blessure narcissique profonde :

> The tremendous value and importance of the hand is evident in the terror evoked by its potential loss. [...] The loss of a limb is both a physical and psychological trauma and can evoke powerful feelings and conflicts regarding loss, dependency, and potency.[1882]

Sophie Delaporte, à propos des atteintes au visage, parle quant à elle de « la mutilation la plus atroce qui puisse être faite à un être humain ».[1883]

L'événement qui aura provoqué la perte de ces tissus importants aura en lui-même souvent été violent. De cela les témoignages des patients portent de manière exemplaire la trace. Denis Chatelier raconte ainsi le terrible accident, l'explosion d'une fusée artisanale, qui lui a fait perdre ses deux mains comme un moment de totale panique :

> Je m'en souviens, il était 16 h 15. Mes mains ont explosé. Patrice a eu la joue et une oreille arrachée. Moi j'ai volé en l'air. Je suis retombé sur le dos, les bras déchiquetés. J'avais la cage thoracique enfoncée par la déflagration, des vertèbres écrasées, un traumatisme crânien, le nez cassé en deux, un éclat de cuivre dans la gorge, la rétine esquintée. Bref, j'étais en morceaux.
>
> Je n'ai pas perdu connaissance. J'étais dans une sorte d'état second. Je me suis relevé, sans doute par peur de mourir si je restais allongé. [...]
>
> Les secours n'arrivaient pas et quand mon père m'a vu tituber, perdant mon sang, les bras en lambaux, il nous a fait monter dans sa voiture, mon frère et moi, et a démarré en trombe. [...]
>
> Mon frère tenait sa joue arrachée avec ses mains. Le sang giclait partout. C'était tellement dingue que je ne me souviens même plus de la douleur. [...] A l'hôpital Malakoff à Royan, c'est mon père qui m'a attrapé par le col pour me faire entrer aux urgences. Je n'avais plus de mains, je ne risquais pas d'ouvrir la portière !
>
> Les urgences paniquaient. Ils n'osaient pas me toucher. J'étais en lambeaux, recouvert de sang des pieds à la tête. [...] Je ne suis pas tombé dans les pommes. J'ai vu une dame, une infirmière du SMUR, arriver vers moi.

[1881] Dans une enquête auprès de vétérans du Vietnam interrogés après coup sur l'expérience de douleur sur le moment ou après, « 84% des vétérans interrogés répondaient : 'no pain'. » Sophie Delaporte, *Visages de guerre*, *op.cit.*, p.157. Isabelle Dinoire rapporte avoir à son réveil après avoir été mordue par son chien alors qu'elle était sans conscience du fait d'une prise excessive de médicaments avoir voulu s'allumer une cigarette, se rendant compte alors seulement qu'elle n'avait plus de lèvres et découvrant son état dans le miroir. Isabelle Dinoire, du fait des circonstances exceptionnelles de son acc*Id*ent (une possible tentative de suic*Id*e), cherchera longtemps à se souvenir des circonstances exactes de celui-ci.

[1882] Martin Klapheke, "Transplantation of the human hand: Psychiatric considerations", *Bulletin of the Menninger Clinic* 63, 2, 1999, pp. 159-173, ici p.162.

[1883] Sophie Delaporte, *Visages de guerre*, *op.cit.*, p. 17.

> En me voyant, c'est elle qui s'est évanouie ! [...] C'était l'affolement général. [...]
> Ma famille n'osait pas venir me voir. [...] Quand j'ai repris conscience [après avoir été plongé en coma artificiel], j'ai souffert le martyre malgré la morphine.[1884]

Le traumatisme face à la violence de l'accident se répercute d'ailleurs auprès des proches, eux-mêmes atteints par la violence de la scène :

> Mon frère Nicolas était absent aussi ce jour-là. Quand il a appris l'accident, il est allé chez notre père avec son camion. En descendant, il a vu des morceaux de chair, des bouts de doigts disséminés dans le poulailler. Il est devenu comme fou, il a pris le fusil et a tué toutes les poules et tous les canards qui étaient en train de les manger. Il criait :
> – Je ne veux pas que les poules mangent les doigts de mon frère. [...]
>
> Mon père, lui, a mis le feu à la 205 qui avait servi à nous emmener aux urgences. Elle était tellement pleine de sang qu'on ne pouvait plus l'utiliser. De toute manière, il ne voulait plus la voir. Il a aussi changé la disposition du terrain à l'endroit où l'accident avait eu lieu [...]. Personne ne pouvait plus passer là sans penser à cette horreur.[1885]

La violence des réactions de l'entourage non seulement multiplie la violence de l'événement, la portée de l'atteinte, mais fait prendre conscience en retour de la gravité de la situation.
Pour le soldat Albert Jugon, dont Sophie Delaporte fait le portrait de manière détaillée et qui sera un des fondateurs de l'association des Gueules cassées, l'aumônier qui l'a réconforté quand il était laissé pour mort sur le champ de bataille – les blessures très impressionnantes au visage semblaient aux sauveteurs synonymes d'atteintes plus graves qu'elles ne sont – rapporte ne pas avoir pu lui donner la communion : « impossible de déposer quoi que ce soit dans ce chaos de chair et de sang. »[1886]
On trouve une description également de la violence de l'atteinte aux mains dans le récit retrospectif que fait Blaise Cendrars de la perte de sa main lors des combats de la première guerre mondiale. Ce dernier rapporte avoir eu le même sentiment vital de risquer de mourir de la blessure :

> La fièvre, l'épuisement, la bouteille de cognac que j'avais absorbée d'un seul trait, les cahots de la route, l'horreur, l'épouvante des transbordements, les relents ou les renvois du chloroforme ou de l'huile camphrée, la faim, la fatigue, la sensation de vertige et de tomber, les bombardements, les injures, les misères, la cannonade de l'attaque, les bombes, les explosions, les revenez-y de la bataille, le tir des mitrailleuses allemandes qui nous

[1884] Denis Chatelier, *Je vis avec les mains d'un autre, op.cit*., pp. 44-6.
[1885] *Ibid.*, pp. 46-7.
[1886] Sophie Delaporte, *Visages de guerre*, *op.cit.*, p. 36.

> massacraient dans les barbelés, l'homme que j'avais cloué d'un coup de couteau, mon bras emporté, les cris des copains, cette envie de m'en tirer et de vivre, l'exaltation, les autres, les morts et les milliers, les milliers d'autres blessés, les chirurgiens au milieu desquels je m'étais débattu, le sang qui pissait, le froid qui me gagnait et la peur soudaine, la frousse intense de crever là, sur mon brancard, la trouille de m'endormir, de m'évanouir et de passer sans m'en apercevoir, la terreur d'être oublié, tout cela me donnait le délire, et j'ai dû hurler, appeler au secours, crier de toutes mes forces dans la riche et belle demeure ecclésiastique endormie, ou tout au moins je me l'imaginais. Mais, peut-être, quand je m'imaginais crier de toutes mes forces, je devais à peine respirer ou faiblement geindre ou gémir, pouvant à peine respirer, car, en réalité, j'étais à bout. Quoi qu'il en soit, j'ai le souvenir d'avoir livré une lutte farouche, longue et sournoise, mais aussi brutale que possible pour ne pas perdre entièrement conscience, pour ne pas me rendre, pour échapper au coma.[1887]

S'ajoute à la douleur propre au traumatisme pour Cendrars les conditions extrêmement difficiles du soin en temps de guerre ; et aussi le sentiment de n'être, dans cette douleur immense, qu'un parmi « des milliers », « ces pitoyables victimes, fabriquées en série par les armes et la chirurgie de guerre automatiques. »[1888] Cendrars décrit également, dans l'immédiat après-coup de l'atteinte, lors du tranport par une ambulance cahotante puis des tout premiers soins, une douleur insoutenable :

> Comme une hystérique en crampe sur son matelas ou comme un mystique en transe dont l'esprit désorienté s'enfuit dans l'au-delà et dont la dépouille stigmatisée, abandonnée sur sa couche, s'arque et se met à graviter, je m'arc-boutais sur mon brancard pour arriver à faire planer mon corps dans tous ces cahots et ces secousses dont le moindre me précipitait dans un au-delà de souffrance vive qui n'avait plus rien d'humain et d'où je retombais, plongeant au fond de ma blessure comme dans un stupéfiant, l'esprit dans un abîme.
> - Oh !... Aïe !... gémissions-nous. Et parfois un cri, un long hurlement de douleur nous déchirait, et j'aurais été bien embarrassé de dire qui de nous quatre, et si ce n'était pas moi, avait poussé ce hurlement, ce cri qui tenait de la bête et qui me faisait honte, cependant que l'ambulance fonçait tant qu'elle pouvait.
> - Maman !... maman !... gueulait l'homme couché au-dessus de moi. Ô maman !...
> Et c'est alors que la musique commença dans cette infernale bagnole et jusqu'à l'arrêt de la voiture à Châlons-sur-Marne.[1889]

Cendrars décrit la douleur insoutenable dans l'attente des premiers soins une fois dans l'hôpital de fortune, qui ressemblent en bien plus intenses à l'expérience aussi du membre fantôme qui sera décrite plus loin :

[1887] Blaise Cendrars, « J'ai saigné », *J'ai tué* suivi de *J'ai saigné*, Genève, Zoé, 2015 [1938], pp. 50-2. Nous remercions Stéphane Carpentier de nous avoir fait connaître ces textes impressionnants.
[1888] *Ibid.*, p. 56.
[1889] *Ibid.*, pp. 39-40.

> J'ai dû m'agiter sur mon brancard, gesticuler ; gesticuler non seulement de ce bras gauche, dont je ne savais pas encore me servir, mais brandir aussi cette main droite, cette main que je venais de perdre, qu'on venait de me ravir en Champagne, que j'avais laissée derrière moi dans le charnier de Somme-Pry et dont l'étonnante présence se révélait, se manifestait, se faisait sentir dans les douleurs exorbitantes qui poussaient de mon moignon, grandissaient, se ramifiaient, me tiraillaient en tout sens, me faisaient me tordre comme si j'avais été consumé dans un brasier intérieur, se généralisaient, mais restaient néanmoins très précises tout en se multipliant comme si l'on m'avait coupé, non pas un bras sur deux avec un bistouri, mais, avec une scie circulaire, comme à Bouddha, un éventail de bras sans cesse renaissants, sensation ahurissante qui me faisait sortir hors de moi, qui troublait mes réflexes les plus élémentaires, me désorientait, me déséquilibrait et me faisait perdre jusqu'à la notion exacte de ma dimension corporelle.[1890]

Mais la douleur continue une fois les premiers pansements réalisés :

> Champagne 1915.
> C'était au lendemain de la grande offensive ratée. [...]
> Il pouvait être neuf, dix heurs du soir. C'était le 1er ou le 2 octobre. [...] Mon bras coupé me faisait si mal que je me mordais la langue pour ne pas gueuler, et de temps en temps de longs frissons me secouaient car j'avais froid, sous la pluie, ainsi, tout nu, allongé sur mon étroit brancard, immobile, ankylosé, ne pouvant faire un mouvement gêné que j'étais, comme une accouchée par son nouveau-né, par l'énorme pansement, gros comme un poupon, qui se serrait contre mon flanc, cette chose étrangère que je ne pouvais déplacer sans remuer un univers de douleurs, ni prendre dans ma main valide sans voir ce gros tampon blanc s'imbiber de rouge, ressentir une brûlure atroce et me rendre compte que ma vie s'échappait, s'en allait, goutte à goutte, sans que je ne puisse rien pour la retenir car on ne peut arrêter son coeur, et mon coeur, qui battait régulièrement, à chaque coup envoyait une refoulée de sang que je sentais, comme si je l'avais vue, gicler par le bout de mon bras coupé, - et ces pulsations, moralement et physiquement insupportables, me permettaient de compter le temps qui seul dans la mêlée furieuse de cette nuit horrible, dont j'enregistrais les moindres détails, s'écoulait inexorablement, ce qui est dans sa véritable nature de secondes, de fractions de seconde, d'éternité.
> Deux, trois heures passèrent.[1891]

Les notations de Cendrars sur l'écoulement d'un temps en même temps figé impressionnent tout particulièrement. C'est là en effet, selon Merleau-Ponty, le propre du traumatisme : il s'agit bien d'un passé qui reste éternellement présent cependant, du fait d'avoir été présent un temps avec une telle intensité. C'est pourquoi même dans l'écoulement supposé du temps Cendrars retrouve « sa véritable nature [...] d'éternité », en contradiction avec son *autre* nature, tout aussi réelle, d'écoulement

[1890] *Ibid.*, pp. 49-50.
[1891] *Ibid.*, pp. 33, 35, 36-7.

inexorable. Dans le traumatisme, le passé se refuse à devenir réellement passé, tant est forte sa charge, qui constitue aussi tout passé, d'*avoir été présent*.

Cette qualité de ce qui a été présent de dévaluer tout autre présent permet à Merleau-Ponty d'établir une correspondance entre l'expérience du membre fantôme et le refoulement :

> Le phénomène du membre fantôme rejoint celui du refoulement qui va l'éclairer. Car le refoulement [...] consiste en ceci que le sujet s'engage dans une certaine voie, - entreprise amoureuse, carrière, oeuvre, - qu'il rencontre sur cette voie une barrière, et que, n'ayant ni la force de franchir l'obstacle ni celle de renoncer à l'entreprise, il reste bloqué dans cette tentative et emploie indéfiniment ses forces à la renouveler en esprit. Le temps qui passe n'entraîne pas avec lui les projets impossibles, *il ne se referme pas sur l'expérience traumatique*, le sujet reste toujours ouvert au même avenir impossible, sinon dans ses pensées explicites, du moins dans son être effectif. Un présent parmi tous les présents acquiert donc une valeur d'exception : il déplace les autres et les destitue de leur valeur de présents authentiques. [...] Le temps impersonnel continue de s'écouler, mais le temps personnel est noué. Bien entendu, cette fixation ne se confond pas avec un souvenir, elle exclut même le souvenir en tant qu'il étale devant nous comme un tableau une expérience ancienne et qu'au contraire ce passé qui demeure notre vrai présent ne s'éloigne pas de nous et se cache toujours derrière notre regard au lieu de se disposer devant lui. L'expérience traumatique ne subsiste pas à titre de représentation, dans le mode de la conscience objective qui a sa date [...]. J'aliène mon pouvoir perpétuel de me donner des « mondes » au profit de l'un d'eux, et par là même ce monde privilégié perd sa substance et finit par n'être plus qu'*une certaine angoisse*.[1892]

C'est là le dangereux privilège du présent, le prix de sa réelle présence :

> Chaque présent peut prétendre à fixer notre vie, c'est là ce qui le définit comme présent. En tant qu'il se donne pour la totalité de l'être et qu'il remplit un instant la conscience, nous ne nous en dégageons jamais tout à fait, le temps ne se ferme jamais tout à fait sur lui et il demeure comme une blessure par où notre force s'écoule.[1893]

C'est sur cette force du présent que repose alors la possibilité du membre fantôme, et la comparaison avec le refoulement dû au traumatisme est par là achevée par Merleau-Ponty :

> Le bras fantôme n'est pas une remémoration, il est un quasi-présent, le mutilé le sent actuellement replié sur sa poitrine sans aucun indice de passé. [...] Le bras fantôme est donc comme l'expérience refoulée un ancien présent qui ne se décide pas à devenir passé.[1894]

[1892] Maurice Merleau-Ponty, *Phénoménologie de la perception*, *op.cit.*, pp. 98-9. C'est nous qui soulignons la première formule.
[1893] *Ibid.*, p. 100.
[1894] *Ibid.*, p. 101.

C'est pourquoi il nous semble Cendrars note avec tant d'exactitude les éléments de *datation* de l'événement, pour tenter, par l'écriture, de le situer à sa juste place de *passé.* Le titre même du récit, « J'ai saigné », porte cette ambiguïté de la valeur du passé composé : à la fois « J'ai saigné », pour toujours cela est vrai car cela a été présent et peut le redevenir, et peut-être est-ce aussi en train de vraiment devenir du passé (« J'ai saigné », en ce temps-là), c'est-à-dire ce qui a été présent mais l'est aussi de moins en moins.[1895] Il est notable que ce texte n'a été écrit par Cendrars que plus de vingt après l'événement. C'est ce que souligne Christine Le Quellec Cottier dans sa préface aux deux oeuvres (*J'ai tué*, texte tout aussi admirable, datant lui de 1918).

> Mais comment dire l'expérience ? Pendant longtemps, Cendrars cherchera la forme de *son* récit de guerre. [...]
>
> - J'ai écrit quelques récits, j'ai même écrit un bouquin là-dessus, mais trente ans après.
> - C'est ce qui est étonnant. Vous avez laissé passer un temps considérable avant de l'écrire.
> - Si je l'avais écrit au lendemain de la guerre, c'eût été un tout autre bouquin, beaucoup plus imagé, photographié, instantané, mais pas plus véridique pour cela. La synthèse, le portrait demandent un certain recul. L'oubli aussi. Et le pardon ! ...[1896]

La forme même de l'écriture permet alors de *dater* l'événement, c'est-à-dire de le situer définitivement dans le passé, dans un passé révolu ; et le récit permet aussi de resituer l'événement lui-même dans une dynamique. Car si le temps est fait d' « éternité », la notation suivante rouvre immédiatement à un flux temporel qui continue néanmoins : « Deux, trois heures passèrent. » C'est là la force même du récit que de remettre du mouvement dans ce qui paraissait irrémédiablement figé.[1897] Le soin des patients traumatisés consistera donc bien, et la greffe peut y participer, à les replacer à nouveau dans une dynamique, à rouvrir un avenir et des possibles là où le présent semble ne plus avoir de sens, étant replié sur le passé du traumatisme. C'est sans doute une des raisons pour lesquelles de nombreux patients connaissent par coeur la date de leur greffe, en fêtent l'anniversaire, pour certains mêmes l'ont adopté comme nouvelle date de naissance : c'est qu'elle a pu être synonyme de réouverture du

---

[1895] Tristan Garcia, *Forme et objet. Un traité des choses, op.cit*.

[1896] Blaise Cendrars, *J'ai tué*, *op.cit.*, Préface. Pages de sang., pp. 7-8. L'interview cité est de 1950.

[1897] La phrase même de Cendrars dans tout ce texte, par sa longueur, porte le rythme de ce même dynamisme forcené, épuisant à force d'être soutenu à bouts de bras et sans cesse relancé. Anne Simon souligne également le lien intrinsèque entre récit et mouvement vital, déploiement d'une existence dans le temps. C'est ce qui fait à son sens toute la contradiction et la difficulté d'un récit de la vie animale à l'époque de son industrialisation. Si le récit a pu suivre pendant longtemps la vie animale dans son mouvement et en faire un moteur de la narration (les récits de traque de l'animal, par exemple *Moby Dick*), l'animal industrialisé, sa vie quasi immobile et sans événement ne peuvent plus faire l'objet d'un récit, ou ne faire l'objet que d'un récit qui nie les conditions mêmes du récit que sont le mouvement vital, le parcours. (Anne Simon, communication présentée à la semaine « L'imagination morale », fondation des Treilles, juillet 2015).

temps.

Le récit de Cendrars sera d'ailleurs ensuite celui de sa lente récupération, du retour de l'appétit de vivre et plus seulement du seul désir de ne pas mourir, notamment grâce à la rencontre d'une véritable figure du soin, en la figure d'une infirmière particulièrement dévouée, qui s'attachait à *chacun* des blessés, note attentivement Cendrars dans son exercice de reconnaissance : manière de rompre avec l'anonymat terrifiant des blessés par « milliers », dans cette tuerie mécanisée.

> Mme Adrienne P.. s'adonnait à sa terrible et souvent si répugnante tâche médicale avec un tel élan, un tel tact et tant de délicatesse dans son doigté et de minutie dans les soins qu'elle nous prodiguait avec une insistance faite d'autorité et de douceur persuasives – sans parler des cadeaux, des friandises, des attentions gentilles dont elle comblait ses chers blessés et qui devaient très sérieusement vider sa bourse – que de prime abord chacun de nous, échappé à grande peine de la tuerie et tout boueux encore des tranchées, avait l'impression, puis il était rapidement convaincu qu'il était le préféré de cette femme jalouse de ses petits, tellement chacun se sentait gâté, choyé, dorloté, aimé et moralement soutenu et réconforté par cette infirmière bénévole [...][1898]

2. La persistance de la douleur : douleurs cicatricielles et membre fantôme

Les patients atteints au visage ou aux mains, en plus de la profondeur du traumatisme et de sa douleur sur l'instant, vivent le maintien continué de la douleur : les moignons peuvent être douloureux, le visage également qui est sans cesse sollicité dans des mouvements qui peuvent ranimer la douleur cicatricielle.[1899] Cette douleur peut aussi être présente, fréquemment pour la main mais beaucoup moins pour le visage, sous la forme de la douleur « fantôme », où ce ne sont pas les parties réellement conservées qui provoquent la douleur, mais où celle-ci est ressentie dans le membre ou les parties qui ont pourtant disparu. Le phénomène, comme on sait, est connu depuis longtemps et avait retenu l'attention de Descartes, comme une erreur de nature, comparable à l'hydropisie, dans laquelle notre corps nous trompe, même si la plupart du temps son « union » à l'âme, réglé par la nature, est efficace.[1900] La douleur fantôme est un élément difficile de la condition des patients fortement lésés. Denis Chatelier rapporte ainsi des douleurs intrinsèques, et aussi la douleur que représente le fait d'avoir le sentiment d'avoir toujours ses mains, qui amène à des échecs des gestes qui rappellent eux-

[1898] *Ibid.*, pp. 57-8.
[1899] "A reduction of chronic pain was found, associated with removal of the contracted and scarred tissues during the transplantation procedure". Maria Siemionow, *al.*, "Successes and lessons learned after more than a decade of upper extremity and face transplantation", *Current Opinions in Organ Transplantation* 18, 2013, pp. 633-639, ici p. 634.
[1900] René Descartes, *Méditations métaphysiques*, 6ème Méditation.

mêmes la condition d'amputé :

> Le plus étonnant, c'est l'histoire du membre fantôme. Je n'avais plus de mains et pourtant je ressentais des douleurs dans les doigts et j'avais l'impression de pouvoir les remuer. [...] Si je frottais les deux moignons l'un sur l'autre, j'avais la sensation de me frotter les mains. J'ai même essayé un jour de rattraper une bouteille qui allait tomber comme si j'avais encore mes mains. Evidemment je n'y suis pas arrivé. C'était très troublant.[1901]

On retrouve la douleur du membre fantôme évoquée par Cendrars plusieurs années après le traumatisme, dans un poème qui représente également la main manquante comme vivant d'une vie propre, séparée, dans une forme de dissociation :

> Orion
>
> C'est mon étoile
>
> Elle a la forme d'une main
>
> C'est ma main montée au ciel
>
> Durant toute la guerre
> je voyais Orion
> par un créneau
>
> Quand les zeppelins venaient
> bombarder Paris
> ils venaient toujours d'Orion
>
> Aujourd'hui je l'ai
> au-dessus de ma tête
>
> Le grand mât perce la paume
> de cette main qui doit souffrir
>
> Comme ma main coupée me fait souffrir
> percée qu'elle est
> par un dard continuel.[1902]

C'est cette douleur terrible suite à une amputation qui fit écrire à William Ernest Henley le poème *Invictus*, si célèbre dans le monde anglo-saxon, exemple paradigmatique du néo-stoïcisme de l'époque victorienne, et dont Mandela rapporte qu'il fut son soutien continuel durant ses années d'emprisonnement :

[1901] Denis Chatelier, *Je vis avec les mains d'un autre, op.cit*., pp. 59-60.

[1902] Blaise Cendrars, « Orion », *Feuilles de route*, *in* Blaise Cendrars, *Du monde entier au cœur du monde*¸ Paris, Nrf Poésies, 2006 [1924-8]. Nous remercions Pierre Giuliani de nous avoir fait connaître ce poème de Cendrars.

Out of the night that covers me,
Black as the pit from pole to pole,
I thank whatever gods may be
For my unconquerable soul.

In the fell clutch of circumstance
I have not winced nor cried aloud.
Under the bludgeonings of chance
My head is bloody, but unbowed.

Beyond this place of wrath and tears
Looms but the Horror of the shade,
And yet the menace of the years
Finds and shall find me unafraid.

It matters not how strait the gate,
How charged with punishments the scroll,
I am the master of my fate :
I am the captain of my soul.[1903]

L'un des patients que nous avons rencontrés rapportait que la sensation de membre fantôme était particulièrement difficile à vivre la nuit, où elle l'empêchait de dormir de manière satisfaisante.[1904]

En-deça de la souffrance qu'il provoque ainsi parfois, le membre fantôme représente pour Merleau-Ponty le bloquage du patient affecté par l'amputation dans un schéma habituel du corps connu avant l'amputation, celui-ci ne parvenant pas à s'adapter à la nouvelle forme, lésée, de son corps. Ainsi le membre fantôme est-il maintenu par le patient dans une quasi-présence, une présence « ambivalente » en ce qu'elle suppose aussi pour être maintenue d'éviter les situations qui vont trop crûment rappeler le déficit et la situation présente. Un tel évitement suppose donc, pour Merleau-Ponty, d'avoir *aussi* constamment une certaine conscience de la perte. Mais cette stratégie viendra régulièrement, comme on l'a vu avec le témoignage de Denis Chatelier, buter sur l'environnement qui, suggérant des gestes à faire qui pourtant échoueront, rappellera régulièrement la réalité du déficit. C'est pour Merleau-Ponty le même mécanisme qui est responsable de l'anosognosie, dans laquelle le patient n'a pas totalement conscience de la présence d'un membre paralysé :

[1903] William Ernest Henley, « Invictus », 1875.
Dans les ténèbres qui m'enserrent, / Noires comme un puits où l'on se noie, /Je rends grâce aux dieux quels qu'ils soient /Pour mon âme invincible et fière.
Dans de cruelles circonstances, / Je n'ai ni gémi ni pleuré, / Meurtri par cette existence / Je suis debout bien que blessé.
En ce lieu de colère et de pleurs / Se profile l'ombre de la mort, / Et je ne sais ce que me réserve le sort / Mais je suis et je resterai sans peur.
Aussi étroit soit le chemin, / Nombreux les châtiments infâmes, / Je suis le maître de mon destin, / Je suis le capitaine de mon âme.

[1904] S. S., entretien avec l'auteur.

> En réalité l'anosognosique n'ignore pas simplement le membre paralysé : il ne peut se détourner de la déficience que parce qu'il sait où il risquerait de la rencontrer, comme le sujet, dans la psychanalyse, sait ce qu'il ne veut pas voir en face, sans quoi il ne pourrait l'éviter si bien. [...] De même l'anosognosique met hors de jeu son bras paralysé pour n'avoir pas à éprouver sa déchéance, mais c'est dire qu'il en a un savoir préconscient. [...] Le bras fantôme n'est pas une représentation du bras, mais la présence ambivalente d'un bras. Le refus de la mutilation dans le cas du membre fantôme ou le refus de la déficience dans l'anosognosie ne sont pas des décisions délibérées [...]. *La volonté d'avoir un corps sain ou le refus du corps malade ne sont pas formulés pour eux-mêmes* [...].[1905]

Ce n'est là donc ni un pur phénomène physique, ni un phénomène psychologique, mais bien plutôt la mise en oeuvre continuée d'un certain « être au monde » que le patient a pu connaître.

> Ce qui en nous refuse la mutilation ou la déficience, c'est un Je engagé dans un certain monde physique et interhumain, qui continue de se tendre vers son monde en dépit des déficiences ou des amputations, et qui, dans cette mesure, ne les reconnaît pas *de jure*. Le refus de la déficience n'est que l'envers de notre inhérence à un monde, la négation implicite de ce qui s'oppose au mouvement naturel qui nous jette à nos tâches, à nos soucis, à notre situation, à nos horizons familiers. Avoir un bras fantôme, c'est rester ouvert à toutes les actions dont le bras seul est capable, c'est garder le champ pratique qu'on avait avant la mutilation.[1906]

Mais ce maintien d'un être au monde précédemment connu, par les actions justement dans lesquelles il nous engage, nous fait rencontrer à nouveau l'expérience de l'amputation par les échecs qui surviennent :

> Dans l'évidence de ce monde complet où figurent encore des objets maniables, dans la force du mouvement qui va vers lui et où figurent encore le projet d'écrire ou de jouer du piano, le malade trouve la certitude de son intégrité. Mais au moment même où il lui masque sa déficience, le monde ne peut manquer de la lui révéler. [...] Au moment même où mon monde coutumier fait lever en moi des intentions habituelles, je ne puis plus, si je suis amputé, me joindre effectivement à lui, les objets maniables, justement en tant qu'ils se présentent comme maniables, interrogent une main que je n'ai plus. [...] Le malade sait donc sa déchéance justement en tant qu'il l'ignore et il l'ignore justement en tant qu'il la sait.

Les mots de Denis Chatelier qui terminent le chapitre dans lequel il rapporte son accident sont une exclamation pleine de surprise face à une prise de conscience en réalisant dans quelle institution il est

[1905] Maurice Merleau-Ponty, *Phénoménologie de la perception*, *op.cit.*, p. 96. C'est nous qui soulignons.
[1906] *Ibid.*, p. 97.

envoyé après son séjour à l'hôpital : « De l'hôpital de Malakoff on m'a transféré à Bordeaux dans un centre spécialisé dans la rééducation des handicapés. J'étais devenu un handicapé ! »[1907]

3. La mutilation

En plus du sentiment de la perte – négatif -, la violence de ce qui a pu parfois la causer, et la douleur persistante qu'elle peut provoquer, les patients rencontrent également l'expérience ensuite de la mutilation, c'est-à-dire le fait d'être durablement marqué par la perte, qui reste toujours visible. Cette mutilation a alors des effets psychiques et relationnels profonds.

Un de ces effets est une représentation envahissante, proche de l'hallucination, des parties perdues. Le poème déjà cité de Cendrars, « Orion », atteste d'un tel processus. On en trouve également une présence saisissante dans le récit de ses soins. Juste après son arrivée dans l'hôpital de fortune, se croyant abandonné avec personne qui viendrait s'occuper de lui, c'est encore *par ses mains* les premières aperçues qu'il décrit l'arrivée de l'infirmière qui le prendra en charge, non sans être elle-même choquée par la vision de son traumatisme :

> J'étais donc là, guettant l'ange de la mort qui s'apprêterait à me fondre dessus pour me prendre dans ses ailes molles et chaudes, et m'asphyxier la tête sous son aisselle, et je devinais déjà sa présence transparaître dans le décor qui devenait flou quand je perçus, tout à coup, un frissoulis de robes, le tressaillement d'un chapelet et de menues médailles et, comme un grignotement de souris dans le silence, un pas furtif qui glissait dans l'escalier. Et mon attention fut attirée par une main qui s'était posées là-haut, tout là-haut, sur la sombre rampe de l'escalier, et cette main blanche descendait lentement vers moi, du sixième au cinquième, du quatrième au troisième, du deuxième au premier étage en suivant la noble spirale de la rampe de l'escalier, et du premier palier je vis grandir au fur et à mesure qu'elles descendait les dernières marches, une femme habillée de noire et coiffée des ailes tremblotantes d'une cornette, soeur Philomène, dont le pas hésitait plus elle se rapprochait de moi, et qui se figea sur la pénultième marche, le temps de soupirer : « Ô, mon doux Jésus, un homme nu! », de porter ses mains à son coeur et de tomber tout d'une pièce en travers de mon brancard.[1908]

L'évanouissement de soeur Philomène, comme le souligne ensuite Cendrars, n'était peut-être pas dû à sa nudité mais bel et bien à l'atrocité du spectacle qu'il offrait :

[1907] Denis Chatelier, Je vis avec les mains d'un autre, op.cit., p. 49.
[1908] Blaise Cendras, « J'ai saigné », *op.cit.*, pp. 53-4.

> Pauvre soeur Philomène, [...] je crois qu'elle n'a jamais pu vaincre la frayeur que ma vue lui avait causée la nuit de mon arrivée à l'hôpital. Rétrospectivement, elle devait avoir honte de sa faiblesse.
> - Ce n'est pas le sang dont vous étiez enduit, de la tête aux pieds, qui m'a fait peur, mon pauvre petit, mais votre abandon. Je n'ai pas vu l'homme, mais le mortel... le pécheur mortel...
> - Vous avez raison, ma soeur, car j'ai tué. Aujourd'hui, nous sommes des millions d'hommes qui, les armes à la main...
> Mais [dès] que j'ouvrais la bouche, elle se retirait à reculons, m'enveloppant de signes de croix.[1909]

La présence obsédante de ses mains, qui prend encore plus franchement la forme d'une hallucination, est décrite également par Denis Chatelier :

> Un mois après l'accident, début février, j'étais dans ma chambre d'hôpital, mes soeurs, Patricia et Isabelle, disaient des prières. [...] J'étais allongé, je regardais le plafond, et là j'ai vu deux mains qui passaient au-dessus de mon lit. Deux mains blanches, légères comme les ailes d'un oiseau. Ça a duré dix secondes. Mes soeurs m'ont dit qu'elles n'avaient rien vu. [...] Mon père [...] m'a dit :
> - Alors ça c'est un signe ! Tu retrouveras tes mains, mon fils !
> Dès les premières semaines après l'accident, j'ai rêvé d'avoir de nouveau des mains. Pourtant, on ne parlait pas encore de greffes de mains. Mais j'étais certain qu'un jour ce serait possible.[1910]

Nous insistons tout particulièrement sur cette question du traumatisme dans les affections aux mains ou au visage, car c'est un point sur lequel des progrès restent sans doute à faire dans la prise en charge de ces patients. Comme le note Sophie Delaporte dans le cas particulier des blessés de guerre, « plus le niveau de reconstruction s'améliore avec le temps, plus l'impact physique et psychologique de la défiguration s'efface, et plus les blessures psychiques s'affirment, laissant les survivants aux prises avec leurs réminiscences : celles de leur expérience de la mort »[1911], qu'elle désigne aussi comme « une *autre blessure*, celle-là non visible ».[1912] Or cette expérience de la mort est bien présente hors de l'expérience combattante, dans les témoignages que nous avons évoqué. Sophie Delaporte suggère que cette oblitération provient de l'omniprésence des théories comportementalistes dans le soin des blessés des guerres dans le monde anglo-saxon (le contexte français n'étant pas meilleur en termes de soins psychiques pour autant) ; là où elle choisit au contraire d'écrire une histoire incarnée,[1913] en

[1909] *Ibid.*, pp. 54-5.
[1910] Denis Chatelier, *Je vis avec les mains d'un autre, op.cit*., pp. 48-9.
[1911] Sophie Delaporte, *Visages de guerre*, *op.cit.*, p. 252.
[1912] *Ibid.*, p. 251.
[1913] « Dans les pages qu'on a lues, et au risque de heurter peut-être, j'ai refusé d'écrire une histoire désincarnée. » *Ibid.*, Conclusion, p. 249.

présentant non seulement des statistiques mais d'abord trois portraits développés de combattants, de la première guerre mondiale, de la guerre d'Indochine et de celle tout récente d'Afghanistan :

> Les travaux sur le retour des combattants des conflits du début de notre siècle tendent à montrer l'extraordinaire décalage entre l'expérience vécue sur place et celle du retour. Notons plus particulièrement les difficultés des actuels vétérans pour ajuster la violence des situations de tension aiguë en temps de guerre avec le temps de paix. Ceci met en relief une forme de faillite de la pensée anglo-américaine du trauma, fondée toute entière sur le « stress », et de sa prise en charge fondée quasi exclusivement sur des enquêtes épidémiologiques.[1914]

4. Une fonctionnalité diminuée

Une autre dimension de la gravité de l'affection que représente la défiguration ou l'amputation est la perte de fonctionnalité. Celle-ci présente dans l'amputation mais tout autant également dans la défiguration – celle-ci comporte bien souvent des déficits fonctionnels importants, comme l'élocution, la mastication, la déglutition. C'est par exemple le cas d'Albert Jugon, décrit par Sophie Delaporte :

> « Les appareils dentaires modifieront un peu l'état de la bouche et me permettront de causer plus distinctement, mais pour manger, ils seront nuls, faute de langue »[, écrit-il à son frère Henri]. Les difficultés de mastication apparaissent ici très lourdes, l'obligeant à utiliser un canard pour favoriser l'alimentation, ceci rendant évidemment les repas « chez des amis ou au restaurant très gênants. » Nombreux sont ceux qui ont vécu avec un appareil masticateur dont la prise en charge a constitué une des revendications des blessés de la face après la guerre. Devenu indispensable lors de leurs repas, ce type d'appareil broyait les aliments bruyamment, la viande en particulier. Son élocution l'a également gêné toute sa vie mais de cet aspect précis de son handicap, Jugon parle à peine.[1915]

Dans l'amputation des mains il est encore plus évident que le patient rencontre un déficit fonctionnel important. C'est ce dont témoigne Denis Chatelier :

> On ne pense jamais quand on a ses deux mains à quel point elles nous servent ! Sans mains, on n'est rien. On ne peut rien faire. On ne peut pas caresser la joue d'un enfant ou se passer la main dans les cheveux. Même pas aller aux toilettes tout seul. [...]
> Au début, je regardais mes moignons et j'essayais d'imaginer ce que je pourrais inventer pour retrouver un

[1914] *Ibid.*, p. 253.
[1915] *Ibid.*, p. 62.

> semblant d'autonomie. Je mettais mon gant de toilette avec mes dents et j'arrivais à me laver tant bien que mal. Je tenais aussi ma brosse à dents avec mes deux moignons. Pour me raser ou me laver, c'était mes frères qui m'aidaient.[1916]

Ainsi la perte de fonctionnalité est-elle synonyme, même si des adaptations de l'environnement, l'acquisition de nouveaux gestes, sont réels eux aussi, de perte d'autonomie, et par là de l'humiliation de devoir être constamment assisté – y compris pour aller aux toilettes ici. Il y a là une perte de pouvoir sur soi-même, qui se traduit aussi bien souvent en perte financière – Denis Chatelier rapporte également qu'il a vécu pendant plusieurs années de sa pension d'invalidité,[1917] et que ce statut d'invalide justement lui pesait : elle fait partie des arguments qu'il a avancés en écrivant à l'équipe de J.-M. Dubernard pour prendre contact pour une greffe :

> J'ai dicté une lettre à Isabelle dans laquelle je racontais tout : les circonstances de l'accident, mes difficultés à vivre sans mains, mon invalidité, mon impossibilité de travailler pour élever mes enfants, mais aussi la conviction que j'avais toujours eue de retrouver mes mains un jour, ma foi, mon courage, mon endurance et ma volonté de me dépasser quand je faisais de la course de fond. Et surtout la confiance totale que j'avais en lui et en son équipe.[1918]

Il y a donc la perte, la mutilation – qui touche à l'image corporelle qu'on a de soi-, mais aussi l'invalidité. C'est aussi par là une certaine forme de déchéance sociale que craignent de rencontrer les patients lésés aussi gravement, rejoignant l'analyse de Simone Weil que l'expérience du malheur atteint toujours l'être dans ses trois dimensions : le corps, par la douleur, l'âme, par le mépris de soi qu'il provoque, la dimension sociale, par la déchéance sociale.[1919] C'est une question qui est centrale pour les amputés de la main, qui craignent beaucoup l'inactivité qui leur est par là imposée[1920]. Parmi les soucis le plus souvent rapportés par les patients on trouve : “Concern for inactivity (inability to use the hand), a desire for return to activity (work, recreation, and family care), leadership, and responsibility.”[1921] C'est bien ici la question de la *capabilité*, si bien mise en lumière par A. Sen, qui se trouve posée : dans le handicap, c'est aussi alors ma capacité à *aider les autres*, à imprimer ma marque sur le monde, qui se trouve diminuée, en plus de devoir être moi-même aidé ; c'est cela aussi

[1916] Denis Chatelier, *Je vis avec les mains d'un autre, op.cit*., p. 59.
[1917] *Ibid.*, pp. 55.
[1918] *Ibid.*, p. 64.
[1919] Simone Weil, “L’amour de Dieu et le malheur », *op.cit.*
[1920] Julia B. Haese, “Psychological Aspects of Hand Injuries, Their Treatment and Rehabilitation”, *The Journal of Hand Surgery* 10-B, 1985, pp. 283-7.
[1921] *Ibid.*, p. 286.

qu'un soin adéquat doit pouvoir restaurer. C'est pourquoi Sen insiste tant pour que les politiques publiques d'aide à la pauvreté et au handicap, de justice sociale, ne soient pas évaluées seulement en termes de *ressources* accordées aux plus démunis, mais de *capabilités*, c'est-à-dire d'actions effectives, et *in fine* de bonheur, que ces ressources permettent de mettre en œuvre.[1922] Face à cette peur de ne plus pouvoir être autant agents de leur propre existence, les personnes atteintes font parfois des efforts démesurés pour pouvoir continuer à réaliser les activités qui leur semblent interdites par leur handicap :

> L'individu stigmatisé peut aussi chercher à améliorer indirectement sa condition en consacrant en privé beaucoup d'efforts à maîtriser certains domaines d'activité que, d'ordinaire, pour des raisons incidentes ou matérielles, on estime fermées aux personnes affligées de sa déficience. C'est ainsi qu'on voit des estropiés apprendre ou réapprendre à nager, […] ou des aveugles devenir des skieurs ou alpinistes émérites. Et la torture de l'apprentissage peut s'accompagner, bien entendu, du supplice de la mise en œuvre : ainsi, quand un individu, immobilisé dans son fauteuil roulant, parvient à rejoindre la piste en compagnie d'une jeune fille et se livre à une imitation de danse.[1923]

Cendrars rapporte aussi ses efforts importants pour regagner l'usage le plus complet possible de sa main restante, qui de plus n'était pas sa main dominante, par le jonglage et jusqu'à la boxe – faisant preuve également par là d'un admirable, mais aussi ambigu, élan vital :

> Le temps passait relativement facile à l'évêché de Châlons-sur-Marne car l'homme s'accoutume à tout, et même, chose indigne à dire, même à ne pas avoir été respecté dans son intégrité physique.
> Cette pensée m'était abominable, et pour ne pas me sentir corporellement diminué par l'amputation de mon bras droit, après quelques jours d'hospitalisation et dès que j'avais pu me mettre sur mon séant, tous les matins, à l'aube, je boxais un petit quart d'heure mon oreiller. Mon bras saignait abondamment, mais je n'en tenais pas compte, surmontant la douleur pour porter des coups redoublés et de plus en plus vite avec mon moignon.
> Si le dix-neuvième jour le chirurgien attribua à cet exercice répété la cicatrisation-record de mon bras, […] j'attribuais, moi, à la boxe d'autres vertus, et plus particulièrement celle, toute mentale, de me rendre la notion, sinon de mon intégralité, du moins de mon équilibre corporel.
> C'est ainsi qu'après la boxe je me mis à jongler dans mon lit, avec des oranges, avec des menus objets, apprenant à me servir de ma main gauche, avec force, puis avec dextérité, mais me servant également de mon

[1922] Amartya Sen, *L'Idée de justice*, Paris, Champs Flammarion, 2010. Sen souligne également que soigner le handicapé est efficace socialement car c'est accroître ses capabilités, lui permettant ainsi d'être plus capable de soutenir lui-même ses proches si nécessaires.
[1923] Erving Goffman, *Stigmate. Les usages sociaux du handicap*, Paris, Minuit, 1975 [1963], pp. 20-1. Il faudrait pouvoir citer l'intégralité de cette étude magistrale de Goffman, fondactrice, admirable de précision et de complétude, et recourant abondamment à des témoignages en première personne particulièrement poignants.

bras droit raccourci pour envoyer une balle ou tenir un plat, des verres, un vase en équilibre. (Et c'est toujours pour la même raison, pour ne pas me sentir physiquement diminué, qu'une fois rendu à la vie civile, je me suis mis à pratiquer tous les sports violents et les jeux d'adresse, tels que le football, la natation, le basket-ball ou le billard, les boules, le tir au pistolet, l'escrime, le croquet, les fléchettes ; grâce à quoi, aujourd'hui, je pilote aussi bien mon automobile de course que j'écris à la machine ou sténographie de la main gauche, ce qui me vaut de la joie.)[1924]

Cet effort important pour « ne pas se sentir physiquement diminué » est encore une manière d'avoir, en un autre sens, une conscience constante de cette même diminution ; c'est elle qui inquiète le handicapé quant à sa capacité à pouvoir encore gouverner sa propre vie et jouer un rôle social quelconque. De cette inquiétude témoigne Albert Jugon, dans ses lettres à son frère :

Ma résistance physique sera-t-elle assez forte pour soutenir la lutte pour l'existence ? Je le crois ; mais offrira-t-elle des garanties suffisantes pour la fondation d'un foyer ; c'est là un point capital sur lequel il n'y a pas lieu de s'engager à la légère et auquel je pense quelquefois sans trop l'approfondir car je dois attendre les résultats du traitement avant de rien dire, mais enfin il est bon de prévoir un peu et de temps en temps, je pense à cela.[1925]

5. Interaction sociale et déstabilisation existentielle

Chère Mademoiselle Coeurs Solitaires,
J'ai seize ans maintenant et je ne sais pas quoi faire et j'aimerais bien si vous pouviez me dire ce que je dois faire. Quand j'étais petite ce n'était pas aussi grave parce que je m'étais habitué à entendre les garsons du quartier se moquer de moi, mais maintenant j'aimerais bien avoir des amis comme les autres filles pour sortir les samedis soirs, mais les garçons veulent pas de moi parce que je suis née sans nez, et pourtant je danse bien et j'ai un joli corps et mon père m'achète de beaux abits.
Je reste assise à me regarder toute la journée et je pleure. J'ai un gros trou au milieu de la figure qui fait peur aux gens même à moi alors je peux pas en vouloir aux garsons de ne pas vouloir sortir avec moi. Maman m'aime, mais elle pleure quand elle me regarde c'est affreux.
Qu'est-ce que j'ai fait pour mériter un sort aussi horrible ? Même si j'ai fait des mauvaises choses c'était pas avant d'avoir un an et je suis née comme ça. J'ai demandé à papa et il a dit qu'il sait pas, mais que peut-être j'ai fait quelque chose dans l'autre monde avant ma naissance ou que peut-être j'étais punie pour ses péchés. Mais je ne crois pas parce qu'il est très gentil. Est-ce que je devrais me suicider ?
Amicalement,
Désespérée.[1926]

[1924] Blaise Cendrars, « J'ai saigné », *op.cit.*, pp. 70-2.
[1925] Cité in Sophie Delaporte, *Visages de guerre*, *op.cit.*, p. 73.
[1926] Cité en ouverture de Erving Goffman, *Stigmate*, *op.cit.*, p. 9.

L'impact des lésions aux mains, au visage, ces parties visibles, si personnelles et importantes fonctionnellement, est profond sur l'existence à la fois sociale et intime des personnes atteintes, touchant toute leur personnalité. C'est ce que souligne, parmi bien d'autres, Julia Haese : “When the hand is injured, the whole person reacts to the insult. [...] The injury of the hand 'attacks the personality itself'.”[1927] Cet effet est redoublé par les interactions problématiques avec les autres que provoque le handicap : c'est, en plus de la perte, de la mutilation, de l'invalidité, la dimension de stigmate du handicap. La défiguration elle aussi est une expérience particulièrement dure : non seulement la personne est fortement atteinte dans son image d'elle-même, dans son rapport à soi, mais « très généralement la personne défigurée est l’objet d’un rejet quasi instinctif. Une telle épreuve est souvent pour elle synonyme de mort sociale. »[1928] Selon les mots de David Le Breton :

> La défiguration est privation d’être, elle anéantit la matrice d’identité d’un individu devenu innommable, monstrueux (au sens étymologique où son infortune suscite tous les regards). Moins douloureuses sont des blessures ou des cicatrices, même plus graves, situées sur d’autres zones du corps. La rupture de sacralité du visage entraîne parfois même l’horreur des proches. Le sacré de fascination cède la place au sacré de répulsion.[1929]

Cette privation d'être est déterminée socialement et culturellement, puisque certaines atteintes au corps peuvent au contraire être des rituels d'inclusion à une communauté ; ainsi toute atteinte ne prendra pas nécessairement valeur de défiguration :

> The definition of disfigurement depends on an interaction between social norms and individual attitudes and values. Some cultural practices, such as foot binding, ear piercing, and circumcision, clearly alter appearance and sometimes compromise normal functioning, but are not necessarily experienced or perceived as disfiguring.[1930]

Mais David Le Breton souligne que ces signes culturels peuvent aussi s'inverser, quand l'individu change de contexte ; ainsi d'une femme Sara qui vit ses scarifications désormais comme une honte après les avoir vécues comme une fierté ; qui les vit comme un facteur d'exclusion après s'être sentie par elles incluse :

[1927] Julia B. Haese, “Psychological Aspects of Hand Injuries, Their Treatment and Rehabilitation”, *art.cit.*, pp. 283-4.
[1928] Avis du CCNE n° 82, p. 9.
[1929] David Le Breton, « De la défiguration à la greffe du visage », *Études* 2010/6 (Tome 412), pp. 761-772, ici p. 764.
[1930] Andrew Thompson, Gerry Kant, “Adjusting to Disfigurement: Processes Involved in Dealing with Being visibly Different”, *Clinical Psychology Review* 21 (5), 2001, pp. 663-82, ici p. 664.

> Une femme de l'ethnie Sara du Tchad dont le visage est strié de longues scarifications dit le sentiment de honte qu'elle éprouve aujourd'hui, bien loin de la fierté ressentie lors de son initiation quand elle vivait encore dans son village. Elle est aujourd'hui militante des droits de l'homme dans une ONG, et son visage est une épreuve permanente dans ses relations aux autres. Elle est l'objet de maintes moqueries : « gueule de fétiche », « larmes éternelles », « la fille à la voie ferrée », les sobriquets n'ont jamais manqué, de l'école primaire à l'université, pour la désigner. Elle raconte avoir été ainsi contrainte de fréquenter surtout les garçons de son ethnie, eux aussi marqués par les mêmes signes traditionnels, les autres hommes la rejetant. Elle dénonce paradoxalement le risque de « communautarisme » porté par ces anciennes marques traditionnelles.[1931]

L'atteinte au visage ébranle tout l'être : « L'individu ainsi frappé ne se reconnaît plus, au sens réel et figuré, comme si un séisme venait ruiner ses anciennes assises. »[1932] Or le visage, comme le souligne là encore David Le Breton, est bien la partie du corps la plus montrée, venant sans cesse rappeler l'atteinte perçue encore dans le regard des autres : « Sans relâche, la personne défigurée doit assumer cette violence, se confronter au sentiment qu'elle éprouve de son identité défaite et du contraste avec une image du corps fortement enracinée qui ne se modifie que très lentement et lui rappelle la cruauté du sort ».[1933] Etant constamment vu, le visage lésé s'interpose dans toute relation sociale, au point que le sujet est lui-même sans cesse... dévisagé par les autres.

> La défiguration est un handicap d'apparence, elle saute aux yeux. Elle altère en profondeur les possibilités de relation. Non seulement elle retranche d'une large part des relations sociales dont l'individu pourrait bénéficier sans son visage abîmé, mais elle lui impose également en permanence de vivre sous les feux de la rampe, comme s'il était sans cesse en représentation, inlassable source de curiosité pour les gens qui croisent son chemin.[1934]

Or changer le regard des autres sur le handicap, lutter contre le regard stigmatisant, est peut-être ce que les politiques de lutte contre le handicap ont le plus de mal à faire.[1935] Les personnes atteintes

---

[1931] David Le Breton, « De la défiguration à la greffe du visage », *art.cit.*, pp. 764-5.
[1932] *Ibid.*, p. 765.
[1933] *Ibid*.
[1934] *Ibid.*, p. 767. Le fait d'être défiguré sans relâche, moqué, est une des dimensions de sa souffrance sur laquelle Jérôme Hamon insiste le plus dans l'expérience de la neurofibromatose avant la greffe ; voir Jérôme Hamon, *T'as vu le monsieur ?*, *op.cit.*
[1935] « [L]es obligations jur*Id*ico-éthiques, qui abolissent en leurs principes, les comportements d'exclusion ou de discrimination, n'en suppriment pas pour autant les vécus stigmatisants. Imposer une même orthonomie et orthopraxie à tous se heurte souvent encore au piège ultime du regard. Si l'on peut normaliser et contrôler un traitement des représentations langagières, qui inval*Id*e la puissance stigmatisante d'une différence, il est plus difficile d'échapper à la signifiance objectivante des relations interpersonnelles concrètes et des regards. On ne devrait pas sous-estimer, en ce

sont sans cesse soumises au *regard d'autrui* qui peut être, comme Sartre l'a exemplairement analysé, réification. Ainsi la réaction des personnes atteintes est-elle souvent de se retrancher, de rester sur le seuil de la vie sociale, dans le désir impossible d'enfin ne plus être remarqué :

> La personne ainsi frappée est vouée à l'entre-deux, prisonnière d'un statut intermédiaire, empêtrée dans une liminarité sans fin. Le malaise engendré tient également à ce manque de clarté qui entoure sa définition sociale. Elle n'est ni malade, ni en bonne santé, ni morte, ni tout à fait vivante, ni en dehors de la société, ni à l'intérieur, à la fois impossible à identifier mais avec un visage qui saute aux yeux, elle n'a même plus de sexe. L'ambivalence de la société à son égard est une sorte de réplique à l'ambiguïté de la situation, à son caractère durable et insaisissable. Situation impossible à ritualiser et donc toujours enveloppée d'un halo de gêne. Dans ces circonstances, la discrétion est le privilège du banal, le rêve impossible d'Elephant Man de se fondre dans l'anonymat de la foule.[1936]

Photogramme tiré du film de David Lynch, The Elephan Man*, (1980).*

Ainsi, avoir un visage c'est paradoxalement aussi échapper au fait d'être dévisagé ; c'est pouvoir choisir de le montrer ou non. C'est avoir cette souplesse de choisir l'anonymat *ou* la pleine lumière,

sens, la « double contrainte » inhérente à la rencontre entre personnes différentes. Ainsi, ne pas regarder un handicapé, pour ne pas le distinguer, c'est risquer d'enclencher une relation asymétrique, désobligeante, condescendante. Mais inversement, chercher du regard à annuler la différence, c'est risquer une relation de compassion qui reste signe de la conscience des écarts. Bref, avec ou sans regard, la relation intersubjective entre un indiv*Id*u normal et un indiv*Id*u marqué par un handicap, ouvre la porte à une surenchère de mésinterprétations et de blessures secrètes qu'aucune loi ne pourra effacer ou juguler. […] Il est donc difficile d'échapper à une des sources les plus difficilement maîtrisables des relations interpersonnelles : voir et être vu nous exposent à des distanciations, des réifications, qui touchent le rapport immédiat des consciences et qui échappe à la sphère de la représentation et de la rationalisation. » Jean-Jacques Wunenburger, « Éthique et esthétique du corps différent », *in* Gilles Boëtsch et *al.*, *Corps normalisé, corps stigmatisé, corps racialisé*, De Boeck Supérieur « Hors collection », 2007, p. 147-153, ici p. 149-50.

[1936] David Le Breton, « De la défiguration à la greffe du visage », *art.cit.*, p. 768.

d'avoir une vie publique ou non, de pouvoir se montrer *ou* faire profil bas, raser les murs si on le souhaite, comme ce peut être le cas particulièrement dans l'expérience des grandes villes où l'anonymat qu'on y rencontre est aussi protecteur. Dans l'expérience de la défiguration, et dans une moindre mesure peut-être de l'amputation, je suis constamment exclu... par le fait même de ne pas pouvoir être invisible.

Mais un autre sens ne pas avoir de visage est cependant aussi d'être en un sens invisible, car le manque d'expressivité lié à la défiguration fait que notre expressivité, réduite, est moins prise en compte par autrui : "I can read faces but I can't give a face in return. In that sense I am invisible or blank, déclare un patient atteint du syndrome de Moebius."[1937] L'expressivité empêchée en vient à affecter jusqu'aux émotions ressenties, comme le signale Swindell :

> Expressivity is also needed in order for one to fully feel emotions and to develop a robust sense of self-identity. Our emotions are not simply something that occur in our minds, they depend on embodiment. […] Jonathan Cole […] says, "It was as though the displaying of emotion on the face enabled its full feeling and expression within... Without the ability to show to others, a full social existence was scarcely possible, and without these relationships the inner feelings could not develop".[1938]

Ainsi, leurs relations sociales empêchées, les patients atteints ont-ils aussi régulièrement honte d'eux-mêmes, une estime de soi pauvre, un sentiment de leur moindre valeur et/ou de culpabilité. Comme le dit un patient : "The cruellest legacy of my acne is the profound conviction that I'm different to others, that I am unworthy, that I can never hope for ordinary happiness... anyone meeting me for the first time must be filled with repugnance and pity."[1939] Leur santé psychique est ainsi moins bonne que la moyenne.[1940] Et ceci est redoublé dans une société où l'apparence est essentielle ; par là, ils sont exclus de certains bénéfices sociaux qu'apporte une apparence normale :

> Studies of appearance and person perception confirm existence of the stereotype that attractive people are deemed to be more socially competent, more intelligent, more dominant, and better adjusted. Further, attractive

[1937] Cité *in* J S Swindell, "Facial allograft transplantation, personal identity and subjectivity", *art.cit.*, p. 452. Jérôme Hamon parle ainsi de sa « période Buster Keaton » avant la greffe, même s'il reconnaît aussi que la greffe n'a pas tout résolu de ce point de vue là : « Je suis conscient d'offrir une image encore atypique, avec un visage un peu inexpressif, mais je n'ai plus ni boursouflures ni déformations » (Jérôme Hamon, *T'as vu le monsieur ?*, *op.cit.*, p. 252). Il faut préciser que les patients greffés de tissus composites connaissent encore des progrès plusieurs années après leur greffe, dans leur processus de récupération incomplet et très progressif.

[1938] *Id*.

[1939] Nichola Rumsey, Diana Harcourt, "Body image and disfigurement: issues and interventions", *art.cit.* p. 85.

[1940] *Id.*

> people may receive more help from other, may be advantaged in job interviews and may elicit greater social efforts to please.[1941]

Au contraire, les personnes atteintes de manière visible et souvent perturbante connaissent des rapports avec autrui empreints de dureté, qui sont pour eux régulièrement des épreuves. Ils subissent la moquerie, parfois les brimades. Le regard des autres sur eux est souvent inquisiteur, une forme d'intrusion constante, dans ce que Goffman qualifie de « contacts mixtes », « ces instants où normaux et stigmatisés partagent une même situation sociale ».[1942]

> C'est alors qu[e le stigmatisé] risque d'avoir le sentiment que sa présence parmi les normaux l'expose sans protection à voir sa vie privée envahie, sentiment qui prend peut-être le plus d'acuité quand le regard est celui d'enfants.[1943] Ce déplaisir est souvent accru par celui que lui causent les inconnus qui se sentent autorisés à engager avec lui des conversations au cours desquelles ils expriment ce qu'il prend pour une curiosité morbide à son égard, ou bien lui offrent une aide dont il n'a pas besoin ou pas envie. […] Ce qu'impliquent de telles avances est que l'individu stigmatisé est une personne que n'importe qui peut aborder à volonté, à condition de compatir au sort de ceux de son espèce.[1944]

Mais bien souvent, plutôt que d'apporter de l'aide, on réagit à leur présence en se détournant : “People offer less help, try to avoid or stand further away from those with a disfigurement.”[1945] Ils sont de plus souvent discriminés, d'une discrimination sociale qu'ils anticipent également en se donnant des objectifs de carrière moins élevés ou en s'interdisant les métiers en relation avec du public.[1946]
Le stigmate, souligne Goffman, les affuble d'une identité dévalorisée, d'un discrédit[1947] ; bien souvent le défaut visible est relié à d'autres supposés exister eux aussi. Goffman cite le cas des aveugles : « Cette constatation d'une privation de la vue peut se généraliser pour former une perception globale

---

[1941] Andrew Thompson, Gerry Kant, “Adjusting to Disfigurement: Processes Involved in Dealing with Being visibly Different”, *art.cit.*, p. 665.
[1942] Erving Goffman, *Stigmate, op.cit.*, p. 23. "C'est lorsque les normaux et les stigmatisés viennent à se trouver matériellement en présence les uns des autres, et surtout s'ils s'efforcent de soutenir conjointement une conversation, qu'a lieu l'une des scènes primitives de la sociologie ; car c'est bien souvent à ce moment-là que les deux parties se voient contraintes d'affonter directement les causes et les effets du stigmate." (*Ibid.*, p. 25)
[1943] Jérôme Hamon rapporte ainsi une cruauté particulière des enfants à l’égard de sa défiguration. En sens inverse, un des patients que nous avons rencontrés déclarait aimer les rapports avec les enfants « parce qu’ils sont cash » (J.d.C., entretien avec l’auteur).
[1944] *Ibid.*, p.p 28-9.
[1945] Andrew Thompson, Gerry Kant, “Adjusting to Disfigurement: Processes Involved in Dealing with Being visibly Different”, *art.cit.*, p. 665.
[1946] On a vu que c’était le cas de Jérôme Hamon. Celui-ci rapporte également sa profonde surprise le jour où il rencontra quelqu’un qui lui adressa normalement la parole, au temps de son handicap.
[1947] Erving Goffman, *Stigmate, op.cit.*, pp. 13-4.

d'inaptitude, si bien que ces personnes s'adressent aux aveugles en criant, comme s'ils étaient sourds, ou essayent de les soulever, comme s'ils étaient infirmes. »[1948] Cette identité dévalorisée est profondément intériorisée par les stigmatisés[1949] ; si bien qu'elle les accompagne autant chez eux, dans la sphère privée, qu'en public : ils s'appliquent à eux-mêmes ce regard reçu, et par là sont autant coupés d'eux-mêmes qu'ils le sont du monde social normal.[1950] Dans un monde social de plus en plus homogène, les stigmatisés, souligne Goffman, peuvent de moins en moins recourir à des identités marginales, qui seraient reconnues en même temps comme légitimes et attestées.[1951] L'oeil humain étant particulièrement apte à reconnaître la moindre difformité, et ceci particulièrement au visage,[1952] et une relative homogénéité dans les jugements de beauté et de laideur étant présente,[1953] les difformités au visage sont particulièrement difficiles à cacher.

De plus, leur interlocuteur normal peut face à eux être rempli d'incertitude sur la manière dont il doit interagir avec eux ; incertitude qui est elle-même ressentie par le stigmatisé, et en retour par celui qui est gêné, à l'infini.[1954] Ce qui produit des interactions empreintes de gêne de part et d'autre et qu'on finit par fuir.[1955]

Le stigmatisé de son côté se sent assigné à son infirmité ; de ce fait, il est parfois amené à surjouer le rôle qu'il pense qu'on attend de lui en relation avec cette tare.[1956] Il a alors le sentiment d'être constamment en représentation.[1957] Il a le sentiment que toutes ses actions sont surinterprétées, sans cesse reliées, parfois abusivement, à son affection.[1958]

Globalement, les stigmatisés ont le sentiment de ce fait de ne pas recevoir le respect et la considération dont jouissent les personnes normales.[1959] Plus que cela, ils sentent chez les autres une peur de la *contagion*, dans le doute où est l'autre que leur affection puisse être transmise – la contagion étant le fait d'être « toujours en contact, parce qu'une fois en contact ». Leur affection est souvent soupçonnée

[1948] *Ibid.*, p. 16. Jérôme Hamon rapporte avoir découvert un jour qu'à cause de son apparence on jugeait son intériorité de moindre valeur. Une personne était venue féliciter ses parents de s'« occuper d'un trisomique » lors d'une sortie en famille, « un certain dimanche gravé à jamais dans ma mémoire » : « Soudain [il a alors dix ans] j'ai eu le sentiment que mon handicap physique, extérieur, signifiait un handicap intérieur semblable » (Jérôme Hamon, *T'as vu le monsieur ?*, *op.cit.*, p. 31).
[1949] Erving Goffman, *Stigmate, op.cit.*, p. 18.
[1950] *Ibid.*, p. 32.
[1951] *Ibid.*, p. 17.
[1952] Avis n° 81 du CCNE.
[1953] Roy Calne, *The Ultimate Gift*, *op.cit.*, p. 148.
[1954] Erving Goffman, *Stigmate, op.cit.*, p. 30.
[1955] *Ibid.*, p. 31.
[1956] *Ibid.*, p. 21.
[1957] *Ibid.*, p. 26.
[1958] *Ibid.*, pp. 26-7, p. 41.
[1959] *Ibid.*, p. 19.

d'avoir une cause morale, d'être une forme de punition – notamment parce que les mutilations sont utilisées dans de nombreuses civilisations comme moyen de punir les fautifs.[1960] Cette imputation morale face à l'affection est d'ailleurs la raison du choix du terme de « stigmate » par Goffman, qui avant de désigner dans le christianisme les marques d'une souffrance vécue par union avec la personne du Christ, désignait une marque d'infamie dans le monde grec :

> Les Grecs inventèrent le terme de stigmate pour désigner des marques corporelles destinées à exposer ce qu'avait d'inhabituel ou de détestable le statut moral de la personne ainsi signalée. Ces marques étaient gravées sur le corps au couteau ou au fer rouge, et proclamaient que celui qui les portait était un esclave, un criminel ou un traître, bref, un individu frappé d'infamie, rituellement impur, et qu'il fallait éviter, surtout dans les lieux publics.[1961]

De plus, dans le cas de la défiguration particulièrement, son porteur est spontanément considéré comme hors humanité, son visage étant souvent rapporté à l'animalité[1962] – comme en témoigne le terme d' « Elephant » Man choisi par son montreur de cirque. C'est au contraire le cri pathétique de l' « Elephant Man », qui se retrouve poursuivi par une foule qui l'enserre petit à petit, jusqu'à l'acculer dans les toilettes d'une station de métro et supplie : « Je ne suis pas un animal! Je suis un être humain! »

Montage de trois photogrammes du film de David Lynch The Elephant Man.

[1960] Martin Klapheke, "Transplantation of the human hand: Psychiatric considerations", *art.cit.*
[1961] Erving Goffman, *Stigmate, op.cit.*, p. 11.
[1962] Alain-Charles Masquelet, « Aspects éthico-philosophiques des allotransplantations de tissus composites (ATC) », *art.cit.*, p. 520.

Cette dimension d'animalisation a souvent été multipliée dans l'histoire, comme le montre encore la poignante histoire de l'Elephant Man, par son exploitation commerciale sous le signe de la « monstruosité », qu'il s'agissait alors bien de « montrer » pour en tirer des bénéfices. Les affections dans les « freak shows » ont ainsi été tirées de manière spectaculaire vers l'animal, comme la « femme-chameau » ainsi dénommée pour une simple déformation des genoux.[1963]

Et même quand l'affection attire la compassion, celle-ci aussi peut apparaître gênante, irritante, démesurée ou non souhaitée, et peut participer à renfermer sur lui-même voire durcir celui qui en fait l'objet.

6. La mort sociale

Pour toutes ces raisons, les porteurs d'une affection visible sont hypersensibles aux difficultés qui peuvent provenir des relations avec les autres[1964], et dans une insécurité permanente dans le cadre de ces relations[1965] ; si bien que leur pente spontanée va à se protéger de cette menace en se repliant, ou par des stratégies d'évitement. Celles-ci peuvent être subtiles, comme le fait de contrôler sa posture pour présenter le moins possible une partie de visage déformée ou ses mains ; elles peuvent également être radicales, comme dans le cas de la défiguration, en optant pour une réclusion volontaire. Nombreux sont les récits de réclusion pour des maladies honteuses, souvent des affections au visage ; la réclusion, liée à l'emprisonnement, est elle aussi connotée moralement. Au Moyen-Age il y eut plusieurs cas de recluses, de femmes qui demandèrent à se faire emmurer, souvent dans des réduits aux entrées des villes, et qui survivaient quelques temps par la nourriture qu'on leur jetait par une lucarne ; bien souvent celles-ci avaient opté pour ce mode de vie du fait d'un événement honteux, comme un viol.[1966] Bien souvent donc les porteurs d'atteintes physiques se forcent à un tel exil intérieur, pour éviter les contacts qui sont autant d'épreuves.[1967] Ils cherchent à maîtriser les

[1963] « Les lieux d'exhibition publiques […] excellaient à transformer en monstruosités des malformations somme toute mineures », Pierre Ancet, « Monstre humain », *in* D. Lecourt (dir.), *Dictionnaire de la pensée médicale, op.cit.*, pp. 747-52, ici p. 749.
[1964] Erving Goffman, *Stigmate, op.cit.*, p. 41.
[1965] *Ibid.*, pp. 24-5.
[1966] Fred Vargas, *Quand sort la recluse*, Paris, Flammarion, 2017.
[1967] Erving Goffman, *Stigmate, op.cit.*, p. 24.

rencontres, sortant parfois seulement la nuit, portant un masque, par peur de l'exposition aux autres ; mais là aussi cet évitement est encore une manière de se rappeler sans cesse la *possibilité* du contact inattendu, non voulu : la *menace* de celui-ci reste donc présente malgré tous les stratagèmes d'évitement. C'est pour cela notamment que ces patients sont fragilisés dans leur possibilité de changer de lieu de vie, de déménager ; car déménager c'est devoir à nouveau négocier de nouvelles rencontres, réinstaurer des stratégies d'évitement ou aller au devant des réactions pour se faire accepter, alors qu'on avait pu finir par se constituer une sphère protégée.
Ce repli sur soi est souligné également par Albert Jugon dans une de ses lettres :

> Si je dois rester un être extraordinaire comme je le suis, c'est inutile de vivre, j'ai eu l'occasion de nombreuses fois de me rendre compte de l'impression que je fais sur les étrangers, impression qui m'oblige presque à rester enfermé. Je ne me formalise pas de tout ça, espérant que l'on réussira à ce que l'on veut [les opérations prévues], du reste il y a des artifices qui peuvent masquer, le cas contraire, et tout cela, je le vois froidement, c'est donc inutile de me dire que c'est une influence passagère de la démoralisation, car je n'ai jamais eu le moral aussi bon que maintenant.[1968]

Sophie Delaporte parle d'un autre « gueule cassée », Bienaimé Jourdain, cofondateur avec Jugon de l'association des Gueules cassées, qui ne se montrait jamais sans son masque, ni en public ni même dans l'intimité.[1969]
Ainsi de nombreuses personnes atteintes, particulièrement pour le visage, se cantonnent à une sphère privée dans laquelle elles trouvent soutien et compréhension. Mais même dans cette sphère privée l'atteinte pose aussi problème. Les personnes atteintes doutent en effet de leur capacité à trouver un partenaire, et à pouvoir entretenir une relation durable avec lui. Albert Jugon a ainsi rompu avec sa fiancée d'avant-guerre, qui pourtant venait le soutenir régulièrement à l'hôpital après sa blessure, par souci de ne pas être un fardeau pour elle ; il le confie à son frère dans une de ses lettres :

> [Il] sera un devoir avant d'entreprendre des demandes plus sérieuses (et cela quand je serai guéri) de lui donner la liberté de reprendre sa parole, car malgré tout ce que l'on fera, je resterai affreusement défiguré, et affaibli dans mon état physique.[1970]

Le handicap fait douter même de l'amour des proches ; les attitudes positives des autres envers la

[1968] Sophie Delaporte, *Visages de guerre*, *op.cit.*, p. 61.
[1969] *Ibid.*, p. 81.
[1970] *Ibid.*, p. 73.

personne atteinte sont reçues par elle avec incertitude encore. Comme le dit un ancien repris de justice :

> « Et j'ai toujours cette impression, avec les honnêtes gens, que chaque fois qu'ils sont gentils, aimables avec moi, en réalité, par en dessous, ils n'arrêtent pas de me voir comme un bandit, rien de plus. » [...] C'est ainsi que naît chez le stigmatisé le sentiment qu'il ignore ce que les autres pensent « vraiment » de lui.[1971]

Denis Chatelier rapporte aussi avoir douté de l'amour que lui portait sa compagne, rencontrée pendant sa convalescence après son amputation :

> Un jour j'ai posé la question qui m'obsédait à Isabelle :
> - Tu sors avec moi par pitié ou par amour ?
> Alors elle m'a dit comme ça :
> - C'est pas parce que t'as plus de mains que tu n'es pas un homme !
> J'ai tout de suite pensé : au moins, ça, ça tient la route. C'est sincère.[1972]

Mais il y a toujours aussi l'incertitude que la situation puisse se retourner, que l'allié nous abandonne.

> [Le stigmatisé] a souvent le sentiment qu'une réversion peut se produire à tout moment, alors que ses défenses sont abaissées et sa dépendance accrue. Témoin une prostituée :
>
> > Ma foi, j'ai envie de voir d'abord ce que je peux faire au théâtre. Je lui ai expliqué que si on se mariait et qu'on se disputait, il me l'enverrait à la figure. Il a dit que non, mais les hommes sont comme ça.[1973]

Le conjoint est cependant lui aussi touché par le stigmate qui touche le stigmatisé, le stigmate pouvant se transmettre par contamination aux proches, qui deviennent identifiés comme « femme de... », « fils de... » ; ce dernier a alors le sentiment de leur faire porter sa croix, car ils seront aussi en butte à l'exclusion, aux remarques intrusives.[1974] Inversement, l'allié du stigmatisé peut devenir par lui un « stigmatisé honoraire », souligne Goffman ; cette fois il irritera par sa posture morale mise en avant, celle de « mari d'une amputée » par exemple mais qui le vit si exemplairement.[1975]
C'est pourquoi le stigmatisé peut rechercher la compagnie de personnes subissant le même stigmate ou, dans le cas du handicap, ayant la même affection, pour retrouver un sentiment de normalité.[1976]

[1971] Erving Goffman, *Stigmate, op.cit.*, pp. 25-6.
[1972] Denis Chatelier, Je vis avec les mains d'un autre, op.cit., p. 54.
[1973] Erving Goffman, *Stigmate, op.cit.*, p. 45.
[1974] *Ibid.*, p. 44.
[1975] *Ibid.*, p. 44.
[1976] *Ibid.*, p. 32.

Mais dans cette dimension là aussi le handicapé peut rencontrer de nouvelles difficultés : celle de se retrouver identifié totalement à son déficit[1977] ; celle de subir l'emprise du groupe, qui peut être tenté de définir la totalité de l'existence de ses membres et d'occuper la totalité de leur temps.[1978] Par les associations, la personne atteinte se donne des porte-parole auprès du reste de la société[1979] ; mais encore faut-il qu'il ait le sentiment d'être alors correctement représenté : Sophie Delaporte parle ainsi d'un certain « pouvoir confiscatoire des associations ».[1980]

Enfin l'handicapé, la personne gravement atteinte, peut avoir une évaluation faussée de ses propres pouvoirs. Le handicap peut lui servir d'excuse pour d'autres défaillances, non liées à celui-ci :

> Pendant des années, la cicatrice, le bec-de-lièvre, le nez tordu ont été considérés comme un handicap, et leur rôle dans l'adaptation sociale et émotionnelle a pris inconsciemment une portée générale. C'est le "crochet" auquel le patient suspend toutes les insuffisances, toutes les insatisfactions, tous les atermoiements et toutes les tâches désagréables que comporte la vie sociale, et il en est venu à en dépendre, non seulement en tant que moyen raisonnable de fuir la compétition, mais en tant que protection contre la responsabilité sociale.[1981]

Ce gain secondaire du soutien reçu des proches et d'une forme de déresponsabilisation du fait du handicap peut être de ce fait difficile à abandonner dans la perspective de la guérison ; c'est un des points, nous y reviendrons, sur lesquels la greffe quand elle a lieu doit être soigneusement accompagnée. Mais l'affection ne joue pas seulement le rôle d'excuse pour une vie moins épanouie qu'elle ne le pourrait ; elle peut, au contraire, donner un sentiment tout aussi déraisonnable d'invincibilité chez celui qui aura survécu à une atteinte grave. C'est particulièrement le cas, comme le souligne Sophie Delaporte, de certains soldats blessés. « Les capacités à survivre au champ de bataille suscitent un sentiment d'invincibilité, particulièrement prégnant chez ceux qui sont revenus mutilés. N'organisent-ils pas des jeux appelés Invictus Games auxquels concourent des mutilés de guerre d'autres pays ? » L'auteur ajoute que le témoin extérieur lui non plus ne peut manquer d'être impressionné : « Les photographies des premiers instants de l'atteinte impressionnent par la violance des mutilations mais aussi par la capacité du corps humain à survivre à de tels délabrements. »[1982] Cette notation renvoie pour nous en écho à la remarque de Georges Canguilhem dans *La connaissance de la vie* : « La vie est expérience, c'est-à-dire improvisation, utilisation des occurrences ; elle est

[1977] *Ibid.*, p. 34.
[1978] *Ibid.*, pp. 35, 39, 40.
[1979] *Ibid.*, p. 37.
[1980] Sophie Delaporte, *Visages de guerre*, *op.cit.*, p. 251.
[1981] Erving Goffman, *Stigmate, op.cit.*, p. 21.
[1982] Sophie Delaporte, *Visages de guerre*, *op.cit.*, p. 165.

tentative dans tous les sens. D'où ce fait, à la fois massif et très souvent méconnu, que la vie tolère des monstruosités. »[1983]

Invictus Games 2014, tiré de S. Delaporte, Visages de guerre*,* op.cit.*, p. 164.*

Ainsi, face à l'ampleur de l'atteinte que peut représenter la perte des mains, de tissus du visage, dont nous venons d'explorer les ramifications nombreuses ; devant la modestie des moyens de traitement traditionnels ; devant encore la restauration impressionnante que permet la greffe, très au-delà des autres méthodes de traitement, il paraît impossible d'échapper à la pulsion à procéder à l'opération. C'est une telle pulsion, surgie de la profondeur de l'atteinte, de son caractère désespéré hors d'une greffe, dont témoigne Bernard Devauchelle :

> Une patiente, mordue par un chien au visage, vient d'être hospitalisée. Défigurée, elle requiert à cause de la gravité de la morsure des soins urgents : vous vous devez, chirurgien, de poser l'indication thérapeutique la plus pertinente.
> Et s'impose à vous, immédiatement, comme par instinct, en ce sens qu'elle jaillit du plus profond de votre être, *l'idée que la transplantation d'une partie du visage constitue l'unique solution acceptable* pour traiter votre malade.[1984]

Mais cette pulsion doit-elle pour autant balayer toutes les autres possibilités de soin ? Poser cette question, de savoir là encore dans quelle mesure la greffe est pour ces affections « le soin optimum », le meilleur possible, c'est encore se demander *ce qu'on cherche à soigner* par la greffe ; si ces buts sont incontournables ou si leur importance peut être relativisée ; et s'ils ne peuvent pas être atteints

[1983] Georges Canguilhem, « Machine et organisme », *art.cit.*, p. 118.
[1984] B. Devauchelle, B. Lengelé, C. Moure, *al.*, « Médiatisation et « greffe de visage » ou « à qui appartient la greffe de visage ? », *art.cit.*, p. 529.

par d'autres moyens.

Dans les développements qui suivent, notre but n'est pas de dénigrer pour autant le recours à la greffe ; il s'agit plutôt de se faire « l'avocat du diable », pour permettre aux arguments sceptiques par rapport à la greffe d'être exprimés dans toute leur ampleur. Cela doit permettre alors dans notre esprit de *mieux fonder* le recours à la greffe quand il a lieu, s'il est capable par ailleurs de répondre à ces objections. Cela permet également à notre sens de continuer à mieux cerner les *apports réels*, originaux, de la greffe : ce qu'elle seule peut apporter, pour mieux les mettre en avant et encore une fois participer à discerner si elle doit avoir lieu ou non. Il s'agit également de destituer la greffe de son qualificatif de « soin optimal » (ou de référence), '*gold standard*' chez les anglo-saxons. Non pour en nier les avantages ; mais pour mieux la situer parmi un *panel* de soins possibles de ces affections. Alors le recours à la greffe, nous l'espérons, pourra être un véritable *choix*, qui garde sa part de risque comme nous le verrons aussi, mais qui soit si possible un peu mieux éclairé. Par là, nous voulons souligner aussi qu'à notre sens les *praticiens des greffes* eux-mêmes ont à y gagner. En effet, comme le remarque Olivier Farges, si le chirurgien se convainct que son opération représente la seule chance de guérison réelle pour un patient, il se charge d'une pression très importante et peut-être contre-productive.[1985]

Quelles sont alors les raisons qui peuvent relativiser la nécessité de recourir à la greffe face aux affections graves aux mains et au visage ?

C. Relativisation du seul recours à la chirurgie

1. Le vécu des patients (II)

La première de ces raisons est que, malgré le tableau impressionnant que nous avons décrit de ces affections et de leurs effets complexes sur la vie du sujet, certaines personnes affectées sont capables, sans intervention chirurgicale ou en tout cas sans la greffe, mais certainement pas sans soutien ni donc soin, de vivre correctement avec leur handicap : “Social encounters can present many challenges,

[1985] Dr Oliver Farges, « Pratique de la chirurgie : mythe et réalité », communication aux Assises de la recherche en sciences humaines et sociales sur la greffe d’organes, Paris, 25-26 avril 2017.

however many individuals [...] appear relatively unaffected by their visible difference."[1986] "A large variation exists between individuals in terms of both the presence and severity of psychological distress. [...] Several studies have found that the psychosocial impact of living with disfigurement can be minimal for many individuals."[1987]

On peut en effet soupçonner que les études sur la qualité de vie, et notamment les affections psychiques des patients, comportent le biais de reposer sur ceux *qui viennent consulter* pour leur affection, et qui donc, on peut le supposer, sont le plus insatisfaits de leur condition – même s'il est probable aussi que certains patients à la fois vivent mal le handicap et n'accèdent pas pour autant à un soin. On peut ajouter à cela un biais *temporel*, selon que les études sont faites juste après le traumatisme, dans toute sa stridence, ou à plus long terme, comme le souligne Thompson :

> There has been a reliance on hospitalized or outpatient samples. While studying such samples can provide much information about the acute phases of an illness and the ways that indivudals cope in the early days of a disease, they cannot provide information about the longer-term impact of a disfigurement. Such studies may overestimate the prevalence of psychological distress, because it seems likely that many difficulties are resolved over time and with increased experience.[1988]

Notons que ce devrait être au contraire un avantage de la *relation clinique*, si tant est qu'elle soit continue, que de permettre au clinicien de mieux percevoir l'évolution de son patient singulier que ne le font de telles études.

C'est le premier de ces biais dont la révélation fut fondatrice pour les études sur la résilience : on s'aperçut en effet que beaucoup de personnes ayant vécu un traumatisme grave parvenaient à mener une vie relativement heureuse malgré tout, mais qu'on ne soupçonnait pas leur existence puisque justement elles consultaient peu pour être soignées. La notion de résilience, qui désigne au départ en physique des matériaux la capacité d'un matériau à reprendre sa forme originelle après avoir été fortement comprimé, désigne la capacité étonnante de sujets frappés par le malheur de reprendre néanmoins le cours de leur vie – profondément modifié aussi. Il est important de noter que la résilience, contre une vision trop répandue, n'est pas seulement une qualité *personnelle*, qui consisterait à être « fort » face à l'épreuve, par une sorte de don qu'on a la chance d'avoir ou pas. Car, ainsi comprise, la résilience peut devenir une injonction, d'autant plus culpabilisante qu'on n'arrive

[1986] Nichola Rumsey, Diana Harcourt, "Body image and disfigurement: issues and interventions", *art.cit.* p. 83.
[1987] Andrew Thompson, Gerry Kant, "Adjusting to Disfigurement: Processes Involved in Dealing with Being visibly Different", *art.cit.*, p. 667.
[1988] *Ibid.*, p. 676.

pas toujours à l'accomplir (« Tu dois être fort, la résilience existe et on peut très bien s'en tirer »). Au contraire, ce que montrent les *études* sur la résilience, c'est que celle-ci dépend d'un contexte soignant et d'un contexte social. Ces études ont d'ailleurs été menées pour pouvoir *favoriser* la résilience chez les personnes traumatisées, perspective qui montre bien qu'elle n'est pas conçue comme une qualité donnée (ou non) une fois pour toutes, d'emblée. Boris Cyrulnik montre l'importance des soins physiques les plus concrets, et pas seulement psychiques, pour favoriser la résilience. De plus, le contexte social, c'est-à-dire la manière dont celui qui subit l'épreuve est considéré, joue un rôle important. Cyrulnik relève une résilience très forte parmi les boat-people, qui ont été accueillis à leur arrivée en France par exemple comme des *victimes*, qu'il fallait plaindre – et aussi entourer de soins. Au contraire, il note que l'accueil des harkis fut beaucoup plus hostile, et que les pathologies psychiatriques sont beaucoup plus nombreuses parmi eux.[1989] De même, certains rescapés des camps de concentration se virent interdits même de se plaindre : l'un d'entre eux rapporte qu'à l'issue de la guerre, quand il tentait de raconter ce qu'il avait enduré, on le coupait immédiatement en disant qu'ici aussi, sous l'Occupation, la vie avait été dure. Ainsi l'accueil – et dans le même temps les premiers soins – reçu(s) après l'épreuve ont-ils une importance décisive, et encore une fois pas seulement les ressources de la personnalité propre des sujets. Sophie Delaporte montre par exemple que ses recherches l'ont conduite au constat étonnant que les « Gueules cassées » de la Grande guerre, contrairement à ce qu'on pourrait attendre, se sont dans l'ensemble bien réinsérés lors de l'après-guerre – même si ce ne fut pas sans difficultés et combats - : « Notre étude précédente avait montré la surprenante capacité des défigurés de guerre à franchir l'étape terrible de la perte de leur visage : très nombreux sont ceux qui se sont mariés et ont fondé une famille. »[1990]

Le facteur essentiel à ses yeux est le soutien *des proches*[1991] ; mais on peut sans doute y ajouter au moins l'important effort collectif entrepris pour les soigner, qui joue aussi sans doute un rôle positif pour leur évolution – Sophie Delaporte montre comment la spécialité de chirurgie maxillo-faciale s'est constituée à l'occasion de la grande guerre, à partir d'un « *no man's land* » préalable - ; par cet effort collectif, c'est aussi une reconnaissance nationale qui est exprimée et qui compte dans la manière dont un handicap peut être vécu s'il peut être revendiqué avec fierté – même si nous n'ignorons pas les tensions qu'a provoquées après-guerre cette reconnaissance, parfois insuffisante en

[1989] Boris Cyrulnik, *Un merveilleux malheur*, Paris, Odile Jacob, 1999.
[1990] Sophie Delaporte, *Visages de guerre*, *op.cit.*, p. 252.
[1991] « Au fil des entretiens que nous avons menés, il nous est apparu que le rôle le plus important dans l'acceptation du handicap facial – nous l'avions déjà perçu dans notre première étude sur « ceux de 14 » – repose sur la sphère intime ». *Ibid.*, p. 251.

réalisations concrètes - ; les « Gueules cassées » ont aussi pu bénéficier de la solidarité que représentait leur puissante vie associative, et plus largement de la fraternité née des tranchées.
De nombreux auteurs soulignent ainsi que les réactions à l'affection grave sont très variées ; particulièrement, qu'elles sont peu corrélées à la *gravité objective* de l'atteinte, par exemple à l'étendue de la lésion dans les lésions du visage.

> It is important to note that adjustment to disability and disfigurement is not predicted by the severity of the condition but by individual factors such as cognitive processes and coping skills. Thus, while some proponents of facial transplantation have advocated the procedure on the basis of inevitable social isolation, stigmatization and low QoL [QualityofLife], it is vital to stress that some people, even with very significant facial differences, live normal, successful and happy lives. QoL cannot, therefore, be inferred from objective rating of facial appearance and must be systematically explored and measured from the patient's perspective.[1992]

Ainsi, l'*apparence* terrible d'une blessure ne doit pas seule être prise en compte. Thompson souligne qu'une blessure étendue peut même être *mieux* assumée : "In fact, from clinical impressions, adapting to a major disfigurement can be more straightforward than adapting to relatively minor blemishes."[1993] C'est ce que souligne aussi entre autres Rumsey :

> Mild disfigurements can cause as much, if not more, anxiety that highly visible conditions. Lansdown et al. suggested that less extreme differences may engender greater variability in the reactions of others, and this unpredictability contributes to lack of control, resulting in raised anxiety levels. People with obvious disfiguration are likely to experience negative reactions more consistently than those with a less noticeable difference, enabling them to develop more consistent and effective ways of coping.[1994]

Un facteur plus important du vécu des patients est leur perception *subjective*, et variable donc, de leur affection : "A person's subjective perception of how noticeable their difference is to others is a better predictor of psychological and body image disturbance than is the assesment of a dispassionate observer or clinician."[1995] En effet les patients ont régulièrement une évaluation différente de leur situation de celle des inconnus, de leur entourage et des cliniciens. Ainsi une évaluation seulement *extérieure*, à partir de mesures objectives, est impossible :

[1992] Alex Clarke and Peter EM Butler, "The psychological management of facial transplantation", *Expert Rev. Neurother*. 9(7), 2009, pp. 1087-1100, ici p. 1090.
[1993] Andrew Thompson, Gerry Kant, "Adjusting to Disfigurement: Processes Involved in Dealing with Being visibly Different", *art.cit.*, p. 668.
[1994] Nichola Rumsey, Diana Harcourt, "Body image and disfigurement: issues and interventions", *art.cit.* p. 87.
[1995] *Ibid.*, p. 86.

> The prevailing belief that people with severe disfigurement will experience greater distress, which is generally not supported in the literature, makes no allowance for the individual's self-perceptions and attitudes which relate to the second, inside body-in-view dimension of body image. [...] Thus, the failure to acknowledge the multidimensional nature of body image and to target intervention on the basis of individual need, impacts on treatment decisions and health care resources. Clarke [...] highlight[ed] the limited value of assessing potential face transplant patients through potography or functional facial movement analysis without any assesment of how the individual perceives their own face.[1996]

Ceci est une invitation à une relation clinique approfondie ; pour Carlsen, cette variabilité et subjectivité de la perception de la gravité du handicap est aussi une invitation à une collaboration au sein d'une équipe élargie dans le traitement des affections du membre supérieur :

> Upper extremity amputation results in a loss of form, function, and a change in body image. The importance of each aspect of this loss is highly variable among individuals. Therefore, the treatment plan must be individualized and directed at meeting the patient's goals. With the various treatment options outlined above [notamment la prothèse], no single specialist, e.g. surgeon, physiatrist, therapist, or prosthesist is likely to be expert enough to address all of the issues, answer all of patient's questions, and determine the best treatment option for any particular patient. This realization has lead us to develop a multidisciplinary upper extremity limb loss clinic. In this clinic we have a hand and microvascular surgeon, a prosthesist, and physical therapist specializing in care of the patient with amputation. We routinely engage assistance from other colleagues such as physical medicine and rehabilitation and pain management physicians, occupational therapists, and psychiatrists.[1997]

Le constat d'une qualité de vie qui n'est pas dramatiquement basse est faite aussi par Lantieri auprès des patients qu'il a pourtant greffés : “Considering the psychological distress linked to their selfconsciousness of appearance, all patients had surprisingly high pretransplantation scores.”[1998] Ainsi les gains de qualité de vie ne sont pas immenses avec la greffe, même s'ils existent bel et bien ; et, chose frappante, ils sont meilleurs chez les patients qui avaient la meilleure qualité de vie *avant* la greffe. Nous avons assisté ainsi à une discussion entre spécialistes du soin psychosocial des greffés de greffes de tissus composites, qui s'étonnaient de ces hauts scores de qualité de vie avant la

[1996] Simon Brill, Alex Clarke, David Veale, Peter Butler, “Psychosocial management and body image issues in facial transplantation”, *art.cit.*, pp. 3-4.
[1997] Brian T. Carlsen, Pat Prigge, Jennifer Peterson, “Upper extremity limb loss: Functional restoration from prosthesis and targeted reinnervation to transplantation”, *art.cit*. p. 110.
[1998] Lantieri L, Hivelin M, Audard V, et al.: “Feasibility, reproducibility, risks and benefits of face transplantation: a prospective study of outcomes”, *art.cit.*, p. 374.

transplantation, soupçonnant que les patients camouflaient leurs failles psychiques pour paraître de bons candidats. Cela les a aussi amenés à interroger la pertinence des outils avec lesquels la qualité de vie est mesurée, si le gain perceptible avec la greffe n'est pas si impressionnant qu'attendu – notamment quand on le corrèle à la grande satisfaction exprimée par la plupart des patients greffés à l'égard de l'opération, de ses résultats, de l'amélioration de l'existence qu'elle a permise. Nous ne pouvons ici qu'ouvrir des interrogations : les outils de mesure de la qualité de vie sont-ils en effet mal conçus ? Est-ce la notion même de mesure de la qualité de vie qu'il faut remettre en cause ? Ne peut-on pas aussi dire qu'il est *à la fois* pensable que la qualité de vie des patients avant la greffe est correcte, qu'elle ne s'améliore pas de manière extrême avec la greffe, et que *pourtant* la greffe est utile – cette utilité n'étant pas récapitulable de manière quantitative ni même existentielle comme « qualité de vie », mais plutôt comme un changment de « tournure de vie » ? Peut-être peut-on voir sa vie changer profondément, et en bien, sans que l'évaluation de celle-ci en soit dramatiquement améliorée. Mais ce ne sont là, nous le reconnaissons aisément, que des pistes à peine ébauchées.

Il convient ainsi nous semble-t-il de ne pas « noircir le tableau » déjà peu amène de la situation des amputés, et plus encore des patients défigurés, qu'on a tendance à présenter comme menant une vie absolument misérable, qui n'aurait plus aucune valeur, nécessairement reclus et vivant sans plus aucun contact social. Ainsi on trouve des formulations décrivant la vie des patients candidats à la greffe qui nous semblent nettement forcer le trait ; qui sont au mieux maladroites, au pire vraiment erronnées voire choquantes ; dans une perspective visant à notre sens à d'autant plus *justifier*, voire rendre *nécessaire*, le recours à la greffe, face à une affection conçue comme absolument invivable. Ainsi avons-nous pu lire sous la plume de certains cliniciens que « vivre sans visage n'est pas une vie ».[1999] Cette description qui nous semble exagérée peut être intégrée par les patients ; ainsi, on l'a vu, Denis Chatelier ouvre la description de la période de sa vie où il vécut amputé en déclarant que « sans mains on n'est rien »[2000]. Pourtant l'un des patients que nous avons rencontrés, qui a bien eu recours à la greffe, déclarait que, s'il a mal vécu l'amputation, ses facultés d'adaptation durant cette période l'ont étonné.[2001] De même, un autre des patients greffés des mains à Lyon, dont les performances une fois greffé sont excellentes, était aussi celui qui avait trouvé les meilleures adaptations quand il était amputé.

[1999] B.-L. Lengelé, S. Testelin, S. Dakpe, *al.*, « « Greffe de visage » : regards portés sur la première allotransplantation composite partielle de la face », *art.cit.*, p. 483.
[2000] Denis Chatelier, *Je vis avec les mains d'un autre, op.cit*., p. 59.
[2001] S. S., entretien avec l'auteur.

On ressent la même gêne quand la main est décrite comme « ce qui fait de l'homme un homme », ce qui a fait l'humanité – notamment décrite alors comme dominatrice des autres espèces grâce à cela, selon un paradigme nettement biologisant qui risquerait d'amener à qualifier en retour de « sous-vie » la vie des amputés ; on semble alors rejeter l'amputé dans l'inhumanité. De même quand le visage est qualifié de « lieu le plus humain de l'homme »[2002], et qu'il est dit que le défiguré est devenu « sans visage »[2003], que partant il n'a plus d'identité. A partir de cette description abusive de la réalité clinique des patients, la greffe risque alors d'être présentée comme un miracle qui tire le patient de la non-vie, de l'inhumanité où il était relégué, pour le ramener à la vie et à une « figure humaine ». C'est ainsi qu'Alain-Charles Masquelet décrit les greffes de tissus composites comme des « greffes d'humanité »[2004], formule qui nous paraît maladroite pour ce qu'elle insinue de la situation des patients avant la greffe, et pour ceux qui n'y ont pas recours. Masquelet n'hésite d'ailleurs pas à recourir pour cela avec peu de nuances à la tradition (Bacon, Descartes) qui fait des capacités techniques le fondement de l'humanité de l'homme : il voit alors cette définition de l'homme comme technicien particulièrement mise en oeuvre dans la chirurgie, et notamment la chirurgie de greffe. D'autres praticiens décrivent les greffes de tissus composites comme ne sauvant pas la vie – à la différence des greffes d'organes -, mais *la donnant.* On retrouve ici la même ambiguïté : si on peut comprendre en quoi la greffe permet de *plus* vivre que sans, il nous paraît très exagéré, et stigmatisant pour les sujets atteints, d'en faire un passage de la mort à la vie. On rejoindra ici Jean-Luc Marion, qui souligne que l'absence de définition substantielle de l'humanité doit faire partie de nos « certitudes négatives », tant toute tentative de cerner l'humanité en l'homme risque immédiatement d'exclure certains humains du concept ainsi tracé, et a même souvent été utilisée dans ce but.[2005]

a) Visage et humanité

L'usage parfois ambigu de Lévinas pour penser la greffe de visage pose ici alors problème. On le sait, Lévinas a beaucoup insisté sur le « visage » comme lieu d'apparition de l'Autre, par lequel il

[2002] David Le Breton, cité par Stéphane Audoin-Rouzeau, *in* Sophie Delaporte, *Visages de guerre, op.cit.*, p. 9.
[2003] J S Swindell, "Facial allograft transplantation, personal identity and subjectivity", *art.cit.*, p. 451 : "Dr Maria Siemionow, a Cleveland Clinic plastic surgeon, has also spoken of the severely disfigured recipient as 'having no face' and 'having no *Id*entity'". Au contraire, on l'a vu, Jérôme Hamon souligne qu'il avait toujours eu un visage, bien que pas de face présentable.
[2004] Alain-Charles Masquelet, « Aspects éthico-philosophiques des allotransplantations de tissus composites (ATC) », *art.cit.*
[2005] Jean-Luc Marion, *Certitudes négatives*, Grasset, Paris, 2010.

m'apparaît cependant immédiatement comme insaisissable – le visage, insiste Lévinas, résiste à toute réduction à un *objet* dont ma représentation pourrait faire le tour pour se l'assimiler, et par là se l'approprier de manière déjà violente ; autrui m'apparaît au contraire comme transcendance qui dépasse toute prise possible et toute assignation réductrice de son identité, par exemple comme exerçant tel métier, etc - ; par ce caractère insaisissable, le visage pour Lévinas m'intime immédiatement de prendre soin d'autrui, de ne pas exercer la violence : « Tu ne tueras pas » ; même si cette intution fondamentale est aussi constamment recouverte dans nos rapports concrets, puisque le meurtre existe bel et bien, tout comme la violence. Ainsi pour Lévinias s'agit-il justement de nous aider à ressaisir constamment cette intuition pourtant première, mais aussi dissimulée à nos propres yeux malgré sa primauté. La violence suppose d'ailleurs bien souvent pour s'exercer de *cacher* le visage de celui sur lequel elle s'exerce – ainsi bande-t-on les yeux, porteurs éminemment de cette transcendance de l'Autre par le regard, dans les exécutions : non pas peut-être pour protéger celui qui va être exécuté de la vision de ce qui lui arrive, mais bien pour éviter à ceux qui l'exécutent de prendre conscience qu'ils exercent la violence sur un homme. Ainsi la violence est-elle régulièrement précédée d'une animalisation d'autrui, qui est au fond la première des violences et les permet toutes. Ainsi les nazis parlaient-ils des prisonniers dans les camps comme de « rats » ; Stéphane Audoin-Rouzeau a également montré, à partir de photos de la guerre du Vietnam, combien les soldats s'y sont pris en photo auprès de leurs victimes amoncelées comme autant de trophées dans des poses de *chasseurs*, ayant rapport à des animaux donc. On pense aussi aux terribles photos de la prison d'Abu Grahib qui ont choqué par l'*animalisation* des prisonniers irakiens qu'elles mettaient en scène.

Mais si le visage est bien le lieu où se manifeste autrui *en tant qu'homme*, en tant que mon semblable, mon *alter ego*, par-delà tout doute possible sur la reconnaissance en autrui d'un être conscient comme moi dans la relation immédiatement éthique que la vision du visage impose pour Lévinas, il est réducteur de faire par ce biais du *visage*, en le réduisant à des tissus faciaux normaux qui plus est, le seul lieu de l'humanité de l'autre homme. Lévinas d'ailleurs résiste à cette réduction en déclarant qu'aussi bien « l'épaule » elle-même « est visage » : tout lieu de la perception de la vulnérabilité essentielle d'autrui est ainsi visage. Le visage sur lequel médite Lévinas n'est justement pas le visage au sens anatomique, ou concret, du terme. Les praticiens des greffes, qui tiennent tant par ailleurs à distinguer comme on l'a vu la *face*, qu'ils greffent, du *visage* réellement – l'animation propre et singulière des tissus faciaux par la personne – devraient également rejoindre aisément cette non réduction du *visage*, dans l'analyse de Lévinas, aux *traits d'une face*. Ainsi, le défiguré n'est certainement pas hors humanité de ce point de vue ; il n'est *pas sans visage*. D'abord parce que les

restes de son visage, même fortement délabré, peuvent être animés, et que son expressivité peut aussi passer par d'autres moyens. Mais surtout parce que, si on suit en profondeur les analyses de Lévinas, en fait le défiguré est peut-être *d'autant plus visage*, c'est-à-dire appel irrépressible au soin et à la bienveillance à l'égard de sa vulnérabilité, qu'il est justement défiguré.

On préférera alors des formules dont la nuance par rapport à celles, excessives, que nous venons de citer est subtile mais importante – et nous pouvons tout à fait accorder aux auteurs ici discutés que leur formulation ne signifie peut-être pas dans leur esprit ce qu'elle dit ; mais il faut néanmoins se prémunir contre tout glissement possible. Sophie Delaporte parle ainsi à propos de l'oeuvre de Gillies, fondateur de la chirurgie plastique, de gestes chirurgicaux qui « rendai[en]t véritablement aux visages détruits un peu d'humanité ».[2006] Dans cette formule, il est signalé que c'est aux visages que sont rendus un peu d'humanité : non pas aux sujets eux-mêmes, qui n'en ont pas besoin ; et avec le un peu la chirurgie se fait moins triomphante, donatrice de leur humanité absolue et entière aux patients. C'est plus d'ailleurs de la communauté humaine habituelle – et encore, pas entièrement, via le cercle des proches et la vie associative – que sont exclus, parfois, les défigurés, que de l'humanité, qu'ils ne perdent pas du fait d'être relégués hors des relations humaines habituelles. On retrouve cette nuance dans une émouvante déclaration du vice-président de l'association des « Gueules cassées » en 1949, à la mort de Maurice Virenque, qui continua durant toute l'après-guerre à soigner les blessés au visage :

> Maurice Virenque, notre chirurgien, notre ami, notre frère […], ton empreinte est profondément marquée dans notre chair, tu nous as rendu la vie dans la communauté humaine. Grâce à ton génie, nous avons pu, pauvres loques des champs de bataille, ne plus être regardés avec pitié et un peu de répulsion mais simplement comme d'autres hommes.[2007]

Ainsi ce qui est choquant est que la défiguration serve de *filtre*, parmi tant d'autres, pour empêcher de percevoir l'humanité d'un individu, ou la minorer. Judith Butler a ainsi analysé combien l'humanité, si elle est formellement revendiquée comme étant universelle, reste en réalité encore plus ou moins répartie selon les sujets entre des plus ou moins humains, voire inhumains ; elle l'analyse par exemple en montrant que certaines vies paraissent plus mériter d'être pleurées que d'autres.[2008]

[2006] Sophie Delaporte, *Visages de guerre, op.cit.*, p. 238.
[2007] *Ibid.*, p. 220.

[2008] Voir Judith Butler, *Vie précaire. Les pouvoirs du deuil et de la violence après le 11 septembre 2001*, Paris, éd. Amsterdam, 2005.

b) Main et humanité

Ainsi c'est grâce à cette organisation que l'esprit, comme un musicien,
produit en nous le langage et que nous devenons capable de parler.
Ce privilège, jamais sans doute nous ne l'aurions, si nos lèvres devaient assurer,
pour les besoins du corps, la charge pesante et pénible de la nourriture.
Mais les mains ont pris sur elles cette charge
et ont libéré la bouche pour le service de la parole.[2009]

La tentation est grande également, on a commencé à le voir, à faire de la main, propre de l'homme, l'*esssence* de l'homme ; et partant, de faire de la greffe de mains une greffe qui rendrait elle aussi l'humanité à un patient qui en serait auparavant dépourvu.

Peut-on vraiment dire qu'un être dépourvu de main n'est pas réellement un homme ? On voit immédiatement ce qu'aurait de choquant une telle conclusion ; elle justifierait tout soin permettant de restaurer la main, mais sur des fondements exorbitants, faisant du soin en question une (re)création d'humanité. Il faudrait alors pouvoir formuler de manière équilibrée ce qui rend la main si importante. Il ne s'agira pas ici de dévaluer la main, de minorer son importance ; mais il ne s'agit pas non plus d'en faire ce qui définirait l'homme de manière restrictive, et sans doute trop mécanique.

Il existe alors nous semble-t-il une voie de sortie hors de l'aporie : il n'y a pas d'humanité sans main parce que réciproquement il n'y a pas de main sans homme[2010] ; ce qui donne son sens à la main, c'est l'usage qu'en fait une personne intelligente, consciente et désirante, capable de rationalité. Il est alors possible de penser que certaines des opérations exercées par la main chez un être normalement constitué peuvent être exercées, bien que de manière moins efficace, chez un sujet qui en est privé, selon le principe d'une relative vicariance qui a été mis en avant dans l'analyse par Kant du vivant. L'expérience des amputés démontre abondamment en effet cette adaptation.

La vicariance désigne le fait que si l'organisme atteint les limites de sa capacité à réparer lui-même, reconstituer, une de ses parties, les opérations de cette partie défaillante peuvent, relativement, être assumées par d'autres parties. « Il y a, souligne Kant, [une] vicariance naturelle des créatures qui lors d'une lésion compensent le manque d'une partie nécessaire à la conservation des parties voisines par

[2009] Grégoire de Nysse, *Traité de la Création de l'Homme*, cité *in* André Leroi-Gourhan, *Le geste et la parole*, Paris, Albin Michel, 1964, p. 40.

[2010] Jean Brun, *La main et l'esprit*, PUF, Paris, 1963.

les autres parties.[2011] » Philippe Soual commente ainsi ce passage : « Cela veut dire qu'il y une certaine indétermination dans les parties, qui permet une certaine souplesse et de réparer des manques autrement préjudiciables. En ce sens, la fonction crée l'organe et l'organisme trouve en lui-même et produit de lui-même l'organe dont il a besoin.[2012] » Ainsi les opérations de la main peuvent-elles chez l'amputé être assumées (relativement) par d'autres parties du corps, par exemple les moignons, les pieds,[2013] dans une stratégie de contournement du déficit, ce qui invite à ne pas surestimer la *réalité matérielle* de la main par rapport à ses *opérations*.

La main comme réalité humaine naturelle

On peut ainsi noter qu'il y a des espèces animales, les grands singes, qui ont des mains qui ressemblent, anatomiquement, très fortement à celles des hommes[2014] ; ils sont d'ailleurs souvent capables de mettre en œuvre des techniques assez variées. Ils ont par exemple le pouce opposable, qui permet la prise. Dans ce cas, on aurait des chimpanzés qui sont des humains, puisqu'ils ont des mains, et des amputés qui sont non-humains. La conclusion apparaît choquante et nous invite bien à mieux cerner le lien entre la main et le reste de l'organisme et de la pensée humains.

Descartes le souligne : un être amputé, même d'une partie qui semble essentielle, de son corps, reste un être humain. Il développe cette idée dans la lettre au père Mesland du 9 février 1645 sur l'Eucharistie[2015]. Pour montrer que l'Eucharistie comme présence réelle est pensable, il souligne que ce qui fait l'unité d'un corps, c'est avant tout l'âme à laquelle il est uni, le corps n'ayant pas d'unité par lui-même. Descartes est donc amené, en enrichissant la perspective de sa physique mécaniste, à distinguer deux sens du mot « corps » : le corps en tant que « partie déterminée de la matière », et le corps d'un homme, comme « la matière qui est ensemble unie avec l'âme de cet homme ». Ainsi, pour le corps au sens 1, tout changement matériel est un changement d'identité, et aussi de nature. En revanche, pour le corps d'un homme, le corps au sens 2, celui-ci change perpétuellement puisqu'il est aussi un corps au sens 1 (il se forme, croît, décroît ; la matière qui le compose se renouvelle constamment) ; mais en tant qu'il est uni à la même âme, il reste le corps du même homme, et partant

[2011] Emmanuel Kant, *Critique de la faculté de juger, op. cit*., p. 1163 (AK V, 372).
[2012] Philippe Soual, *Visages de l'individu*, Paris, PUF, 2008, p. 114.
[2013] Nous avons ainsi entendu parler d'un patient amputé qui boit son café avec dextérité... avec ses pieds.
[2014] Aristote note cependant que ces mains sont d'apparence « plus bestiale ».
[2015] René Descartes, Lettre à Mersenne, 9 février 1645, *Œuvres philosophiques*, éd. Alquié, t. III, p. 548, Paris, Bordas, 1989.

le même corps. Descartes voit une preuve de cette primauté de l'unité par l'âme sur l'unité matérielle dans notre jugement spontané : « si on coupe un bras ou une jambe à un homme, nous pensons bien que son corps est divisé, en prenant le nom de corps en sa première signification, mais non pas en la prenant en la deuxième ; et nous ne pensons pas que celui qui a un bras ou une jambe coupée, soit moins homme qu'un autre. »[2016]

Il faut donc sortir d'une description de la main selon un registre strictement anatomique, pour comprendre, d'un point de vue fonctionnel et dynamique, ce qui est fait avec la main : les grands singes ont des mains, mais s'en servent moins intensément que les hommes *comme des mains*. Inversement, les amputés apprennent vite à se servir d'autres choses (leurs moignons, les prothèses, et tout le reste du corps) presque aussi bien que de mains, réalisant ainsi presque toutes les opérations des personnes dotées de mains. Les grands singes n'ont de plus pas au sens strict du terme des mains, car ils les utilisent encore parfois pour la locomotion : on est donc ici renvoyé de l'organe seul à la structure globale du comportement de l'animal dans laquelle il prend sens, la station debout. Broca souligne que l'homme seul a une main parfaite parce que seul il est un bipède parfait, au sens de permanent[2017]. La main ne suffit donc à expliquer l'humanité : c'est son *utilisation*, susceptible elle-même de vicariance, qui distingue l'homme de l'animal. La main ne prend son sens que ramenée à un organisme tout entier et à son fonctionnement (notamment la locomotion).

On est alors renvoyé de la main à l'intelligence qui la dirige. Une main ne suffit pas à définir l'homme : comme le souligne Aristote, on l'a vu, une main détachée du corps qui l'anime n'est plus au sens strict une main ; elle ne l'est plus que « par homonymie ». C'est plus l'homme entier qui fait la main que l'inverse.[2018] Il nous est ainsi rappelé que les parties du corps humain ne tiennent leur valeur que de leur coopération dans un tout, l'organisme, qui est leur résultat mais qui aussi les commande en étant leur unité, du fait que cet organisme est animé. On peut souligner que c'est peut-être là un des défauts de la spécialisation qu'a connue la médecine moderne, pourtant si efficace par ailleurs : chaque spécialité médicale (en dehors de la médecine « générale » ou de la pédiatrie) s'attache à un organe ou une fonction du corps (le cœur, l'appareil digestif, par exemple), ce qui risque de faire oublier que cet organe ou cette fonction doit être compris comme la partie d'un tout à la fois organique et existentiel, et non comme une partie réellement isolable – c'est ce que révèle l'appel de Carlsen, déjà réalisé auparavant par toutes les équipes de greffes de tissus composites, d'équipes

[2016] *Ibid*.
[2017] Broca, « L'ordre des primates », *Mémoires d'anthropologie*, Paris, 1877, cité par J. Brun, *La main et l'esprit, op. cit.*, Introduction.
[2018] Jean Brun*, La main et l'esprit, op. cit.*, Introduction.

élargies à de nombreuses spécialités pour le soin des pertes de membre supérieur.

C'est pourquoi on ne saurait exagérer le rôle de la main *en elle-même*. Le texte d'Aristote dans les *Parties des animaux* (IV 10) que nous avons déjà partiellement cité s'efforce justement de cerner le rôle de la main, et la lecture qu'en fait Jean Brun est de ce point de vue éclairante. Aristote y a pour but de lutter contre l'explication mécaniste d'Anaxagore, pour qui c'est parce que l'homme a une main qu'il est intelligent. Or Aristote prétend pour sa part que c'est parce qu'il est intelligent que la nature l'a doté de la main :

> L'être le plus intelligent est celui qui est capable de bien utiliser le plus grand nombre d'outils : or, la main semble bien être non pas un outil, mais plusieurs. Car elle est pour ainsi dire un outil qui tient lieu des autres. C'est donc à l'être capable d'acquérir le plus grand nombre de techniques que la nature a donné l'outil de loin le plus utile, la main.[2019]

Aristote défend ici une vision finaliste de la nature, dans laquelle la nature, bon artisan, vise au meilleur à travers des moyens qui ne sont pas illimités, ce pourquoi elle ne « fait rien en vain ». C'est donc avec sagesse qu'elle a selon Aristote doté l'homme, et lui seul, de la main : elle l'a donnée à l'être qui en ferait le meilleur usage. Cela revient bien à dire que la main n'est rien sans l'intelligence, l'âme intellective pour Aristote, qui est ainsi pour lui le véritable trait distinctif de l'homme, son *ergon* propre.[2020] Ainsi l'homme est d'abord caractérisé par la raison, et de ce fait la capacité de choix et la faculté de mener sa vie, et ensuite, secondairement, du fait de son intelligence, par le fait que sa main est bel et bien une main, c'est-à-dire un « outil d'outils ». Face à Anaxagore, le débat est donc méthodologique : il s'agit de donner une explication d'un organe par des causes finales, ce qui permet ici de restituer l'idée que l'homme est tel non par une part de son organisme, mais par l'âme, cause formelle plus proche de la cause finale, qui fait de son corps tout entier en un sens son outil pour son activité.[2021] De la même manière qu'un marteau ne fait rien par lui-même, une main n'est pas une main en soi mais par l'âme intelligente qui la manie. La main sans cerveau n'est rien.[2022] Cela rejoint l'expérience des praticiens de la main, qui ont coutume de dire qu'une bonne main, c'est d'abord

[2019] Aristote, *Parties des animaux*, *op. cit.* 687a.
[2020] Aristote, *Ethique à Nicomaque*, l. I.
[2021] « Le corps tout entier existe en quelque sorte pour l'âme », Aristote, *Parties des animaux*, I v, 645b19, trad. J.-M. Le Blond.
[2022] Et réciproquement, comme le souligne Gabriel Burloux, psychiatre qui a accompagné des greffés des mains : « elles ne seraient rien ou pas grand-chose sans le cerveau (voir le singe, par exemple). Il en est de même pour le cerveau : que ferait-il sans la motricité fournie par les mains ? Seul le couple main-cerveau est efficace. » Gabriel Burloux, Jean-Michel Dubernard, « À propos de la greffe de mains », *art.cit.*, p. 124.

« celle dont on se sert » : la facilité d'usage par le patient, l'acceptation par celui-ci de son état, prime sur la perfection fonctionnelle objective ou la conformité à la normalité (au sens statistique) anatomique de la main. Mieux vaut une main imparfaite dont le patient se servira qu'une main plus parfaite d'un point de vue objectif, plus « normale », mais qui serait peu utilisée par le sujet.
Le texte d'Aristote se prolonge ensuite par un débat avec les sophistes :

> Aussi, ceux qui disent que l'homme n'est pas bien constitué et qu'il est le moins bien pourvu des animaux (parce que, dit-on, il est sans chaussures, il est nu et n'a pas d'armes pour combattre) sont dans l'erreur.[2023]

Ici le texte prend un tour apologétique, contre les sophistes qui accusent la nature d'avoir oublié l'homme. Aristote cite ici presque textuellement le discours de Protagoras, dans le dialogue du même nom de Platon, qui rapporte le mythe de la dotation des espèces vivantes par Prométhée et Epiméthée.[2024] Protagoras, représentant des sophistes, rapporte qu'Epiméthée et Prométhée auraient été chargés « d'attribuer à [chaque espèce] des qualités appropriées ». Epiméthée (= la science, celui qui « pense après coup ») se charge seul de la distribution des qualités, mais, trop généreux avec les espèces animales, se trouve démuni quand vient le tour de l'homme, qu'il est obligé de laisser sans défenses naturelles : l'homme devient « le moins bien pourvu des animaux » - selon l'expression d'Aristote qui la refuse.[2025] Alors Prométhée (celui qui, à la différence de son frère, dont il est le double inversé et complémentaire, « pense avant » d'agir) se voit obligé de corriger l'étourderie d'Epiméthée en volant aux dieux « la connaissance des arts avec le feu », don qui sera plus tard complété par Zeus par celui de « la pudeur et la justice » pour permettre aux hommes de vivre ensemble.[2026] On peut voir dans ce mythe une accusation indirecte de la nature et des dieux comme ayant oublié l'homme ; dans la perspective des sophistes, l'homme est responsable de lui-même, il a du se faire *contre* la nature même, malgré elle, parvenant à surmonter son désavantage naturel, et même à le tourner en avantage grâce à la technique humaine. Ce mythe correspond à une valorisation de l'homme par les sophistes, qui insistent sur les activités qualifiées d'artificielles que sont à leurs

[2023] Aristote, *Ibid*.
[2024] Platon, *Protagoras*, 320d-323b, Paris, GF, 1997, trad. Frederique Ildefonse, pp. 84-88.
[2025] « Prométhée arrive pour inspecter la répartition, et il voit tous les vivants harmonieusement pourvus en tout, mais l'homme nu, sans chaussures, sans couverture, sans armes. » *Ibid*., 321c, p. 85.
[2026] Ce texte du *Protagoras* est en même temps la seule justification théorique qui nous soit parvenue de son régime politique – la démocratie – par la Grèce antique : tout homme ayant en lui, par don divin, l'idée de la justice, chacun est apte à participer aux affaires de la cité. Cette justification de la démocratie est élaborée – pour la critiquer – par Platon, un de ses adversaires.

yeux la technique et la politique.[2027] On retrouve donc ici l'opposition *nomos / physis* chère aux sophistes.

Aristote, par son insistance sur la main, veut au contraire montrer que la supériorité de l'homme sur le reste de la nature n'est pas seulement un tour de force de l'homme contre la nature, mais était inscrite dans sa nature même. Pour Aristote, l'homme est donc, grâce à la main, supérieur au reste des animaux, mais pas à la nature, puisque c'est elle qui l'a doté de la main. On peut dire que pour Aristote, au lieu de l'avoir oublié dans sa distribution des compétences comme le croient les sophistes, la nature a doté l'homme, du fait de son intelligence, de ce qu'elle avait de mieux, « l'outil le plus utile », le plus polyvalent : la main. Ainsi la supériorité de l'homme sur les autres vivants est-elle jouée d'avance, ce qui relativise la gloire qu'il peut en tirer. Pour Aristote, la main peut être source d'émerveillement pour l'homme, mais pas d'orgueil. A travers la main, il se considère comme le sommet des êtres vivants, mais encore comme produit de la nature et non créateur de lui-même contre elle. Cette contemplation accomplit le rôle dévolu par Aristote à la biologie : les observations qui y sont faites ne sont pas source de plaisir en elles-mêmes (« certains de ces êtres [étudiés par la biologie] ne sont pas agréables à notre perception »[2028]), mais d'un plaisir théorique dans l'observation de la finalité et de la beauté de la nature. Or, l'homme étant lui-même un animal, il doit se connaître lui-même en voyant cette finalité de la nature à l'œuvre. Il y a là chez Aristote un orgueil modéré : l'homme ne doit pas se glorifier de s'être fait tout seul, mais peut se contempler lui-même comme œuvre admirable de la nature :

> Et si quelqu'un trouvait méprisable l'étude des autres animaux, il lui faudrait aussi se mépriser lui-même, car ce n'est pas sans avoir à vaincre une grande répugnance qu'on peut saisir de quoi se compose le genre homme, sang, chair, os, veines, et autres parties comme celles-là.[2029]

On peut donc trouver dans la méditation d'Aristote sur la main une première raison de ne pas surévaluer l'importance de la main chez l'homme, tout en soulignant son rôle capital : l'homme pour Aristote n'est pas l'œuvre de ses seules mains, et ses mains ne prennent leur valeur qu'en tant qu'elles

[2027] Les sophistes, enseignants de rhétorique, sont des hommes de la technique : ils font profession d'enseigner la technique permettant de faire des discours vraisemblables et convaincants, sans lien d'après Platon avec la vérité de ces discours ; voyageurs itinérants dans toute la Grèce antique, ils ont observé la relativité des coutumes et des lois qui fait douter de leur fondement dans une quelconque nature. On sait qu'Hippias se vantait de ne rien porter sur lui qu'il n'ait fait lui-même, montrant une maîtrise accomplie de nombreuses techniques humaines.
[2028] Aristote, *Parties des animaux*, I v, 645a9.
[2029] *Ibid*., 645a27-30.

sont les extrémités d'un corps dirigé tout entier – bien qu'incomplètement - par une âme intellective.

La main, l'extension du corps de l'homme et sa finitude

Une deuxième raison peut être trouvée dans le fait que la main, qui permet à l'homme de compléter son corps, reste une réalité finie puisque l'homme à travers elle vit son corps aussi comme un organisme fini.

Il semble bien que la main permette à l'homme de dépasser dans un premier temps le caractère fini de son organisme. La main a cette capacité de doter l'organisme humain de prolongements qui le rendent plus efficace, qui surmontent en partie sa finitude naturelle. La main, comme le souligne Aristote, est un instrument polyvalent qui assure à l'homme un rapport avec des outils qui forment autant de prolongements de son corps. A travers la technique, l'homme surmonte les limitations de son corps : il se dote de moyens de multiplier sa force naturelle ou d'utiliser les forces de la nature. Selon les termes de Jean Brun, la main, en me mettant en rapport avec ce que je ne suis pas, permet l'amélioration de ce que je suis. Elle permet à l'homme d'adapter le monde à ce qu'il est, au lieu de seulement s'adapter au monde. La technique me permet de dépasser les limitations de mon corps, en le dotant d'une vitesse, d'une force, d'une acuité de perception, qu'il n'a pas naturellement. Il y a alors dans la technique comme un « don d'organes », selon l'expression suggestive de Jean Brun. La technique me dote d'organes artificiels que je n'avais pas et qui me permettent des actions jusque là impossibles. Il y a donc dans la technique une sorte d'« extase » qui me fait sortir de ma finitude. Cela rejoint l'analyse que fait Bergson de la technique comme la constitution d'un corps agrandi, avec les risques de non maîtrise que cette extension comporte, formulée à la fin des *Deux sources de la morale et de la religion* avec l'analyse du machinisme. Il y a donc là une volonté de la part de l'homme d'utiliser ce que la nature lui a donné, la main, pour surmonter ce donné en en faisant un instrument de libération totale des limites inhérentes à la finitude de l'individuation et de la condition humaine.

Cependant la main n'est pas un instrument tout-puissant. Déjà Aristote allait certainement trop loin en la désignant comme « capable de tout prendre et de tout saisir » : la main est limitée, comme tout organe, suivant le principe d'individuation dans le temps et l'espace qui fait qu'elle ne peut au sens strict être tout à la fois ; si la main peut saisir un grand nombre de prolongements techniques, elle ne peut les avoir tous à la fois, mais bien alternativement l'un ou l'autre, selon une succession dans le temps. L'homme n'est pas Briarée, l'être de la mythologie grecque doté de cent mains – on peut

également voir dans certaines divinités indiennes un tel rêve de prise démultipliée. Ainsi pour l'homme avoir une main c'est encore devoir choisir une prise plutôt qu'une autre, et donc si elle est ouverture aux possibles, elle ne peut être la réalisation de tous les possibles à la fois. Selon le mot de Leibniz, « tous les possibles ne sont pas *com*possibles », chez lui non seulement logiquement mais selon une nécessité morale (une fois donné le choix par Dieu d'un monde « le meilleur possible ») ; ce qui signifie dans notre contexte que dans toute prise il y a également un renoncement à d'autres prises possibles sur le monde. Avoir des mains reste une expérience de la finitude de la condition humaine, en ce qu'elles sont encore l'expérience de la distance maintenue entre le monde et moi, monde que je ne saurais embrasser dans sa totalité dans une maîtrise technique.[2030] La main n'étant pas seulement prise, mais aussi toucher, elle est également vécue comme expérience de ce qui est insaisissable, comme dans la caresse où, selon Jean Brun, l'expérience de l'autre comme insaisissable est « un échec plein de sens ». La main est donc à la fois du côté de l'activité, du dépassement, mais aussi de la passivité de l'homme, de sa radicale finitude – même si un progrès sur celle-ci est possible.

On espère ici avoir montré à la fois l'importance cruciale de la main dans l'existence humaine, et avoir relativisé les approches qui insistent de manière excessive sur le caractère exceptionnel de la main, qui risquent de dévaluer trop brutalement l'existence sans main, dans le but de permettre une évaluation pondérée des bénéfices multiples qu'apporte la greffe de la main.

Il nous semble ainsi qu'il convient de ne pas concevoir de manière excessive l'opération de la greffe comme une solution miraculeuse – quand bien même les gains qu'elle permet peuvent aussi impressionner par rapport aux autres options disponibles. Il nous semble même nécessaire de pousser le soupçon encore plus loin : faut-il absolument traiter, au prix de risques non négligeables, les patients porteurs de telles affections ? Notre soupçon reposera sur deux dimensions qu'il faut mettre en lumière : d'abord, le fait non négligeable que les patients ne sont pas sans ressource, hors de la médicalisation de leur condition et encore plus de sa seule prise en charge *chirurgicale* : le handicap n'est pas *que* déficit. Il nous faudra donc interroger ce qui fait qualifier de déficit, de handicap, des affections comme l'amputation ou les lésions au visage. Notre deuxième soupçon portera sur la volonté de *normalisation*, peut-être excessive, qui peut se cacher derrière la prise en charge chirurgicale de ces conditions.

[2030] Ce que confirme la protestation du langage courant : « Je n'ai que deux mains ! »

3. Les ressources du handicap

Il nous semble crucial, là encore non pas pour faire paraître les greffes comme illégitimes mais pour mieux en cerner la légitimité exacte et la pertinence, de souliger que la situation de handicap n'est pas synonyme *que* de limitations ; que le patient y a encore des ressources – qu'il est souhaitable d'accompagner et favoriser par un soin -. En oubliant cela, on risque de desservir le soin de ces handicaps : présenter la greffe comme *la seule option vraiment satisfaisante*, ce serait nier les facultés d'adaptation au handicap, voire les perfomances uniques qui peuvent en surgir. On court alors le risque, en présentant ces affections comme devant faire l'objet d'une greffe, au moins dans l'idéal, de suggérer que ce handicap est invivable s'il faut tout faire pour en sortir, et même une opération aussi imposante que la greffe de tissus composites. On risque alors d'empêcher les facultés d'adaptation de se mettre en oeuvre,[2031] et de rendre le handicap effectivement invivable pour ceux qui en sont affectés mais ne recoureraient pas à la greffe.[2032] On assisterait alors à un effet pervers de la solution technique, devenant la seule possible, s'imposant face à toute autre solution, et n'étant alors plus l'objet d'un choix mesuré. Quand le handicap devient corrigeable, il risque de devenir alors inacceptable en tant que tel, loin de favoriser son acceptation sociale : on fait alors encore plus peser les normes sociales, l'injonction à la normalité, sur les personnes affectées.

C'est pourquoi il convient de souliger au contraire les apports possibles du handicap. Non pour chanter les joies supposées de l'affection de manière tout autant excessive ; comme le montre Goffman, il y a un excès, qui porte encore au fond la marque inquiète de la déchéance, à prétendre que par le handicap on accède à une autre dimension de l'existence, à des ressources insoupçonnées.[2033] Mais parce qu'il ne faut pas non plus négliger les possibilités que le handicap, malgré les limitations qu'il impose, ouvre encore. On sait combien par exemple les implants cochléaires ont pu être l'objet de critiques de la part des associations de personnes mal-entendantes, tellement elles semblaient vouloir absolument faire disparaître le handicap – au prix de traitements d'une efficacité discutable et perturbants - ; les mal-entendants ont alors défendu la possibilité qui existe de vivre bien même sans de tels traitements. De la même manière, les agénésiques auxquels la greffe de main a été présentée ont été très peu réceptifs, voire hostiles, à cette proposition thérapeutique, tant elle leur paraissait remettre en cause

[2031] Nichola Rumsey, Diana Harcourt, “Body image and disfigurement: issues and interventions”, *art.cit.* ; Alain-Charles Masquelet, « Aspects éthico-philosophiques des allotransplantations de tissus composites (ATC) », *art.cit.*, p. 521.
[2032] Nichola Rumsey, Diana Harcourt, “Body image and disfigurement: issues and interventions”, *art.cit.*; Avis n° 81 du CCNE p.17.
[2033] Erving Goffman, *Stigmate, op.cit.*, pp. 22-3.

leur être même. (Il convient de noter que la situation de l'agénésique, malformation congénitale et souvent plus légère, est très différente de celle de l'amputé traumatique qui a lui connu avant le traumatisme une vie avec des mains normales). Vouloir soigner à tout prix, est-ce alors vouloir faire disparaître toute différence ? Notamment pour ne pas avoir à s'y adapter, nous, socialement : la chirurgie reconstructive se mettrait alors au service d'une société qui ne veut pas être dérangée par la différence (son caractère d'« intrus », nécessairement dérangeant, dirait Jean-Luc Nancy), et qui surtout ne veut pas se transformer pour faire toute leur place aux personnes porteuses de handicaps. On peut alors souligner les très importantes facultés d'adaptation, souvent étonnantes et créatives, des porteurs de handicap. C'est ainsi que certains patients en viennent à valoriser *positivement* leur déficit, en parlant d'un « moins » qui s'est révélé un « plus », renversant selon des normes existentielles le jugement sur le seul plan de la normalité anatomique. De même, les équipes qui accompagnent les parents suite à une agénésie détectée lors d'un diagnostic prénatal soulignent-elles que, pour les parents, jusqu'à la naissance l'enfant est *identifié* à ce manque, mais qu'à la naissance ils découvrent un sujet avec toutes ses facultés d'interaction humaine, ce qui détache l'enfant de sa seule assimilation au déficit.[2034]

Cette possibilité de relativisation des déficits par l'adaptation, qui souligne donc la complexité de leur évaluation, est celle mise en oeuvre par Diderot dans sa *Lettre sur les aveugles.*[2035] Il nous est impossible ici de restituer toute la richesse de ce texte ; nous voudrions néanmoins en retracer la stratégie qui souligne, premièrement, les *gains* que représente paradoxalement pour l'aveugle-né son déficit selon Diderot, et deuxièmement la relativisation de la nécessité de soigner le déficit que Diderot en tire.

En effet, Diderot souligne les facultés d'adaptation, de vicariance, que développe l'aveugle-né. Soumis au déficit, il développe bien plus d'autres sens (le toucher, l'ouïe) que ne le font les bien portants, pour compenser celui qui lui manque. Ainsi est-il capable de reconnaître les personnes aussi bien qu'un voyant :

> Il a la mémoire des sons à un degré surprenant ; et les visages ne nous offrent pas une diversité plus grande que celle qu'il observe dans les voix. Elles ont pour lui une infinité de nuances délicates qui nous échappent, parce que nous n'avons pas, à les observer, le même intérêt que l'aveugle.[2036]

[2034] Aram Gazarian, Françoise Gonnaud, Anne-Pascale Queney-Rouyer, « Trois regards, une consultation. Prise en charge interdisciplinaire des anomalies congénitales de la main », *Le pédiatre* 200 (30), pp. 6-11.
[2035] Denis Diderot, *Lettre sur les aveugles à l'usage de ceux qui voient*, Paris, GF, 1972 [1749].
[2036] *Ibid.*, p. 83.

Ainsi l'aveugle-né du Puiseau interrogé par Diderot parvient-il à réaliser autrement une des opérations habituellement assumées par l'oeil, et à cette occasion développe des facultés de nos organes, ici sensoriels, que nous n'exploitons pas.[2037] Il développe une habileté comparable à celle des voyants :

> Notre aveugle adresse au bruit ou à la voix si sûrement, que je ne doute pas qu'un tel exercice ne rendît les aveugles très adroits et très dangereux. […] Il eut dans sa jeunesse une querelle avec un de ses frères, qui s'en trouva fort mal. Impatienté des propos désagréables qu'il en essuyait, il saisit le premier objet qui lui tomba sous la main, le lui lança, l'atteignit au milieu du front, et l'étendit par terre.[2038]

De la même manière, l'aveugle compense sa difficulté à retrouver des objets égarés par un sens de l'ordre beaucoup plus développé que chez le commun des mortels[2039] ; il développe un langage tout aussi efficace que le langage écrit. Le toucher est lui aussi plus développé : « Le poli des corps n'a guère moins de nuances pour lui que le son de la voix, et il n'y aurait à craindre qu'il prît sa femme pour une autre, à moins qu'il ne gagnât au change.[2040] » Ainsi, grâce à ces stratégies d'adaptation, l'aveugle-né est-il bien notre *égal*.

Mais il y a plus pour Diderot : son déficit non seulement peut être comblé, mais il lui apporte une série d'avantages. Ainsi l'aveugle-né est-il plus tourné vers l'abstraction, ce qui l'aide à raisonner plus correctement que les autres hommes ; témoin l'aveugle-né Saunderson, qui, professeur de mathématiques à Cambridge, parvenait à professer des leçons sur l'optique et la vision![2041] L'aveugle-né du Puiseau surpasse le commun des mortels dans certains domaines : « Il estime avec beaucoup plus de précision que nous la durée du temps, par la succession des actions et des pensées.[2042] » L'absence de vision rend l'aveugle-né plus lucide : ainsi Diderot place-t-il dans la bouche de Saunderson mourant une profession de foi matérialiste, niant le théisme qui fut celui de Diderot lui-même pendant un temps[2043] ; l'aveugle-né ne se laisse bien sûr pas impressionner par les arguments

---

[2037] Il faut souligner qu'ici Diderot parle d'organes sensoriels qui ont pour faculté de pouvoir (et devoir) être éduqués ; ce qui n'est pas le cas, ou dans une bien moindre mesure, des fonctions biologiques qui relèvent d'organes internes qui ressortissent à ce qu'Aristote nomme la vie végétative ; mais c'est bien une qualité partagée avec les parties visibles et commandées de manière souvent volontaire, et qui plus est suppléables par le comportement global du corps, qui sont concernées par les greffes de tissus composites.
[2038] *Ibid.*, p. 84.
[2039] *Ibid.*, p. 80.
[2040] *Ibid.*, p. 85.
[2041] *Ibid.*, p. 98.
[2042] *Ibid.*, p. 85.
[2043] *Ibid.*, pp.102-106. Saunderson meurt néanmoins sur ce cri théiste : « *Ô Dieu de Clarke et de Newton, prends pitié de moi ! »*

cosmologiques qui font dériver l'existence de Dieu de la beauté du monde : « Ce grand raisonnement, qu'on tire des merveilles de la nature, est bien faible pour les aveugles. »[2044]
De tous ces avantages tirés de sa condition différente,[2045] Diderot conclut que l'aveugle-né, contre les expériences tentées à l'époque,[2046] ne se comprend pas comme victime d'un déficit qu'il faudrait chercher à éliminer.

> Notre aveugle nous dit […] qu'il se trouverait fort à plaindre d'être privé des mêmes avantages que nous, et qu'il aurait été tenté de nous regarder comme des intelligences supérieures, s'il n'avait éprouvé cent fois combien nous lui cédions à d'autres égards. […] Cet aveugle […] s'estime autant et plus peut-être que nous qui voyons.[2047]

Ce possible avantage le rend peu enclin à souhaiter recouvrer la vue, préférant d'autres améliorations possibles :

> Quelqu'un de nous s'avisa de demander à notre aveugle s'il serait bien content d'avoir des yeux : « Si la curiosité ne me dominait pas, dit-il, j'aimerais bien autant avoir de longs bras : il me semble que mes mains m'instruiraient mieux de ce qui se passe dans la lune que vos yeux ou vos télescopes ; et puis les yeux cessent de voir plutôt que les mains de toucher. Il vaudrait donc bien autant qu'on perfectionnât en moi l'organe que j'ai, que de m'accorder celui qui me manque[2048].

De même pour Diderot, la philosophie a bien plus à apprendre, pour l'examen de ses principes métaphysiques, à écouter les aveugles-nés, qu'aux expériences qui tentent de leur redonner la vue pour en tirer des conclusions hasardeuses : « On cherche à restituer la vue à des aveugles-nés ; mais si l'on y regardait de plus près, on trouverait, je crois, qu'il y a bien autant à profiter pour la philosophie en questionnant un aveugle de bon sens.[2049] »

[2044] *Ibid.*, p. 88.
[2045] Nous n'examinons pas ici un élément important pour la philosophie de Diderot : le fait que l'aveugle-né, raisonnant à partir de sensations différentes, tire des conclusions morales très différentes des nôtres, ayant peu de souci de la pudeur, moins de faculté de s'apitoyer, et étant beaucoup plus sensible au vol, contre lequel il ne peut guère se prémunir (ce qui relativise la vicariance que Diderot souligne ailleurs). Diderot y voit une preuve de la validité de l'empirisme : les idées n'ont pas leur source dans une raison innée et universelle, les idées morales dans une conscience attribuée à tous, mais bien dans les sensations et l'expérience.
[2046] Diderot analyse celles-ci à la fin de son ouvrage.
[2047] *Ibid.*, p. 84.
[2048] *Ibid.*, p. 84.
[2049] *Ibid.*, p. 108.

Ainsi Diderot plaide-t-il de manière convaincante contre l'idée que les déficits, si on veut bien accepter l'analogie entre l'aveugle de naissance et les affections que nous examinons, doivent *à tout prix* être corrigés ; il souligne avec pertinence les *avantages* que peut receler une infirmité. Il nous semble excessif cependant de donner à cette description la valeur d'une *interdiction* pour autant de soigner l'infirmité, par respect pour les sujets qui en sont porteurs. En effet, on peut souligner que, si certains sujets peuvent développer de manière exceptionnelle des facultés tout en ayant un déficit par ailleurs, ce n'est pas le cas de tous : certains handicapés vivent leur handicap comme une forme de sécurité dans l'assistance, qui les empêche au contraire de développer autant qu'ils le pourraient leurs autres facultés ; pour reprendre l'expression de Diderot, s'il y a des aveugles « de bon sens », c'est bien que tous ne le sont pas, et que le déficit n'amène pas *nécessairement* à mieux se développer par ailleurs – ou pas forcément au point d'être équivalent aux autres individus. De plus, il nous semble problématique de faire du déficit la *cause* du dépassement de soi que connaît le sujet, ce qui reviendrait là encore à bénir le mal dont ils sont affligés comme une chance. Que certains sujets aient réussi, malgré le déficit, à faire preuve d'une adaptation étonnante, nourrit bien l'idée que des aménagements avec le déficit doivent et peuvent être trouvés, favorisés le plus possible ; mais cela ne signifie pas que ce développement ait eu lieu seulement *grâce* au déficit : les sources d'une personnalité exceptionnelle ou tout simplement forte nous semblent trop complexes pour pouvoir être réduites à la lutte contre le déficit ; il faudrait au moins ajouter que cette lutte n'a pas été menée par le sujet *isolé*, et que ce qui a participé à sa force de vie peut être l'attention et les sollicitations pleines d'espoir de son entourage, l'accompagnement médical à sa juste place ou amical. Il est évident que, dans les cas que nous examinons, il est extrêmement délicat de prédire à propos des patients, et encore plus à leur place, s'ils vont devenir capables de faire de ce déficit, si on ne le traite pas par la greffe, une force paradoxale. On peut enfin souligner que vouloir traiter une pathologie, un déficit, ne saurait être réduit à mépriser, à dévaloriser ceux qui en sont porteurs, conclusion qui ne peut être tirée qu'en identifiant absolument le sujet à son déficit. Il nous semblerait au contraire problématique d'identifier toute tentative de soigner un déficit à la dévalorisation de tous ceux qui le subissent. De ce point de vue, on peut rappeler que le mal qu'il s'agit ici d'identifier comme mal pour le traiter est de l'ordre d'un événement, et ne saurait être identifié à la personne tout entière, quand bien même le déficit lui semblerait connaturelle à son existence comme c'est le cas de la maladie congénitale : c'est ce même mal circonscrit dont il s'agit d'examiner quel soin il appelle de manière raisonnable. Il reste que si l'*objet* du soin est bien l'affection, il n'est que l'occasion de soigner ce qui est la véritable finalité du soin, la personne, c'est-à-dire le *sujet* affecté, dans toute la complexité et la richesse de sa vie de

relations (aux autres, à soi-même, à son milieu) qui ne se réduit pas à son déficit. De la même manière, dire que le déficit est peut-être un mal, qui justifie (dans certaines mesures) un traitement, ne doit pas faire oublier que ce déficit peut *aussi* apparaître comme une *chance* : toute chose a son prix, qui est aussi sa chance.[2050]

Ainsi, même la défiguration, l'amputation, aussi étonnant voire choquant que cela puisse paraître, peut apparaître *aussi* comme porteur d'un certain avantage. Haese note que, parmi trente patients interrogés blessés aux mains, "twenty were able to state a best thing related to their injury. Seven looked upont their situations as learning experiences; two were developing use of the non-dominant hand; two planned to slow down; and two felt their experiences were assisting with improving their perspectives on problems."[2051] Peut-on trouver jusque dans la défiguration, qui semble si unilatéralement négative, la possibilité d'une ressource aussi? Nous en trouvons un signe, bien que ténu et problématique, dans un récit de Marc Jeannerod, neurologue, qui a écrit un beau livre sur les cas qu'il a pu observer à l'improviste, malgré lui en un sens, au cours de sa vie en dehors de son activité professionnelle à proprement parler :

> L'apprentissage, puis la pratique de la médecine, sont la source pour le médecin d'une connaissance, d'un regard unique sur les autres, dont il ne peut se défaire. La simple observation de l'*habitus*, de la posture, de l'expression, parfois même un détail saisi au cours d'une conversation, et la démarche diagnostique s'engage. Démarche intuitive, automatique, involontaire même [...]. Le regard médical est indiscret, impitoyable même, puisqu'il pénètre l'intimité des corps, scrute les organes, reconstitue l'histoire passée, évalue le pronostic. Comme une évidence qui s'impose, la maladie est reconnue [...]. Je n'ai jamais pu m'abstraire de ce regard sur les autres. Il m'accompagne à chaque instant, me surprend parfois par son acuité et sa capacité à détecter la maladie cachée. C'est à lui que je dois ces diagnostics furtifs, volés à l'intimité de malades croisés au hasard de voyages ou de rencontres.[2052]

Voici donc le premier de ces cas, celui de « l'homme sans visage ». Attablé à une terrasse d'une grande place de Lisbonne, l'auteur finit par observer un étrange manège : des hommes qui entrent, l'un après l'autre, pour quelques minutes chacun, dans le porche d'un immeuble voisin. Après avoir vaguement suspecté de la prostitution, ou un trafic illicite, aux allures clandestines de ces hommes, il voit surgir une silhouette du porche.

[2050] Ces concepts de chance et de prix sont repris de leur élaboration métaphysique par Tristan Garcia, *Forme et objet. Un traité des choses*, sans pouvoir rendre compte ici de toute leur richesse.
[2051] Julia B. Haese, "Psychological Aspects of Hand Injuries, Their Treatment and Rehabilitation", *art.cit.*, p. 285.
[2052] Marc Jeannerod, *L'homme sans visage, et autres récits de neurologie quotIdienne*, Paris, Odile Jacob, 2007, pp. 11-2.

> Mon regard s'attardait sur lui, cherchant sans comprendre à compléter son image, à en assembler les éléments ; cette image de ne se formait pas, échappait à mon interogation muette. Quelque chose se dérobait, non pas à ma vue, mais à mon entendement. L'homme que je voyais là était incomplet, tronqué, comme amputé d'une partie de lui-même : il n'avait pas de visage. Sa tête n'était qu'une masse globuleuse et violacée, sans avant ni arrière, sans contour ni relief. [...] Seuls deux points brillants marquaient l'emplacement des yeux. On voyait nettement que cette masse informe était bien sa tête, qu'il ne s'agissait pas d'un artifice, comme si la tête avait été recouverte d'une cagoule ou d'un bas. C'était seulement un vide, un manque, une absence.[2053]

L'homme étant retourné ensuite à son poste, voici comment l'auteur interprète alors le manège qu'il avait observé au préalable :

> L'homme sans visage jouait ce rôle que lui conférait son aspect unique de laideur et d'étrangeté. Il ne rebutait pas, il attirait au contraire, rendu plus humain encore par son apparence inhumaine. Qu'est-ce en effet qu'un sourire sans lèvres ? Ou qu'une émotion sur un visage sans traits ? Une pure intériorité, un vide qu'on remplit de ses propres sentiments, une fenêtre obscure où, cherchant l'autre, on finit par se trouver soi-même. Ainsi, les passants [...] dont le manège m'avait intrigué venaient-ils vers l'homme sans visage, non par curiosité, mais pour rechercher cette communication implicite et à sens unique, cette communication sans retour, ou plutôt dont le retour ne pouvait être qu'inventé ou imaginé. Ils venaient là pour consulter un oracle, lui confier leurs secrets, peut-être dans l'espoir d'une réponse ou d'un conseil (mais parlait-il ?), plus sûrement pour se décharger eux-mêmes d'un poids trop lourd à porter. En face d'eux, l'écoute silencieuse, la présence attentive mais inexpressive, sans étonnement ni reproche, sans curiosité ni questionnement.[2054]

Il est bien sûr impossible de savoir si l'interprétation de M. Jeannerod est correcte ; ou si on a affaire ici à une forme banale d'exploitation spectaculaire du handicap – qui peut peut-être être comptée parmi ses éventuels « gains » si cette exploitation est volontaire et relativement libre ? Il reste que cela ouvre au moins la possibilité de discerner, jusque dans l'absence de visage, un élément qui puisse être compté positivement ; ce qui doit suffire à éveiller en nous la précaution à l'égard du traitement automatique de tels défauts. On doit d'ailleurs aussi compter dans les possiblités d'usage du handicap celle du retournement du stigmate, qui fera du signe de déchéance un motif de fierté, éventuellement revendiqué. Si, comme le souligne Canguilhem, « la vie tolère des monstruosités », n'est-ce pas plutôt nous qui nous y montrons intolérants, au point d'étouffer les possibilités que les affections laissent encore en refusant de les voir ?

[2053] *Ibid.*, p. 19.
[2054] *Ibid.*, pp. 19-20.

On voit ainsi que la question du handicap, comme cela est reconnu depuis longtemps, et donc la chirurgie elle-même, ont une dimension proprement politique. Cette dimension politique de la chirurgie était déjà notée par l'historien de la médecine Christopher Lawrence, mais de manière négative, à travers l'illusion d'apolitisme, d'objectivité, d'une chirurgie conçue comme purement scientifique :

> In surgery the fiction that medicine had nothing to do with politics reached its purest expression. Surgical intervention could be represented as the inevitable, scientific solution to the disease, in comparison to which the alternative solutions seemed inferior.[2055]

Les questions politiques concernent ici la place que nous souhaitons laisser au handicap, et le rôle que se donne la médecine à l'égard de la société – notamment, d'en être le représentant auprès du patient, au point peut-être de le soumettre à ses normes, ou bien d'en protéger le patient, dans une perspective de soin individuelle. Alors, le chirurgien qui opère les greffes se met-il au service de la société ou du patient ?[2056] Certains répondront qu'ils se mettent au service du patient pour qu'il soit le plus heureux possible dans une société qu'ils sont incapables de changer même s'ils en reconnaissent les défauts.[2057] Cette dimension politique de l'activité chirurgicale est en tout cas particulièrement inévitable quand il est question de handicap ; la pensée, et le traitement, du handicap ayant de plus en plus conscience de la dimension politique du phénomène. En effet, après avoir cherché à les mettre à part, puis à les insérer de force dans la société, on en est arrivé à réaliser que c'était peut-être plus la société qui était inadaptée au handicapé que l'inverse[2058] – avec des excès en ce sens, au point que le handicap étant compris *uniquement* dans sa dimension sociale, son aspect objectivement invalidant semble totalement nié, tout soin de cette dimension-là étant de plus renvoyée à une volonté de normalisation.

Mais ce soupçon de normalisation existe bel et bien, et c'est de ce deuxième soupçon, de cette deuxième raison de ne pas nécessairement soigner les déficits qui nous occupent, qu'il nous faut désormais instruire l'argumentation ; toujours pour tenter de répondre à cette question : que soigne-t-

---

[2055] Christopher Lawrence, “Democratic, divine and heroic. The history and historiography of surgery”, in *Medical Theroy, Surgical Practice: Studies in the History of Surgery*, C. Lawrence ed., Londres New-York, Routledge, 1992, pp. 1-47, ici p. 32, cité *in* Thomas Schlich, “The Art and Science of Surgery”, *art.cit.*, p. 74.

[2056] Richard Huxtable et Julie Woodey, “Gaining face or loosing face? Framing the debate on face transplants”, *art.cit.*, p. 520.

[2057] Dr. Aram Gazarian, communication personnelle.

[2058] Henri-Jacques Stiker, « Des définitions du handicap. Étude critique », *La nouvelle revue de l'adaptation et de la scolarisation* 2007/1 (N° 37), pp. 55-64, ici pp. 57-8 ; Richard Huxtable et Julie Woodey, “Gaining face or loosing face ? Framing the debate on face transplants”, *art.cit.*, p. 519-20.

on réellement ou veut-on soigner, particulièrement quand on prétend que la greffe est le soin « optimal », le meilleur possible ?

4. Le risque de normalisation

a) Le pouvoir de la norme en médecine

On peut en effet souligner la relativité, et partant le possible manque de légitimité, des normes sociales, culturelles, qui font juger ces affections comme un déficit, et voir dans le projet de les soigner une volonté de normalisation qui ne supporte pas la différence que représente l'anormal.

On peut faire remonter cette perspective à l'œuvre de Canguilhem, dans laquelle il distingue fermement la normalité comme santé de la seule norme comprise comme *moyenne statistique*.[2059] Canguilhem souligne au contraire que la norme en matière de santé ne saurait être qu'individuelle, et déterminée dans le cadre de la clinique plutôt que dans celui de la seule physiologie, qui se veut « science du normal ». Ainsi la norme, au sens de moyenne dans une population donnée, ou comme donnée par la société, prend-elle un aspect *normalisateur*, actif, visant à conformer chacun à un modèle tenu pour universel ; à cette norme intérioriséee chacun devra alors faire les efforts de se hisser également par lui-même. La volonté de soigner ceux qui en dévient, qui peinent à l'incarner, serait alors la traduction non d'une bienveillance à l'égard d'un sujet individuel, mais une emprise totalitaire de la société sur les individus, dans une perspective policière, qui les amène à une certaine norme pour les rendre efficaces, socialement conformes et économiquement productifs. Ici, le médecin, plutôt qu'au service du patient, serait au service de la société et de son pouvoir normalisateur : « L'image et la pratique de la médecine moderne et scientifique peuvent s'avérer ainsi des instruments extrêmement efficaces pour souder l'ordre social.[2060] » Il y aurait là une véritable trahison par les médecins de l'*éthos* médical :

> Les médecins peuvent-ils, sans se *trahir*, prêter leur concours aux entreprises de normalisation des comportements et des esprits, par l'imposition d'une conception étriquée de la vie comme simple

[2059] Particulièrement dans *Le normal et le pathologique*, II, iii, « Norme et moyenne ».
[2060] Dominique Lecourt, « Normes », *in* D. Lecourt (dir.), *Dictionnaire de la pensée médicale*, *op.cit.*, p. 793. Plus loin : « la norme apparaît donc comme l'expression et l'instrument d'un pouvoir de mise en ordre et de conservation de l'ordre existant. »

conservation de l'allure moyenne d'un être individuel replié sur la partie organique de lui-même ?[2061]

Cette perspective se nourrit également de l'œuvre de Foucault qui lit l'institution médicale comme une forme de savoir/pouvoir ; il donne ainsi aux normes (y compris celles de la médecine) la forme d'un nouveau pouvoir, le « biopouvoir », qui vient souterrainement doubler le pouvoir dans son acception plus classique, la souveraineté qui s'exerce par des lois.[2062] Là où les lois s'expriment explicitement comme pouvoir de contrainte, les normes travaillent de manière plus insidieuse les subjectivité ; en les constituant d'abord, et en les enserrant également dans un réseau de contraintes pour certaines imperceptibles qui font qu'il devient difficile de lutter contre elles, celles-ci devant d'abord être dévoilées. Par cette notion de « norme » se réunissent donc la critique d'une médecine qui se voudrait scientifique,[2063] éliminant au nom de la physiologie l'expérience clinique du médecin et la singularité du vécu du patient comme superflues, et la critique d'une médecine instrument d'un pouvoir politique diffus permettant le contrôle d'une population. Ces normes prétendent avoir un fondement non plus divin, mais naturel auquel s'adosser. Il faudrait alors au contraire reconnaître que « la plasticité des normes sociales humaines est aussi prodigieuse que celle de ses normes individuelles[2064] », et laisser ces normes jouer de la manière la plus libre possible : car en naturalisant la norme selon D. Lecourt on la fige.

b) Le pouvoir de la norme en chirurgie orthopédique

C'est là une critique qu'on retrouve souvent au cœur des discussions autour de la chirurgie orthopédique ou de reconstruction, disciplines concernées au premier chef par les greffes de tissus composites – sans parler même de sa cousine la chirurgie esthétique, dont Sophie Delaporte montre les liens importants mais aussi tendus qu'elle entretient avec la chirurgie plastique en général. Ainsi l'article « Orthopédie » de Roger Cooter dans le *Dictionnaire de la pensée médicale*[2065] souligne-t-il le rôle de « correction sociale » qu'avait pour ses promoteurs l'orthopédie au 18ème siècle. L'historien

[2061] *Ibid.*, p. 794.
[2062] Michel Foucault, *La volonté de savoir. Histoire de la sexualité I,* V « Droit de mort et pouvoir sur la vie », Paris, Gallimard, 1976.
[2063] Le dernier avatar contemporain de ce projet rémanent serait l'*EvIdence Based Medicine*.
[2064] Dominique Lecourt, « Normes », *art. cit.*, p. 793.
[2065] Roger Cooter, « Orthopédie », *in* D. Lecourt (dir.), *Dictionnaire de la pensée médicale, op. cit.*, pp. 822 – 827.

distingue trois périodes du développement de l'orthopédie : la France du début du 19ème siècle, l'Angleterre du début du 20ème siècle, et l'époque actuelle, dans laquelle « cette spécialité sert de paradigme à un ensemble de pratiques médicales qui prennent pour objet le corps narcissique de notre […] modernité avancée.[2066] » Cela amène à la resituer dans « tout un ensemble de nouvelles techniques visant à créer des êtres humains « sans défaut ». »[2067] Le but de l'orthopédie serait d'adapter des individus à la société capitaliste moderne, en les rendant aptes à être soldats, consommateurs, producteurs : « L'ironie veut que l'orthopédie moderne se soit efforcée de maintenir en circulation un capital humain endommagé par ces mêmes procédés de rentabilisation dont elle était à la fois un élément et l'emblème. »[2068] Haese note ainsi que la majorité des patients blessés aux mains qu'elle a inclus dans son étude avaient été blessés soit au travail soit au volant de leur voiture.[2069] Cooter voit dans l'essor de l'orthopédie comme spécialité au 19ème siècle un effet de l'essor du pouvoir social et politique de la bourgeoisie, pour laquelle l'élimination des difformités « était la condition d'un bon mariage ». Il rappelle un passage de *Madame Bovary* dans lequel

> Charles Bovary saccage l'opération du pied bot d'Hippolyte, le garçon d'écurie, avant d'appeler le Dr Canivet, le médecin qualifié, pour amputer Hippolyte de la cuisse […]. Ce n'est nullement par hasard que Flaubert choisit l'orthopédie de son temps pour dénoncer la prétention des médecins et leur pédantisme. En tant que fils de médecin, il n'était que trop conscient que la France des années 1820-1840 avait connu un formidable engouement pour de nouvelles institutions et de nouvelles techniques, *visant à corriger des infirmités et des défauts bénins*.[2070]

On assiste donc progressivement, et le passage cité en rappelle tous les dangers, à une « médicalisation de l'infirmité[2071] » à des fins commerciales, mais aussi sociales, économiques, politiques. Ainsi le soin fait-il ici bien plus de tort potentiellement que l'affection qu'il est censé soigner, en plus de ses effets sociaux indirects délétères. Alain-Charles Masquelet fait la même mise en garde à l'égard des greffes de tissus composites, soulignant que la recherche de la normalité à tout prix peut être contre-productive.[2072]

[2066] *Ibid.*, p. 822
[2067] *Ibid*.
[2068] *Ibid.*, p. 827.
[2069] Julia B. Haese, "Psychological Aspects of Hand Injuries, Their Treatment and Rehabilitation", *art.cit.*, p. 285.
[2070] Roger Cooter, « Orthopédie », *art.cit.*, p. 823. C'est nous qui soulignons.
[2071] Expression de Constance Malpas, cité par Cooter, *Ibid.*, p. 824.
[2072] Alain-Charles Masquelet, « Aspects éthico-philosophiques des allotransplantations de tissus composites (ATC) », *art.cit.*, p. 521.

c) Le pouvoir de la norme dans la chirurgie des greffes de tissus composites

Le jeu des normes sociales nous semble être particulièrement présent dans deux dimensions que le soin par les greffes de tissus composites cherche à restaurer : celle de l'apparence, et celle de l'autonomie ; on trouve souvent dans les témoignages de patients (celui d'I. Dinoire, celui de D. Chatelier) la volonté d'être normal exprimée très explicitement.

La question de la place prise par la recherche de l'apparence

Les greffes de tissus composites cherchent en effet, en plus de la fonctionnalité, à restaurer une image du corps blessée par l'affection – qu'elle soit acquise, par un accident, par les conséquences d'un traitement médical, ou congénitale -. On l'a vu, un apport des greffes de tissus composites est le sentiment de complétude retrouvé par les patients, face à la mutilation que comporte l'affection. Il faut nous semble-t-il ici distinguer différents éléments qui sont pourtant extrêmement intriqués : il y a là la question de l'image du corps donc ; celle de la mutilation et face à elle de la complétude ; la dimension de la normalité, qui consiste à être à nouveau « comme tout le monde », et par là, ce qui est encore une autre dimension, relativement invisible socialement, capable de circuler sans être observé, remarqué ; il y a la dimension enfin de l'apparence, c'est-à-dire ce que l'on présente aux autres, sachant que l'amputation ou la défiguration ont un aspect peu avenant, et entraînent chez les autres les réactions désagréables qu'on a vues : pitié excessive, commentaires désobligeants, imputation d'immoralité voire de bestialité, sollicitude intrusive, gêne quant à la manière de se comporter... Il est alors clair que la dimension de l'apparence est aussi une fonction des parties de notre corps, surtout celles éminemment visibles comme les mains et le visage ; que cette fonction a même sans doute des dimensions proprement biologiques, via leur impact social.

On peut cependant se demander dans quelle mesure l'apparence n'est pas *aussi* un but recherché par les patients et les équipes sous l'influence de normes sociales de beauté ou de normalité qu'il conviendrait de tenir à distance pour ne pas s'y soumettre aveuglément. Là encore, les patients peuvent avoir intériorisé des normes sociales, issues notamment de leurs rapports avec les autres, qui les accompagnent de ce fait encore jusque dans la solitude et les empêche de se considérer eux-mêmes normalement. Comme le souligne Hans Belting, je ne suis jamais « seul face à mon miroir » : même

dans la manière dont j'évalue, seul avec moi-même, mon apparence, le regard de la société joue encore, elle est présente par-dessus mon épaule et je porte en moi son jugement.[2073] On peut alors aller jusqu'à se demander si la chirurgie de greffes de tissus composites n'a pas une dimension futile, purement cosmétique, consistant à se plier aux diktats d'une société qui survalorise l'apparence, particulièrement quant au visage mais aussi pour la figure générale de l'amputé. L'équipe lyonnaise de greffes du membre supérieur a par exemple le projet de greffer un patient islandais, amputé non des mains mais des bras ; or la greffe de bras, étant donné la longueur du membre, promet une fonctionnalité a priori limitée ; le patient en question la désire cependant pour corriger son apparence d'amputé, justement, qu'il a le plus grand mal à supporter. Mais il risque de n'y gagner que des bras très peu mobiles... Ce patient est par ailleurs déjà greffé, du rein, ce qui fait qu'il prend déjà des traitements immunosuppresseurs, et que le greffer des bras lui imposerait problablement seulement une légère augmentation de son traitement immunosuppresseur – et donc des risques qui y sont liés. Sur la question de la greffe du visage, on peut aussi se demander dans quelle mesure le soin se justifie par une telle volonté de *conformité* à des standards d'apparence. Le projet des greffes entrerait alors dans la dynamique critiquable d'une modernité qui nous incite à considérer nos corps commes des « brouillons », insupportablement rétifs mais qu'il convient de ce fait de manipuler le plus profondément possible pour les plier à nos désirs[2074] ; c'est ici la pente de la technique comme forme de pensée qui serait suivie aveuglément. Heidegger souligne en effet combien la technique n'est pas qu'un ensemble d'objets réels – les objets techniques -, mais aussi une métaphysique implicite.[2075] C'est ce qui incite Heidegger à refuser la « neutralité » de la technique : si les objets techniques sont en effet en eux-mêmes neutres, peuvent être utilisés pour le bien comme pour le mal, la pensée technique elle ne l'est pas – et elle se dissimule derrière la neutralité avérée des objets qui en résultent. Ainsi pour Heidegger la « question de la technique » ne saurait-elle recevoir de solution seulement technique. C'est bien une métaphysique qui faut lui opposer, celle qui reconnaît que « l'homme habite le monde en poète » et pas seulement en manipulateur tout-puissant de la nature. La pensée de la technique réside pour Heidegger, selon sa formule fameuse, en un »"arraisonnement de l'être » : il s'agit de mettre la raison ici, et avec elle la science, le calcul, au service d'un projet de prise potentiellement totale sur l'être, confondu avec les étants qui nous entourent, pour les mettre à notre disposition. Alors le réel est considéré comme un « fonds » disponible, qui peut être convoqué à

[2073] Hans Belting, *Faces. Une histoire du visage, op.cit*., p. 43.
[2074] Voir David Le Breton, *Anthropologie du corps et modernité*, Paris, PUF, 1990.
[2075] Martin He*I*degger, « La question de la technique », *Essais et conférences*, Paris, Gallimard, 1958, pp. 9-48.

volonté ; et cette conception du réel se retourne sur l'homme lui-même, qui devient lui aussi fonds disponible et mobilisable à volonté. Alors le vertige techniciste devient un voeu de malléabilité universelle, de la réalité comme de l'être humain donc, qui devraient se plier à nos désirs et sont conçus comme « plastiques » justement – y compris quand ces désirs de transformation nous concernent nous-mêmes. Contre ce mode de pensée, Heidegger revendique au contraire une pensée de l'être comme donation originaire – et non saisie immédiate par l'homme. Cette pensée pour Heidegger ne peut être atteinte qu'en mettant de côté la seule « pensée qui calcule », et qui porte en elle le projet de maîtrise du réel, en mettant de côté aussi alors la frénésie technique, pour privilégier « la pensée qui médite », qui accueille l'être d'abord comme un don insondable, dans le but d'atteindre une forme de sérénité au lieu de la seule agitation du faire.

En sens inverse, on peut en revanche plaider pour l'importance réelle de la surface, du « superficiel », et chercher à réhabiliter ce qui est dévalorisé quand on accuse les greffes de tissus composites d'être purement cosmétiques. On peut d'ailleurs se demander si, même dans le cas du visage, l'opération est tellement une affaire de « surface » – étymologiquement, ce qui vient « sur la face »[2076] -. Même la face, avec ses tissus qui paraissent une couche fine (la peau, avec éventuellement des muscles, muqueuses), mais de plus en plus comme on l'a vu aussi des tissus profonds – des os, la dentition – qui sont rapportés dans la greffe, a une dimension profondément charnelle ; ce qui est encore plus le cas pour les mains.

François Dagognet a également souligné que la peau n'est pas seulement une enveloppe, qui comme surface est souvent comptée comme négligeable ; qu'elle a une importance capitale, biologiquement, et que la dermatologie ne doit pas être considérée comme une discipline périphérique, mais qu'au contraire la peau doit se voir donner, paradoxalement, une dimension centrale.[2077] Elle est en effet l'organe le plus volumineux du corps ; elle est une interface fondamentale avec l'extérieur, et elle est profondément reliée avec l'intériorité corporelle, qu'elle exprime d'une manière à laquelle il convient selon Dagognet d'être plus attentif, sans céder au « privilège de la profondeur ». Dagognet ouvre son ouvrage par la célèbre citation de Valéry : « le plus profond, c'est la peau ». Ainsi peut s'opérer un renversement : la greffe de tissus composites, en tant qu'elle est affaire de surface, et par là d'apparence, aurait peut-être une dimension essentielle plutôt qu'annexe, négligeable ou critiquable.

[2076] Hans Belting, *Faces. Une histoire du visage, op.cit*., p. 53.
[2077] François Dagognet, *La peau, découverte, op.cit*.

Ce débat ouvre nous semble-t-il à la question suivante : peut-on dire que la greffe de tissus composites est une greffe « de confort »?[2078] Est-elle une recherche, éventuellement superficielle, de la seule beauté? Est-elle une procédure risquée visant à « améliorer » des sujets qui ont en fait par ailleurs une vie normale ? Il nous semble qu'il serait bien excessif de décrire ainsi ce qui reste bel et bien à nos yeux un soin, réellement médical. Il convient alors de comprendre mieux la recherche éventuelle de « beauté » incluse dans ce soin, et la dimension d'« amélioration » que la greffe est parfois soupçonnée de rechercher.

La place des enjeux esthétiques dans la greffe de mains

Il entre bien dans la greffe de tissus composites une dimension de l'ordre de l'image de soi, qui par elle-même n'est pas illégitime, mais le soin ne peut être réduit à sa seule dimension uniquement esthétique. Comme le soulignent les chirurgiens de la reconstruction, les enjeux esthétiques sont bien présents : il en va du sentiment de complétude du corps, voire même d'un soin de l'apparence physique et d'une certaine normalité. Mais en chirurgie de la reconstruction, les enjeux esthétiques sont indissociables des aspects fonctionnels : en effet, une main belle, ou considérée comme telle par le patient, est une main qu'il utilisera plus et mieux. Ainsi le soin qu'est la greffe de tissus composites vise-t-il bien une amélioration fonctionnelle de l'état du patient, qui a un lien intrinsèque avec la beauté.

Une amélioration qui est une restauration imparfaite, non une amélioration de l'humanité

Cette amélioration de l'état du patient, il faut aussi le souligner, ne peut rentrer dans la perspective d'une amélioration surhumaine des capacités d'un homme. L'exemple d'Oscar Pistorius, coureur amputé des deux jambes qui, grâce à ses prothèses, a atteint un niveau de performance comparable aux sportifs valides de haut niveau, a pu faire soupçonner que son équipement prothétique, par ses vertus d'élasticité et de rebond, lui apporte un avantage par rapport aux coureurs valides, à tel point que sa participation aux courses contre des valides lui a été au départ refusée. Dans le cas de la greffe, il est impensable que cette technique de soin serve à une quelconque amélioration de l'humain, une advenue d'un surhomme : le membre ou les tissus greffés restent malhabiles, mal maîtrisés,

[2078] Guy Foucher, « Transplantation de mains ? Editorial, » *art.cit.*

relativement fragiles ; il reste inférieur à un membre valide.

On reste donc bien ici dans la perspective du soin, et en aucun cas de l'amélioration de bien portants, contrairement aux fantasmes que peuvent nourrir les greffes dans des projections proches de la science-fiction. La greffe ne ressortit ainsi pas à ce que Jérôme Goffette propose de nommer l'*anthropotechnie*, qu'il distingue soigneusement de la médecine.[2079] Ce qui rend la confusion récurrente selon Goffette, c'est justement que ce qu'il appelle « anthropotechnie », dans lequel il place par exemple le dopage (physique ou intellectuel), la contraception, la chirurgie esthétique, c'est-à-dire un ensemble de pratiques à la fois nouvelles et très répandues, est pratiquée par des médecins. Or, selon l'auteur, tout ce qui est fait par un médecin n'est pas nécessairement de la médecine : ce sont bien des médecins qui aident des sportifs de haut niveau à se doper, mais si leurs *moyens* sont ceux de la médecine, on ne peut dire que leur *finalité* soit celle de la médecine, qui vise à soigner un corps souffrant et lésé de ses capacités normales.[2080] Le but de Goffette n'est pour autant pas de refuser toute pratique anthropotechnique comme illégitime ou immorale (ce n'est pas le cas pour lui par exemple de la contraception ou de la chirurgie esthétique) ; il est d'éviter la confusion des genres, et de distinguer soigneusement les règles de prudence qui doivent présider à des activités qui, bien que réalisées dans un même lieu (le cabinet du médecin), sont de nature profondément différentes. Il est alors nécessaire pour Goffette que le médecin distingue les cas où il est médecin et ceux où il est « anthropotechnicien », car il a en face de lui un patient à qui il est appelé à prescrire un traitement dans un cas, et dans l'autre un client à qui il peut, dans certaines conditions, proposer des techniques d'amélioration de son état normal. Il peut y avoir confusion dans l'esprit du sujet, du fait du prestige attribué à l'art médical (« si c'est un médecin qui le dit… »). L'« anthropotechnie » doit alors faire l'objet d'une toute autre déontologie, dont Goffette se propose de poser les prémisses.

L'anthropotechnie est définie par Goffette comme « l'art de la transformation extra-médicale de l'humain par intervention sur sa physiologie ».[2081] Elle est un « bricolage de l'humain »,[2082] bricolage au sens où elle est un ensemble de pratiques foisonnantes, tâtonnantes, sans règles ni but strictement déterminé ; elle porte sur l'humain au sens où elle cherche à transgresser une finitude qui apparaît

[2079] Jérôme Goffette, *Naissance de l'anthropotechnie*, Paris, Vrin, 2001.

[2080] De même qu'on ne trouve pas dans une pharmacie que des produits pharmaceutiques (qui peuvent eux-mêmes avoir des usages non médicaux), mais tout un ensemble de produits appelés assez vaguement « parapharmaceutiques ». Une activité n'est pas médicale parce qu'elle est accomplie par un médecin, mais c'est parce qu'elle est médicale qu'un médecin a le devoir de l'accomplir (*Ibid.*, VI, iii, 6.)

[2081] Jérôme Goffette, *Naissance de l'anthropotechnie, op. cit*., VII, i.

[2082] *Ibid.*, introduction.

comme une limitation naturelle illégitime : l'humain devient alors une « matière à projets »,[2083] un jeu des possibles. Il nous semble ainsi que les performances de l'artiste Orlan sur son propre corps, à grand renfort d'implants, de prothèses, voire de greffes, renvoie de manière grimaçante à cette possibilité d'interventions sur le corps comme défiguration. Orlan semble se vouloir la Cassandre d'un monde où les corps seraient défigurés, manipulés. Pourtant, ce discours est ambigu : ses performances peuvent aussi être considérées comme un éloge de cette nouvelle humanité transformée qu'elle exhibe. Or les greffes, d'ailleurs peu utilisées par elles, ne nous semblent justement pas pouvoir être orientées dans cette perspective. Pour Goffette c'est bien l'anthropotechnie qui peut être pensée selon un modèle artistique où notre corps est compris comme notre création.

Là où la médecine poursuit un but défini, le but de l'anthropotechnie, comme modification libre de l'humain par lui-même, est par essence indéfini. Goffette dessine dans un premier temps d'une manière simple, qu'il affine par la suite, la distinction qu'il veut établir entre médecine et anthropotechnie : là où la médecine veut lutter contre un « moins », l'anthropotechnie prétend apporte un « plus », réel ou illusoire, au risque que ce plus mette en danger éventuellement la santé du sujet (le dopage en étant le cas le plus évidemment avéré). Goffette souligne que les pratiques anthropotechniques, bien qu'atypiques pour la médecine, sont loin d'être socialement marginales. Leur développement est responsable en partie selon lui d'une crise de la médecine, qui se voit déchirée entre ses buts et certaines de ses pratiques, qui mettent mal à l'aise certains praticiens et sont en contradiction avec le « paradigme » habituel de la médecine. L'anthropotechnie peut donc être décrite comme l'activité qui vise à faire passer un corps d'un état ordinaire (pour le patient) à un état *modifié*, là où la médecine répond au couple pathologique / normal. Ainsi, là où on pourrait comprendre les deux activités comme continues, proposant chacune une amélioration (on passerait du pathologique au normal par l'amélioration médicale, du normal à l'amélioré par l'anthropotechnie qui en serait le prolongement), Goffette souligne qu'on ne peut placer médecine et anthropotechnie en continuité sur un même axe de progrès. En effet, là où la médecine traite une *pathologie*, qui est une « clameur inappropriée des fonctions du corps » selon Goffette, ou sa perspective, et donc une menace pour la survie et la liberté du patient qui risque de provoquer une forme d'impuissance et d'aliénation, l'anthropotechnie elle part d'une *insatisfaction* du sujet (qu'il y a un risque selon Goffette à transformer en pathologie), insatisfaction qui porte sur son état ordinaire. L'anthropotechnie répond

[2083] L'expression est reprise de David Le Breton, chez qui elle désigne l'attitude de la modernité à l'égard du corps comme un brouillon sans cesse révisable, qui exaspère l'indiv*Id*u moderne par ses limitations. Voir *Anthropologie du corps et modernité*, *op.cit.*

à la rationalité du projet, que le praticien aide à accomplir, qui est un projet sur soi-même. Là où le médecin aide son patient, par son enquête, à cerner correctement sa pathologie, l'anthropotechnicien propose, non un diagnostic, mais un ensemble de possibilités, dans un contrat qui obéit à une logique marchande. Le fond de ce contrat est de permettre au client (et non plus patient) d'accomplir un changement volontaire de son identité. Goffette cite ainsi en exemple la cliente d'un chirurgien esthétique qui voulait un *autre* nez, n'importe lequel en un sens, parce que son nez lui rappelait son père haï. Là où la médecine *lutte contre* une altération du corps provenue de manière unilatérale, de son côté, l'anthropotechnie au contraire *vise* une altération du corps et une modification de l'identité. On se situe dans un tout autre domaine nous semble-t-il avec la médecine de transplantation : il y a une pathologie qui, la première, a altéré le corps du patient et a, comme on l'a vu, fragilisé son identité. Ainsi la greffe est une technique de soin, et le restera sans doute du fait des résultats imparfaits qu'elle obtient et des effets secondaires importants qu'elle provoque, tous deux limitant très fortement la tentation de la faire servir à des projets futiles ou arbitraires. Cependant, elle pose question en ce qu'elle semble, par la réalité de ses effets secondaires, pouvoir faire plus de mal que de bien (ce en quoi elle paraît avoir quelque chose de commun avec l'anthropotechnie), et ne pas obéir suffisamment aux deux principes de l'*éthos* médical de la non malfaisance et de la bienfaisance. La greffe non vitale entre donc, non sans tensions pour autant, dans les questions propres au soin : celles d'un équilibre pondéré et raisonnable des risques et des bénéfices, et celle, pointée par Goffette également, de la tension entre le rapport au seul sujet et celui à son environnement, voire à la société : « La médecine est tiraillée entre une application restreinte du principe de bienfaisance (équilibre bénéfices / risques), seulement vis-à-vis de la pathologie, et une orientation élargie, qui prenne en compte la souffrance personnelle et familiale, l'économie et la vision de la société sur le handicap. »[2084]

La question de l'autonomie

L'autre point de discussion quant à la possible influence insidieuse de normes sociales contestables dans la volonté d'opérer les greffes de tissus composites porte à notre sens sur la question de l'autonomie. On a vu que ce qui pèse aux patients, particulièrement dans le cas de l'amputation des deux mains, c'est la dépendance dont elle est synonyme. Un des patients que nous avons rencontrés nous déclarait que par rapport à cette dépendance antérieure, il apprécie grandement au contraire la

[2084] *Ibid.*, III, ii.

liberté que lui a permis de retrouver la greffe.[2085] Mais cette dépendance est présente aussi dans les affections graves au visage ; on l'a vu par exemple avec le témoignage d'Albert Jugon qui s'inquiète de ne pas pouvoir s'occuper après sa blessure d'un foyer. Ainsi les praticiens attachent-ils beaucoup d'importance, comme critère d'évaluation de leurs procédures de greffes de tissus composites, au fait que les patients aient pu ou non reprendre le travail.

Mais il nous semble que la valorisation, si elle en venait à être absolue, de l'autonomie, présente aussi des écueils. Nous comprenons bien le souhait des patients, soumis aux limitations que leur impose la pathologie, d'échapper à la dépendance. Mais la survalorisation de l'autonomie risque d'alimenter une conception de la liberté comme seule *indépendance*, dans une perspective excessivement individualiste, où devoir s'appuyer sur les autres et ne pas faire soi-même apparaîtrait insupportable. Ainsi le fait d'accepter de s'abandonner au soutien, à l'aide d'autrui, de perdre son indépendance, risque d'apparaître comme une lâcheté insupportable. Or il nous semble possible *aussi* de trouver dans l'expérience d'être soigné par les autres une forme cependant de réalisation ; la réalisation ne pouvant pas être réduite à l'activité du travailleur efficace capable de jouer un rôle social. Car alors seules les vies « utiles » seraient dignes d'être vécues, et les vies des personnes dépendantes, fragiles, vulnérables, risqueraient d'apparaître seulement comme des drames, et peut-être même des poids, des fardeaux dont on voudrait se soulager.[2086]

De plus, la valorisation de l'autonomie, si elle devient excessive, risque de devenir une *injonction* à l'autonomie – qui non seulement est culpabilisante, mais de plus est paradoxale, tant il paraît étrange d'inciter, voire contraindre !, à l'autonomie. Or l'injonction à l'autonomie risque de briser ceux qui ne peuvent l'atteindre. C'est par exemple ce que souligne Patrick Decklerk dans son impressionnant ouvrage sur les sans domiciles fixes. Il montre les ravages de l'objectif, pourtant issu d'une bonne intention, de *réinsertion* des SDF que se donne leur prise en charge. En effet, en raison des profondes affections psychiatriques qui sont très prégnantes dans cette population, la « réinsertion » correspond pour eux souvent à un moment de très grande fragilité ; l'« autonomie » y devient en fait synonyme de solitude, de perte du soutien et des soins nécessaires, et a parfois des conséquences dramatiques

[2085] S. S., entretien avec l'auteur. En soulignant que la greffe apporte d'abord une forme de liberté, il rejoint le témoignage de Philippe Barrier à l'égard de la maladie chronique qu'est le diabète.
[2086] Il est évident que si l'on accepte de ne pas survaloriser l'autonomie, en ne la réduisant pas par ailleurs à l'indépendance, on est obligé dans le même temps d'être bien plus attentif alors à la question des « aidants », qui rejoint aussi les questions de genre tant les aidants sont souvent les femmes. Voir Joan Tronto, *Un monde vulnérable. Pour une politique du care*, Paris, La Découverte, 2009 [1993].

pour les sujets. Patrick Decklerk y soupçonne en réalité une volonté d'expulser autant que possible de la prise en charge, certes pénible et harrassante, le plus grand nombre possible de personnes aidées ; il plaide au contraire pour la destitution de ce qui lui apparaît comme un «mythe de la réinsertion», pour la reconnaissance du fait que certaines personnes ne peuvent pas atteindre cet objectif, et la constitution d'asiles chaleureux dans lesquels on accepte que ces personnes devront peut-être être prises en charge toute leur vie. Cette mise en garde contre les mirages de l'autonomie nous semble faire écho à la notion de sevrage, dont Winnicott montre qu'il peut être brutal s'il est *imposé* à l'enfant, dans sa sortie progressive de la dépendance nécessaire à l'égard des soins maternels ; pour Winnicott il convient au contraire de laisser le sevrage se faire naturellement, sans chercher aucunement à le forcer, tant il peut être sinon synonyme d'abandon. On retrouve aussi cette dimension du sevrage – qui pose pour nous la question également de la convalesence dans l'exercice classique de la médecine – dans la situation d'addiction. Certains patients sous méthadone, produit de subsitution à l'héroïne, rencontrent en effet des problèmes gravissimes en cherchant à se sevrer de la méthadone – alors que la vie durablement sous méthadone permet une grande stabilisation, une réinsertion très correcte et un état de santé très acceptable -. Parfois en croyant par exemple que l'institution judiciaire, quand ils sont suivis par elle, exige d'eux un tel sevrage ils se mettent gravement en danger, risquant de retomber dans la consommation de drogue voire l'overdose en cas de manque profond.[2087]

L'injonction à l'autonomie a un autre effet pervers que signale Nicolas Marquis dans son étude récente des centres de soin psychiatrique en Belgique. Il montre que l'institution de santé se donne de plus en plus comme objectif le retour à l'autonomie des patients psychiatriques. Mais de ce fait, les institutions psychiatriques ont tendance alors à n'accepter comme patients que les personnes pour lesquelles cet objectif peut être atteint, c'est-à-dire les personnes les moins gravement touchées, pour pouvoir remplir les objectifs de retour à l'autonomie qui leur sont fixés par les instances du système de santé. Cela amène donc tendanciellement à un tri des patients les plus « autonomisables » à terme, et donc à une moins bonne prise en charge de ceux pour lesquels cet objectif n'est pas envisageable, en tout cas à court terme.[2088]

[2087] Dr. Thomas Lauvin, communication personnelle.
[2088] Nicolas Marquis, communication présentée à la semaine « L'imagination morale » organisée par le Séminaire International d'Etudes sur le Soin (Nathalie Zaccaï-Renyers, Claire Marin, Frédéric Worms), fondation des Treilles, juillet 2015.

d) Les limites de la critique du caractère normalisateur du soin

Il nous semble donc que la critique développée ici d'une possible normalisation par le soin est de taille, et qu'elle mérite d'être entendue, prise en compte. Elle rappelle la médecine à la priorité du soin *du patient* pour lui-même (avec la possibilité de ne pas intervenir, qui peut encore être pour elle une manière d'agir) sur la dimension sociale du soin. Elle souligne que dans le soin la relation au patient, avec ses possibilités et son monde propres, et bien encore dans une société donnée, est primordiale, et que le médecin ne doit aucunement évaluer le patient à l'aune d'une normalité préétablie de manière rigide. La médecine ne doit pas servir à imposer, de manière despotique, autoritaire, un mode de vie conforme pour tous ou un modèle unique, quand bien même cette norme serait intériorisée, acceptée par les patients eux-mêmes.[2089]

Néanmoins, il nous semble aussi que, s'il faut être conscient que le soin peut être le lieu d'une relation de pouvoir asymétrique, il ne faut pas non plus l'y réduire : le soin est tout entier constitué par la tension en lui entre le principe d'une bienveillance individualisée pour un sujet souffrant, et des normes sociales dont il ne saurait immédiatement s'émanciper (si ce n'est par un effort conscient et un travail de long terme), une relation de pouvoir qu'il porte également en lui-même s'il doit la mettre à distance le plus possible. La position critique, pour féconde qu'elle soit, ne propose en revanche rien à celui qui est victime d'une infirmité, si ce n'est peut-être la position esthétisante qui consisterait à exhiber sa différence dans une posture critique à l'égard des normes sociales en vigueur. Mais en adoptant cette position, le corps médical n'instrumentaliserait pas moins le patient à un combat politique, non plus pour le conformer aux normes sociales d'efficacité, de performance, mais pour en faire un levier de la critique de celles-ci. Alors ce qui est reproché à la médecine complice de la société, à savoir d'être une arme politique, serait ici reconduit par le geste de ses adversaires. Il nous semble que la liberté du patient, la souveraineté de ses décisions, ne serait pas plus respectée en en faisant contre son gré le porte-drapeau d'une lutte pour l'acceptation des différences. On peut élargir cette perspective au dilemme entre la lutte pour l'acceptation du handicap et le traitement de celui-ci. Refuser de traiter au nom de l'acceptation nécessaire par la société (et les sujets eux-mêmes) du handicap, ce serait rendre ces derniers otages d'une lutte qui n'est peut-être pas la leur, les rendant

[2089] Mais faut-il alors les libérer *contre leur gré* de la normativité à laquelle ils sont soumis ? Il est sans doute possible néanmoins de les accompagner dans un détachement progressif de cette normativité, sans les « forcer à être libres », par une éducation qui prendrait alors du temps.

otages à la fois de ceux qui stigmatisent le handicap et de ceux qui veulent en réponse faire diminuer cette stigmatisation : le patient y devient non plus la fin du geste médical mais le moyen (peut-être à son insu) d'une lutte politique. Cela ne signifie pas à nos yeux que le médecin ne doive en aucun cas se préoccuper des cqauses et effets politiques que peuvent avoir son activité, mais que cette prise en compte ne doit en aucun cas être imposée à son patient contre son libre-arbitre – quand bien même celui-ci n'est pas non plus une donnée et peut être affermi, réorienté, dans la relation médicale.

Ainsi il y a bien une dimension culturelle et politique du soin, dont ce dernier doit être conscient : c'est en fonction de normes aussi sociales que le médecin et le patient jugent une infirmité comme plus ou moins problématique, et cette prise de conscience peut mettre à distance un jugement précipité. C'est ainsi par exemple que pour certains patients originaires d'Afrique l'hexadactylie (la présence d'un sixième doigt à une main) est un motif de fierté, un signe d'élection, et la proposition médicale de corriger ce défaut, pourtant banale dans la plupart des contextes, est alors reçue avec stupéfaction et fermement refusée.[2090] Cependant, cette dimension culturelle du constat de déficit ne saurait interdire tout soin. Le constat du déficit peut acquérir une certaine objectivité, non que cette objectivité soit de l'ordre du naturel, du strictement donné, comme on le verra tout de suite. Ce n'est nulle part ailleurs que dans la relation clinique, et non dans un *a priori* de quelque nature qu'il soit (normatif comme critique) que s'élabore et s'affine l'évaluation de l'importance de la pathologie. La clinique doit alors accepter d'être un champ qui est lui-même traversé par un conflit entre différentes valeurs en jeu dans nos sociétés et portées par différents individus. Il n'est ainsi pas impensable que les soignants puissent à la fois aider le patient à accepter ce qui l'affecte et chercher à l'y adapter, et réfléchir avec eux néanmoins, avec toute la pondération nécessaire, à la possibilité d'une intervention thérapeutique.

On doit alors se demander *en* fonction de quoi le déficit que présente une personne peut être considéré comme nécessitant d'être soigné ; par cette analyse nous voudrions proposer différents niveaux de lecture de l'affection, les différentes « couches » qui la constituent pourtant bien dans son unité, et qui représentent à notre sens différents niveaux d'intervention possible pour les soignants, dont il est souhaitable de clarifier les limites respectives.

[2090] Dr. Aram Gazarian, communication personnelle.

5. Les critères de l'affection. Comment le manque devient problème à traiter

a) La perception du manque

Comment au fond perçoit-on une réalité comme un *déficit* ? Qu'est-ce qui fait surgir la conscience du manque, de l'absence de quelque chose qui devrait être, absence que l'on jugera problématique et qu'il faudra s'efforcer de corriger ? Sur quel fond se détache le constat d'une telle absence, et de son éventuelle gravité ? Ce qui semble évident dans les cas qui nous occupent, c'est que ce qui permet de percevoir l'absence de mains ou la défiguration comme un déficit, c'est la moyenne des corps humains, qui sont habituellement configurés en ayant deux mains, un visage, que nous avons dans notre esprit en arrière-plan de toute perception d'un organisme humain. Cependant, comme on le verra, tout écart par rapport à la moyenne statistique n'est pas nécessairement visible (dans le cas des organes par exemple) ni n'est nécessairement objet de traitement : par exemple une personne de très grande taille tranche visiblement avec la moyenne, et pourtant cette différence n'est pas évaluée comme un problème, une pathologie. Mais on est ici dans le cas de l'abondance par rapport à la norme – le nanisme sera lui plus spontanément jugé négativement, comme manque là encore. Il est difficile de trouver un exemple de manque anatomique visible quant à la forme générale du corps qui ne serait pas immédiatement qualifié de déficit, qui ne serait pas valorisé – on pourrait imaginer l'absence d'un orteil par exemple : il faudrait peut-être un manque (proportionnellement au corps comme totalité) très bénin, même quantitativement. Il reste que pour qualifier de problème un écart par rapport à la moyenne, le connoter négativement comme devant être traité, il faut que cette moyenne soit elle-même valorisée comme souhaitable, car fonctionnellement plus apte. Il y aurait ici une analogie entre la forme la plus fréquente d'un corps humain et ce qu'Aristote dans sa physique désigne comme un « mouvement naturel ». Par opposition, le « mouvement violent » est pour Aristote celui qui s'oppose au mouvement naturel – par exemple, le fait de jeter une pierre dans les airs, s'opposant à la tendance des graves à gagner leur lieu naturel qui est le centre de la terre. Le déficit organique serait ici tel une violence exercée à l'encontre d'une norme naturelle.

Sartre dans l'*Être et le néant* souligne tout le paradoxe que représente la perception d'une absence, formulée dans un jugement négatif, du type « Pierre n'est pas là » quand j'ai rendez-vous avec lui

dans un café, et nous aide à en comprendre la profonde ambiguïté[2091] : en effet, ce qu'on perçoit c'est toujours de l'être, et non le non-être : « il ne saurait y avoir intuition de *rien* et […] l'absence de Pierre est ce rien. […] Il est certain que le café, par soi-même, […] est un plein d'être.[2092] » Qu'est-ce qui permet alors de concevoir que ce que je perçois manque de quelque chose ? C'est que notre perception est toujours orientée par une attention, et même une attente, qui suppose qu'une partie de ma perception est le fond sur lequel pourra se détacher une forme. Ainsi selon Sartre, ma perception orientée « néantise » le café dans lequel j'ai rendez-vous avec Pierre, pour le constituer comme fond sur lequel la personne de Pierre pourrait se révéler comme présente ; « mais justement Pierre n'est pas là. Cela ne veut point dire que je découvre son absence en quelque lieu précis de l'établissement. En fait Pierre est absent de *tout* le café ; son absence fige le café dans son évanescence, le café demeure *fond*.[2093] » Alors ce fond, qui « poursuit sa néantisation », finit par rendre omniprésente, d'autant plus présente, cette absence, sur un fond perceptif fait pour la recevoir et qui ne reçoit toujours rien : « [Le café] se fait fond pour une forme déterminée, il la porte partout au-devant de lui, il me la présente partout et cette forme qui se glisse constamment entre mon regard et les objets solides et réels du café, c'est précisément un évanouissement perpétuel, c'est Pierre s'enlevant comme néant sur fond de néantisation du café.[2094] » Ainsi l'absence, une fois constatée, finit-elle par hanter tout le champ de ma perception, par être encore plus présente que tout ce à quoi je devrais être présent mais que je rejette en arrière-fond comme ne répondant pas à mon attente, la creusant au contraire.

Il nous semble que cette description sartrienne rend compte de manière adéquate d'un phénomène relevé par les soignants dans le cadre du diagnostic prénatal : une fois le diagnostic d'un manque, d'un déficit posé chez l'enfant, celui-ci risque d'être identifié à son manque, de ne plus être, aux yeux de ses parents, que ce manque, qui vient hanter ma perception de l'être, la rejeter dans le néant, au point de rendre invisible ce qui est présent[2095] – d'autant que l'enfant à naître n'est perçu que fugitivement dans le diagnostic prénatal, par des procédés d'imagerie potentiellement déréalisants. Sartre parle ainsi d'un « néant qui glisse comme un *rien* à la surface du fond » : « Pierre absent *hante* ce café.[2096] » Cette absence omniprésente, on la retrouve dans la perception non médiatisée du handicap, face à la

[2091] Jean-Paul Sartre, *L'Être et le néant*, Paris, Gallimard, 1943, I, i, 2, « Les négations », pp. 40-46.
[2092] *Ibid.*, p. 44.
[2093] *Id*.
[2094] *Ibid.*, p. 45.
[2095] Aram Gazarian, Françoise Gonnaud, Anne-Pascale Queney-Rouyer, « Trois regards, une consultation. Prise en charge interdisciplinaire des anomalies congénitales de la main », *art.cit.*
[2096] Jean-Paul Sartre, *L'Être et le néant*, *op.cit.*, p. 45.

personne en chair et en os, à travers l'imperceptible gêne, pourtant ineffaçable, qui entoure la présence de la personne porteuse d'un déficit. Comme le souligne Canguilhem, on retrouve cette omniprésence de ce qui est absent jusque dans les conduites les plus prévenantes à l'égard de l'infirme : « bien que son entourage évite de lui renvoyer l'image de son incapacité, comme lorsque des enfants affectueux se gardent de courir en compagnie d'un petit boiteux, l'infirme sent bien par quelle retenue et quelles abstentions de la part de ses semblables toute différence est apparemment annulée entre eux et lui.[2097] » Le manque de naturel, de spontanéité dans la conduite des autres souligne encore la perception continuée d'un déficit qui éloigne de la norme naturelle. (On retrouve ici, autrement, l'analyse de Merleau-Ponty sur le membre fantôme, perception ambivalente de l'absence du membre).

Il reste cependant à compléter l'analyse de Sartre. En effet, celle-ci porte sur la perception de l'absence d'une réalité *attendue* (l'ami, Pierre, avec qui on a rendez-vous). Mais ce qui est troublant dans la perception du déficit anatomique, c'est qu'il est possible qu'aucune attente préalable ne soit posée dans la conscience – même si le contexte d'une consultation clinique oriente bien la conscience vers la perception de possibles manques, malformations, déficits. Mais c'est à la notion de manque en général que la conscience est préparée, et pas à ce manque-là en particulier, qui surprend : la plupart du temps, la conscience commune ne sait pas qu'il est possible d'être amputé ou défiguré, tant le phénomène est rare. Ce qu'il y a alors d'étrange, c'est que c'est ici la perception du déficit qui nous fait apparaître notre attente, mais immédiatement comme déçue ou non remplie ; ou plutôt, si on suit le témoignage de Marc Jeannerod, après un moment de flottement pendant lequel j'ai du mal à identifier ce qui pose problème chez celui que je rencontre. Je ne pose pas dans ma conscience une certaine attente, ici, qu'un être humain ait deux mains, ou un visage, pour la voir ensuite non remplie, comme c'est le cas dans l'exemple sartrien où je vais au café en attendant d'y retrouver Pierre, qui peut-être se révélera absent. Ici, je crois ne pas avoir d'attente préalable. Mais si je perçois le déficit comme manque, c'est bien sur le fond d'une attente préalable ; sauf qu'ici c'est la perception même du déficit qui me fait prendre conscience de cette attente. C'est en découvrant que telle personne présente un déficit que je réalise qu'« on peut donc ne plus avoir de mains, être défiguré», et que donc font partie de mes attentes informulées le fait qu'un être humain ait deux mains, un visage. C'est la perception du déficit qui révèle pleinement à ma conscience une de ses attentes préalables mais qui n'avait jamais été thématisée par elle ; c'est le manque qui creuse, en même temps qu'il apparaît, le désir éventuel de le voir corrigé, en rapport à une norme dont je prends conscience dans le même

[2097] Canguilhem, *Le normal et le pathologique, op. cit*., pp. 87-88.

temps. On peut dire, plus largement, que c'est la perception (en nous ou chez autrui) de la pathologie qui nous fait apparaître la santé comme désirable. Or pour l'être en bonne santé, la santé n'est rien d'autre qu'un état normal, qui n'apparaît jamais à ma conscience : à la sortie d'une maladie, on peut se dire (brièvement) qu'on est rétabli, mais le constat de bonne santé disparaît aussitôt de notre champ de conscience pour être remplacé par nos activités dont cette santé permet pourtant que nous les reprenions.

Ainsi complétée, l'analyse de Sartre nous permet donc de mieux saisir comment se manifeste à nous la perception d'une absence, que nous interprétons comme un manque en fonction d'une attente préalable – qui peut se révéler rétrospectivement. Elle est le fait d'une rencontre, avec tout son caractère imprévisible d'événement. Mais ce que l'analyse de Sartre ne permet pas de ressaisir, parce qu'elle ne porte pas sur la question de la pathologie, c'est ce qui nous fait percevoir ce manque comme un déficit, qui à la fois pose problème et peut appeler un traitement.

Du manque au déficit

Il nous faut donc examiner les différentes normes qui font que nous interprétons un manque constaté comme un déficit, comme une pathologie – c'est-à-dire une allure négative de la vie, et ceci selon une gravité variable. Cela ne signifie pas à notre sens que l'interprétation du manque comme déficit soit seconde, temporellement ni même logiquement, par rapport à la seule perception de ce manque : c'est sans doute dans un même geste perceptif qu'on constate le manque et le déficit. Comme le souligne Merleau-Ponty, toute perception est d'emblée interprétation. Il n'y a pas deux moments distincts, celui de la sensation pure puis celui de son interprétation, puisque percevoir suppose toujours de placer une réalité comme forme sur un fond, ce qui est déjà une démarche d'interprétation en fonction de mes attentes, de mon être-au-monde. Sartre analyse de la même manière la perception : « Aucun objet, aucun groupe d'objets n'est spécialement désigné pour s'organiser en fond ou en forme : tout dépend de la direction de mon attention. »[2098] Pour Merleau-Ponty, la perception est d'emblée synthétique ; le jugement n'est pas un acte intellectuel qui vienne se surajouter à une sensation soit-disant brute.[2099] Cependant, il est possible de percevoir un manque sans l'interpréter comme une

[2098] Jean-Paul Sartre, *L'Être et le néant*, *op.cit.*, p. 45. Sartre comme Merleau-Ponty doivent ces analyses à la *Gestaltheorie*.
[2099] C'est ce que dégage Merleau-Ponty à travers toute l'introduction de la *Phénoménologie de la perception*.

pathologie. C'est donc sur un certain fond vital que le manque peut se trouver qualifié de pathologie, ce qui met en jeu différentes échelles de valeur.

b) Anomalie, incapacité, infirmité

La difficulté du jugement de déficit

Ce qu'on doit d'abord souligner, c'est que tout manque n'est pas nécessairement pathologique, ce qui doit inciter à la prudence dans l'interprétation d'un manque comme devant faire l'objet d'un traitement. Certaines anomalies bénignes ne justifient pas de soin à nos yeux. C'est pourquoi Canguilhem entreprend un examen critique des concepts d'anomalie et d'anormal dans *Le normal et le pathologique*, même s'il reconnaît que la distinction est difficile à tracer : « L'anomalie peut verser dans la maladie, mais n'est pas à elle seule une maladie. Il n'est pas aisé de déterminer à quel moment une anomalie se tourne en maladie.[2100] » Il est particulièrement difficile de déterminer quand une différence quantitative devient une différence qualitative. Canguilhem souligne ailleurs que la perception d'une quantité est de toute façon toujours la perception de la quantité d'une certaine qualité ; par exemple la mesure d'une température est bien orientée d'emblée par les notions de chaud et de froid, qui est ce qu'on cherche à mesurer : on ne s'intéresse à une quantité que sur la valorisation préalable d'une qualité, valeur qui elle n'existe pas selon Canguilhem dans la réalité mais qui oriente notre perception.

La difficulté s'approfondit quand l'anomalie est congénitale, du fait qu'elle est toujours déjà présente, pour le sujet, présentant pour lui un caractère de normalité de ce fait. Le congénital est défini par un praticien comme « ce dont le patient n'a pas le souvenir d'avoir été autrement. » De ce point de vue, l'anomalie congénitale semble se distinguer de la maladie : « Le propre de la maladie, c'est de venir interrompre un cours, d'être proprement critique. Même quand la maladie devient chronique, après avoir été critique, il y a un autrefois dont le patient ou l'entourage garde la nostalgie. On est donc malade non seulement par référence aux autres, mais par rapport à soi.[2101] » Cette configuration est très présente dans le déficit acquis, avec la force du traumatisme qu'on a vue ; mais dans le cas de

[2100] Georges Canguilhem, *Le normal et le pathologique, op. cit*., p. 88.
[2101] *Ibid.*, p. 87.

l'affection congénitale, « le porteur d'une anomalie ne peut [...] être comparé à lui-même » : en effet, « si cette conversion de l'anomalie en maladie a un sens pour le vivant dans la science des embryologistes, elle n'a aucun sens pour le vivant dont le comportement dans le milieu, hors de l'œuf ou hors de l'utérus, sont fixés au départ par les particularités de sa structure.[2102] » Il est ainsi jugé déficient par rapport aux autres uniquement : on risque toujours d'asservir le sujet porteur de l'anomalie à une norme hétérogène, ou à une forme abstraite (pour lui) du corps humain normal.

L'anomalie n'est pas nécessairement pathologique

Canguilhem souligne donc que toute anomalie n'est pas pathologie. Il signale ainsi que le terme « anomalie » n'est pas le substantif de l'adjectif « anormal » : les deux termes doivent se situer sur des axes différents, l'un purement descriptif, l'autre évaluatif, axiologique. Ainsi il existe des anomalies « qui non seulement ne gêne[nt] pas la moindre fonction, mais même ne produise[nt] pas la plus petite difformité.[2103] » L'anomalie ne soulève d'ailleurs d'intérêt scientifique que parce que certaines d'entre elles ont une valeur pathologique : « toute anomalie n'est pas pathologique, mais seule l'existence d'anomalies pathologiques a suscité une science spéciale des anomalies qui tend normalement, du fait qu'elle est science, à bannir de la définition de l'anomalie toute implication de notion normative.[2104] » Ainsi, l'existence d'anomalies non pathologiques ne doit pas faire oublier pour autant que certaines le sont, et que c'est justement pour cela qu'on peut s'intéresser aux anomalies. L'anomalie peut bien cependant être une simple variation individuelle, qui est constatable comme différence sans que la variation ne provoque de trouble : « l'anomalie c'est le fait de variation individuelle qui empêche deux êtres de pouvoir se substituer l'un à l'autre de façon complète. Elle illustre dans l'ordre biologique le principe leibnizien des indiscernables. Mais diversité n'est pas maladie.[2105] » C'est ainsi qu'Isidore Geoffroy Saint-Hilaire distinguait les anomalies selon deux axes : selon leur importance quantitative, et selon leur gravité pour le vivant. On trouve ainsi selon lui les variétés, anomalies peu prononcées, sans impact fonctionnel ni difformité, par exemple un muscle surnuméraire ; les vices de conformation, anomalies peu prononcées, mais gênant une fonction ou provoquant une difformité, par exemple l'imperfection de l'anus ou le bec-de-lièvre ; les

[2102] *Id*.
[2103] *Ibid.*, p. 84.
[2104] *Ibid.*, p. 85.
[2105] *Id*.

hétérotaxies, anomalies importantes quantitativement mais sans conséquence pour le sujet, par exemple le *situs inversus* ; enfin, les monstruosités, anomalies importantes et graves pour le sujet, par exemple l'agénésie ou la cyclopie. Une anomalie, particulièrement d'ordre congénital, n'est donc pas nécessairement une pathologie ; même, comme mutation, elle peut non seulement ne pas être un déficit, n'avoir aucun impact, mais représenter un avantage adaptatif : « dans la mesure où des êtres vivants s'écartent du type spécifique, sont-il des anormaux mettant la forme spécifique en péril, ou bien des inventeurs sur la voie de formes nouvelles ?[2106] »

Comment l'anomalie se révèle pathologique

Pour que l'anomalie devienne pathologique, il faut qu'elle se révèle au sujet sous la forme de la souffrance. Ainsi bien des sujets porteurs d'un *situs inversus*, ou n'ayant qu'un rein de naissance, ne connaissent parfois pas leur malformation de toute leur vie, celle-ci n'étant révélée que dans le cas d'une autopsie après leur mort ou d'un examen médical pour d'autres raisons.[2107] « Pathologique implique *pathos*, sentiment direct et concret de souffrance et d'impuissance, sentiment de vie contrariée.[2108] » Pour qu'il y ait un tel sentiment de souffrance, il faut qu'il y ait une *incapacité* – des fonctions dont l'affection contrarie l'accomplissement. Il s'agit de quitter le seul plan de la conformité anatomique (l'anomalie) pour entrer dans celui des capacités d'usage (l'incapacité). Mais cette incapacité ne se révèle comme une contrainte, une limitation, que dans le cadre d'un environnement, d'un milieu : notre corps rencontre de nombreuses incapacités que nous ne jugeons pas pathologiques. On peut alors définir comme *infirmité* l'incapacité qui représente une contrainte dans notre environnement normal. Ainsi, comme le souligne abondamment Canguilhem, c'est *par rapport à un milieu donné* qu'on est normal ou pathologique, et non dans l'absolu : « Le vivant et le milieu ne sont pas normaux pris séparément, mais c'est leur relation qui les rend tels l'un et l'autre.[2109] » Ainsi en est-il de l'anomalie qu'est l'hémophilie :

[2106] *Ibid.*, p. 89.
[2107] L'histoire de Marius Renard, qui fut célèbre en son temps en 1952, repose sur une telle méconnaissance du fait d'avoir un seul rein. Cet adolescent fut opéré suite à une chute d'un échafaudage par l'ablation de son rein ; les médecins découvrirent alors avec effroi qu'il s'arrêtait d'uriner, découvrant par la même qu'il n'avait de naissance qu'un seul rein. Il fut greffé par Jean Hamburger la nuit de Noël 1952 avec un rein prélevé à sa mère qui l'avait supplié de faire tout ce qui était possible pour sauver son fils – c'est la première greffe réalisée à partir d'un donneur vivant ; le rein reprit sa fonction quelques semaines avant de succomber au rejet immunologique qu'on ne pouvait maîtriser à l'époque. L'épisode, qui émut la France entière, fit beaucoup pour la célébrité des opérations de greffe.
[2108] Georges Canguilhem, *Le normal et le pathologique, op. cit*., p. 85.
[2109] *Ibid.*, p. 90.

> Toutes les fonctions de l'hémophile s'accomplissent semblablement aux individus sains ; mais les hémorragies sont interminables […]. En somme, la vie de l'hémophile serait normale si la vie animale ne comportait normalement des relations avec le milieu, relations dont les risques, sous forme de lésions, doivent être affrontés par l'animal.[2110]

Ainsi est-il impossible d'imaginer un milieu dans lequel l'hémophilie comme anomalie ne serait pas une pathologie : il faudrait imaginer un milieu avec lequel il n'y ait aucun besoin d'être en interaction, qui ne présenterait aucun risque de lésion. Ou alors, il faudrait imaginer un milieu totalement protégé des chocs, c'est-à-dire un milieu où la personne n'aurait aucune activité à déployer par elle-même, où tout serait apporté par ailleurs. On retrouve ici la tension entre la possibilité d'éloigner toute souffrance, dans un milieu totalement nourricier, médicalisé, et le prix à payer qui est celui d'une absence de déploiement de soi dans ce milieu, d'absence de liberté. Ainsi l'hémophile court-il un risque, potentiellement vital, dans tout milieu avec lequel il accepte d'être minimalement en interaction.

Il faut souligner ici qu'il en va de même, même si aucun risque vital n'est directement couru, dans les cas de l'amputation et de la défiguration. La main, le visage, sont des parties de mon corps qui me mettent en rapport avec mon milieu, que ce milieu soit réduit à sa notion biologique la plus immédiate ou élargie à mes relations à autrui ; ainsi, il n'est pas de milieu dans lequel l'amputation, la défiguration, ne se trouvent qualifiées d'infirmité, en ce qu'elles lèsent relativement la spontanéité de mon rapport même à tout milieu, quel qu'il soit. Cependant, qu'il y ait ici une réelle infirmité ne justifie pas encore la greffe ; ne serait-ce que parce que la greffe ne redonne que 40% d'une main normale, ou un visage incomplètement normal et mobile, et garde une dimension d'incapacité, mais surtout parce que tout dépend de la gravité qu'on peut attribuer à cette infirmité. Or, si l'infirmité se définit par l'adaptation ou non d'un vivant à son milieu, il est à noter que dans le monde humain, il est possible de pallier une infirmité par des soins de réadaptation.[2111] Ainsi la prothèse, la rééducation qui apprend au sujet à utiliser le plus efficacement les possibilités de son corps (kinésithérapie), l'aménagement de son lieu de vie et/ou de travail (ergothérapie), peuvent significativement faire baisser son infirmité : l'incapacité fonctionnelle ne se traduit pas forcément en une infirmité. Il reste que le sujet reste relativement limité à *un* milieu aménagé, il est de ce fait moins normatif. Si c'est seulement dans un milieu vital que l'affection se traduit en une infirmité du fait d'une incapacité

[2110] *Ibid.*, p. 88.
[2111] Cf. Yves R*Id*eau, « Réadaptation », *in* D. Lecourt (dir.), *Dictionnaire de la pensée médicale*, *op. cit.*, pp. 955 sv.

fonctionnelle, il est possible d'agir *du côté du milieu* mais aussi *du sujet* pour une meilleure adaptation de l'un à l'autre. Le rétablissement de la conformité anatomique au type spécifique courant par la greffe n'est donc pas le seul moyen de pallier ces affections ; il convient bien d'évaluer si c'est ou non le meilleur.

Enfin, le milieu avec lequel le sujet est en rapport n'est pas que matériel : l'affection est également jugée telle comme on l'a vu dans les relations avec autrui et dans le tout d'une société – son soin renvoyant ici aux dimensions les plus intimes comme les plus publiques, politiques.

b) La dimension sociale de l'infirmité : le handicap

En effet, l'infirmité reçoit également une interprétation sociale, particulièrement dans un monde démocratique qui est selon Tocqueville caractérisé par le *sentiment du semblable.*[2112] En effet pour Tocqueville, la démocratie n'est pas seulement une forme politique : elle a une dimension philosophique, en ce qu'un régime politique correspond à une manière de penser l'homme, à une anthropologie, qui s'imprime encore plus profondément dans les consciences via la forme politique qui la traduit.[2113] Ce qui caractérise avant tout la démocratie pour Tocqueville alors « l'égalité des conditions » qui, avant même toute réalisation concrète, institutionnelle, trouve sa traduction dans le sentiment que tout homme est mon *alter ego*, mon semblable – même le puissant, le membre de l'élite. C'est sur le fond de cette idée philosophique, dont Tocqueville voit la montée irrépressible à travers les âges, depuis le stoïcisme et le christianisme, que l'égalité politique a pu être réclamée et instituée. Dans cette perspective de l'égalité, l'affection peut prendre la valeur d'une inégalité illégitime entre des hommes égaux en droits et par leur commune humanité : elle est alors comprise comme une *injustice*, ce qu'exprime alors le terme de *handicap*.

Le handicap désigne le fait que certains sont, à cause d'une situation de fait, ici une pathologie, désavantagés dans la vie sociale : le handicap leur interdit ou restreint l'accès à certaines dimensions de la vie sociale (les études, l'emploi) et affaiblit d'autant leurs chances de succès. La notion de handicap a originairement un rapport avec celle de compétition : le terme anglais désigne les poids

[2112] Cf. Pierre Manent, *Tocqueville et la nature de la démocratie,* Paris, Gallimard, 2006.
[2113] Cf. Pierre Manent, *Cours familier de philosophie politique*, Paris, Gallimard, 2001.

dont on charge les chevaux de courses les plus performants pour rétablir une égalité des chances sur la ligne de départ. Cela rétablit l'incertitude du succès dans la course, et rend tout son intérêt aux paris hippiques ; sans la procédure qui consiste à handicaper les meilleurs, le résultat de la course serait trop prévisible. Grâce aux poids qu'on inflige une certaine incertitude, analogue au hasard, est rétablie : il y a à nouveau de l'imprévisible (du point de vue des parieurs), ce qui ramène, bien que non strictement, à la situation où on tirerait au hasard le nom du gagnant en plongeant la main dans un chapeau (*hand in cap*). Par un retournement axiologique, la notion de handicap en est venue à désigner la situation de ceux dont le hasard, les aléas de l'existence, éventuellement leur responsabilité personnelle, a fait qu'ils portent un « poids » supplémentaire dans la compétition sociale, et sont voués à un destin qui paraît modeste, leur champ des possibles étant restreint. De correctif appliqué aux meilleurs dans les courses hippiques, le handicap est devenu ce qu'il faut corriger chez ceux qui en souffrent par différents dispositifs sociaux et politiques ; de procédure permettant de rétablir l'égalité, le handicap est devenu ce qui appelle une prise en charge pour restaurer l'égalité de fait qu'il compromet.[2114] Ce qui est sous-jacent à cette conception, c'est donc le souhait d'une société réellement ouverte, où la mobilité sociale soit autorisée à chacun, en fonction de mérites qui sont conçus non plus comme *performance absolue* mais comme *résultat relatif*, étant donné une situation de départ qui peut être plus ou moins favorable. Tout comme on peut dire méritant soit l'élève qui a les meilleurs résultats scolaires, soit celui qui effectue la meilleure progression, soit encore celui qui atteint les résultats les meilleurs *étant donnée une certaine situation de départ*, la prise en compte du handicap consiste à pondérer la compétition sociale par la prise en compte des inégalités de départ, ici considérées dans le cas qui nous intéresse sous l'angle médical. Ainsi, considérer le handicap comme méritant un traitement suppose de ne pas comprendre la compétition sociale ou naturelle comme juste par elle-même, comme la seule procédure de justice. N'est pas juste la seule situation qui est le résultat non faussé d'une concurrence loyale, quelles que soient les inégalités de départ. De même, les inégalités naturelles sont ici comprises comme pouvant représenter des injustices, aux yeux de la loi instituant l'égalité entre les hommes, à la différence de la morale d'un Calliclès. Surtout, il s'agit de ne pas faire confiance aux seuls résultats de la concurrence comme

[2114] « Le mot même de handicap, apparu dans les années 1950, tentait déjà de dire que la charge pesant sur les épaules de certains n'était pas forcément endogène puisqu'elle est déterminée par un handicapeur ; elle vient de l'extérieur, ce n'est pas une déficience, mais un frein, un obstacle. L'emprunt sémantique au sport essayait également de signifier qu'égaliser les chances des concurrents inégaux était chose possible et souhaitable. Or l'usage courant du mot handicap a rabattu son sens sur celui de déficience. Sans doute parce que la représentation commune est défective, chargée de l'*Id*ée de malheur, de manque. » Henri-Jacques Stiker, « Des définitions du handicap », *art.cit.*, p. 56-7.

élimination naturelle des plus faibles, sur le modèle, importé de la biologie, de la sélection naturelle. Yves Rideau rappelle qu'on a pu contester au nom d'une forme de sociobiologie la volonté même de traiter médicalement le handicap en cherchant à pallier les infirmités par la réadaptation :

> [Les sociétés humaines] portent secours aux malades, même lorsque leur maladie est à peu près incurable et doit les laisser définitivement affaiblis. On protège les impotents, on fortifie les invalides. Dans la mêlée sociale, nous faisons entrer des combattants déclassés. […] Il n'y a plus de sélection. Toute la vie normale est pervertie. La civilisation qui a tant fait pour l'individu n'aboutit qu'à la dégradation de l'espèce. Le fait naturel, c'est l'écrasement des faibles.[2115]

Ainsi, soigner le handicap suppose au contraire de détacher la vie en société du seul modèle naturel de la lutte pour la survie du plus adapté, ce qui suppose une valeur absolue reconnue à toute personne humaine. Cela suppose également de prendre soin de qui paraît *incurable*, mais peut néanmoins être *pallié* : c'est tout l'objet de la réadaptation. Yves Rideau souligne que les préceptes hippocratiques ne portaient pas à être attentif à l'incurable – bien que dans les faits on trouve dans le corpus hippocratique des descriptions de traitement d'affections incurables, par exemple pour les luxations congénitales de la hanche[2116] - « les hommes de l'Art experts savent faire la distinction entre le possible et l'impossible : « Ils entreprennent le possible mais laissent l'impossible. »[2117] De la même manière, soigner le handicap suppose d'y voir un mal *immérité*, et non une punition justifiée pour une culpabilité quelconque – selon la pente naturelle qu'on a notée à voir derrière le handicap une punition. Ambroise Paré, qui décrit pourtant des appareils orthopédiques dans *Des moyens artificiels d'ajouter ce qui fait défaut naturellement ou par accident*, considérait par ailleurs la malformation congénitale comme une punition divine : « Il est certain que le plus souvent, ces créatures procèdent du Jugement de Dieu. Celui-ci permet que les pères et mères produisent de telles abominations par leur copulation à la façon des brutes.[2118] » S'il est compris comme une punition divine, le handicap est lui-même œuvre d'une justice, et ne saurait faire l'objet d'un traitement au nom de la justice.

Au contraire, prendre en compte le handicap suppose d'interpréter cette situation comme une injustice. Non pas au sens de la justice corrective, où la justice cherche à compenser le mal qui a été

[2115] Charles Ridet, cité par Yves Rideau, « Réadaptation », *art. cit.*, p. 960.
[2116] *Ibid.*, p. 957.
[2117] Hippocrate, cité par Y. Rideau, *Ibid.*, p. 958. L'impossible n'a cependant pas la même définition que l'incurable : face à l'incurable il y a des espérances impossibles mais également des traitements possibles.
[2118] cité par Y. Rideau, *Ibid.*, 958. Ce texte est en contradiction totale avec la scène du Christ et l'aveugle-né dans l'Evangile de Jean (9, 1-3) qui refuse explicitement l'interprétation des malformations congénitales comme punition divine.

fait en attribuant un bien équivalent – cela supposerait qu'il y ait dans le handicap non seulement un mal, mais un responsable de ce mal, un coupable, à qui il s'agirait d'ôter son gain indû pour rétablir une égalité. Ici, la conception de la justice qui est en jeu est bien plutôt celle de l'*équité*, qu'Aristote définit comme une égalité proportionnelle, qui consiste dans les distributions (justice distributive) à donner « l'égal aux égaux, l'inégal aux inégaux ». Cette égalité justifie de donner plus à celui qui a plus de besoins, en acceptant de prendre en compte certaines inégalités de fait comme méritant d'être corrigées ; elle s'éloigne de l'égalité stricte, arithmétique. Elle s'exprimera cependant, dans le champ médical, aussi dans le fait de tenter une *correction* de l'affection – comme le souligne un des noms de la chirurgie plastique, parfois dénommée « chirurgie corrective ».

Il convient cependant de se demander si l'acte thérapeutique – ici la greffe - peut se situer dans une telle perspective de justice sociale, d'équité. Il est bien sûr important que la société mette en œuvre tous les moyens possibles pour éviter les effets sociaux négatifs de l'infirmité, en luttant contre la stigmatisation du handicap, en proposant des moyens de la meilleure insertion possible du handicapé dans la société civile et une reconnaissance sociale du handicap. Il est important également que la prise en charge médicale du handicap (réadaptation ou traitement direct de celui-ci) soit favorisée, par exemple financièrement, par la société. Mais la perspective de la justice peut-elle être prise en compte dans la rationalité du soin, dans ce qui va *justifier* la légitimité du soin au yeux du soignant ou du soigné ? Ce qui limite, nous semble-t-il, une telle perspective, c'est que le médecin n'est pas institué par la société comme devant faire œuvre de justice : en la faisant rentrer dans son raisonnement, il priverait la société tout entière d'une discussion publique sur les normes de justice en s'en faisant lui-même juge, discussion à laquelle sont en revanche soumises les politiques, usant des biens communs, de lutte contre le handicap. Il nous semble que si la thérapie peut avoir une dimension de justice, et si le soin rejoint nécessairement cette dimension, elle ne saurait être *directement* prise en vue par le médecin qui prétendrait faire œuvre de justice. Ou alors il faut comprendre que le médecin, comme tout détenteur d'une certaine autorité, se voit implicitement reconnaître – comme un parent par exemple – un certain droit de rendre la justice par le biais de son activité ; ce droit sera néanmoins de ce fait aussi limité, et ultimement soumis au regard de l'Etat comme autorité à laquelle toutes les autorités peuvent être appelées à rendre compte de leur exercice. Cette perspective de la justice peut cependant être une dimension de la justification de l'acte médical par le médecin, non plus à l'égard de son patient, mais à l'égard de l'Etat ou du débat public en tant celui-ci peut interroger le praticien sur la rationalité d'un soin – notamment dans la perspective de sa

prise en charge par la collectivité.

c) La vie relationnelle

La dernière dimension selon laquelle l'affection peut être qualifiée de pathologie et justifier d'un soin, ce sont les difficultés qu'elle amène le patient à rencontrer dans sa vie relationnelle. Cette vie relationnelle comprend les relations qu'on a vues dans l'expérience des patients à l'égard des autres indifférents (le « on » de la vie commune la plus superficielle), les relations avec les proches, et celles avec soi-même. Dans toutes ces dimensions, l'infirmité représente une difficulté pour l'existence, par son omniprésence stigmatisante à l'égard des autres et de soi-même. Il n'est cependant pas certain, là encore, que ces dimensions soient une justification absolue du soin et elles demandent elles aussi d'être soigneusement pesées.

En effet, dans les relations avec autrui dans tout l'anonymat des relations impersonnelles, on peut souligner que c'est peut-être la sphère du politique, malgré les difficultés qu'on a relevées, qui doit la première prendre en charge les efforts pour une meilleure acceptation sociale du handicap - sphère politique qui s'étage de la vie associative la plus locale à la vie politique nationale et même internationale.

De la même manière, il semble délicat de demander au médecin un geste thérapeutique ayant pour but de faciliter les relations avec les proches, en réduisant la différence apparente. Ainsi, il pourrait s'introduire le soupçon que le soin soit fait à la demande, implicite ou explicite, de l'entourage, qui trouverait l'affection trop insupportable. Ne risque-t-on pas alors de vouloir réduire la souffrance de l'entourage bien plus que celle du patient ? Celui-ci pouvant demander le soin aussi par sentiment d'être pesant à l'égard de son entourage et pour lui faciliter la vie. Qui soignerait-on alors vraiment ? Comment s'assurer que le bénéfice du patient soit, si ce n'est le seul en jeu, à tout le moins l'élément primordial de la décision ? Nous ne voulons pas dire par là que la souffrance des parents, des proches, ne mérite elle-même aucun soin ; même, elle constitue aussi bien pour le patient un élément de son mal. Nous ne nions pas non plus que le soin, ayant pour perspective de soigner un sujet et ce sujet étant en relation avec d'autres sujets, acquière la dimension d'un soin *des relations* du sujet avec ses proches. C'est ainsi que Christian Baudelot, au moment de donner un rein à sa femme, assure que sa

perspective était loin d'être seulement altruiste : en évitant la dialyse, ce qu'il s'agit de soigner, de préserver, ce n'est pas seulement la santé de sa femme et sa vie biologique, mais bien aussi leur vie commune, leur vie de couple et de famille. De la même manière, la femme d'un des patients greffés des mains que nous avons rencontrés désigne les mains greffées de son mari en parlant de « nos » mains ; elle dit : « ce sont mes mains aussi ».[2119] Elle désigne nous semble-t-il par là combien ces mains ont été gagnées *ensemble*, et combien elles apportent un bénéfice à elle aussi. Il reste qu'il nous semble possible, et nécessaire, de distinguer le fait de soigner *le sujet en tant qu'il est en relation avec des proches*, et le soin de ces proches seuls quand cela risque d'instrumentaliser le patient à leurs perspectives égoïstes – même si nous ne méconnaissons pas combien la ligne de partage entre égoïsme et altruisme est ici difficile à cerner. En effet, le bien du patient comporte aussi, certainement, le bien-être de ses proches et ses relations avec eux, mais il ne saurait être *identifié* au bien-être de ses proches. Cela supposerait que ces proches soient parfaitement capables eux-mêmes, dans l'amour, d'assimiler leur bien-être à celui du patient. Leibniz définit ainsi l'amour comme le fait de se soucier du bien d'autrui « comme si c'était le sien ». Il est cependant impossible de supposer *a priori* que l'amour d'autrui même le plus aimant soit capable d'identifier absolument correctement le bien d'autrui. C'est là ce qui fait douter Emmanuel Kant de la valeur morale pratique de la « règle d'or » (Ricoeur) recommandant de «ne pas faire à autrui ce qu'on ne veut pas qu'on nous fasse », formulée dans l'Evangile comme « Aime ton prochain comme toi-même ». Mais savons-nous nous aimer nous-même ? On sait que cette identification du bien d'autrui, par exemple sous la forme de la *pitié*, peut être victime d'erreurs de jugement dans sa prétention à « se mettre à la place d'autrui ». La pitié n'est qu'une amorce, comme telle à préserver, d'une évaluation morale ou d'un questionnement moral ; elle ne saurait être identifiée purement et simplement à un jugement moral éclairé, sans avoir à passer par une élaboration et délibération. Ainsi, les effets négatifs de l'infirmité sur la vie relationnelle du patient ne sauraient légitimer sans condition d'entreprendre le traitement de celle-ci.

De la même manière, la prise en compte de l'impact de l'infirmité sur la vision de soi-même du sujet est-elle difficile à prendre en compte. Comme le souligne Canguilhem, et comme nous l'avons déjà vu avec Goffman, l'infirmité ne provoque pas qu'une perte de capacité ou de fonctionnalité et des difficultés relationnelles ; elle est également, aux yeux mêmes du sujet qui en est affecté, l'occasion d'un sentiment de *déchéance*, voire de *honte*, qui peut s'exprimer dans un jugement subjectif de laideur, d'anormalité, de monstruosité, de non valeur de sa vie. Peut-on justifier une intervention

[2119] S. S., entretien avec l'auteur.

thérapeutique pour des raisons ici psychologiques ? Là encore, il serait certainement trop brutal de balayer cette dimension, comme si le médecin ne devait s'en tenir qu'à la fonctionnalité d'organismes à qui il serait demandé de mettre leur vie psychologique entre parenthèses. Il serait néanmoins troublant d'un autre côté de justifier une intervention par des motifs uniquement psychologiques, demander de traiter par le scalpel un rapport de soi à soi du patient, même si ce dernier trouve son point d'achoppement dans une réalité physiologique.

C'est toute l'ambiguïté nous semble-t-il de la chirurgie esthétique qu'on retrouve ici. La chirurgie plastique unifie dans un même geste des dimensions fonctionnelles et esthétiques, et toute intervention chirurgicale se pose la question de sa dimension esthétique, notamment via les cicatrices. Mais le rapport à la beauté n'y est pas le même que dans la chirurgie esthétique : dans la chirurgie traditionnelle, le souci de l'esthétique existe mais sous la forme de lutter contre les effets indésirables d'un geste thérapeutique désirable par ailleurs ; dans la chirurgie esthétique la dimension esthétique est au contraire première. Il y a des liens profonds entre la chirurgie reconstructrice et la chirurgie esthétique, les techniques de cette dernière étant souvent dérivées de la première. Sophie Delaporte note que leurs liens sont variables, et problématiques : dans le contexte français il y a eu une porosité entre les deux disciplines au moment où elles s'esquissaient, puis une séparation, puis une relative réunion ; dans le contexte américain la séparation a été instaurée dès la naissance de ces disciplines durant l'entre deux guerres et maintenue de manière décidée. A travers la question de la beauté, la chirurgie esthétique veut donner une portée de soin *psychologique*, et non seulement fonctionnel, à son intervention : « la chirurgie esthétique est née à l'aube du XXème siècle, en même temps que la psychanalyse », souligne Bernard Devauchelle.[2120] Un des pionniers de la chirurgie esthétique au début du 20ème siècle, J. Joseph, passa sa vie à développer la technique chirurgicale de la rhinoplastie, manifestement du fait de la « volonté des juifs de se libérer de la « malédiction du nez » ».[2121] La dimension socio-psychologique de la chirurgie esthétique est également mise en avant dans les propos de Maxwell Maltz : « Le chirurgien s'efforce […] de libérer l'âme […] en modifiant l'apparence, de manière à ce qu'elle corresponde parfaitement à la normalité. »[2122] Cette dimension du soin nous semble problématique de deux manières au moins : d'abord, en ce qu'il existe d'autres traitements, psychologiques justement, pour de telles souffrances (sans même parler de la dimension culturelle et

[2120] Bernard Devauchelle, « Chirurgie esthétique », *in* D. Lecourt (dir.), *Dictionnaire de la pensée médicale, op. cit.,* p. 237.
[2121] *Ibid.*, p. 238.
[2122] *New faces, new futures*, cité par B. Devauchelle, *art. cit.*, p. 238.

politique dans le cas de l'antisémitisme), et deuxièmement en ce que rien n'assure qu'une opération chirurgicale parvienne aux résultats psychologiques escomptés.

Enfin, une dernière difficulté de l'impact de l'infirmité sur la vie relationnelle du sujet est celle de la *compassion* à son égard. Comme le souligne Kierkegaard, il est extrêmement difficile d'accepter de faire l'objet d'une compassion pour un déficit dont on ne peut être tenu totalement pour responsable. Dans *Crainte et tremblement,* Kierkegaard analyse ainsi les deux figures antithétiques de Sarah et de Richard III, toutes deux affligées d'une incapacité qui n'est le résultat d'aucune faute. Sarah, qui épousera Tobie, a pour malédiction de provoquer la mort de ceux qui l'épousent. Tobie accepte néanmoins de l'épouser, et parvient par la prière et grâce à l'aide de l'ange à dénouer la malédiction. Mais Kierkegaard souligne que le véritable héros est bien plus encore ici Sarah que Tobie :

> Il est bien plus difficile de recevoir que de donner. […] C'est Sarah qui est l'héroïne. […] Car quel amour de Dieu ne faut-il pas pour se laisser guérir alors même qu'à l'origine on est disgracié sans en porter la faute, lorsque, au seuil déjà, on est un exemplaire avorté de l'humanité ! Quelle maturité éthique ne faut-il pas pour assumer la responsabilité d'autoriser l'être aimé à un tel geste d'audace ! Quelle humilité devant un autre homme ![2123]

Au contraire, une telle disgrâce pourrait aussi bien rendre la personne démoniaque : « Imaginons que Sarah soit un homme, et le démoniaque est alors à portée de la main. La nature noble et orgueilleuse peut tout supporter, hormis une chose : la compassion. »[2124] Ainsi les tourments de la compassion à l'égard du disgrâcié peuvent être insupportables. Plutôt que d'accepter le soin d'autrui, ou ses prémisses dans la compassion, la nature orgueilleuse peut au contraire, se raidissant contre l'amour, tomber dans le démoniaque, qui traduit un mépris des hommes par celui qui se comprend pourtant comme leur inférieur. C'est pour Kierkegaard l'attitude que personnifie Richard III :

> Prenons Gloucester (plus tard Richard III), cet horrible démon, la figure la plus démoniaque que Shakespeare ait peinte, et de façon magistrale encore : qu'est-ce qui fait donc de lui un démon ? Manifestement le fait qu'il ne pouvait supporter la compassion dont il avait été l'objet depuis l'enfance. Son monologue, au premier acte de *Richard III*, vaut davantage que tous les systèmes de morale qui n'ont aucune idée des horreurs de l'existence ni de leur explication :
>
> « *Moi, qui suis d'une frappe grossière et manque de la majesté de l'amour pour me pavaner*

[2123] Sören Kierkegaard, *Crainte et tremblement*, trad. Charles Le Blanc, Paris, Payot, 2000 [1843], « Problème III », p. 180.
[2124] *Ibid.*, p. 181.

devant une nymphe impudique au pied léger ; moi, que la traîtresse nature a frustré de ses belles proportions, et dont elle a contrefait les traits ; difforme, inachevé, précipité avant mon heure dans ce monde vivant, à peine esquissé, et encore si défectueux et si insolite que les chiens aboient après moi quand je m'arrête près d'eux. »[2125]

Ainsi l'infirmité peut-elle avoir des répercussions sur la tournure morale de l'existence du sujet qui en est porteur ; dimension que le soin peut paradoxalement renforcer, avec la réception ambivalente de la compassion humaine à l'égard de la difformité. Un des patients que nous avons rencontrés notait ainsi avec amertume qu'il lui arrivait de ressentir « une pointe d'envie à l'égard de ceux qui ont leurs mains. »[2126] On rejoint ici la notation de Paul Ricoeur que, dans la maladie, on peut devenir blessé par l'« insolente santé des bien-portants ». Ainsi, si le déficit nous invite à élargir sa compréhension au-delà de sa seule dimension la plus directement fonctionnelle à d'autres dimensions de la vie du vivant (sociales, relationnelles, psychologiques), cet élargissement ne doit pas se faire sans prudence.

Il nous semble qu'ici la greffe retrouve une tension constitutive du soin, celle du rapport entre la pathologie et la souffrance. En effet, face au mal que représente une affection du corps, nous éprouvons non seulement de la douleur, qui demande à être soignée, mais également une souffrance qui rouvre la question du *sens*. De ce point de vue, le soin doit se placer sur une ligne de crête délicate à la fois à déterminer et à tenir. En effet, si la douleur appelle un traitement médical et la souffrance une forme, quelle qu'elle soit, de sagesse, cette distinction peut amener à deux écueils. On peut d'un côté être tenté de rabattre toute souffrance existentielle sur la douleur, en médicalisant toute souffrance et en faisant taire les questionnements métaphysiques qu'il soulève et aussi, dans le cas du handicap, les questions qu'il pose à la société, qui sont donc aussi politiques ; d'un autre côté, on peut être tenté de transformer toute douleur en souffrance existentielle, ne laissant la place qu'à la sagesse et interdisant ultimement tout acte médical – et en barrant tout autant, dans le cas du handicap, l'échelon socio-politique, ou au contraire en en faisant le seul levier d'action. Le geste médical doit donc s'ouvrir sur les dimensions existentielles puisqu'il s'agit dans la médecine de soigner des personnes, des subjectivités, mais aussi trouver un certain équilibre entre ces deux dimensions ; non pas pour renvoyer le traitement de la souffrance à une autre spécialité nécessairement ou à une autre dimension de la vie du patient : le médecin peut bien accompagner aussi son patient de ce point de

[2125] *Ibid.*, pp. 181-2.
[2126] J. d C., entretien avec l'auteur.

vue là, et il le fait d'ailleurs indirectement en soulageant autant que possible la pathologie, mais au prix d'une distinction qui soit relativement claire entre le thérapeutique, ses impératifs propres, et l'existentiel. Par exemple la compétence médicale du soignant peut lui permettre d'aider le patient, tout en luttant contre elle avec tous les moyens possibles, à entrer, en même temps dans la dimension de l'acceptation (qui n'est pas nécessairement résignation) de la pathologie.

Ainsi, si le handicap que veut soigner la greffe comporte toutes ces dimensions imbriquées, il importe que quand elle est réalisée elle le soit par une équipe très multidisciplinaire, incluant des spécialités comme la psychologie, l'ergothérapie pour l'adaptation avant et aussi après la greffe, une aide sociale pour les questions d'intégration sociale, etc – ce qui est le cas dans toutes les équipes de greffes composites du monde semble-t-il - ; et aussi que la continuité d'une relation authentiquement clinique soit assurée, pour permettre une relation à la fois variable, selon les interlocuteurs, mais aussi approfondie avec un des praticiens qui aura pour tâche de prendre en compte les apports des autres spécialités. Un des patients que nous avons rencontrés nous disait en effet son inquiétude devant les changements de personnel possibles dans l'équipe de greffe : il considère en effet qu'il a été très précieux que toutes ses demandes aient pu jusqu'ici être écoutées attentivement, mais a peur de ne plus bénéficier à terme de la même écoute sur le long terme, particulièrement si l'équipe venait à changer.[2127]

D. La greffe resituée parmi d'autres options

Pour ce qui est de l'*indication* de la greffe elle-même, il nous semble qu'il convient, à partir des critères que nous avons ici dégagés du soin, non pas à nouveau de seulement considérer que la greffe est le soin « optimum », mais qu'elle doit être confrontée soigneusement à ces différents critères ; qu'elle doit être située comme un élément parmi une *panoplie* de soins possibles, capables pour certains de traiter des éléments que la greffe cherche à soulager. Ainsi ces autres soins doivent se voir réserver toute leur place et ne doivent pas être écrasés par le caractère impressionnant de la réhabilitation par

[2127] J. d C., entretien avec l'auteur.

la greffe – même si celui-ci est bien réel ; ainsi ces autres formes de soin pourront être de réelles alternatives à la greffe, mais aussi selon les cas son complément nécessaire.

1. Une restauration incomplète

Il convient d'abord à notre sens de souligner que la réparation, même aussi complète que celle opérée par une greffe, ne résout pas tout pour le patient. D'abord parce que la greffe suppose elle-même un suivi contraignant, et présente des risques réels ; que la fonctionnalité apportée, très substantielle, n'est pas un recouvrement complet des possibilités connues auparavant. Mais Goffman souligne aussi que le traitement chirurgical n'est pas toujours parfaitement opérant face à la dimension du *stigmate* que comporte le handicap :

> Dans certains cas, il est possible [à la personne stigmatisée] d'essayer directement de corriger ce qu'elle estime être le fondement objectif de sa déficience : ainsi, quand une personne difforme se soumet à une chirurgie esthétique, un aveugle à un traitement oculaire, un illettré à une formation pour adultes, un homosexuel à une psychothérapie. (Lorsqu'une telle réparation est possible, il s'ensuit fréquemment, non pas l'acquisition d'un statut pleinement normal, mais une transformation de soi-même qui, de quelqu'un affligé d'une certaine tare, devient quelqu'un *dont on sait qu'il a corrigé une certaine tare*.)[2128]

Dans le cas des interventions extrêmement visibles que sont les greffes de tissus composites, il est clair que les patients greffés ne peuvent pas échapper à cette dimension de persistance du stigmate – un peu comme les condamnés qui n'en finissent parfois jamais d'être désignés comme coupables après la purgation de leur peine -, le fait qu'ils sont identifiés comme des gens *greffés*, c'est-à-dire un peu étranges aussi, au seuil, anciens amputés ou défigurés encore visiblement différents.

Thompson souligne également que les interventions chirurgicales en matière d'affections au visage, si elles peuvent avoir des effets psychologiques bénéfiques, ne résolvent pas nécessairement tous les problèmes des patients dans ce domaine là – notamment parce qu'il est possible que les personnes

[2128] Erving Goffman, *Stigmate, op.cit.*, p. 19-20.

ayant connu des traumatismes importants aux mains, ou au visage, l'aient été justement parce qu'ils étaient des personnalités psychiquement fragiles, ou capables de prises de risques excessives.

> Disfigurements [...] may be associated with other potentially distressing consequences [...]. It is also possible that findings reflect pre-existing psychopathology. [...] Indeed, Rockwell [et al.] found extremly high rates (69%) of pre-existing psychological morbidity in patients admitted to hospital with burns. It is possible that the risk of acquiring a disfigurement from traumatic events may be increased for those with depression, substance abuse, high levels of anxiety, and psychosis.[2129]

Ceci n'est bien sûr pas une indication invitant à exclure ces personnes du soin ; mais à mieux mesurer l'impact de la seule chirurgie sur cette dimension si elle est instaurée depuis longtemps – ce qui ne veut pas dire non plus que la chirurgie ne puisse pas *aussi* avoir un effet bénéfique sur cette dimension de la vie des patients. Pourtant, son effet semble en général nuancé :

> Improved psychological and social functioning after this type of interventions has been shown for acne [...] and other dermatological conditions, tortocollis, prominent ears, obesity, ports-wine stains, cleft lip and palate, and cosmetic surgery more generally. Such medical interventions often reduce but rarely remove any blemish or structural abnormality completely, such that significant psychological issues main remain.[2130]

2. D’autres soins possibles

Ainsi il existe d'autres moyens d'intervention capables d'apporter une amélioration sur ces dimensions psychologiques, relationnelles et sociales du handicap. On trouve un témoignage de ces adaptations dans la vie d'Albert Jugon : « Sa fille Alice témoignait de sa force morale lorsqu'il devait intervenir en public, en dépit de ses difficultés d'élocution : « Il imposait son visage. » »[2131]
Sophie Delaporte rapporte également l'importance qu'a pu avoir pour un récent vétéran anglais de la guerre d'Afghanistan la pratique du cheval qu'il a développée après sa blessure. Non seulement les animaux sont des êtres qui ne jugent pas l'apparence humaine, soulageant ainsi les blessés de tout

[2129] Andrew Thompson, Gerry Kant, “Adjusting to Disfigurement: Processes Involved in Dealing with Being visibly Different”, *art.cit.*, p. 676.
[2130] *Ibid.*, p. 673.
[2131] Sophie Delaporte, *Visages de guerre, op.cit.*, p. 83.

regard inquisiteur[2132] ; mais ils apportent un soin à la fois moteur et psychologique en permettant une expérience de liberté retrouvée, notamment pour les vétérans qui ont vu leur locomotion lésée par leur blessure. Un des soldats accueillis dans ce centre équestre déclare ainsi :

> Certains d'entre nous avons été profondément meurtris, et c'est une nouvelle libération. Ils peuvent désormais se déplacer avec les mêmes facilités que lorsqu'ils avaient leurs membres sauf qu'ils utilisent les chevaux pour y arriver.[2133]

Thompson, comme bien d'autres, note également l'extrême importance du soutien familial pour ces patients : “Kalick et al. noted that the low level of psychological morbidity found in their sample of port wine patients was related to 'extraordinary support from family members'.”[2134]
Une autre possibilité importante, particulièrement dans le cas de la défiguration, est l'apprentissage de compétences sociales ('*social skills*') consistant à être capable d'anticiper les situations génératrices de stress que sont les interactions sociales.[2135] La puissante association *Changing Faces* en Grande-Bretagne, fondée par une personne atteinte au visage, James Partridge, a développé de manière admirable des programmes de formation pour les personnes atteintes, leur permettant de mieux gérer ces délicates interactions. Thompson souligne l'importance de telles compétences pour la vie des patients :

> There is also some evidence that the distress associated with disfigurement is partly due to such attempts to conceal and avoid. [...] Posssesion of positive social skills is related to successful adjustment. [...] Once poor social skills have been exhibited, others may respond reciprocally, and a self-fulfilling prophecy can ensue.[2136]

Ainsi les buts d'un tel entraînement, fondé ici sur des bases comportementalistes, à ces interactions sociales sont les suivants :

> There are several reasons to believe that helping disfigured individuals extend their repertoire of social skills would improve their psychological and social functioning. First, there is some evidence that people with disfigurements behave in ways that can be characterized as indicative of shyness and apprehension. This may

[2132] Isabelle Dinoire souligne aussi avec force cet aspect là dans le fait qu’elle a voulu vivre à nouveau avec un chien après l’acc*Id*ent qui avait été causé pourtant par un chien.
[2133] *Ibid.*, p. 96.
[2134] Andrew Thompson, Gerry Kant, “Adjusting to Disfigurement: Processes Involved in Dealing with Being visibly Different”, *art.cit.*, p. 671.
[2135] Voir Nichola Rumsey, Diana Harcourt, “Body image and disfigurement: issues and interventions”, *art.cit*.
[2136] Andrew Thompson, Gerry Kant, “Adjusting to Disfigurement: Processes Involved in Dealing with Being visibly Different”, *art.cit.*, p. 670.

> be a consequence of inhibition rather than a social skill deficit or personnality attribute. Second, social competence is one of the better predictors of adjustment. Third, discrimination is commonly encountered, so that providing individuals with the skills to deal with difficult social exchanges is likely to be empowering. Finally, a high level of social skill can serve to overcome any potentially negative effects of disfigurement on social interactions.[2137]

Thompson souligne que les ateliers mis en place par l'association *Changing Faces* ont eu un impact positif sur les participants ; mais en se demandant aussi si l'amélioration de leur état psychique est venue d'interactions sociales désormais réellement améliorées, ou si elle est venue de la formation elle-même, car celle-ci représente une reconnaissance du malade en tant que tel et de ses problèmes, et par là une forme de soutien précieux.[2138]

La greffe doit également trouver, dans le cas de la greffe de mains, sa place par rapport à la possibilité de la prothétisation ; de manière analogue nous semble-t-il que la greffe de rein est en complément aussi de la dialyse, représentant pour l'instant une meilleure situation effectivement que la dialyse quand elle est possible (en termes de qualité de vie, d'espérance de vie et même de coût pour les systèmes de santé), sans que la dialyse soit absolument exclue pour autant – pour les patients qui n'entrent pas dans les critères d'inclusion pour la greffe ou qui sont en attente d'un greffon. Pour l'instant dans la greffe de mains, étant donné les risques de celles-ci, il semble en revanche préférable encore que le patient puisse s'adapter de manière satisfaisante aux prothèses ; mais ce n'est pas le cas de tous les patients. Les équipes de greffes, en tout cas celle de Lyon, demandent aux patients candidats à la greffe d'avoir auparavant au moins essayé deux types de prothèses différentes ; le principe étant ici qu'il est préférable « de savoir faire sans la greffe » [2139] – celle-ci étant là en recours en cas d'insatisfaction profonde même avec l'appareillage prothétique. C'est cette position que développe aussi Carlsen :

> Hand transplantation hold promise as the *ultimate* restorative procedure that can provide form, function, and sensation. However, this procedure still comes with a substantial cost in terms of rehabilitation, and toxic immunosuppression and should be limited to carefully selected patients who have failed prosthetic reconstruction. Hand transplantation and prosthetic reconstruction should not be viewed as competing options. Rather, they are two treatment options with different risk/benefit profiles and different indications and, hence vastly different implications.[2140]

[2137] *Ibid.*, pp. 673-4.
[2138] Nichola Rumsey, Diana Harcourt, “Body image and disfigurement: issues and interventions”, *art.cit.*
[2139] Dr. Aram Gazarian, communication personnelle.
[2140] Brian T. Carlsen, Pat Prigge, Jennifer Peterson, “Upper extremity limb loss: Functional restoration from prosthesis

3. Les buts possibles de la greffe de tissus composites

Comment peut-on alors formuler les buts que la greffe de tissus composites peut raisonnablement se donner ?

Il nous semble, au terme de cet effort de distinction que nous venons de mener, qu'il convient que les buts *fonctionnels* soient centraux, sans être les seuls, dans les raisons d'entreprendre la procédure ; notamment du fait que les autres buts, d'amélioration psychique, d'amélioration de l'image corporelle et des interactions sociales, peuvent être atteints par d'autres procédures de soin – qui peuvent aussi, et même doivent, en revanche accompagner la greffe quand elle est entreprise.

Il nous semble que certains praticiens refuseraient cette hiérarchisation, même s'ils insistent tous sur l'importance de la dimension fonctionnelle. C'est ainsi que Clarke par exemple formule les buts de la transplantation du visage en donnant apparemment la même valeur à la fonctionnalité et à l'intégration sociale : “The goal of facial transplantation is to achieve restoration of function and to re-establish social activity; both goals are reported to have been successfully achieved in the partial transplants completed so far.”[2141] De même, l'équipe de Louisville met ces deux buts sur le même plan : “The ultimate goal when reconstructing facial deformities is to achieve normal function and appearance.”[2142] L. Lantieri évoque lui peu les gains fonctionnels au moment de faire le bilan de la greffe de visage qu'il présente en 2008 – le patient ayant en effet peu d'incapacités du fait de sa malformation congénitale mais une apparence très déformée -, même s'il précise dans le résumé que «the main goal was to restore both the cutaneous appearance and function of the face, including, in particular, control of orbicularis oculi and oris muscle contraction» ; gains fonctionnels qui sont cependant peu développés dans l'article, au contraire des autres buts énoncés :

> The procedure had an excellent, positive psychological effect on the patient [...]. Befor surgery the patient felt he was considered a «monster», whereas he now feels like «an anonymous person in the crowd». Daily social activites are easier. For example, the patient can now go shopping in peace, without provoking aggressive reactions. He is now employed as an accounting agent. [...] The main objective of this procedure was to allow

and targeted reinnervation to transplantation”, *art.cit*. p. 106. C'est nous qui soulignons.

[2141] Alex Clarke and Peter EM Butler, “The psychological management of facial transplantation”, *art.cit.*, p. 1090.

[2142] S. Pushpakumar, J. Barker, *al.*, “Clinical considerations in face transplantation”, *art.cit.*, p. 952.

the patient to have a normal social life.[2143]

Brill pourtant en Grande-Bretagne propose de distinguer la valeur accordée aux gains fonctionnels et aux gains esthétiques, psychologiques, relationnels, et d'accorder la primauté aux premiers dans l'indication de greffe.

> Motivation for surgery has been studied in different cosmetic and reconstructive populations […]. The differentiation of internal motivations (related to increasing self-esteem) from external motivations (related to secondary gains such as greater social success, job prospects, etc.) is a valuable part of pre-operative assessement, with patients motivated by internal factors more likely to achieve their post-surgery goals. Pruzinsky has categorised post-surgical goals as physical, psychological and social, and there is evidence that people who focus on the physical change post-surgery tend to be more satisfied with the outcome. There is no evidence that surgical change predicts an improvement in social fucntioning although this is a common belief in requests for cosmetic procedures. In contrast, there is evidence that psychological approaches to the managementt of disfigurement and body image distress do result in improved social functioning, without modification of the external appearance. The preparation of patients for facial transplant therefore includes not only an assessment of the motivation for the surgery with emphasis placed on physical change, but the extent to which psychosocial intervention has been explored as an alternative to surgery is also included, with provision for this intervention to be offered as a first line of treatment. It has been suggested that an individual who is functioning well socially is unlikely to request face transplantation, while a patient who is not functioning well may not be the ideal candidate for a radical surgery procedure. This is the reason that face transplantation is framed as a procedure offered for severe functional impairment, with cosmetic advantages seen as secondary rather than primary goals for surgery.[2144]

Le raisonnement nous semble également aisément transposable au domaine des greffes de mains, dans lesquelles les questions de fonctionnalité sont de toute façon dans la majeure partie des cas très prégnantes.

Nous nous risquerons alors à formuler ainsi le rapport entre ces différents buts dans la greffe de tissus composites – en ayant conscience que cette position est peut-être aussi trop conservatrice - : il convient à notre sens que les gains esthétiques, psychiques, sociaux soient *enveloppés* dans des gains fonctionnels qui soient au centre de la procédure.

Dans cette limite-là, la greffe de tissus composites est bien un soin possible, capable d'apporter de

[2143] L. Lantieri, *al.*, "Repair of the lower and m*Id*dle parts of the face by composite tissue allotransplantation in a patient with massive plexiform neurofibroma: a 1-year follow-up study", *art.cit.*, p. 644.

[2144] Simon Brill, Alex Clarke, David Veale, Peter Butler, "Psychosocial management and body image issues in facial transplantation", *art.cit.*, pp. 3-4.

grandes améliorations à la vie des patients. Mais il n'est pas, nous avons voulu le souligner, le seul soin possible de ces affections graves. Ainsi ce soin peut bien être présenté comme le soin « optimal », mais pour certaines indications bien précises seulement, et sans que ce caractère de soin « optimal » en fasse une option quasi inévitable. C'est bien ainsi il nous semble que les praticiens se représentent de toute façon la procédure, et c'est pourquoi le choix du patient tient une place essentielle dans la décision de la réaliser, plus encore que dans d'autres procédures médicales ; car si une évaluation prudente est requise, c'est aussi parce que la procédure présente pour le patient des risques importants, qu'il nous faut maintenant aborder.

II. Le caractère raisonnable ou non des risques encourus

La question peut-être essentielle pour évaluer le caractère raisonnable ou non des greffes de tissus composites est bien celle du rapport entre les bénéfices retirés de l'opération et les risques encourus, à court, moyen et long terme, par le patient qui s'y soumet. Peut-on mettre en danger potentiellement sa santé pour une amélioration de celle-ci – amélioration qu'il convient donc alors de cerner précisément ? Peut-on par exemple accepter de vivre moins longtemps mais mieux ? Laurent Lantieri formule ce dilemme en disant qu'« il vaut mieux donner de la vie aux années que des années à la vie ».[2145] Cette question des risques est celle qui reste très présente dans ces greffes, qu'on a d'ailleurs parfois qualifiées de «non vitales» pour souligner cet aspect qui les singularise par rapport aux greffes d'organes. Cette question est encore un facteur limitant important du développement de ces greffes, comme on l'a vu : tout porte à croire que si les risques étaient moindres – voire quasi nuls si on parvenait à établir une « tolérance » du greffon évitant tout recours au traitement immunosuppresseur -, le nombre de ces procédures serait bien plus grand. Cette question a également été immédiatement posée, dès les premières réalisations ; et les réalisations cliniques s'accumulant, offrant pourtant des bénéfices plus grands qu'espérés au départ, ne permettent pas encore de totalement mettre cette question de côté. Ainsi certains patients, pourtant considérés par les équipes médicales comme pouvant beaucoup bénéficier de la greffe, n'acceptent-ils pas *in fine*, après la phase d'évaluation, de poursuivre. Cette question a été soulevée dans de très nombreux articles autour de ces greffes ; on la trouve par exemple formulée par Guy Foucher à propos des greffes de mains :

> *Quid* du bénéfice de la greffe face aux risques des traitements immunosuppresseurs qu'imposent ces greffes composites ? Tous les patients ayant reçu une greffe composite on fait de multiples épisodes de rejet aigu. Ces traitements sont donc indispensables et à fortes doses. Cependant, et nous touchons là la pierre d'achoppement, chacun des agents utilisés pour satisfaire à la tolérance du greffon a des effets secondaires capables de mettre en jeu la vie du greffé. Comment les justifier alors que le handicap n'engage pas le pronostic vital, réduisant la greffe à une simple intervention de confort ?[2146]

[2145] Jérôme Hamon, *T'as vu le monsieur ?, op.cit.*

[2146] Guy Foucher, « Transplantation de mains ? Editorial, » *art.cit.* p. 6.

A. Les risques des greffes de tissus composites

Il faut d'abord compter le risque opératoire lui-même : la chirurgie en question est lourde, et elle peut en elle-même échouer ; mais la gestion des risques opératoires, et des suites chirurgicales de l'opération, est néanmoins très performante. Le patient devra après la greffe se plier à une rééducation très longue, de plusieurs mois, presque un an dans le cas des greffes de mains : "Significant rehabilitation is necessary before functional abilities are regained, including the patient's ability to adapt to the demands of rehabilitation, to accept set-backs and slower than hoped-for progress, and to expend the effort required to make the transplant a success."[2147] La greffe impose également au patient un suivi médical à vie, qui certes s'espace avec le temps mais est aussi synonyme de perte d'autonomie :

> Pour l'amputé d'un membre, la prothèse esthétique ou fonctionnelle reste une alternative sans risque et pourvoyeuse d'une qualité de vie bien supérieure à celle d'un patient greffé qui subit des contrôles permanents, prend chaque jour des traitements potentiellement dangereux, est ré-hospitalisé à chaque évènement anormal et finalement cesse d'être autonome durant des mois et de travailler durant des années…[2148]

1. Les risques du traitement immunosuppresseur

Le traitement immunosuppresseur comporte des risques directs et indirects. Les risques directs sont qu'il provoque des troubles du métabolisme, par exemple l'insuffisance rénale, le diabète, l'ostéoporose (un jeune patient de l'équipe lyonnaise a dû subir une pose de prothèse de hanche de ce fait, opération qui devra encore probablement être renouvelée à long terme). Les risques indirects sont liés au fait que le traitement immunosuppresseur, pour empêcher le rejet du greffon, diminue l'activité du système immunitaire et rend de ce fait le patient plus susceptible aux infections, infections *de novo* comme résurgences d'infections passées dormantes, ainsi qu'aux cancers. Ces risques sont comparables à ceux des patients greffés d'organes, mais pour un bénéfice dont la valeur est moins indiscutable que dans les greffes d'organes. La toxicité des traitements immunosuppresseurs est plutôt bien supportée par ces patients souvent jeunes et sans comorbidité associée, mais qui verront aussi

[2147] George Agich, "Extension of Organ Transplantation: Some Ethical Considerations," *The Mount Sinaï Journal of Medicine* 70 (3), 2003, pp. 141-7, ici p. 145.
[2148] Guy Foucher, « Transplantation de mains ? Editorial, » *art.cit.* p. 6.

les effets secondaires du traitement se cumuler potentiellement sur un plus grand nombre d'années. Ainsi, « on peut vivre sans mains [ou sans visage] mais on peut mourir de la greffe ».[2149] Plusieurs patients greffés du visage sont déjà en effet décédés, comme on l'a vu.

2. La perte du greffon

Un autre risque important des greffes de tissus composites est celui de la perte du greffon. Celle-ci peut avoir lieu à long terme, par rejet chronique, qui est variable selon les patients (certains greffés d'organes ont atteint des durées de survie du greffon extrêmement longues), mais elle est inéluctable pour la moyenne, puisqu'elle est le point sur lequel les progrès de toutes les greffes bute : “There has been little improvement in long-term graft survival over the past 30 years, despite improved 1-year survival rates”. “It seems unlikely that the survival of a human hand transplant will be any better than the survival of a kidney transplant, which has a half-life of approximately 7.5 to 9.5 years.”[2150]
Le greffon peut également être perdu car on est obligé de le déposer, le traitement immunosuppresseur provoquant des effets secondaires trop importants mettant en danger la vie du patient.[2151] Cette stratégie n'a à notre connaissance dû être adoptée pour l'instant que dans la greffe de jambes opérée en Espagne.[2152] Cette possibilité est certes une assurance contre le fait qu'un acharnement à sauver le greffon n'amène à des difficultés trop graves pour le patient ; elle porte cependant ses difficultés propres. En effet, il est dans cette perspective compliqué de sacrifier un greffon chèrement gagné (par une rééducation très longue, une procédure lourde, une attente longue), ce qui risque de pousser à aller au-delà des limites du raisonnable en matière de traitement immunosuppresseur. Les effets du traitement immunosuppresseur ne cessent d'ailleurs pas immédiatement après leur arrêt et subsistent encore à long terme. Comme dans le cas du rejet chronique, le patient greffé puis réamputé aura subi des chirurgies très nombreuses, devra peut-être encore en subir d'autres – soit plus conventionnelles, soit encore une greffe comme c'est couramment le cas dans les greffes d'organes ; mais ces greffes ultérieures sont plus délicates à réaliser du fait que le patient est désormais sensibilisé à certains antigènes, ceux du premier greffon. Dans le cas des greffes de visage, il paraît encore plus compliqué de parvenir à renoncer au greffon ; la dépose suppose d'avoir dès le départ une “exit strategy”, un

[2149] Dr. Aram Gazarian, communication personnelle.
[2150] Neil F. Jones, “Concerns About Human Hand Transplantation in the 21st Century”, *art.cit.*, p. 772 puis p. 771.
[2151] M. Lanzetta, R. Nolli, A Borgonovo, *al.*, “Hand transplantation: ethics, immunosuppression and indications”, *art.cit.*, p. 513.
[2152] Voir notre Chapitre 7.

“backup plan”. Le patient risque de vivre dans le remords d'avoir fait cette première tentative, et il risque également d'y avoir perdu par rapport à son état avant la greffe : les reconstructions préalables, conventionnelles, du visage, auront été perdues s'il y en avait eu ; dans la greffe de mains, une certaine longueur de moignons peut avoir également été perdue, la greffe nécessitant parfois de remonter plus haut dans les tissus de la personne amputée pour pouvoir l’opérer sur des tissus sains ; certaines greffes de visage ont été opérées en pratiquant des résections agressives des tissus que le patient avait conservés. C'est pourquoi un des critères que se donnent les équipes doit dans ce cas aussi être de léser le moins possible le patient lors de la greffe en prévision d'une dépose ultérieure possible.[2153]

3. Les difficultés pour l’équipe médicale

Nous voudrions aussi inclure dans les risques de ces opérations, même si cela n'est pas conventionnel dans une balance bénéfices-risques faite en direction du patient, les difficultés rencontrées par les médecins eux-mêmes qui s'engagent dans ces procédures. Les greffes sont des opérations extrêmement prenantes pour les équipes, avec une implication maximale auprès de ces patients exceptionnels. L'entreprise peut parfois paraître énorme aux équipes elles-mêmes, qui hésitent face à l'ampleur du pas à franchir.[2154] La relation soignante dans les greffes est extrêmement intense, et sur le très long terme, ce qui suppose une implication continuée. Cette relation privilégiée qui se noue avec le patient dans cette clinique si particulière peut permettre l'établissement d'une relation profonde ; c'est ainsi que Jean-Pierre Jouet, spécialiste des greffes de moelle osseuse à Lille, en venait parfois à se demander, dans la relation avec des patients suivis depuis parfois des décennies, «qui consultait l'autre»...[2155] Mais cette relation au long cours a aussi ses écueils, posant notamment la question de la juste distance à entretenir entre le patient et l'équipe soignante. La première greffée du visage nous disait par exemple son regret de n'avoir progressivement plus reçu de cartes postales de l'équipe quand elle était à l'étranger pour présenter son cas, entre autres, dans des colloques médicaux.[2156]

Mais du côté de l'équipe médicale le risque principal nous semble résider dans le fait de prendre la responsabilité de faire courir des risques importants à ces patients à travers la greffe. Les praticiens

[2153] Dr. Aram Gazarian, communication personnelle.
[2154] Roy Calne parle de la mise en place des greffes hépatiques comme d'un « franchissement du Rubicon » ; Bernard Devauchelle rapporte combien le geste d’entreprendre la première greffe lui a paru énorme.
[2155] Pr. Jean-Pierre Jouet, communication personnelle.
[2156] I. D., entretien avec l'auteur.

se retrouvent dans la situation très délicate de se sentir les responsables des éventuelles complications rencontrées par le patient, voire de son décès. Le risque qu'encourt alors le praticien est celui de savoir qu'il est peut-être en train de « donner la mort » ... à travers le soin lui-même. Starzl note dans ses mémoires que l'épopée des greffes à laquelle il a participé a été émaillée par la mort et la maladie ; celles de patients, mais aussi celles de médecins qui se sont consacrés à ce soin.[2157] Jean-Pierre Jouet fait également état des profondes interrogations qu'a suscitées en lui cette dimension des greffes de moelle osseuse – dans lesquelles la mortalité est de plus plus élevée ; il notait notamment son trouble particulier devant le fait que c'était les soignants qui décidaient de la date du traitement, en fonction notamment de l'agenda du service ; et que de ce fait ils étaient amenés à poser, arbitrairement du point de vue du patient, le moment qui pouvait amener à son décès prématuré par rapport à l'évolution naturelle de la maladie.[2158] De manière très déstabilisante donc, en lien avec les risques vitaux engagés par la greffe, la médecine dans son exercice ne se trouve plus ici comme c'est le cas traditionnellement à *lutter* contre la mort, mais à l'induire potentiellement par ses traitements. Jean-Christophe Rufin souligne que le coeur pour lui de l'exercice de la médecine est que le médecin est passeur vers la mort : il est celui qui *déclare* la mort, et celui aussi capable de savoir quand celle-ci est inéluctable. Rufin place au coeur de l'activité médicale non pas une activité alors mais une certaine passivité, celle qui consiste dans le fait de pouvoir reconnaître que la mort va être inéluctable, qu'il convient d'en prévenir le patient et son entourage, savoir alors stopper les traitements qui luttaient encore pour la survie et passer à ceux qui accompagnent vers le décès. Mais dans la situation des greffes de tissus composites il y a bien quelque chose de très spécifique dans le fait que c'est le soin lui-même, pour une affection ne mettant pas en danger immédiatement la vie, qui peut amener au décès ou à des complications graves. On est ici face à la difficulté du risque assumé par les équipes qui entreprennent ces traitements ; cela est comparable à notre sens à l'expérience combattante, dans laquelle il ne s'agit pas seulement d'affronter avec héroïsme la mort, c'est-à-dire le risque d'être tué, mais aussi d'assumer ce geste inouï d'avoir à la donner soi-même, face à l'ennemi. Blaise Cendrars signale ce point dans le témoignage sur la guerre de 1914-8 que nous avons cité, et qui fait partie intégrante à notre sens de son épreuve : « Vous avez raison, ma soeur, car j'ai tué. »[2159] On sait la belle page qu'a consacrée à la difficulté de donner la mort Malraux en ouverture de *La condition humaine* :

> Tchen tenterait-il de lever la moustiquaire ? Frapperait-il au travers ? L'angoisse lui tordait l'estomac ; il

[2157] Thomas Starzl, *The Puzzle People, op.cit*.
[2158] Pr. Jean-Pierre Jouet, communication personnelle.
[2159] Blaise Cendrars, « J'ai saigné », *op.cit.*, p. 55. « J'ai tué » est le titre du premier récit de Cendrars sur la guerre de 14.

> connaissait sa propre fermeté, mais n'était capable en cet instant que d'y songer avec hébétude, fasciné par ce tas de mousseline blanche qui tombait du plafond sur un corps moins visible qu'une ombre, et d'où sortait seulement ce pied à demi incliné par le sommeil, vivant quand même – de la chair d'homme.[2160]

Ainsi, si une des dimensions fondamentales de l'héroïsme est d'accepter l'affrontement à la mort et sa possibilité, il est bien question peut-être d'héroïsme dans ces greffes : de la part du patient qui assume leur risque – après le décès d'Isabelle Dinoire, beaucoup de réactions d'anonymes soulignaient son courage à avoir entrepris la première une telle greffe -, mais aussi de l'équipe quand elle est amenée à observer les effets parfois très malheureux de la procédure, dans le doute possible aussi sur la légitimité de celle-ci.

Ces risques sont de plus, comme le note le directeur de l'équipe de greffes de tissus composites de Louisville Barker, très peu familiers aux chirurgiens plastiques – là où ils le sont plus aux spécialistes de la transplantation d'organes qui en connaissent de comparables régulièrement. C'est ce qu'il souligne dans une étude ayant examiné le rapport au risque, et à la balance en jeu dans les greffes, auprès de différents groupes : chirurgiens plastiques, chirurgiens de transplantation, patients greffés d'organe, patients amputés.

> Of all the groups queried, transplant specialists, kidney transplant recipients [...] were the least concerned about the immunologic risks while reconstructive surgeons were the most. This difference could be related to the reconstructive surgeon's unfamiliarity with immunosuppression as compared to transplant specialists and kidney transplant recipients.[2161]

Il est ici suggéré que la connaissance, d'expérience, de la *réalité* des risques encourus les rend moins impressionnants que leur perception seulement théorique. Jean-Pierre Jouet souligne ainsi la difficulté qu'il y a à exposer les risques possibles à un patient ; car comme il en entend une liste impressionnante, il court le risque de s'imaginer devoir être affecté de tous ; ouvrant ainsi la « boîte de Pandore », le praticien peut avoir fait s'envoler son tout dernier hôte dans la mythologie, l'espoir.[2162] Mais les risques encourus par les patients dans la greffe sont en eux-mêmes, encore une fois, d'une ampleur inconnue pour les chirurgiens plastiques dans leur pratique habituelle :

> Exposure to these medications carries with it a type and degree of risk that, while commonplace in transplant

[2160] André Malraux, *La condition humaine*, Paris, Folio, 1946 [1933], p. 9. Texte où l'on voit aussi qu'un pied, si humain, peut aussi bien être « visage » au sens de Lévinas, me rappelant l'interdit fondamental du meurtre.
[2161] J. H. Barker, *al.*, "Risk assessment and management in hand and facial tissue transplantation", *art.cit.*, p. 474.
[2162] Jacques Acher, Jean-Pierre Jouet, *La greffe, entre biologie et psychanalyse, op.cit*.

> medicine, heretofore has not been seen in routine reconstructive surgery practice. Accordingly, these risks have generated a heated risk versus benefit debate.[2163]

Cette différence d'*éthos*, on l'a vu, est notée également par le chirurgien plastique L. Lantieri qui donne au premier décès d'un de ses patients une dimension « initiatique » dans le monde de la transplantation. Barker en appelle alors à la collaboration de ces deux spécialités aux *éthos* si différents dans le rapport au risque notamment :

> Face transplantation will be facilitated by close collaboration between transplant specialists and reconstructive surgeons. For this to happen, their two different frames of reference will need to be compromised. This is essential as it relates to informing potential face transplant candidates and their families about the associated risks and benefits.[2164]

Il nous semble que l'argument *implicite* est le suivant : ces risques sont courants en transplantation, ils sont inhérents à cette procédure et on vient critiquer ceux qui pratiquent les greffes de tissus composites alors que les greffes d'organes ne soulèvent pas de tels problèmes. Là est alors tout l'enjeu à notre sens : est-ce aux chirurgiens plastiques de rejoindre l'évaluation des risques des spécialistes de transplantation, qui connaissent mieux les implications habituelles de celle-ci ? C'est manifestement ce que souhaite Barker. Mais on pourrait aussi imaginer que c'est aux spécialistes de la transplantation de plus écouter leurs collègues plasticiens, ceux-ci étant mieux à même qu'eux d'évaluer la gravité réelle de l'affection des patients et les risques qu'elle justifie.

Une des manières courantes de s'efforcer de trancher ce dilemme est alors de présenter un bilan le plus objectif possible des bénéfices et des risques dans les greffes de tissus composites. On l'a déjà vu, les bénéfices eux-mêmes peuvent cependant être évalués de manière variable, et la « valeur » reconnue à chacun de ces bénéfices mérite discussion. Quelle place et quelle valeur doit-on alors accorder au « calcul bénéfices-risques » dans la prise de décision thérapeutique ici ? Il y a en effet question aussi sur la « valeur » qu'on peut accorder à chacun des risques ici possibles. Peut-on considérer comme un risque acceptable que le patient décède des suites de l'opération ? Pour l'équipe de Boston, « death is not an option ». Pour le rejet chronique, quelle durée de vie avec le greffon peut être considérée comme acceptable, et valant la lourdeur de l'opération et ses autres risques : 5 ans ? 10 ans ? Quels effets secondaires en termes de morbidité peuvent encore être considérés comme

[2163] J. H. Barker, *al.*, “Risk assessment and management in hand and facial tissue transplantation”, *art.cit.*, p. 470.
[2164] *Ibid.*, p. 475.

acceptables ?

B. Examen de la valeur du calcul bénéfices-risques

1. L’utilité du calcul bénéfices-risques

Le but d'un calcul bénéfices-risques est d'*objectiver* le plus possible les éléments d'une décision. Ce faisant, il poursuit nous semble-t-il plusieurs buts. Il permet de s'assurer, en collaboration avec le patient, que le soin qui lui est proposé sera le plus *efficace* dans sa situation, il facilite la *comparaison* des options de traitement. Il permet également de poser l'ensemble des facteurs qui interviennent dans le choix, et permettent de s'assurer qu'aucun élément n'a été laissé de côté : il constitue ainsi une aide à la délibération, des équipes comme des patients, en ciblant des *items* qui doivent nécessairement être pris en compte. Il permet également la délibération *entre équipes médicales*, et éventuellement avec le grand public et les instances éthiques : les éléments posés de la prise de décision peuvent être pondérés autrement par d'autres, certains peuvent être réfutés comme négligeables, d'autres peuvent être introduits pour enrichir la discussion et le tableau qui est peint des situations cliniques. Il permet également de se fonder sur une *expérience mise en commun* : quand on évalue par exemple la dangerosité des traitements immunosuppresseurs, les spécialistes du suivi des greffes d'organes viennent apporter leur expérience, et leur évaluation des effets prévisibles. Cela évite la décision à partir de la seule expérience clinique d'un médecin isolé, surtout dans des thérapies innovantes où l'expérience de chacun est de toute façon limitée, voire nulle au départ. Ce mode de raisonnement permet également le suivi sur le long terme des premières opérations réalisées, ainsi que le réajustement constant de l'évaluation au fur et à mesure de l'accroissement de l'expérience qui s'accumule. Le calcul bénéfices-risques est de ce fait intrinsèquement lié à une *standardisation* des soins, de l'évaluation des patients et des résultats, notamment à travers des tests validés adoptés – plus ou moins bien – par toutes les équipes à travers le monde. Ainsi certaines équipes ont elles été critiquées à propos de leurs publications scientifiques qui omettaient d'évaluer certains aspects des greffes de tissus composites, ou dont l'évaluation se faisait de manière empirique et sans recourir à des tests validés, ce qui empêchait une comparaison efficace des résultats. On l'a vu précédemment, le choix des tests appropriés pour évaluer l'aspect psychosocial des greffes de tissus composites, mais aussi le fait même de recourir à de tels tests plutôt qu'à une approche clinique du patient dans son histoire et sa singularité, fait l'objet de débats entre les équipes de greffes de tissus composites.

L'évaluation standardisée des résultats fonctionnels de ces greffes – sensibilité, motricité, et même activités de la vie quotidienne que le patient peut pratiquer – est elle plus universellement pratiquée. Le calcul bénéfices-risques permet également de fixer le *niveau de risque* lié à la procédure qui semble acceptable ; il contient par là une promesse de *limiter* les risques à ce niveau-là au fur et à mesure de l'évolution du patient et de la greffe elle-même – un garde-fou contre une fuite en avant de la procédure, par exemple parce qu'on voudrait coûte que coûte qu'elle réussisse, pour ne pas perdre la face, pour ne pas perdre la chance qu'elle a représentée, etc. Le risque se définit en effet comme le produit de la gravité d'un événement par sa probabilité d'incidence. Tout le problème de la gestion des risques étant alors premièrement de fixer quels sont les risques *acceptables* et ceux qui ne le sont pas, et de parvenir ensuite à maintenir les événements indésirables dans les niveaux qu'on a fixés comme acceptables en étant capable d'intervenir efficacement sur eux. Les spécialistes du risque distinguent ainsi les risques mineurs, considérés comme tout à fait acceptables ; à l'autre bout du spectre, ceux qui sont totalement inacceptables ; et toute la frange entre les deux qui supposent une intervention accrue selon leur gravité.

Un autre objectif du calcul bénéfices-risques est de s'efforcer d'objectiver le débat, et par là de fonder la décision sur une rationalité qui puisse convaincre ceux qui seraient sceptiques à son égard, et aussi rassurer les patients comme les équipes sur le fait que la décision prise est la bonne. Les équipes peuvent ainsi aussi mieux expliquer la décision aux patients et les y faire participer, ce qui est un élément à part entière d'un bon soin,[2165] et participe à son efficacité. Il s'agit également par là de pouvoir justifier la procédure *ad extra*, auprès du public mais aussi auprès des instances de santé. Enfin, il s'agit de détacher le jugement des valeurs subjectives et trop partielles de chacun des acteurs de la décision.[2166] Le président d'un conseil d'éthique nous rapportait ainsi le cas d'un patient dont la consommation de drogues avait lésé le foie si bien qu'une greffe semblait nécessaire, mais l'équipe soignante jugeait qu'il ne la méritait pas puisqu'il était responsable de son mal ; et ceci d'autant plus qu'il était particulièrement désagréable durant son séjour à l'hôpital. Le conseil d'éthique a pu montrer que la greffe avait en moyenne des effets très positifs pour ce genre de situations cliniques – beaucoup de patients parvenant de plus à se sevrer dans cette situation -, ce qui permit de dépassionner les débats autour de ce patient.[2167] Il s'agit alors également par là de distinguer le médical du *judiciaire*

[2165] Frédéric Worms, « La médecine des hommes libres », *in* Lazare Benaroyo, *al.*, (dir.), *La philosophie du soin. Ethique, médecine et société*, Paris, PUF, 2010.
[2166] J. H. Barker, *al.*, "Risk assessment and management in hand and facial tissue transplantation", *art.cit.*
[2167] Dr Léon Sann, communication personnelle.

(la volonté latente de faire payer le patient dans ce cas-là) ; et surtout, que le médecin ou l'équipe n'en vienne pas à imposer ses valeurs au patient.

On a alors ici un mode de pensée qui s'enracine dans la philosophie morale de l'utilitarisme. Ce qui caractérise entre autres la démarche utilitariste est de penser une morale qui n'est pas fondée sur des *devoirs absolus*, comme « ne pas mentir » ou « ne pas voler », qui vaudraient de manière rigide, en tout temps et lieu, et devraient l'emporter sur toute autre considération. La morale n'y est pas fondée non plus sur l'*intuition*, issue d'une conscience morale personnelle, sous la forme de la pitié par exemple chez Rousseau – il s'agit au contraire de se méfier de nos prétendues intuitions morales, de nos impulsions instinctives, qui peuvent être faussées et produire plus de mal que de bien, ou être imposées de ce fait à autrui. Au contraire, la décision morale reposera donc sur un calcul, qui prend en compte une situation dans son unicité et s'efforce d'envisager des scénarios futurs, selon chaque ligne d'action que l'on peut choisir dans cette situation. L'effort est alors de regarder ces scénarios avec impartialité, comme de l'extérieur, en s'efforçant de discerner lequel apporte le plus grand bien possible – selon le principe unique de l'utilitarisme tel que le dégage Mill, et de toute morale d'après lui, que l'acte bon est celui qui fait « le plus grand bonheur pour le plus grand nombre possible ». Mill ajoute de manière importante à l'utilitarisme classique reçu de Bentham, dans un souci libéral, qu'un tel calcul d'utilité doit aussi prendre en compte les « plans de vie » propres à chacun, qui méritent de se voir reconnaître une valeur même quand on ne les partage pas soi-même.
Quelles sont alors les limites d'un tel type de raisonnement ?

2. Les limites du calcul bénéfices-risques

Les premières limites, de portée générale, sont celles de toute forme d'utilitarisme : le caractère relativement imprévisible du futur, qui ne se laisse jamais entièrement ressaisir dans nos calculs et peut toujours venir les contredire ; et le caractère flou de la notion d'« utilité », plus encore peut-être de « plus grand bonheur pour le plus grand nombre possible ». En effet, il semble impossible de ressaisir complètement conceptuellement ce qui est vraiment « utile », surtout si on tient compte de la variabilité justement des « plans de vie » chez les êtres humains – c'est-à-dire de la manière dont ils peuvent plus ou moins *valoriser* tel ou tel aspect de l'existence humaine. Kant déjà disait, contre l'utilitarisme qu'il trouvait formulé à son époque chez les épicuriens, que le bonheur ne peut faire l'objet d'un calcul certain ; qu'il n'est qu'un « idéal de l'imagination » et non un concept de

l'entendement. Notamment pour une raison essentielle pour Kant, qui nous renvoie à la première critique de l'utilitarisme : le fait que nos « maximes » du bonheur reposent elles-mêmes sur l'expérience. Or comme cette expérience, du fait de notre finitude, ne peut prétendre à être complète, car nous ne pouvons pas faire l'expérience de la totalité de l'expérience, l'expérience elle-même vient parfois démentir nos calculs les plus prudemment fondés sur elle. Telle action qui habituellement, selon notre expérience la plus commune, produit tel effet peut en produire un autre dans une situation particulière encore inconnue jusqu'ici, démontrant le caractère relativement imprévisible de la réalité. C'est là le caractère conséquentialiste de la morale utilitariste qui montre ses limites – une morale fondée sur l'examen, pourtant nécessaire, des conséquences prévisibles d'une action, plutôt que déontologique, fondée sur l'énoncé de devoirs absolus reconnus comme loi morale ou « loi de la liberté » chez Kant -.

Les secondes limites sont plus spécifiques au raisonnement par bénéfices-risques tel qu'il est pratiqué en médecine.

Notons d'abord que le débat que nous développons ici a des parallèles saisissants – ce qui n'est pas étonnant étant donné qu'il s'agit de deux opérations chirurgicales innovantes qui recherchent leur légitimité, traversées d'un conflit entre clinique et médecine scientifique - avec le débat que restitue l'historien de la médecine Thomas Schlich à propos de la promotion par l'AO de l'opération chirurgicale des fractures en Suisse dans les années 1950-60. Il montre que la question de l'équilibre bénéfices-risques a paru à l'époque décisif pour le destin de cette opération :

> From the 1950s until the early 1970s, the AO technique was heavily disputed. […] Tipically, critics questioned whether the benefits of this treatment methode were 'so substantial that the risk inherent in an open procedure is fully justified' […]. Part of this problem consisted in the general risks of a surgical operation. The way to deal with them was to select the right kind of patients on which to operate. For the AO surgeons, who were continually charged with being to liberal in applying their technique, *matters of patient selection were a constant issue*. They were eager to convince their colleagues that they were not a 'knife-happy' bunch of surgical enthusiasts, which was how their critics characterized them. […] In addition to the general dangers of surgery, osteosynthesis was fraught with a specific kind of complication. […] The possibility of a bone infection and its devastating consequences was the main argument against widespread use of the method. It was clear to everyone that this was the issue that would determine the fate of osteosynthesis.[2168]

[2168] Thomas Schlich, "The Art and Science of Surgery", *art.cit.* p. 68. C'est nous qui soulignons. L'importance de la capacité à maîtriser les risques d'infection nous semble jouer le même rôle que celui que joue dans le destin des greffes de tissus composites la question de la maîtrise du rejet et des effets secondaires du traitement immunosuppresseur.

Face à ce danger, les tenants de l'AO commencèrent par craindre que la moindre infection qui surviendrait suite à la procédure, même une sur mille patients, en ruinerait la réputation.[2169] Ils mirent ainsi en place des procédures particulièrement drastiques d'asepsie. Mais ils réussirent surtout à faire la preuve que l'infection pouvait se déclencher, et qu'elle pouvait être contrôlée sans enlever le matériel mis en place pour la fracture, là où tout le monde croyait à l'époque que ce retrait était nécessaire en cas d'infection, parvenant à montrer que le maintien des plaques n'était pas un facteur aggravant l'infection. Il était ainsi démontré que l'infection pouvait ne pas virer à la catastrophe – à condition de savoir la maîtriser. Alors, souligne Thomas Schlich, cette dimension-là devenait une question d'habileté, plus ou moins grande, de l'opérateur, sans remettre en cause l'opération en elle-même.[2170]

> As a consequence, the danger of infection was discussed in terms of risk. The use of the term *risk* implies that the potential dangers of the technique were measurable, calculable, and ultimately, controllable. […] Open reduction and internal fixation was now viewed as a 'calculable risk' […]. Another effect of reframing the discussion in terms of risk was that a certain, low rate of infection could now be considered acceptable. This is consistent with Ulrich Beck's observation that the very existence of risk management implies a basic willingness to tolerate *some* risk.[2171]

Tout le problème devient alors de savoir en effet *quel degré de risque* est tolérable – ce qu'aucun calcul ne pourra lui-même décider ; cette fixation d'un risque intolérable est au contraire préalable à une balance des bénéfices-risques, en est la condition de possibilité, et ne peut donc être justifée elle-même par un calcul, ou par le calcul en question, ce qui serait circulaire. L'établissement d'un risque comme inacceptable doit bien alors être fondé dans autre chose qu'un calcul de bénéfices-risques, ce qui montre qu'une partie du débat éthique échappe à ce calcul, ne parvient pas à être ressaisi par lui, et doit être justifié autrement.

a) La réalité du contrôle des risques

L'équipe de greffes de tissus composites de Boston prend position en déclarant que « la mort [du

[2169] Les praticiens des greffes de tissus composites ont la même anxiété à l'égard des conséquences de possibles échecs dans ce champ nouveau.
[2170] *Ibid.*, p. 69.
[2171] *Ibid.*, p. 70.

patient] n'est pas une option » dans les greffes de visage ; et pourtant comme on l'a vu cela est déjà advenu plusieurs fois – bien que jamais dans le travail de cette équipe. Cela pose alors la question de la réalité du contrôle qu'on pense avoir sur le risque – qui peut toujours s'avérer, petit à petit, incontrôlable. Comme le dit fameusement Ulrich Beck encore, on peut avoir peur que nous ayons face à nos propres moyens techniques les mêmes capacités pour en contrôler réellement les effets indésirables que si on montait des freins de vélo sur un avion de ligne... C'est là la thèse de l' « apprenti-sorcier », l'être humain paraissant incapable de maîtriser réellement ce qu'il a lui-même créé. Même s'il n'est pas nécessaire de céder à un sentiment de panique, il faut néanmoins se demander dans quelle mesure une « balance des bénéfices et des risques » repose sur des moyens réellement éprouvés de maîtriser les risques qu'on énonce. On peut aussi penser qu'il peut y avoir un glissement imperceptible et progressif vers des risques de plus en plus grands qu'on accepte : témoin peut-être le cas du patient greffé des mains qui a dû ensuite se faire poser une prothèse de hanche, et qui devra certainement dans sa vie subir à nouveau ce type d'opération. Mais ce glissement montre aussi peut-être la réalité d'une situation engagée, dans laquelle on réévalue constamment les indications et les critères en fonction d'événements en partie non prévus, ou qui prennent une autre coloration une fois qu'ils adviennent. Ce caractère unique de la situation, de son évolution dans le temps surtout, a du mal à être ressaisi par un calcul bénéfices-risques qui risque d'être trop fixe, établi une fois pour toutes au début de la procédure.

Ainsi le calcul bénéfices-risques présente ces limites qu'il repose sur un choix préalable, souvent non explicité et encore moins argumenté, et qui donc risque d'être arbitraire, des risques qui peuvent ou non être acceptés. Il présente des risques également comme maîtrisables là où ils ne le sont peut-être pas, et a du mal à épouser l'évolution dans le temps d'une situation clinique.

b) standardisation et unicité des patients

Mais la limite principale de ce type de calcul est sans doute à notre sens sa difficulté à prendre en compte la singularité des patients, que seule l'expérience clinique peut au contraire évaluer finement. En effet, la perspective de standardisation des soins sur laquelle repose le calcul bénéfices-risques en fait un outil utile, mais qui repose sur des statistiques issues de cohortes qui ne correspondent pas nécessairement à la situation unique de tel patient – sachant que chaque patient peut valoriser lui-même de manière différente des autres tel ou tel aspect de la procédure, qu'il s'agisse d'un risque ou d'un bénfice.

> Opposition to population-based reasoning on the basis of a preference for both individual expertise and individualizing clinical practice is a recurring theme in modern medicine. [...] Its critics charged scientific medicine with neglecting the individual character of medical problems, because in order to objectify medicine, treatment procedures must be standardized and treatment results handled in the manner of experimentally derived data. Like in experimental science, a few precisely defined parameters are put into focus and measured in a way that makes them comparable. At the same time, the differences between the individual cases must be played down. As a consequence, the similarities of body parts and their structural lesions get emphasized and the particularities of the patients' individual problems are backgrounded.[2172]

De plus, si le calcul bénéfices-risques permet de prédire ce qui arrivera pour un groupe donné, il ne permet pas pour autant de prédire le destin de tel patient. Si 10% des patients d'une procédure donnée peuvent avoir telle complication, pour celui ou ceux qui en sont affectés il s'agit d'une réalité pleine et entière – ce que les patients ont parfois du mal à concevoir, ce qui implique que leur choix à partir de statistiques n'est peut-être pas si bien éclairé que cela. Cela a été mis en lumière dès un débat en Angleterre sur la vaccination, et a été également mis en avant par les opposants, tenants de la tradition clinique, à l'AO :

> ''Numbers were persuasive because they were impersonal,'' Andrea Rusnock writes, 'but, by the same measure, they were also insensitive because they valued the welfare of the population over the welfare of the individual'. In other words, they embodied a population-based, utilitarian approach. [...] Opponents of operative fracture care in the 1960s and 1970s claimed that the potential benefits of the technology did not outweigh the possible harm in the case of complications. Statistical data, they stressed, never predicted the outcome of the individual case nor did they appropriately represent the individual tragedy of complication for the patients who were affected.[2173]

On retrouve ici une des critiques classiques de l'utilitarisme : celle de risquer de justifier le sacrifice de certains au bonheur du plus grand nombre, à partir de la maxime de maximalisation du bonheur : « faire le plus grand bonheur pour le plus grand nombre possible ». Or, comme le souligne John Rawls dans sa critique de l'utilitarisme comme fondement théorique pour une société juste, si un individu peut accepter de faire des calculs de maximalisation de ce type pour sa propre vie (accepter telle douleur pour un bien futur, par exemple aller chez le dentiste pour ne plus avoir mal aux dents), ce

[2172] Thomas Schlich, "Objectifying Uncertainty: History of Risk Concepts in Medicine", *Topoi* 23, 20014, pp. 211-219, ici p. 216.
[2173] *Id.*

raisonnement devient immoral s'il s'applique à une société – ou ici un ensemble de patients soumis à une même procédure - comme un tout homogène (sacrifier l'une de ses «parties» pour le bien-être du tout), justement parce que de telles «parties», les individus, sont en fait des touts absolus. Cela suppose une conception extrêmement holiste de la société comme supérieure à ses propres membres qu'il est désormais extrêmement difficile d'endosser. Dans le domaine de la médecine, le même souci se présente si l'on sait ou craint que l'opération que l'on met en place va, pour quelques uns, avoir un destin tragique. Ou alors il faut accepter que les patients peuvent faire preuve d'héroïsme en acceptant volontairement la possibilité de se sacrifier au progrès médical – ce fut le cas par exemple de Blaimberg, le premier patient greffé du coeur en 1967 par Shumway, qui, ancien militaire, a entrepris l'opération comme une dernière chance possible alors qu'il était condamné, mais aussi comme un sacrifice pour la science et le progrès si l'opération échouait dans son cas. Cet héroïsme est difficile nous semble-t-il à évaluer : est-ce là une illusion dont il faut protéger le patient en se refusant à la valider ? Peut-on au contraire accepter que cette valeur entre aussi dans la décision du patient ? A tout le moins, il convient bien sûr que cet héroïsme ne soit pas arraché en lui cachant les conséquences très néfastes possibles d'une opération innovante.

Ainsi il nous semble que le statut même de la balance bénéfices-risques apparaît ici ambivalent : est-il fait pour examiner une procédure en général – faut-il faire des greffes de tissus composites -, ou pour tel patient donné – faut-il faire l'opération pour ce patient- ?

On peut noter également que la balance bénéfices-risques est très difficile à opérer justement dans le cas d'opérations innovantes – comme on l'a déjà vu en évoquant les critiques à propos de la toute première greffe de rein entre jumeaux par Murray en 1954, qui demandaient à l'équipe : « qu'est-ce que vous allez mesurer ?? » -.[2174] La transposition d'expériences autres ou proches est délicate dans l'évaluation d'une procédure innovante. François Delaporte le souligne dans l'article où il défend l'entreprise de la première greffe de visage en 2005 à Amiens : la recherche d'un équilibre bénéfices-risques consiste à « privilégier une situation de pure indifférence au sein d'un univers sans qualités »[2175] ; or l'action, en ce qu'elle a justement toujours une part de risque, n'a jamais lieu dans un tel environnement. François Delaporte en conclut que « Pour conquérir une sécurité, il faudra toujours en passer par un premier risque. »[2176] Dans une opération innovante, après la première le nombre de patients est également longtemps trop restreint pour que le calcul bénéfices-risques sur les

[2174] Voir notre chapitre 4.
[2175] François Delaporte, *Visages de la médecine, op.cit.*, p. 80.
[2176] *Id*.

premiers patients puisse être statistiquement pertinent, et de plus la procédure elle-même évolue rapidement. Ainsi, l'établissement du calcul bénéfices-risques risque plus d'être une justification pour faire plus de procédures, pour affiner ce calcul justement, ce qui permettra ensuite d'établir le caractère justifié ou non du soin – mais celui-ci sera entre temps bien installé sans doute dans l'arsenal thérapeutique. L'idée de calcul bénéfices-risques risque donc d'être une manière de forcer sans le dire le développement de l'activité qu'il est supposé examiner et donc aussi justifier. C'est là l'aporie propre d'un tel calcul pour une thérapie innovante, qui ne le déligitime pas absolument mais qu'il doit traverser.

c) Une valeur persuasive limitée

Un autre point est que, de manière étonnante, un tel calcul, si l'on suit l'historien Thomas Schlich, n'est en réalité pas l'élément décisif pour permettre à une thérapie de s'imposer, ce qui va à l'encontre d'une croyance quelque peu naïve que la scientificité peut emporter totalement l'adhésion. On est renvoyé par là à la non-scientificité des facteurs permettant l'acceptation d'une théorie pourtant scientifique, et au caractère essentiellement mixte, de rationalité et de valeurs, des controverses scientifiques. Celles-ci, comme le souligne toute une tradition de l'histoire des sciences à partir au moins de Thomas Kuhn, mais dès l'oeuvre de Ludwig Fleck également, ne sont en fait jamais réellement vidées du fait du triomphe rationnel des arguments – même si ceux-ci ne sont bien sûr pas sans poids dans le débat - ; la science ne se développe pas seulement selon des facteurs internes, mais aussi de facteurs qui devraient, selon l'idéal scientifique, lui rester externes et dont elle devrait être étanche, comme l'acceptabilité sociale d'une théorie, l'autorité reconnue à ses promoteurs, etc. Les controverses scientifiques ne sont même jamais vraiment closes, toujours capables de resurgir ; elles s'épuisent plutôt par lassitude des polémistes qu'en raison d'une réponse définitive.[2177] Ainsi d'ailleurs les opposants ne déclarent-ils jamais réellement explicitement qu'ils se rallient à une nouveauté ; ils l'adoptent sans même justifier leur «conversion» et sans forcément y percevoir d'incohérence.[2178] C'est ce que souligne Thomas Schlich à propos de la manière dont la réduction opératoire des fractures à fini par s'imposer :

[2177] Cela est vrai aussi en théologie où les controverses cessent parfois, dans l'Eglise catholique, par une décision du pape non pas en faveur d'une option mais décrétant que le sujet ne doit plus être abordé...
[2178] Nous avons nous-même cherché à contacter Guy Foucher, opposant de la première heure aux greffes de mains, pour connaître sa position actuelle à leur égard, mais sans y parvenir.

> It is hard to find explicit written evidence of conversions. Not many surgeons published on their change of mind. They just changed their practices. [...] In their majority, they stopped criticizing the AO's technology as such. Instead, they enrolled in its training courses to improve their personal skills. Early critics [...] now even turned up in the course venues as keynote speakers and propagated the AO's emphasis on controlled application.[2179]

Dans cette conversion le calcul rationnel des bénéfices et des risques a peu de place :

> Apparently the process of acceptance that by the 1970s had turned the AO from a marginal group of surgical dissidents into powerful representatives of mainstream surgery was not brought about by the availability of factual evidence. The AO technique spread before there was any direct evidence of its efficacy and safety. In 1966, Robert Schneider noted that to his own surprise, their method had been generally accepted even though they had not yet managed to present the definitive results of their clinical documentation projects. This is not at all surprising: as numerous historical and sociological studies have shown, controversies about new treatments are not usually resolved by a simple accumulation of evidence. Even if data exist, they cannot in themselves enforce consensus. Eveleen Richards has found in her investigation of randomized clinical trials that even this sophisticated form of researche cannot definitively resolve disputes about controversial therapies.[2180]

d) Une prétention à la quantification de la décision

De plus, établir un calcul bénéfices-risques, c'est prétendre que les questions de valeur peuvent être traitées de manière purement calculatoire, voire qu'elles peuvent être esquivées, en présentant une évaluation qui se veut objective et dépassionnée. Mais n'est-ce pas plutôt là chercher à contourner le débat de valeurs, voire à le faire disparaître totalement ? Ainsi cette prétention à l'objectivité peut-elle aussi être la traduction d'un certain mépris pour des réactions tenues pour infantiles, passionnées ; s'y joue aussi une tension entre les clercs et le public.[2181] Comme le dit Thomas Schlich :

[2179] Thomas Schlich, "The Art and Science of Surgery", *art.cit.* p. 72.
[2180] *Ibid.*, pp. 71-2.
[2181] Ayant noté que les greffes de tissus composites continuent à faire débat en 2006 malgré leurs premières réussites, les auteurs d'un article sur l'évaluation des risques dans les greffes de tissus composites proposent d'en établir une évaluation enfin objective, et à partir de l'avis de connaisseurs réels de la procédure : "All of these theric discussions among clinicians and researchers about the risks and benefits of hand transplantation are subjective. The risk-versus-benefit debate has occurred among indiv*Id*uals who have not suffered the loss of a limb or who have not received immunosuppressive medications themselves (as have transplant recipients) and therefore they do not have direct life experiences with the risks and benefits they are debating. It was with this in mind that we designed and conducted the present study to evaluate the degree of risk that indiv*Id*uals who are affected directly by these risks and benefits are willing to accept to receive this new treatment." Ramsey Majzoub, John Barker, *al.*, "Investigation of risk acceptance in hand transplantation", *The Journal of Hand Surgery* 31A (2), 2006, pp. 295-302, ici p. 296.

> Objectification is achieved by translating the uncertainties into numbers in order to take advantage of their neutralizing effect in situations where values clash and consensus is elusive: ‘‘With statistics, hotly debated issues can seemingly be turned into problems to be solved’’. But despite appearances, numerical techniques are not neutral. [...] The very act of quantification [...] necessarily ignores all kinds of qualitative features that may be relevant for the social actors affected. [...] If people reject the translation, scientists tend to patronizingly describe public reactions as ‘‘subjective’’ irrationality.[2182]

Dernier problème, et non le moindre, la méthode du « calcul bénéfices-risques » se présente comme une méthode de décision, qui serait par là résorbée dans le calcul. Là encore, le résultat du calcul serait présenté comme la seule solution rationnelle. Mais il est aussi important de noter que, dans les faits, c'est-à-dire ici pour nous dans les articles qui évoquent ce « calcul bénéfices-risques », en réalité aucun calcul n'est réellement présenté. En tout cas pas un calcul cherchant réellement à faire la somme supposée des bénéfices, celle des risques, et à voir ce qui l'emporte. On a plutôt affaire à des schémas usant de symboles (parfois, d'une balance), dans lesquels on trouve une liste d'items d'un côté (bénéfices) et de l'autre (risques) ; chacun étant parfois présenté sous forme statistique ; par exemple, le risque de développer un cancer à cause du traitement immunosuppresseur, qui lui-même reprend en général les résultats moyens d'une immunosuppression moyenne dans les greffes d'organes – ce qui a donné lieu à des débats entre spécialistes pour savoir si les chiffres étaient exacts, correctement transposés.

Ce type de « calcul » n'est donc en réalité souvent qu'une liste, peu ordonnée ni pondérée, d'éléments dont certains sont chiffrés. Elle a comme telle plutôt pour effet de donner une « impression d’ensemble », résultante spontanément selon la psychologie de chacun de la lecture de ses différents éléments. Parfois la balance « bénéfices-risques » n'est même pas détaillée ; elle est seulement évoquée pour dire qu'elle n'est peut-être pas satisfaite par exemple : elle sert plus de rappel à l'ordre. Et pourtant, par l'expression de « calcul », celui qui l'emploie engrange le bénéfice de l'apparence de la scientificité, interdisant la contradiction sous peine de paraître irrationnel. On risque alors de mécaniser la réflexion éthique (une simple liste de critères à cocher), et par là de l'appauvrir ; on risque aussi de faire passer en force une décision, peut-être non sûre de la légitimité de ses propres fondements, en la maquillant, encore une fois, en calcul à l'évidence irrépressible. Or selon la manière dont on pondère chacun des éléments du « calcul » en question, il y a fort à croire que le résultat ne sera pas le même – ce que montrent les patients eux-mêmes en faisant des choix qui peuvent tromper l'attente des équipes médicales.

[2182] Thomas Schlich, “Objectifying Uncertainty: History of Risk Concepts in Medicine”, *art.cit.*, pp. 216-7.

Cela montre qu'il est extrêmement complexe, et peut-être impossible, de ressaisir sous la forme d'un calcul les très nombreux facteurs qui peuvent participer à une décision. Thomas Schlich le souligne en montrant que le calcul des risques a lui-même une histoire, traversée d'une prise de conscience de plus en plus grande de la complexité des raisonnements par lesquels un acteur prend une décision réelle ; et ceci notamment à travers les apports successifs des différentes sciences humaines à la description des facteurs d'une décision :

> The complexity and multidimensional variability of real world problems requires real world rationality rather than statistics. [...] Researchers with a background in economics first started to analyze risk taking behavior based on the notions of preference and rationality. They were criticized by psychologists who showed that risk decisions are much less predictable than rational choice theory would have it. The psychological approach in turn was censured by sociologists who emphasized the fact that making decision on risks is not just an individual psychological process but a social and relational phenomenon. To this social approach cultural anthropologist added a cultural emphasis exploring ‘‘how conflicts over risks can be understood in terms of plural social constructions of meaning which are culturally framed’’.[2183]

Ainsi l'étrange rapport au risque de l'être humain est-il encore un champ à explorer pour les sciences sociales :

> Mary Douglas and Aaron Wildavsky state that ‘‘[...] what needs to be explained is how people agree to ignore most of the potential dangers that surround them and interact so as to concentrate only on selected aspects’’. Risks are exaggerated or minimized according to the social, cultural, and moral acceptability of the underlying activities.[2184]

Plus particulièrement, si nos décisions peuvent bel et bien être éclairées par nos réflexions, il reste bien qu'en tant qu'elles sont d'authentiques décisions elles ne peuvent être totalement conscientes d'elles-mêmes, de leurs raisons profondes et de leur éventuelle rationalité ou irrationalité – sans quoi on leur enlèverait justement leur part de risque, d'audace – avec comme revers toujours possible l'échec.

Ainsi Sartre, de manière célèbre, balayait-il l'importance accordée à la délibération : « quand on délibère, les jeux sont faits », c'est-à-dire que la décision s'est en fait déjà formée en nous, sur le fond d'un « projet » qui est lui-même non totalement su, une orientation globale de notre existence qui fait

[2183] *Ibid.*, p. 217
[2184] *Id.*

qui nous sommes et qui est bien nôtre mais que nous ne connaissons pas en intégralité et que nous avons toujours à ressaisir. Alors la délibération est truquée d'avance : on va chercher l'avis de ceux dont on saura qu'ils soutiendront l'option inconsciemment choisie ; on accorde moins de poids, de force de conviction, aux arguments qui vont en sens contraire. La délibération n'aurait alors comme seule fonction peut-être que de nous faire prendre conscience, petit à petit, de la décision que nous avons déjà prise – ce qui est loin d'être négligeable.

3. La valeur circonscrite du calcul bénéfices-risques

a) Délibération et décision

Mais il nous semble que la délibération – et le calcul bénéfices-risques en l'occurrence comme mode répandu d'examen des situations en médecine – peut bien avoir toute sa place, légitime, dans la prise de décision ; il serait en revanche vain – et souvent manipulateur – de prétendre que la délibération pour autant épuise la décision ; ce qui correspondrait presque au voeu également de ne plus avoir de décision à prendre, de s'économiser le saut de la liberté qui s'engage. C'est cette prétention à s'économiser par la délibération la décision que représente exemplairement la figure de Hamlet, qui remet sans cesse à plus tard sa vengeance en attendant sans cesse une preuve décisive de la culpabilité de son oncle, dans des tourments insolubles – toutes les preuves pouvant être retournées et soupçonnées – qui font qu'il se met à haïr sa propre conscience («la conscience fait de nous des lâches»), et la culture comme élément enrichissant nos réflexions, lui qui est pourtant si délicatement raffiné (« Words, words, words»). Incapable d'accepter que la décision ne peut pas lui être entièrement économisée par l'examen de l'esprit, hanté par la rumination malheureuse – expérience de la pensée qui obscurcit une situation au lieu de l'éclairer -, se sentant coupable même de cette indécision indigne qu'il ramène à de la lâcheté, Hamlet finira par se jeter tête baissée dans l'action pour l'action, de manière totalement irréfléchie cette fois, provoquant le carnage que l'on sait. Sa dépouille sera alors portée à la fin de la pièce par l'envahisseur qu'il a laissé se renforcer sans intervenir, Fortinbras, son double antithétique : celui qui a le « bras fort », ne tremble pas au moment de décider ; ce dernier, de manière sincère mais aussi dans une tragique ironie, fera l'éloge de Hamlet en disant qu'il aura été « le meilleur roi que le Danemark aurait pu avoir » ... Ainsi, chercher à réduire totalement la décision à un calcul, c'est en rater l'essence même, et par là se rendre incapable de la prendre.

Merleau-Ponty souligne ainsi que les limites, inéluctables, de la délibération face à une décision ne

lui enlèvant pas néanmoins sa valeur :

> Si la décision ne se déduit jamais de la situation elle-même, il ne s'ensuit pas que toutes les décisions se vaillent, que celle qui a passé par l'examen des faits, la critique et la connaissance ne soit pas différente de celle qui les ignore, qu'il n'y ait pas un *travail* de la personne sur les faits et sur les motifs, qui l'enrichit, elle, et la change, en même temps qu'il les éclaire. Il y aurait des décisions prérationnelles et des décisions surrationnelles, celles que l'on prend après avoir fait l'impossible pour y voir clair.
> Ni [Sartre et Aron] ni Max Weber n'ont jamais enseigné l'irrationalisme. Ils enseignent que, quand tout est dit, le sens que prendra l'ensemble dépend d'une décision dont rien ne dispense. [...]
> Dès que l'on admet qu'il y a un moment de décision pure, à quoi reconnaîtra-t-on que ce moment est venu et que la décision est, sinon fondée, du moins « mûre » ? Comment distinguera-t-on l'ignorance du surrationnel ? [...]
> C'est qu'il n'y a pas de différence qui soit *absolue* entre un jugement téméraire et un jugement vrai : elle n'est que dans l'ampleur des vues qu'ils nous donneront sur la situation, dans la masse des faits qu'ils éclairent, dans les lumières qu'ils apportent sur les décisions des autres, dans la sûreté de l'action qu'ils commandent – et rien de tout cela n'apparaît immédiatement, on ne pourra même en juger rigoureusement que quand toutes les suites de ces jugements auront paru, c'est-à-dire à la fin du monde. Ce qui n'empêche pas qu'il y ait pour nous et en vérité des différences immenses de plénitude, de valeur et d'intérêt entre les décisions, des jugements qu'on appelle à bon droit « narcissiques » et d'autres qu'il faut donc appeler « objectifs ».[2185]

Blondel disait ainsi de l'action qu'elle est « une ignorance en marche » ; mais cette ignorance encore une fois n'est pas absolue.

b) La puissance et la faute

Alors peut-être le « calcul bénéfices-risques » est-il aussi l'expression, pas toujours adroite mais non sans valeur, de la simple et humaine peur de mal faire. A travers cette figure de la délibération, ce qui apparaît ici pleinement en lumière est le risque de la faute que comporte toute action. La volonté d'un calcul bénéfices-risques qui remplacerait la décision n'est-il pas alors l'expression d'un voeu secret d'être certain de ne pas fauter, de sauver sa bonne conscience, par peur d'une telle possibilité ? On l'a vu, tous les acteurs des greffes de tissus composites décrivent aussi l'« énormité » du geste qui leur est apparue au moment de le faire. Ici il nous semble essentiel que la réflexion éthique reconnaisse alors ses limites : jamais elle ne protégera complètement de la possibilité de la faute, même pour la conscience qui aura cherché le plus sincèrement à s'éclairer sur les multiples dimensions de son

[2185] Maurice Merleau-Ponty, *Entretiens avec Georges Charbonnier et autres dialogues, 1946-1959*, Paris, Verdier, 2016, pp. 97-8.

action. Ainsi Kierkegaard faisait-il de la conscience de la faute la limite entre la sphère éthique et la sphère religieuse ; et il nous semble impossible en effet de penser l'éthique en faisant totalement abstraction de la question de la faute, et des manières dont celle-ci pourra être ensuite envisagée. C'est bien cette inquiétude qui nous semble poindre aussi derrière la délibération dans les greffes de tissus composites.

Cette inquiétude, comme le note Thomas Schlich, est à la fois une inquiétude qu'a toujours connue la médecine, et qui augmente avec ses pouvoirs d'intervention accrus, qui, loin de résoudre les questions éthiques, les avivent au contraire, tant chaque gain de puissance est pour nous l'occasion d'une nouvelle interrogation sur l'usage de nos pouvoirs et de creuser encore le sentiment de la responsabilité :

> Throughout history, the actions physicians have taken on behalf of their patients have always had a mixture of beneficial and harmful consequences. As the modes of diagnosing and treating disease and illness have become more powerful, they have also grown more dangerous, exposing patients to more potential harm through their anticipated and unanticipated negative consequences. Iatrogenic conditions have become a new focus of risk anxiety. The number of articles published on perioperative complications and side effects of drugs has quadrupled between 1986 and 1991. Because of those hidden dangers, medical innovation is often perceived as a mixed blessing. Medicine thus forms part of the general trend in what Ulrich Beck has characterized as a new phase of modernity which see ‘‘progress’’ increasingly overshadowed by the production of risks.[2186]

Ainsi, signe de notre conscience de nos responsabilités accrues, le calcul bénéfices-risques n'est-il pas sans valeur, même si celle-ci est limitée. Elle a notamment pour valeur, en plus d'éclairer en partie la décision, d'objectiver l'incertitude.[2187] Mais il convient de souligner qu'objectiver, relativement, l'incertitude, ne revient pas à la faire disparaître.

c) le signe d'un souci éthique

Une autre dimension profondément éthique du calcul bénéfices-risques est qu'il est peut-être une manière avant tout pour les équipes de signifier, en l'élaborant, leur profond souci éthique – même si cela peut aussi consister à en mimer la posture. C'est ce que suggère là encore Thomas Schlich, après avoir souligné son incapacité à susciter comme telle la conviction :

[2186] Thomas Schlich, “Objectifying Uncertainty: History of Risk Concepts in Medicine”, *art.cit.*, p. 215.
[2187] *Ibid.*, p. 216.

> Clinical studies and the mathematical methods [...] can, however, have a different function. [...] It helped to dissolve distrust among many surgeons who appreciated the fact that the AO fully acknowledged the potential dangers of osteosynthesis and took measures to reduce them. As on commentator wrote in 1970, the AO was «sincerly concerned about solving the problem» instead of denying it.[2188]

Bien sûr cette sincérité éthique peut être feinte, et un simple procédé réthorique, une concession à l'air du temps et à des collègues (et adversaires) frileux qui veulent à tout prix des justifications – de cela seule la conscience intime des praticiens peut juger. Mais on peut aussi y voir un effet positif de la richesse du débat éthique : les opposants ont réussi à faire entendre leur inquiétude aux praticiens de l'AO au point que ceux-ci s'en sont sérieusement inquiétés. On retrouve alors la distinction que propose Ricoeur entre l'éthique, soucieuse de la vie bonne et dont l'impulsion part des situations concrètes rencontrées, et la morale, qui formule elle des garde-fous face à nos comportements possiblement déviants de cette intention éthique ; ainsi que leur articulation, l'éthique étant première pour Ricoeur et *enveloppant* la morale comme son moment règlementaire nécessaire mais limité, morale qui doit être reconduite sans cesse à cette impulsion éthique première pour ne pas être rigidifiée en dogmes moralisateurs et pouvoir traverser les dilemmes que soulèvent régulièrement les règles morales. Nous dirions alors que, même si c'est peut-être de mauvais gré au départ, à cause des critiques paraissant importunes et dans un souci seulement de montrer patte blanche qu'elle est effectuée, la procédure de calcul de la balance bénéfices-risques a ses vertus. Elle oblige celui qui ne s'y conforme que de manière formelle, toute extérieure, à s'y conformer néanmoins et peut-être à y trouver matière à réflexion – c'est là la force de la forme, de la procédure formelle de délibération. Dans la perspective d'une recherche sincère du bien, elle représente – en partie, en parallèle à des principes que nous examinons aussi - ce « moment normatif » de la morale. Face à des patients singuliers dont l'affection est traitée de manière insatisfaisante s'éveille la possibilité de greffer, que les complexités de la clinique invitent à évaluer – moment éthique - ; cette évaluation se fait par la procédure de la balance bénéfices-risques – moment moral, règlementaire, formel - ; mais les limites de ce dernier moment obligent à puiser à nouveau à l'impulsion éthique première, au souci du bien du patient dans son unicité, qui de toute façon avait amené au départ à ce calcul et qui peut en partie en suppléer les limites. Ainsi la clinique est-elle bien enveloppante, présente au départ, et aussi comme régulatrice et critique de ce moment formel, mais aussi scientifique, qu'elle a impulsé et qui est bien nécessaire. Ainsi c'est bien encore une fois dans la relation clinique au patient qu'à la fois les

[2188] Thomas Schlich, "The Art and Science of Surgery", *art.cit.*, p. 72.

difficultés éthiques surgissent ; que des solutions éloignées de la clinique mais néanmoins issues d'elles – le calcul bénéfices-risques - émergent pour les résoudre ; solutions qui en appellent encore à la clinique comme leur ultime pierre de touche.

Une fois fait cet effort de cerner les apports et les limites du raisonnement par bénéfices-risques, dont le développement détaillé doit être laissé aux équipes médicales et n'est pas du ressort du philosophe, deux points de ce raisonnement doivent être néanmoins examinés plus en détail. On peut en effet se demander, certains commentateurs s'en sont fait l'écho, si la greffe de tissus composites n'est pas déraisonnable en ce qu'en les soumettant au traitement immunousuppresseur elle rendrait malades des patients certes porteurs d'un handicap grave mais jeunes[2189] et en bonne santé globale. Le deuxième est celui du rapport au temps qu'induit la greffe de tissus composites à travers la question du rejet chronique, le fait que les greffes n'auront selon toute probabilité qu'une durée limitée dans le temps. Il importe de noter que ces deux questions sont des questions que toutes les greffes, et donc d'abord celles d'organes, posent ; mais les greffes de tissus composites les posent de manière plus aiguë car elles viennent soigner une affection où la survie du patient n'est pas en danger ; par là nous commençons aussi à aborder ce qui fera l'objet de notre dernier développement, la question du *vital* et du *non-vital* dans ces greffes. En les posant de manière plus aiguë, les greffes de tissus composites participent encore à mieux mettre en lumière des questions partagées par toutes les greffes, et peut-être à leur proposer des réponses originales, ou à suggérer des réponses qui peuvent être éclairantes aussi dans le cas des greffes d'organes.

C. L’allure de vie du patient greffé : le patient greffé est-il malade ?

On peut en effet se demander si la greffe ne fait pas passer les patients de relativement bien portants (en tout cas, phénoménologiquement, pour eux) à malades (mais là aussi, relativement, dans un entre-deux malaisé à cerner et à dénommer). La santé ne saurait se réduire à l’impression d’être en bonne santé d’un sujet, ce qui fait tout l’enjeu de la médecine prédictive. Kant avait déjà noté que le fait d’être en bonne santé ne peut faire l’objet d’un savoir certain : « On peut se *sentir* bien portant (juger à partir du sentiment de plaisir que procure sa vie), mais on ne peut jamais *savoir* que l’on est bien

[2189] Un des patients greffés des mains, âgé de 43 ans, se décrivait d'emblée comme « le vieux » du groupe de patients greffés (S. S., entretien avec l'auteur).

portant.[2190] » Toute existence en bonne santé se vit aussi, à travers le savoir certain mais jamais vraiment cru de la mortalité, et des signes de celle-ci dans nos existences que sont le vieillissement et les maladies, comme relativement menacée. Néanmoins, et c'est particulièrement le cas dans les greffes de moelle osseuse, la greffe peut être opérée avant que le patient ressente les symptômes les plus graves de sa maladie, les souffrances commençant pour lui bien plus avec le traitement qu'est la greffe.[2191] C'est ainsi que certains patients peuvent avoir l'impression que c'est avec le traitement qu'ils ont commencé à être grièvement malades. Cependant, dans le cas des greffes de moelle osseuse, après l'épisode extrêmement grave de la réaction du greffon contre l'hôte, le patient peut être à terme, s'il a survécu, complètement guéri et mener une vie preque parfaitement normale – avec une surveillance médicale régulière néanmoins-. C'est beaucoup moins le cas dans les greffes d'organes vitaux ou de tissus composites qui demandent la prise d'un traitement immunosuppresseur à vie, plaçant le sujet dans une situation difficilement classable, en partie guéri, encore soumis à de nombreux traitements, situation qu'il est tentant de décrire comme une maladie chronique puisqu'il y a traitement médical permanent.[2192]

1. Une guérison à s'approprier

On a déjà vu, avec l'aide du témoignage d'Olga et Christian Baudelot, à quel point l'observance du traitement peut représenter une contrainte importante, lier encore à l'institution médicale le patient greffé, et représenter pour lui un rappel constant de sa condition fragile. Mais en plus du traitement immunosuppresseur, l'amélioration apportée par la greffe peut ne pas correspondre à l'idée que s'en faisait le sujet ou son entourage au préalable : l'idée de remplacer un tissu ou organe détérioré

[2190] Kant, *Le conflit des facultés*, III, Pléiade, t. 3, p. 910, trad. Alain Renaut, AK VII 100. Et plus loin : « A combien de mes amis ou de mes relations n'ai-je pas survécu, qui se vantaient d'une parfaite santé grâce à un mode d'existence régulier, adopté une fois pour toutes ; tandis que le germe de la mort (la maladie), proche de se développer, était déjà en eux de façon inaperçue, et que celui qui *se sentait* bien portant ne *savait* pas qu'il était malade ; car la *cause* de la mort naturelle, on ne peut pourtant la nommer autrement que *maladie*. Mais la *causalité*, on ne peut la sentir ; pour cela, l'entendement est nécessaire, dont le jugement peut être erroné ; tandis que le *sentiment* est infaillible, mais c'est seulement si l'on se *sent* malade qu'il mérite son nom ; toutefois, même si l'on ne se *sent* pas tel, cependant le sentiment peut tout de même exister en l'homme de façon dissimulée et prêt à se développer bientôt ; par conséquent l'absence de ce sentiment ne permet pas à l'homme d'exprimer son bien-être autrement qu'en disant qu'*apparemment* il est en bonne santé. »

[2191] Jacques Ascher et Jean-Pierre Jouet, *La greffe entre biologie et psychanalyse, op. cit.*, pp. 29, 60, 62, 185. Il arrive désormais, à travers le don par des proches vivants, que la greffe rénale intervienne avant que le patient ait rencontré les premiers signes phénoménologiques de l'insuffisance rénale. C'est le cas d'un des patients que nous avons rencontrés.

[2192] Ainsi Jérôme Hamon, greffé du visage, hésite-t-il à se déclarer guéri : il sait par ailleurs que, même si elle ne se manifeste plus du tout, la fibromatose est toujours là.

convoque en effet l'idée d'un recommencement absolu, d'une virginité retrouvée, avec une « pièce de rechange » parfaitement neuve. On voit ici les conséquences existentielles indésirables d'un tel imaginaire strictement mécaniste des greffes. Or le patient ne retrouve pas un état préalablement connu, il n'y a pas de retour à l'innocence - c'est une des impasses de la fausse image de la guérison, ce que soulignait déjà Canguilhem.[2193] Par exemple les mains greffées restent fragiles, ne font que 30% ou plus des opérations d'une main « normale ». C'est la réalité que découvre avec une certaine stupéfaction Christian Baudelot, dans la phase qui suit le « syndrome de résurrection » de l'immédiat postgreffe de sa femme (« On était sortis de la zone rouge et le cours de la vie s'était inversé. Il s'élevait désormais vers la vie, le printemps, le soleil.[2194] ») : arrive la découverte des infections constamment à combattre, du suivi médical constant, de la faiblesse générale.

> Elle restait vulnérable, très vulnérable. […] Et puis, elle avait dépassé les soixante ans ! Et le vieillissement continuait, comme chez moi d'ailleurs, à faire son œuvre. Dans ma candeur, j'avais imaginé que le miracle de la transplantation me rendrait une femme de vingt ans ! […] Certes il y avait un mieux, mais le compte n'y était pas[2195].

D'où le constat quelque peu amer que dresse Christian Baudelot de la greffe de sa femme :

> Une greffe améliore la qualité de la vie, elle la prolonge. Elle donne un sursis, allonge le permis de séjour sur la terre. Mais elle ne guérit jamais un patient. Olga échappait à la dialyse mais restait *dans la zone grise qui sépare le malade avéré de la personne bien portante.*[2196]

Si la greffe permet une résurrection, elle ressemble bien plus à celle de Lazare, qui reste soumis à la condition mortelle des hommes, qu'à une résurrection des derniers jours, éternelle, souligne le théologien Bruno Cadoré.[2197] C'est l'étrange situation du survivant, qui a traversé la possibilité immédiate de la mort, cette « possibilité de l'absence de toute possibilité » (Heidegger), mais l'a toujours devant lui néanmoins. On se souvient de Nerval notant de manière ambiguë « J'ai par deux fois vainqueur traversé l'Achéron » : est-ce là une assurance de vigueur ou une fragilité accrue ? Cette déception face à une greffe conçue comme « résurrection », augmentée par le fait que certains patients

[2193] dans « Une pédagogie de la guérison est-elle possible ? », *Ecrits sur la médecine*, Paris, Seuil, 2002.
[2194] Olga et Christian Baudelot, *Une promenade de santé, op. cit.*., p. 185.
[2195] *Ibid.*, p. 188.
[2196] *Ibid.* p. 187. C'est nous qui soulignons.
[2197] Cf. Bruno Cadoré, « Un don de générosité », *Lumière et vie*, tome XLIV, n° 225, pp. 53-68, ici p. 65.

décrivent leur greffe comme leur ayant « redonné la vie », suppose alors un apprentissage de la relativité de la guérison, un « devenir greffé[2198] ». C'est le chemin que parcourent ensemble Christian et Olga Baudelot :

> Nous avons cru, elle et moi, au pouvoir magique et résurrectionnel de la transplantation. […] Nous avons alors peu à peu compris que notre déception, à l'un et à l'autre, venait de l'écart entre un espoir fou et une réalité plus triviale : une greffe n'a jamais eu la prétention de supprimer d'un coup le poids des ans ou l'usure des corps. […] Il fallait déjà s'estimer bien contents d'échapper à la dialyse et de pouvoir mener une vie normale. Peu à peu, le volume excessif de mes attentes finit par se dégonfler et s'ajuster à la réalité.[2199]

2. Une situation inclassable

C'est ainsi que les patients greffés apparaissent donc comme dans un entre-deux de la guérison (Baudelot parle d'une « zone grise »). Leur suivi médical parfois important (mais aussi très variable selon les complications) les incite à se penser comme malades, mais leur amélioration fait penser également à une guérison. Leur situation ne correspond pas à la situation de la santé, si on la définit comme la vie qui se ressent, d'une manière raisonnablement justifiée, comme non immédiatement menacée dans sa survie. La situation du sujet greffé est celle d'un sujet à la santé incertaine, fragilisée, suspendue à une détérioration toujours possible, au corps en sursis, précarisé. Etre obligé constamment d'être soucieux de soi, de sa santé comme d'un bien fragile et menacé, n'est pas déjà une des définitions de la mauvaise santé, hors même de tout symptôme avéré ? S'ils ne sont pas constamment actuellement malades, les sujets greffés sont plus susceptibles de le devenir que la moyenne du fait des traitements immunosuppresseurs, et de ce fait restent suivis. Or il est difficile de se penser comme patient en dissociant cette situation du fait d'être malade - surtout quand c'est, paradoxalement, un médecin qui nous annonce que nous sommes guéri et que nous n'avons plus à nous considérer comme malade ! « Comment se concevoir *non malade* alors même que l'injonction « vous n'êtes pas malade » est émise par un médecin, dont l'autorité et la légitimité peuvent justement avoir pour source la situation de maladie ? »[2200] On retrouve cette situation proche de la maladie dans la nécessité de faire attention à sa santé d'une manière plus contraignante que la normale, comme le

[2198] L'expression est employée par Jacques Ascher et Jean-Pierre Jouet, *La greffe entre biologie et psychanalyse, op. cit.*, p. 115, mais dans une perspective plus exclusivement psychologique.
[2199] Christian et Olga Baudelot, *Une promenade de santé, op. cit.*, pp. 191-192.
[2200] Julien Biaudet, « Les patients greffés sont-ils malades ? Tension entre statut de patient et rôle de malade chez les transplantés cardiaques » *Cahiers philosophiques*, n° 125, 2e trimestre 2011, pp. 47-63 (ici p. 62).

soulignent ces paroles de patients greffés :

> « Si on fait vraiment attention, on peut vivre des années, des années, hein. » (…) « Faut pas manger de la graisse en pagaille, mais ça c'est pas que les greffés, vous voyez ? C'est ce que tout le monde devrait faire. Vous devez pas boire euh, jusqu'à plus soif, pour dire euh… Faut faire attention, mais c'est comme tout le monde, même une personne bien portante, doit faire.[2201] »

On retrouve cette contradiction chez un des patients greffés que nous avons rencontré qui nous disait à la fois qu'il ne se considérait pas du tout comme malade, et pourtant qu'il se cachait pour prendre ses médicaments dans son milieu professionnel et qu'il avait conscience des limites que lui impose sa condition de greffé en termes de régime sans excès et prise de traitement.[2202] Il nous semble que ces propos mettent paradoxalement en relief par une dénégation ce qui fait la situation exceptionnelle du greffé (« c'est pas que les greffés » ; « c'est comme tout le monde, même une personne bien portante »). En effet, ce qui pour une personne bien portante serait un conseil de prudence auquel il est possible de ne pas se conformer ou de se conformer de manière souple devient ici une obligation plus contraignante et rigide. Or la pleine santé, comme le souligne Canguilhem, est aussi la possibilité d'en abuser sans dommage important. Cette situation du patient greffé rejoint donc l'analyse de Canguilhem qui souligne que, si la maladie est encore une norme vitale, c'est une norme selon laquelle la vie est moins normative que dans la bonne santé, c'est-à-dire moins susceptible d'accepter des variations, de l'aléa du côté du milieu sans tomber dans une situation catastrophique. Cela correspond donc bien à la manière dont Canguilhem désigne, après Goldstein, la maladie comme un rétrécissement de ma sphère d'action.

Cette description contraste avec les bienfaits qui sont par ailleurs présents dans les greffes, plaçant les sujets eux-mêmes dans une situation inconfortable quand il s'agit de qualifier leur état. C'est ainsi qu'une patiente greffée du cœur, ayant eu un cœur déficient toute sa vie, découvre avec la greffe une nouvelle facette de son existence, qu'elle décrit bien comme « santé » : « J'ai des possibilités que je n'ai jamais eues de toute ma vie ! (…) Je suis époustouflée de voir ce qu'on peut faire quand on est en bonne santé ![2203] »

On peut souligner tout l'intérêt, du point de vue théorique, d'une telle situation de « zone grise » entre

[2201] Cité par Julien Biaudet, « Les patients greffés sont-ils malades ? Tension entre statut de patient et rôle de malade chez les transplantés cardiaques », *art. cit.*, pp. 58-59.
[2202] J. D. C., entretien avec l'auteur.
[2203] Julien Biaudet, « Les patients greffés sont-ils malades ? Tension entre statut de patient et rôle de malade chez les transplantés cardiaques », *art. cit.*, p. 60.

le franchement malade et le bien portant : elle nous oblige à repenser nos concepts de maladie, de guérison, de santé. Si une telle indécidabilité, un tel flou sont possibles, c'est bien que la distinction entre normal et pathologique ne peut prétendre être tranchée selon des limites absolues, sans mixtes intermédiaires. Or la situation du greffé est justement un de ces mixtes, une des couleurs du spectre qui de manière continue, et non discrète, va du bien portant au gravement malade. Ainsi, comme le montre Jérôme Goffette, normal et pathologique apparaissent bien plus comme deux pôles[2204] d'un même continuum, plutôt que deux réalités distinctes, étanches l'une à l'autre et exclusives l'une de l'autre, obéissant au principe de non-contradiction. Cependant, l'existence de cas problématiques n'invalide pas pour autant la possibilité de définir santé et maladie, normal et pathologique ; ne serait-ce que parce que le praticien doit bien dire, et donc choisir, l'une ou l'autre de ces réalités à son patient, tout comme lui va avoir à dénommer sa situation, ce qui empêche de s'en tenir à la seule contradiction d'être à la fois malade et bien portant, guéri et diminué, bien que le langage puisse ensuite, comme c'est nécessaire, complexifier la description. Ainsi Wittgenstein souligne-t-il que ce n'est pas parce qu'on ne sait pas tracer avec toute l'exactitude qu'on souhaiterait la frontière qui distingue deux concepts que cette frontière n'existe pas, tout comme la frontière entre la France et l'Allemagne peut être difficile à déterminer quand elle passe quelque part au milieu du Rhin, sans que cela amène à conclure qu'elle a disparu. Canguilhem souligne aussi dans *Le normal et le pathologique* qu'en refusant de référer la frontière entre normal et pathologique à une moyenne statistique collective et en préférant une norme individuelle, il ne dissout pas pour autant la distinction :

> Si donc le normal n'a pas la rigidité d'un fait de contrainte collective mais la souplesse d'une norme qui se transforme dans sa relation à des conditions individuelles, il est clair que la frontière entre le normal et le pathologique devient imprécise. Mais cela ne nous ramène nullement à la continuité d'un normal et d'un pathologique identiques en essence, (…) à une relativité de la santé et de la maladie assez confuse pour qu'on ignore où finit la santé et où commence la maladie[2205].

La distinction ne vaut pour Canguilhem qu'à l'aune d'un individu. Cependant, c'est cet individu qui est appelé à juger, selon Canguilhem, de la différence normal / pathologique, pour lui – « c'est l'individu qui est juge parce que c'est lui qui en pâtit ». Mais dans le cas qui nous occupe des greffes,

[2204] Jérôme Goffette, *Naissance de l'anthropotechnie, op.cit*., VI, i.
[2205] Georges Canguilhem, *Le normal et le pathologique, op.cit*., p. 119.

le jugement du sujet lui-même est hésitant. D'ailleurs, le sujet ne juge pas seul s'il est en bonne santé ou malade, il le fait selon des contextes (dans le rapport avec son « milieu », dans les termes de Canguilhem), qui doit aussi inclure des relations : proches, société, soignants, ainsi que des valeurs, des principes. Comme le dit Canguilhem, « Le malade doit toujours être jugé en rapport avec la situation à laquelle il réagit et avec les instruments d'action que le milieu propre lui offre […]. Il n'y a pas de trouble pathologique en soi, l'anormal ne peut être apprécié que dans une relation. »[2206] La dimension propre de la vie de relations – est-ce que les autres, mes proches et la société, me considèrent comme malade ; est-ce que mon état perturbe mes relations avec eux - est cependant peu prise en compte par Canguilhem : quand il parle d'une définition de la santé et de la maladie qui ne vaut que pour un sujet par rapport à un milieu, il part de la définition biologique du milieu, qu'il élargit ensuite à la manière dont l'homme individuellement et collectivement se confronte à lui dans la technique[2207] et la culture ; dans sa description du « lieu où nous vivons », pour reprendre une expression de Winnicott, Canguilhem introduit très peu nos relations intersubjectives quand il s'agit de l'élargir au-delà du seul milieu biologique.

> L'homme, même physique, ne se limite pas à son organisme. L'homme ayant prolongé ses organes par des outils, ne voit dans son corps que le moyen de tous les moyens d'action possibles. C'est donc au-delà du corps qu'il faut regarder pour apprécier ce qui est normal ou pathologique pour ce corps même. Avec une infirmité comme l'astigmatisme ou la myopie on serait normal dans une société agricole ou pastorale, mais on est anormal dans la marine ou dans l'aviation. […] Donc on ne comprend bien comment, dans les *milieux propres à l'homme*, le même homme se trouve, à des moments différents, normal ou anormal, ayant les mêmes organes, que si l'on comprend comment la vitalité organique s'épanouit chez l'homme en plasticité technique et en avidité de domination du *milieu*.[2208]

Il nous semble ici que Canguilhem reste prisonnier d'un vitalisme encore trop biologisant ; la « vie » de ce vivant qu'est l'homme ne se voit pas élargie au domaine des relations humaines (intimes, médicales, sociales, politiques) et très peu à celui de la culture. Il ne prend en compte une dimension plus riche du « milieu » dans l'interaction avec lequel le sujet se définit comme malade que la dimension des « valeurs », sociales, de ce milieu :

[2206] *Ibid.*, p. 123.
[2207] La technique est par lui mise en continuité avec la vie : « Toute technique humaine […] est inscrite dans la vie. » *Ibid.*, p. 80.
[2208] *Ibid.*, p. 133. C'est nous qui soulignons.

> Redevenir normal, pour un homme dont l'avenir est presque toujours imaginé à partir de l'expérience passée, c'est reprendre une activité interrompue, ou du moins une activité jugée équivalente d'après les goûts individuels ou les *valeurs sociales du milieu*[2209].

De la même manière, la vie d'un vivant comme l'homme inclut également un rapport à des principes, qui font tout autant partie de son milieu vital, qui ont une dimension vitale. Ainsi, la perception d'une injustice peut selon le langage courant être assimilée à une pathologie : « ça me rend malade ! ». Cela n'est pas qu'une métaphore : l'injustice à la fois exige de moi l'action, et la paralyse, notamment par la perception parfois de mon impuissance à la corriger ; un milieu tissé d'injustices m'invite à l'abstention dans un tel monde. Ainsi, une guérison peut être relativisée par l'injustice qui aurait été nécessaire pour l'obtenir. Savoir que le greffon provient de quelqu'un qui n'y a pas consenti, qu'il a été prélevé en échange d'une rémunération auprès d'une personne extrêmement pauvre, ou qu'il a été obtenu en contournant les règles de justice régissant l'attribution des greffons et donc au mépris d'un patient dans une situation plus grave, tout cela peut parfaitement dégoûter de l'amélioration obtenue et la rendre, même fonctionnellement, problématique.

Ainsi, lorsque Canguilhem souligne que la maladie ne peut être définie qu'individuellement, par le sujet[2210] dans son rapport avec un milieu, deux précautions doivent cependant rester présentes à notre esprit. Premièrement, la définition par le sujet lui-même de son état peut être problématique, il peut hésiter à se désigner comme guéri ou non ; il le fait en relation avec le médecin également.[2211] Deuxièmement, le « milieu » dans lequel le sujet se considère comme guéri ou non doit se comprendre de la manière la plus extensive possible, incluant comme vitales bien d'autres dimensions que la seule survie biologique. Le milieu d'un être humain, le « monde où nous vivons », n'est pas seulement un milieu biologique. Sa compréhension doit être élargie à un monde technique, culturel, mais aussi aux relations avec d'autres êtres et à des principes qui tout autant nous font vivre.

Ce qui rend difficile pour les sujets greffés l'évaluation de leur état, c'est le caractère alternativement réel et potentiel de la menace que représente le traitement immunosuppresseur. En abaissant leurs défenses immunitaires, le traitement immunosuppresseur ne les rend pas malades, mais susceptibles

---

[2209] *Ibid.*, p. 73. C'est nous qui soulignons.

[2210] « La norme en matière de pathologie est avant tout une norme indiv*Id*uelle » ; « Ce sont en fin de compte, les malades qui jugent le plus souvent, et de points de vue très divers, s'ils ne sont plus normaux ou s'ils le sont redevenus. » *Ibid.*, p. 72.

[2211] C'est ce que Canguilhem souligne ailleurs : dans la relation avec le médecin, le patient lui demande d'être « l'interprète de sa douleur » ; c'est-à-dire non seulement de lui en fournir un diagnostic, les causes si possible, mais aussi d'en interpréter la val*Id*ité. De même, dans « Une pédagogie de la guérison est-elle possible ? » (*art. cit.*), Canguilhem signale que le médecin peut a*Id*er le patient à discerner s'il est guéri ou non.

de le devenir. Ce qui ressort ici, c'est la dimension de menace pour l'organisme dont relève toute pathologie. C'est ainsi que Jérôme Goffette nuance la position de Canguilhem. Là où Canguilhem voit dans la pathologie une autre allure de la vie, une autre norme, en soulignant que la maladie n'est pas l'absence de toute norme,[2212] Goffette souligne que cette norme nouvelle qu'est la maladie a ceci de différent qu'elle est une norme qui correspond à une « déclivité » de l'organisme, qui va vers son affaiblissement. Elle n'est pas une simple norme stable : elle est une pente descendante, une dégradation, même dans la maladie chronique.[2213] Elle représente une aliénation, en rompant avec la souveraineté qu'on a pu exercer sur sa vie, aliénation car elle s'accompagne d'une impuissance à y faire face par soi-même. Dans la maladie, on échappe à soi-même, d'une manière menaçante, et non selon une stabilité nouvelle, même si des compromis s'élaborent.[2214] Il nous semble que la vie du sujet greffé correspond bien à cet aspect de menace, qui provoque une relative impuissance et aliénation. Canguilhem reconnaissait d'ailleurs implicitement cet aspect de menace constitutif de la pathologie. En effet, si toute santé est précaire, elle correspond cependant selon Canguilhem à « un ensemble de sécurités et d'assurances, […] sécurités dans le présent et assurances pour l'avenir.[2215] » Cette sérénité qu'apporte la santé, c'est l'assurance d'être relativement normatif, d'avoir de la marge, de la santé en excès. Comme le dit Canguilhem, « L'abus possible de la santé fait partie de la santé. » ; « l'homme ne se sent en bonne santé – qui est la santé - que lorsqu'il se sent plus que normal – c'est-à-dire adapté au milieu et à ses exigences – mais normatif, capable de suivre de nouvelles normes de vie. »[2216] Etre en bonne santé, c'est ne pas avoir besoin de se ménager ou surveiller constamment : c'est ne pas se soucier de sa santé - d'où la difficulté, que soulignait Schopenhauer, de la perception actuelle de la santé : être en bonne santé c'est justement ne pas en être conscient ; la santé est pour Schopenhauer un bien appréhendé de manière seulement négative, comme la jeunesse et la liberté : on en perçoit la valeur quand on les perd. « Etre en bonne santé, c'est pouvoir tomber malade et s'en relever, c'est un luxe biologique.[2217] » Ainsi, être malade c'est être soumis à une menace, qui ne réside pas d'ailleurs dans la seule maladie, mais aussi ses complications : « On soigne davantage la maladie dans laquelle une maladie donnée risque de nous précipiter que la maladie elle-même.[2218] » Ainsi

[2212] « L'état pathologique ou anormal n'est pas fait de l'absence de toute norme. La maladie est encore une norme de vie. » *Ibid.*, p. 119.
[2213] Dans certains cas, parvenir à chroniciser la maladie est déjà cependant une amélioration.
[2214] Pour toutes ces analyses, Jérôme Goffette, *Naissance de l'anthropologie*, *op. cit.*, VI.
[2215] Georges Canguilhem, *Le normal et le pathologique, op. cit*., p. 131.
[2216] *Ibid.*, pp. 132-3.
[2217] *Ibid.,* p. 132.
[2218] *Id*.

Canguilhem reconnaît-il bien qu'il y a dans la maladie, c'est ce qui nous inquiète en elle, non seulement un état (une norme autre du vivant), mais également une dynamique délétère, une « déclivité » menaçante.

Il convient alors néanmoins de distinguer différents degrés dans la menace. Dans le diagnostic d'une maladie grave (par exemple une leucémie), il y a l'annonce, à un patient qui n'en éprouve peut-être encore aucune douleur, d'un processus déjà en cours, déterminé, qui met en jeu un pronostic vital : c'est ainsi que le patient peut alors s'approprier, malgré l'absence de symptômes, le diagnostic qui le dit malade, et se considérer tel, du fait d'une menace à la fois grave, actuelle, et déterminée. Dans le SIDA, le patient connaît une menace qui est vitale, certainement, mais qui n'est peut-être encore que potentielle et indéterminée – et qui peut de plus être désormais bien contrôlée. Dans la situation du sujet greffé, la menace est elle aussi potentielle, pas toujours présente, indéterminée quant à sa forme mais aussi quant à sa gravité. Le sujet greffé peut s'attendre à connaître des complications, mais à être capable de les surmonter pour la plupart. Le sujet greffé partage donc bien un des éléments de définition de la maladie, la menace, mais très atténuée, au point que son état se rapproche du sujet en bonne santé.

Du fait de cette menace néanmoins, le sujet greffé subit une des dimensions de la pathologie : celle de la restriction de sa sphère d'activité – ce qui est déjà le cas du fait de la restauration imparfaite qui est la sienne -, et la nécessité d'une attention à sa propre santé, et à ses gestes quotidiens avec ses mains ou son visage greffé, qui est une des composantes de la pathologie. C'est ce que démontre excessivement l'hypocondriaque, qui tient le paradoxe d'être réellement malade de se croire malade, l'étant de ce fait bel et bien – mais pas de ce qu'il croit. En effet, comme on l'a vu par les témoignages cités plus haut, le sujet greffé doit être plus attentif que les bien portants à sa santé ; il doit se soumettre à une discipline et se ménager. Il a perdu de la souplesse, de la spontanéité à l'égard du milieu qui caractérise le bien portant.

> Goldstein remarque que le souci morbide d'éviter les situations éventuellement génératrices de réactions catastrophiques exprime l'instinct de conservation. Cet instinct n'est pas, selon lui, la loi générale de la vie, mais la loi d'une vie rétractée. L'organisme sain cherche moins à se maintenir dans son état et son milieu présents qu'à réaliser sa nature.[2219]

Ainsi pour Goldstein l'instinct de survie n'est-il pas du tout une loi générale du vivant, mais bien un

[2219] *Ibid.*, p. 132.

des effets néfastes de la situation de maladie et même un de ses éléments de définition ; la santé au contraire s'exprime par une relative indifférence à l'égard de la question de la survie, une insouciance par rapport à elle, et une capacité à vivre sa vie en la tenant pour asssurée. Ainsi le soin pour Goldstein, mais aussi pour Winnicott, ne doit-il pas viser essentiellement à restaurer la santé paradoxalement, c'est-à-dire un état idéal de fonctionnement du corps, mais bien d'abord le « sentiment d'être vivant », réellement en vie, déployant son existence, qui peut paradoxalement s'épanouir même dans un certain degré de pathologie objective – ce qui peut alors être le cas pour le sujet greffé. Par ce souci supplémentaire porté à sa santé, le sujet greffé fait cependant la preuve qu'il est devenu moins normatif qu'il ne l'était quand il était en bonne santé : seul un milieu relativement restreint, partiellement médicalisé, lui apporte une relative assurance de sa survie dans des conditions acceptables.

3. Une situation délicate… imposée par le soin lui-même

Il nous semble nécessaire de revenir ensuite sur ce qui fait la spécificité de la situation du greffé, puisque, à la différence d'une maladie chronique semble-t-il, ce qui fait le caractère inclassable de cette situation est que c'est le traitement lui-même qui empêche le sujet de se considérer lui-même et d'être considéré comme en parfaite santé. On ne s'étonne pas, dans le cas d'une maladie chronique, du fait que le traitement soit à la fois un soin et un élément perturbateur pour l'organisme et la vie du patient qui les fragilise. La surprise vient ici, dans la situation du greffé, de la croyance en une disparition de la pathologie, que la greffe aurait totalement résolue, qui amène à attribuer les effets délétères au seul traitement immunosuppresseur. Ici encore l'imaginaire mécaniste de la pièce de rechange rend incompréhensible le fait que le sujet greffé, censé avoir retrouvé un corps ou au moins un organe parfait, ait encore à subir un traitement lourd et dangereux. Il nous semble que c'est là une incompréhension qui est alimentée en partie par le discours visant à faire s'approprier le greffon par le patient comme son corps. Or on peut soutenir que le patient greffé du rein reste un insuffisant rénal en un sens ; que le greffé de la main reste un invalide qui a perdu ses deux mains. Le greffon ne fait que pallier la pathologie, trouver un compromis avec elle qui soit le plus vivable possible pour le patient, non de l'ordre du bien absolu mais du moindre mal possible. Ainsi, on peut considérer que la greffe consiste à rendre la pathologie chronique, en trouvant un compromis le plus admissible possible pour le patient avec elle, qui le mette le moins en danger possible. Le greffon, même si le patient se l'approprie correctement, reste une partie d'un autre accolée au corps du patient, qui reste présente de

manière permanente pour pallier son insuffisance rénale – dans le cas de la greffe de rein – ou son infirmité – pour la greffe de main, de visage. Ainsi le greffon doit être, pour le sujet qui le porte, soumis à une double vue : en tant qu'adjoint à son corps et intégré à son fonctionnement, il y est incorporé comme en faisant partie ; mais en tant que corps étranger, le greffon est et reste aussi un traitement extérieur d'une pathologie qui se maintient. Ainsi, ce qui est à la fois « bon et mauvais objet » (pour reprendre l'expression d'Olga Baudelot), ce n'est pas seulement le traitement immunosuppresseur, mais aussi et sans doute d'abord le greffon, qui est ce qui exige en un second lieu le traitement immunosuppresseur pour être maintenu. En un sens, avec la greffe le patient est soumis à un traitement permanent, qui est d'abord le greffon lui-même et non seulement le traitement immunosuppresseur qui en contrôle le rejet. Il est bien sûr très perturbant pour le patient de devoir maintenir sur le greffon cette double vue, devant le considérer à la fois comme un traitement appliqué de l'extérieur et une partie (étrangère encore, précaire) de son organisme. La réalité du don peut là encore être un soutien précieux à cette étrange gymnastique. Comme le disent de nombreux patients, et deux parmi ceux que nous avons nous-même rencontrés, ils pensent souvent au donneur, qui n'est ainsi pas oublié voire négligé avec ingratitude, mais ne pensent pas à leurs mains comme celles d'un autre. C'est peut-être là pouvoir se permettre de dire à la fois que le greffon est autre et est mien, ce que la situation d'un greffon acheté sur un marché, ou non issu d'un don, ou dont la dimension de don est totalement oblitérée permettrait peut-être moins. Cette double vision, qui est présente aussi quant à la notion de guérison chez le patient greffé dont le statut de guéri ou non est ambigu comme on l'a vu, demande du patient une grande souplesse d'esprit. Canguilhem cite Fitzgerald à propos du statut parfois ambivalent de la guérison que connaît une personne : « la marque d'une intelligence de premier plan est qu'elle est capable de se fixer sur deux idées contradictoires sans pour autant perdre la possibilité de fonctionner. »[2220] Platon, dans un tout autre contexte, fait de la capacité d'une double vision, embrassant d'une même visée les Idées et la réalité sensible, une des qualités du philosophe. Ce n'est qu'au prix de cette double vision du greffon que le sujet peut comprendre que la nocivité du traitement qu'il subit continuellement est la conséquence nécessaire de ce traitement permanent qu'est le greffon vis-à-vis d'une pathologie qui continue à exister. Il faut pour comprendre cela renoncer peut-être au mythe d'un greffon qui deviendrait définitivement, totalement mien. En effet, si le greffon était définitivement mien, cela rendrait incompréhensible la précarisation du corps que provoquent le traitement immunosuppresseur, qui a pour racine la précarité première du greffon dans

[2220] F. Scott Fitzgerald, *La fêlure*, cité par Canguilhem dans « Une pédagogie de la guérison est-elle possible ? », *art. cit.*, p. 99

son rapport à l'organisme comme totalité complète et capable de le rejeter, et le traitement premier que représente pour cette totalité également défaillante le greffon.

Il nous semble que c'est ce paradoxe, qu'il faut tenir, qui rend si difficile le constat de guérison chez le patient greffé, ce dont le témoignage de Christian et Olga Baudelot porte si vivement la trace ; paradoxe qui nous renvoie là encore dans ses fluctuations au fonctionnement le plus concret de la greffe, entre progrès et possibles complications. Qu'est-ce alors qu'être guéri ? Quand peut-on en faire le constat ? La notion de guérison, Canguilhem l'a souligné, est problématique en ce que les jugements des soignants et des patients ont du mal à coïncider. Un patient qui se croit guéri peut ne pas l'être aux yeux du corps médical, ou inversement un patient qui l'est aux yeux du corps médical peut refuser ce constat, par exemple s'il trouve un certain bénéfice indirect à se considérer ou à être considéré encore comme malade, ou s'il a des attentes démesurées. La difficulté est accentuée par des images fausses de la guérison, que pointe Canguilhem. On considère souvent qu'être guéri, c'est avoir retrouvé la santé, ce qui supposerait la possibilité d'un retour à un état antérieur, à une innocence préalablement connue, une innocence des premiers jours. Or, Canguilhem le souligne, l'organisme obéit lui aussi au deuxième principe de la thermodynamique, qui fait qu'il n'y a pas de retour en arrière dans l'ordre temporel, et que les phénomènes organiques sont irréversibles – qualité qu'ils partagent avec les actions humaines. Pouvoir revenir exactement à l'état antérieur, c'est pour Canguilhem la définition de la maladie bénigne (le rhume par exemple) ; dans toute pathologie sérieuse, le patient reste marqué, et doit alors « apprendre à guérir »[2221], tout comme Christian et Olga Baudelot ont dû apprendre une forme de sagesse en révisant rétrospectivement leurs attentes à l'égard de la greffe de manière plus réaliste. C'est ainsi que Canguilhem voit dans la guérison la nécessité d'une « épreuve de réalité » : « si une pédagogie de la guérison était possible, elle devrait comporter un équivalent de ce que Freud a nommé « l'épreuve de réalité » ».[2222] La guérison, particulièrement dans le cas des greffes, suppose une certaine sagesse, acquise de manière parfois brutale à l'épreuve effectivement de la réalité, avec un certain consentement nécessaire à la pathologie comme avérée, qu'on peut pallier mais non effacer (et en tout cas pas effacer de l'histoire du sujet). Il y a là un certain lien avec la sagesse telle que l'ont comprise les stoïciens comme un consentement à la nécessité qui régit l'ordre du monde ou amour du destin (*amor fati*). Etre en bonne santé, souligne Canguilhem, c'est être capable de « se bien comporter dans les situations auxquelles on doit faire face ».[2223] On

[2221] Georges Canguilhem, « Une pédagogie de la guérison est-elle possible ? », *art. cit.*, p. 99.
[2222] *Ibid.*, p. 98.
[2223] *Ibid.*, p. 81.

aimerait ajouter qu'il s'agit, sur le fond d'un certain consentement à la réalité de son corps et de la pathologie, d'avoir recouvré une liberté d'action la plus grande possible, celle qui nous semble souhaitable et pour laquelle on accepte une certaine part de douleur, qui correspond ici au greffon et au traitement immunosuppresseur qui lui est lié. La santé n'est certainement pas (ici moins qu'ailleurs) « une constante de satisfaction ».[2224] C'est cette sagesse de la guérison à laquelle sont attentives les équipes soignantes dans les greffes de tissus composites, en s'efforçant de s'assurer le plus possible du caractère réaliste des attentes du potentiel patient à l'égard des résultats du traitement.

4. Des épreuves, pour une vie plus vivante

Cette situation retourne en un sens l'analyse de Goldstein que cite Canguilhem :

> Souvent le patient se trouve devant une alternative suivant les modifications provoquées par la maladie, il peut ou bien choisir un rétrécissement du milieu, et par là subir une perte de liberté, ou bien il peut choisir un rétrécissement moindre, mais en revanche prendre à son compte une souffrance plus grande. Si le malade est capable de supporter une souffrance plus grande, ses possibilités d'agir augmentent ; sa souffrance diminuerait grâce à la thérapeutique médicale, mais ses possibilités d'agir diminueraient en même temps.[2225]

Il nous semble que dans le cas de la greffe de tissus composites, la situation s'inverse. Pour Goldstein, le patient courageux qui accepte une dose de douleur garde une plus grande capacité d'action, capacité que diminuerait une intervention médicale, tout en lui apportant un surplus hédonique. Or il nous semble qu'un amputé bilatéral est dans une situation inverse : il rencontre peut-être moins d'épreuves physiques en gardant ses moignons qu'en subissant la greffe, mais le traitement lui apporte, avec des épreuves à franchir, une capacité d'action supplémentaire. Ainsi la greffe de tissus composites deviendrait-elle un soin qui apporte fondamentalement une liberté d'action – au risque d'une souffrance, voire d'une morbidité accrues.

On retrouve ici une tension constitutive du vivant, qui connaît la nécessité de maintenir l'équilibre d'un milieu intérieur fragile dans sa confrontation avec un milieu extérieur avec lequel les échanges sont à la fois nécessaires et chaque fois dangereux. Il s'agit de constituer un soi séparé du monde extérieur, préservé, mais non totalement étanche, ce qui amènerait tout autant à la mort, le vivant ne

[2224] *Ibid.*, p. 99.
[2225] Kurt Goldstein, *La structure de l'organisme*, p. 360, cité par Canguilhem, « Une pédagogie de la guérison est-elle possible ? » *art. cit.*, p. 92.

pouvant renouveler sa substance par lui-même. Cette problématique de la clôture sur soi dans l'ouverture néanmoins au milieu se voit dans les formes mêmes du vivant, refermé par une enveloppe qui sert de frontière à la fois au sens de séparation et de point de passage, avec la multiplication de zones d'échange (la peau, les muqueuses, les organes de la perception ; sans compter les très nombreuses zones d'échange avec l'extérieur intérieures à l'organisme chez l'animal comme le souligne Hallé[2226] : poumons, estomac, intestins). Il y a donc dans tout être vivant deux principes contradictoires qui le gouvernent et qu'il lui faut tenir ensemble : une clôture sur soi, et une ouverture sur le milieu qui est à la fois une condition pour maintenir le soi et une nécessité pour que la vie du vivant ne soit pas seulement une clôture épuisante et dénuée de sens sur soi-même. Nous pensons ici aussi à la critique de la conception du vivant comme totalité fermée sur soi dans *Totalité et infini* de Lévinas. Dans cette négociation constante avec le milieu, la greffe de tissus composites représenterait une position tournée le plus résolument possible vers l'ouverture – avec les dangers qui lui sont inhérents et qui doivent donc faire l'objet d'une évaluation précise. Choisir la greffe, c'est sortir de la sécurité d'un retranchement sur soi, un soi incomplet du fait de l'infirmité mais relativement en sécurité – même si, comme nous y avons insisté, d'autres procédures que la greffe peuvent apporter une telle ouverture - ; c'est accepter le risque d'être ouvert au milieu et ses agressions (via l'extériorité que représente le greffon, et l'abaissement des barrières protectrices que représente le système immunitaire, et aussi via les opérations à nouveau acquises par la greffe), pour gagner en capacité d'interagir de manière active avec le milieu. Comme le but de la médecine ne saurait être la seule santé, mais bien la personne humaine dans son activité la plus grande en tant que celle-ci est synonyme de vie bonne, il n'est pas impensable que la guérison passe ici par la restauration d'une fonction qui amène pourtant à fragiliser l'organisme.

5. La place de la relation médicale

La dernière dimension de la guérison qui rend problématique son constat ici, c'est que la guérison s'accompagne habituellement de la cessation du traitement médical. Dans l'acte médical, les deux sens du mot « fin » (but et cessation) devraient coïncider : le médecin ayant obtenu le résultat attendu, l'obtention de la santé, devrait se retirer, comme le pédagogue se retire quand il a œuvré et que son élève est devenu son égal.[2227] La relation médicale a pour essence, comme la relation pédagogique,

[2226] Voir notre Chapitre 1.
[2227] Voir Kierkegaard, *Miettes philosophiques*, sur le maître (Socrate) comme *occasion*.

de se réaliser en s'épuisant ; elle se veut transitoire, et vise sa propre disparition comme signe de son succès. Or la relation du greffé au corps médical reste constante, bien que de plus en plus espacée, ce qui semble diminuer son indépendance, restant constamment sous tutelle. Ainsi, le patient ne serait pas guéri - puisqu'il prend des médicaments, le médicament ayant comme dimension non seulement d'être actif, mais de matérialiser la relation continuée à l'institution médicale ; il se verrait retirer l'autonomie gagnée d'un côté (dans sa relation au monde, à son corps, son milieu dans le sens le plus riche possible) par un asservissement infantilisant d'un autre côté à l'institution médicale. Un tel constat mérite d'être pris en compte ; mais il nous semble reposer sur trois postulats qu'il faut discuter. En effet, la guérison n'est pas forcément, même si ce serait souhaitable, cessation de tout traitement médical ; la relation médicale n'est pas uniquement asservissement paternaliste ; et le patient greffé, avec son évolution dans le temps, n'a pas constamment le même rapport, la même relation, à l'institution médicale. En effet, l'amélioration médicale parfois ne peut pas aller jusqu'à la disparition de toute intervention médicale. C'est le cas quand parvenir à rendre une maladie chronique est déjà un succès, ou quand un aménagement a été trouvé dans le cas du handicap. Ensuite, certes la cessation de la relation médicale peut être un des signes de sa réussite. C'est un reproche souvent fait à la psychanalyse que la guérison y semble impossible. Dans ce cas, la guérison correspondrait au moment où le sujet est devenu capable de prendre soin de lui-même sans point d'appui extérieur.[2228] C'est ce qui doit être le cas justement en psychanalyse, comme le souligne Canguilhem : « Dans l'optique de la psychanalyse la guérison devenait le signe d'une capacité retrouvée par le patient d'en finir lui-même avec ses difficultés. »[2229] Mais cela ne signifie pas que la relation médicale, certes asymétrique, soit nécessairement une tyrannie. Enfin et surtout, la permanence du patient greffé dans une relation à des soignants ne signifie pas que cette relation reste identique dans le temps. Particulièrement dans le cas de la greffe, mais c'est vrai de toutes les maladies chroniques, le patient acquiert une certaine compétence sur sa propre maladie, et la relation médicale est polarisée vers la figure de la collaboration. Les patients greffés sont de plus en plus actifs dans leur propre soin, et même le soin des autres : ils surveillent eux-mêmes les signes du rejet, notamment cutané ; ils rencontrent d'autres patients candidats pour les éclairer sur leur choix ; ils participent parfois à des associations de patients. Cela représente alors une évolution possible de la relation médicale que souligne Julien Biaudet, pour les greffés du cœur en l'occurrence, mais l'analyse nous semble valoir pour toute greffe, voire tout

[2228] On pense ici au caractère originaire du soin selon Winnicott.
[2229] Julien Biaudet, « Les patients greffés sont-ils malades ? Tension entre statut de patient et rôle de malade chez les transplantés cardiaques », *art. cit.*, p. 72.

soin prolongé : « la relation thérapeutique n'est pas unique et varie selon les patients, affligés de pathologies de natures différentes, mais de surcroît elle est elle-même évolutive. »[2230]

De ce fait, le jugement des patients quant à leur qualité ou non de malades du fait des suites de la greffe varie dans le temps, et aussi selon la qualité de la relation avec l'équipe médicale. On a l'habitude de souligner qu'il y a trois acceptions du mot « maladie », selon l'origine du jugement qui est porté, et que la langue anglaise distingue par des mots différents. Par *illness,* on désigne la maladie en tant qu'elle est un fait social : on est désigné comme malade selon des critères sociaux (parce qu'on ne peut plus effectuer telle ou telle activité par exemple, ou qu'on n'est pas conforme à une norme sociale établie) ; par *disease*, on entend la maladie telle qu'elle est objectivement délimitée dans le discours scientifique médical ; enfin, par *sickness*, on désigne la maladie telle qu'elle est ressentie par le sujet, qui se dira lui-même malade ou non. Ces trois jugements sont rarement congruents : celui que la société désigne comme malade n'est pas nécessairement reconnu tel par les médecins, ni ne l'est à ses propres yeux, etc. Cependant, la distinction tend à être utilisée pour en faire des évaluations irréductiblement inconciliables, qu'il serait impossible de dialectiser. Or il nous semble qu'au contraire, du fait que le vivant est toujours en relation, ces trois évaluations sont amenées à constamment se rencontrer, s'affronter, se négocier. Ainsi le jugement que le sujet porte sur lui-même n'est-il pas étanche au discours que lui tiennent ses proches, à la force du « tiers invisible » qu'est l'opinion commune ou de ce qu'il croit tel, à l'avis de ses médecins. Le sujet se juge malade ou non par rapport à un état antérieur qu'il a pu connaître, mais sa conscience de son propre état actuel est également traversée par le regard que ses proches portent sur lui, les évaluations sociales qu'il anticipe ou rencontre, ses relations avec d'autres malades ou au contraire bien portants, ses relations enfin avec le corps médical. Ainsi ces trois sphères sont-elles constamment en tension et en jeu les unes avec les autres.

Julien Biaudet relève également l'influence de la qualité de la relation entretenue avec les soignants dans l'évaluation que font les patients greffés de leur état. Les sujets qui ont une relation qu'ils jugent satisfaisante avec leur médecin, auprès duquel ils rencontrent de la compréhension, ont peu tendance à se considérer comme malades, et en dissocient le fait qu'ils restent des patients suivis pour leur greffe ; au contraire, les patients les moins satisfaits de la teneur de leur relation avec le corps médical ont tendance, pour justifier l'existence de cette relation qui menacerait sinon d'être rompue, à se qualifier de malades.[2231] C'est ce que démontre par exemple le patient greffé des deux mains qui

[2230] *Ibid.*, p. 54.
[2231] *Ibid.*, p. 62.

déclare ne pas se sentir malade du tout et que la relation qu'il a à l'équipe est très bonne ; mais qu'il est inquiet de l'avenir, à la fois sur la question d'un rejet possible et sur celle d'un possible changement de la composition de l'équipe médicale et donc d'une rupture de la relation tissée jusqu'ici.[2232] C'est donc bien dans la vie relationnelle dans sa plus grande richesse, qui est encore bien un sens de la vie, et non seulement dans un rapport appauvri à la seule normalité vitale, qu'il faut resituer la question du constat de la maladie ou de la guérison dans les risques que la greffe fait courir.

Il nous semble ainsi que les patients greffés, dans leur situation ambiguë et difficile à qualifier, subissent bien des traits de la maladie chronique. D'abord, comme on a cherché à le dégager, ils restent bien des malades – amputés, défigurés -, bénéficiant du soin constant que représente greffon qui les rétablit de manière souvent convaincante mais sans faire disparaître l'affection originelle. C'est là le statut double du greffon, à la fois partie de moi totalement par ses opérations incluses assez harmonieusement dans mon schéma corporel, et totalement étranger : objet du rejet immunitaire par mon corps, provenant d'un autre – et devant d'ailleurs voir cette altérité fondamentale préservée car elle va avec ses qualités de restauration pour moi. Du fait de ce traitement permanent qu'est le greffon, et du traitement immunosuppresseur qu'il nécessite, les patients greffés partagent donc des traits de la maladie chronique, mais *accentués* : par moments, dans l'absence de complications et son usage harmonieux, le greffon se fait relativement oublier ; quand les complications surviennent elles tranchent peut-être plus en revanche que dans la maladie chronique classique sur l'état antérieur et sont parfois plus graves.

6. L'allure de vie propre à la maladie chronique

Pour éclairer les dimensions de la maladie chronique et en faire la phénoménologie nous suivrons le fil de la réflexion de Daniel Dreuil, médecin gériatre à Lille, dans les interventions qu'il a proposées à propos du parcours du patient chronique dans le séminaire « Ethique du vivant » à l'université Lille 3.[2233] Daniel Dreuil définit la maladie chronique comme « maladie qui dure et qui ne guérit pas », « une maladie pour laquelle la guérison n'est pas à l'ordre du jour ». Réalité nosographique mal définie, mais essentielle aujourd'hui car « au premier plan des maladies de l'humanité », elle se situe

[2232] JdC, entretien avec l'auteur.
[2233] Daniel Dreuil, « Le parcours du patient chronique », Séminaire *Ethique du vivant* (dir. Frédéric Worms), séances du 22 février 2012 et du 27 mars 2012, deux polycopiés de sa communication distribués par l'auteur à cette occasion mais non publiés à notre connaissance.

« dans une double opposition : à la maladie aiguë, d'une part, à la perspective de guérison d'autre part. » La maladie aiguë peut, selon la médecine hippocratique, être à l'occasion de la crise infléchie de manière décisive par le médecin ; la crise est le moment où le destin du patient se joue, vers la guérison ou vers la mort, et qui est le plus opportun pour le médecin pour démontrer son savoir-faire. Au contraire, le corpus hippocratique, on l'a déjà vu, recommande de se détourner des maladies chroniques car incurables et susceptibles de peu d'évolution par l'action médicale – on a vu aussi combien les patients candidats aux greffes de tissus composites ont pu être relativement délaissés avant l'apparition des greffes car la médecine avait alors peu d'option de traitement. Mais le rapport à la maladie chronique est au contraire tout autre chez Arétée de Cappadoce, au premier siècle, que cite Daniel Dreuil :

> Les maladies chroniques font beaucoup souffrir. Elles sont la cause de longues consomptions et leur guérison est toujours incertaine. Car l'on ne peut les faire entièrement cesser ou la plus petite faute les fait reparaître. D'un autre côté, les malades ne peuvent les supporter avec courage jusqu'à la fin ; ou, s'ils les supportent, ils ne peuvent persévérer sans faire de fautes dans un régime trop long et trop pénible ; et il s'y joint le tourment d'une médication douloureuse, de la soif, de la faim, de remèdes amers et désagréables, d'incisions, de cautérisations, (moyens qu'il est nécessaire d'employer dans ces sortes de maladies, on conçoit que les malades s'y refusent et préfèrent la mort elle-même). Aussi est-ce dans ces maladies que brille le talent du médecin, s'il sait conserver une grande patience, varier les moyens qu'il emploie, les rendre agréables au malade sans qu'ils puissent lui nuire, et enfin s'il sait consoler. Mais il faut aussi que le malade soit armé de courage et qu'il joigne ses efforts à ceux du médecin pour combattre le mal qui sans cela non seulement s'empare du corps et le dévore avec rapidité, mais encore trouble le plus souvent l'intelligence et détruit la raison.[2234]

La maladie chronique impose une relation unique au médecin qui lui même doit nécessairement prendre en compte la personne dans sa totalité, là où dans le soin de la maladie aiguë c'est plus la maladie ou l'organe qui est traité que la personne, qui est elle-même relativement passive dans le soin, soin dont la durée est par ailleurs assez limitée.[2235]

Dans la maladie chronique, c'est le rapport au temps, insiste Daniel Dreuil, qui se trouve perturbé : « c'est faire une expérience faite d'espoir et d'attente pénible. Cette expérience abrite deux expériences qui se combattent : d'une part, un vécu exacerbé d'irréversibilité [...] ; d'autre part, une attente de la guérison malgré tout – être patient dans une civilisation technologique conduit souvent à l'impatience

[2234] Arétée de Cappadoce, *Des causes et des signes des maladies aiguës et des maladies chroniques*, Genève, Droz, 2000, cité par D. Dreuil, *op.cit*.
[2235] Séance du 27 mars, p. 2.

(J.-P. Pierron). » « Il s'agit d'une impatience de la guérison bien compréhensible dans l'eschatologie du progrès et de la science que nous partageons tous, malade ou non, et qui fait que la guérison est, au fond promise et attendue. »[2236] Ce rapport au temps ambivalent fait que l'expérience de la maladie chronique est peut-être d'abord perturbation du rapport au temps, dans ces maladies « à la fois chroniques et imprévisibles, banales à force de durée mais constituées d'une succession de ruptures. »[2237] De ce fait,

> la maladie chronique est fondamentalement une expérience de la durée. C'est plus précisément une expérience de l'attente. La maladie chronique n'est d'une certaine manière qu'une succession d'attentes plus ou moins bien surmontées : attente de résultats, attentes de soins, attente redoutée de la prochaine rechute...[2238] Parfois le sujet vit une attente généralisée, sans but, l'attente de la fin, dans une immobilité anxieuse et paralysante.
> Ce vécu d'attente anxieuse affecte la perception de l'écoulement du temps. Le sujet peut avoir l'impression d'un écoulement lent et interminable sur lequel il n'a pas prise. Le rapport affectif aux trois modes temporels – passé, avenir, présent – peut être profondément bouleversé : l'avenir n'est pas représenté, mais le devenir ambiant est perçu comme un chaos menaçant ; le passé peut dans certaines conditions représenter un refuge apaisant mais le prix à payer peut être une rupture pénible entre le moi du passé en bonne santé et le moi présent, souffrant. Le présent est vécu au jour le jour souvent dans une perception immédiate et aiguë de l'ambiance.[2239]

A travers ce rapport au temps perturbé, c'est aussi le sentiment d'identité qui est affecté, comme nous l'avons vu avec le témoignage de Jean-Luc Nancy.

> La sociologue américaine Kathy Charmaz qui a consacré un livre important à la maladie chronique grave, *Good days, bad days. The self in chronic illness and time* évoque cette expérience comme une menace identitaire. La rupture de vie, physique, psychologique, sociale, affecte la représentation de soi du sujet. [...] Dans l'épreuve de la maladie, le concept du moi est menacé, l'identité troublée et c'est la possibilité de sa reconstruction qui est en jeu. Le moi éprouvé dans les phases les plus dures de la maladie est un moi appauvri en terme de relations, qui se réfugie dans les représentations du moi au passé, qui éprouve des difficultés à se projeter dans l'avenir. Au pire, le moi en tant que représentation de soi-même disparaît et le sujet ne vit plus qu'un présent envahissant, dans un contact pathique avec l'ambiance, dans une dépendance totale et réduit au statut de patient. Il n'y a pas plus de projection d'avenir et les remémorations du moi passé font ressortir la

[2236] *Id.* et séance du 22 février, p. 2.
[2237] Isabelle Baszanger, « Les maladies chroniques et leur ordre négocié », *Revue française de sociologie* 27, 1986, pp. 3-27, cité in D. Dreuil, *op.cit.*, séance du 27 mars, p. 3.
[2238] On pense, dans le cas des greffés, à la longue période de cand*Id*ature ; à l'attente de la greffe avec l'imprévisibilité de l'obtention d'un greffon ; à l'attente anxieuse des signes d'un éventuel épisode de rejet ou des possibilités de survenue d'une complication.
[2239] *Ibid.*, p. 4.

> disparition de l'identité biographique.[2240]

Face à cela, il existe les ressources du soin lui-même ; les ressources de l'écriture, qui permettent de reconfigurer et ressaisir son parcours pourtant chaotique ; des ressources éthiques. Le soin essaye alors de plus en plus de proposer un « parcours » au patient, le « parcours de soin » justement, en accompagnant ces vicissitudes de la maladie. Daniel Dreuil souligne néanmoins le paradoxe de cette notion de « parcours de soin » élaborée pour la prise en charge de la maladie chronique, car le terme de parcours « évoque [...] l'idée d'un cheminement pour aller d'un point à un autre, [...] une progression orientée dans l'espace »[2241] ; or le devenir des patients tient plus de l'« errance » ou de la « divagation » :

> L'histoire subjective de la maladie est celle d'une allure de vie perturbée, gênée et interrompue par la maladie, une histoire faite de crises, d'instabilités, de rechutes et de rémission, d'attente statique, de phases chaotiques, du sentiment parfois d'être totalement envahi par la maladie. Si c'était un parcours, ce serait un parcours erratique et imprévisible.[2242]

De plus, l'établisssement d'un tel « parcours », s'il est imposé au patient pour « guider » le cours de son soin, risque d'avoir lui-même une dimension normatrice, « de passer d'une logique centrée sur le sujet malade à une logique de gestion et de contrôle, une biopolitique des parcours de chronicité ».[2243] La réponse éthique quant à elle tient aux vertus que le patient peut développer à cette occasion, « par l'apprentissage et la mobilisation des vertus que sont le courage, l'amitié, mais aussi et surtout la patience qui est non seulement endurance mais aussi durée consentie. »[2244] La patience est « vertu centrale et active, éloignée de l'idée de passivité, en ce qu'elle transforme le pâtir en agir moral. Le parcours de patience est au fond un parcours actif, un parcours de combattant. »[2245] On pense aussi ici à Denis Chatelier se décrivant comme un « marathonien ».

Ainsi se trouve posée encore toute la question de la guérison qu'apportent les greffes de tissus composites, si le patient une fois greffé ressemble aussi par certains points – mais la plupart du temps de manière très atténuée – au patient chronique, qu'il était d'ailleurs déjà avant la greffe. Nous voudrions alors souligner que le patient amputé, ou défiguré, peut lui-même être dans une forme de

[2240] *Id*.
[2241] *Ibid.*, p. 2.
[2242] *Id*.
[2243] *Ibid.*, p. 4.
[2244] Séance du 22 février, p. 3.
[2245] Séance du 27 mars, p. 5.

chronicité, mais aussi, par d'autres soins que la greffe et sans en passer par elle, être dans une réelle dynamique qui est loin de ce rapport perturbé au temps qui est dévastateur pour l'identité. Mais la greffe peut également représenter une occasion unique de se replacer dans une perspective dynamique, rouvrant les possibles là où l'affection grave les réduisait trop. Ainsi peut-elle être considérée comme une vraie forme de guérison, une réouverture de possibles longtemps tenus pour inatteignables au patient. Mais de cette guérison il convient aussi de représenter au patient toutes les limites, qui font que cette guérison peut aussi toucher à nouveau à l'expérience de la maladie chronique. Nous sommes alors à nouveau renvoyé, par cette alternance de guérison réelle et de rappel de formes de la chronicité (par les complications, les épisodes de rejet, la menace du rejet chronique) à la capacité ou non, selon les moments, de la greffe de réellement fonctionner, qui déterminera fortement le sentiment ou non d'être guéri à travers elle.

D. La question du rejet chronique

Un autre point précis qu'il convient d'aborder également quant aux risques inhérents à la greffe est alors celui du rejet chronique, qui introduit lui aussi un rapport au temps teinté d'angoisse et d'incertitude pour les patients greffés. Le principe qui est parfois formulé alors par les équipes médicales est que les greffes représentent « des mains [, un visage,] pour un temps ».[2246] Le soin reste-t-il alors justifié s'il n'est que « pour un temps » ?

Cette dimension du rejet chronique est un problème commun à toutes les greffes ; on l'a vu, si les taux de survie des greffons à un an s'est très fortement amélioré, le rejet chronique lui ne parvient pas à être mieux contré. Dans le cas de la greffe rénale, les greffons ont en moyenne une durée de vie de 7 à 10 ans. Le rejet chronique est encore un phénomène mal compris, qui limite fortement les greffes – nécessitant notamment de greffer à nouveau, dans une pénurie pourtant de greffons pour les greffes d'organes. Le rejet chronique est de plus incertain : certains patients atteignent des durées de vie exceptionnelles du greffon, de plus de trente ans, et le greffon n'est parfois jamais rejeté jusqu'à leur mort, démontrant une forme de tolérance étonnante. Mais de ce fait, les patients vivent dans la peur du rejet. Une patiente américaine greffée du visage est ainsi particulièrement préoccupée par la possibilité du rejet et s'en soucie quasi constamment.[2247] Un des patients que nous avons rencontrés

[2246] Dr. Aram Gazarian, communication personnelle.
[2247] Voir notre chapitre 7.

nous faisait part de son inquiétude à ce sujet.[2248] Ainsi les patients greffés vivent-ils avec une menace constamment présente, une épée de Damocles au-dessus d'eux – même si cette menace n'est pas constamment présente à leur esprit sans doute -, qui est rappelée par les épisodes de rejet qui peuvent avoir lieu. Leur qualité de vie durant la greffe est diminuée par l'anxiété quant au futur, la possibilité de retrouver la condition connue au départ, l'incertitude sur l'accès à une deuxième greffe. De plus dans la dépose du greffon le patient peut même y perdre par rapport au handicap tel qu'il a été connu antérieurement à cause de la dépose – moindre longueur des moignons dans la greffe de mains, perte également des premières reconstructions chirurgicales avant la greffe dans le cas du visage. Le patient pourra-t-il alors se dire qu'il a néanmoins bien fait de recourir à la greffe ?
La question avait déjà été posée en 2002 par Guy Foucher, alors qu'aucun cas de dépose à cause du rejet chronique n'avait encore eu lieu :

> La greffe de main peut-être, mais pour combien de temps ? La survie à long terme du transplant reste totalement inconnue et il est vraisemblable qu'elle soit, à l'ère de cette expérience naissante, très courte. En effet, le rejet chronique pourrait survenir plus précocement que dans le cas des greffons rénaux ou cardiaques dont la demi-vie se situe autour de la décade.[2249]

L'expérience clinique démontre pour l'instant plutôt une durée de vie comparable voire supérieure néanmoins aux greffes d'organes. Mais cette préoccupation est bien partagée par les praticiens, encore plus peut-être dans les greffes de visage où l'absence des tissus semble terrible à envisager et pouvoir laisser le patient dans une grande détresse : "The thing I'm worried about is, if it fails, what I'm going to be left with', Butler said."[2250] C'est un argument, pour l'équipe de Bernard Devauchelle, en faveur du fait de pratiquer la greffe de visage comme premier traitement, avant même toute tentative chirurgicale conventionnelle, qui serait perdue elle aussi en cas de dépose du greffon et qui resterait ainsi un recours possible après le rejet.[2251]

Cette difficulté importante des greffes de tissus composites, comme de toute greffe, appelle à notre sens les remarques suivantes.
Comme le souligne Brill, il est possible que l'anxiété face au rejet soit moins importante dans les

[2248] JdC, entretien avec l'auteur.
[2249] Guy Foucher, « Transplantation de mains ? Editorial, » *art.cit.*, p. 7.
[2250] Susan Okie, "Brave new face", *New England Journal of Medicine* 354, 2006, pp. 889-894, p. 893.
[2251] B.-L. Lengelé, S. Testelin, S. Dakpe, *al.*, « « Greffe de visage » : regards portés sur la première allotransplantation composite partielle de la face », *art.cit.*, p. 482.

greffes visibles que sont les greffes de mains et de visage. En effet, les épisodes de rejet y sont facilement repérables par le patient lui-même, et il participe activement à leur repérage, ce qui peut mieux l'assurer le temps de la greffe qu'aucun épisode de rejet n'est en cours – à la différence des greffes d'organes où le processus reste caché aux yeux du patient lui-même.

> One particularly salient fear common in all transplant populations, is that of graft rejection. [...] Of the first 18 hand transplants performed all suffered at least one episode of acute partial rejection [...]. This could maintain a state of high anxiety which would interfere with psychological recovery and could lead to behaviour such as compulsive mirror checking[2252] (or conversely avoidance of reflective surfaces). It can be argued therefore that this group of patients is less likely to ruminate about possible graft rejection than solid organ transplant populations where the patient has less control and is unable to self-monitor in such a straightforward way. Teaching the patient exactly what to look for and what to do about it is likely to reduce excessive anxiety and rumination.[2253]

On peut également penser que le caractère visible du rejet lui-même, s'il se déclenche sans pouvoir être contrôlé, participe également à faciliter l'abandon progressif du greffon par le patient, son détachement de celui-ci, l'acceptation de sa perte.

Main droite greffée, cinq mois après l'arrêt du traitement immunosuppresseur
(in Aram Gazarian, *al.*,« Allogreffes de main : expérience lyonnaise,
Annales de chirurgie plastique esthétique 52, 2007 pp. 424-435., p. 430).

Le greffon prend en effet dans le rejet un aspect bien peu avenant, et perd petit à petit sa fonctionnalité. Dans le cas du patient de l'équipe lyonnaise qui a dû voir ses mains déposées, l'équipe a pris soin de

[2252] Denis Chatelier décrit le fait que depuis sa greffe il se sent obligé de constamment agiter ses mains, pour vérifier qu'elles sont en état de fonctionnement et les maintenir en activité. Denis Chatelier, *Je vis avec les mains d'un autre*, *op.cit.*
[2253] Simon Brill, Alex Clarke, David Veale, Peter Butler, "Psychosocial management and body image issues in facial transplantation", *art.cit.*, p. 9.

ne pas proposer, encore moins imposer, immédiatement la dépose pour qu'un tel processus d'abandon puisse avoir lieu. Suite à l'avancement de la nécrose de celles-ci, le patient a subi des opérations de résection mineure des doigts, jusqu'à ce qu'il demande lui-même que les greffons dans leur totalité soient déposés chirurgicalement.

Main présentant des signes de rejet avancé avant l'amputation d'une partie du doigt (photo A. Gazarian).

Comment faire pour que le patient aille le mieux possible à travers cet éventuel épisode de rejet définitif ? C'est un processus équivalent au retour en dialyse de certains patients greffés du rein, où l'on revit le traumatisme du handicap une deuxième fois – voire une troisième si on se rappelle que les premières semaines après la greffe, avec des mains encore inactives par elles-mêmes et immobilisées, peuvent faire revivre le trauma.

Il y a d'abord la possibilité de proposer une nouvelle greffe. Mais il convient ici de ne pas trop nourrir d'espoirs chez le patient, car pour l'instant aucune deuxième greffe de tissus composites n'a eu lieu, même si c'est chose courante en matière de greffes d'organes – où cependant la dimension vitale est plus présente, et où les suites de l'opération sont moins longues car aucune rééducation n'est nécessaire.

Il convient également, pour éviter les regrets rétrospectifs, que le patient ait été très précisément informé de cet aspect-là – qui était moins présent à l'esprit lors des toutes premières tentatives de greffe – avant l'opération, pour qu'il n'ait pas le sentiment après coup qu'il a donné son accord sans connaître toutes les dimensions de l'opération. On peut également souligner que le patient, en cas de dépose, aura néanmoins le bénéfice d'avoir pu avoir des mains pendant plusieurs années. A travers cela, il aura également eu le sentiment d'être autant que possible pris en compte comme affecté d'une pathologie lourde – même si l'opération n'aura été un succès que pendant un temps. Il aura bien été reconnu comme malade, qui a droit au soin le meilleur possible, celui-ci pouvant ensuite ne pas lui

apporter toute la satisfaction qu'il aurait espéré. Mais il aura au moins eu l'occasion d'entreprendre quelque chose pour chercher à améliorer son sort ; cette occasion donnée lui aura apporté un temps des bénéfices, mais aussi le bénéfice secondaire d'avoir pu exercer et accroître son pouvoir d'agir sur lui-même au lieu de seulement subir une situation : “Hand transplantation may provide a major benefit to some patients in their efforts to regain a sense of control and mastery in the face of previous trauma and loss.”[2254]

E. La question du vital et du non vital

La question de la « balance bénéfices-risques » raisonnable ou non dans le cadre des greffes de tissus composites a souvent été formulée comme une opposition entre un soin qui faisait courir des risques vitaux pour des gains non vitaux. C'est cette dernière question que nous devons alors examiner : face au risque très vital que fait courir effectivement la greffe (« on ne meurt pas de l'absence de mains mais on peut mourir de la greffe »[2255]), que vaut ce gain « non vital » ?

1. La dimension critique de l'idée de greffes « non vitales »

La caractérisation de ces greffes comme « non vitales » a très vite été abandonnée en réalité ; on la trouve d'ailleurs plutôt sous la plume de leurs opposants, ou des équipes qui les pratiquent quand elles veulent exprimer leurs doutes et le choix pondéré qu'elles ont fait[2256] : l'expression « greffes non vitales » a d'emblée une valeur critique, et souligne un manque de ces greffes, notamment de justification, par rapport aux autres greffes d'organes « vitaux ». Il semble en effet, au premier abord, que les greffes de tissus composites retournent en un sens le rapport des greffes au vital : là où les greffes d'organes visent à prolonger la vie, les greffes de tissus composites auraient un rapport

[2254] Martin Klapheke, “Transplantation of the human hand: Psychiatric considerations”, *art.cit.* p. 167.
[2255] Dr. Aram Gazarian, communication personnelle.
[2256] L'expression est par exemple utilisée dans l'article de l'équipe de la Mayo Clinic qui cherche à pondérer finement quand il faut recourir à la greffe ou à la prothèse, Brian T. Carlsen, Pat Prigge, Jennifer Peterson, “Upper extremity limb loss: Functional restoration from prosthesis and targeted reinnervation to transplantation”, *art.cit*. p. 110. La dichotomie « life-saving » / « non life-saving » allografts est également utilisée par Lanzetta dans l'article où il cherche à répondre point par point, à partir des premières transplantations de mains opérées dans le monde, aux objections qui ont été soulevées à leur égard : M. Lanzetta, R. Nolli, A Borgonovo, *al.*, “Hand transplantation: ethics, immunosuppression and indications”, *art.cit.*, p. 512. Bernard Devauchelle parle aussi de « potentially lifethreatening and non-life-saving procedure » : Bernard Devauchelle, Lionel Badet, Benoit Lengelé, Emmanuel Morelon, Sylvie Testelin, Mauricette Michallet, Cédric D’Hauthuille, Jean-Michel Dubernard, “First human face allograft: early report”, *Lancet* 368, 2006, pp. 203-9, ici p. 204.

seulement négatif au vital, en ce qu'au nom d'un bien pour le patient elles supposent de mettre en danger sa vie par le traitement immunosuppresseur qui est nécessaire. Cependant, cette manière de poser le problème nous semble trop manichéenne : elle suppose une distinction tranchée entre « vital » et « non-vital «, qui se fait au prix d'une réduction du vital à la seule survie biologique. Cette distinction du « vital » et du « non vital » doit à notre sens à la fois être maintenue (greffer un foie ou des poumons n'est évidemment pas la même chose que greffer une main), et complexifiée : il entre nous semble-t-il du vital même dans les greffes dites « non-vitales «. La distinction vital / non-vital doit cependant à notre sens être maintenue ; elle est au fondement de l'évaluation de ces greffes. Mais le vital doit aussi se voir accorder un sens élargi, élargi à nos activités non liées à la survie qui sont elles aussi vitales. Cet autre vital devant cependant aussi s'ancrer et voir son lien maintenu avec le « plus vital du vital » que représente la question de la continuation de la vie et du goût qu'on a pour elle.

Les équipes ont tôt cherché à remplacer ce vocabulaire dévalorisant de « non vital ». Elles ont parfois appelé les greffes d'organes « function restoring grafts », pour accentuer sur la parenté avec les greffes de tissus composites qui elles aussi assurent le rétablissement de certaines opérations de l'organisme. Le vocabulaire pour désigner les greffes de tissus composites a lui aussi varié, étant encore aujourd'hui mal stabilisé : « life-enhancing » ou « quality of life-enhancing » (en rapport avec « life-sustening » pour les greffes d'organes)[2257] ; voire même « life-giving » (plutôt que « life-saving » pour les greffes d'organes). Hollenbeck parle ainsi de greffes «life restoring»[2258], comme le fait aussi Scott Levin[2259] – le but étant alors de bien utiliser le terme de « vie » dans leur dénomination, sans emploi de la négation en les désignant par leur privation mais plutôt par leur apport ; ou encore de «non organ allotransplantation».[2260] Un autre auteur, comme on l'a vu, parle de « life-changing » allografts – ce qui semble être une dénomination pourtant floue.[2261] Voici encore comment Jean-Michel Dubernard décrit ces greffes qu'il a participé à établir : "Most of these grafts [CTA] are visible and are not vital. They are life-enhancing rather than life-sustaining, but, in the words of the first

[2257] Arash Momeni, Benjamin Chang, L. Scott Levin, "Technology and vascularized composite allotransplantation", *art.cit.*
[2258] Hollenbeck, D. Erdmann, L.S. Levin, "Current indications for hand and face allotransplantation", *art.cit.*, p. 497.
[2259] Dav*Id* L Colen, Jonathan Bank, Christine McAndrew and L Scott Levin, "Reconstruction for All: The Case for Pediatric Hand Transplantation", p. 51.
[2260] Hollenbeck, D. Erdmann, L.S. Levin, "Current indications for hand and face allotransplantation", *art.cit.*, p. 496.
[2261] Saami Khalifian, Philip S Brazio, Raja Mohan, Cynthia Shaffer, Gerald Brandacher, Rolf N Barth, Eduardo Rodriguez, "Facial transplantation: the first 9 years", *Lancet* 384, 2014, pp. 2153–63 ; ici p. 2153.

transplant patients, they are truly life-giving, and not just life-saving."[2262] La première appellation médicale, scientifique, de ces greffes, « composite tissue allotransplantation », avait elle-même pour avantage d'utiliser un vocable instauré depuis plusieurs décennies, même s'il était resté d'emploi marginal ; elle permettait de faire entre les greffes de larynx, d'os, de nerfs, d'articulations dans le même champ, et celles-ci étant pratiquées depuis plus longtemps et considérées comme légitimes, cela permettait d'apporter un effet de légitimation supplémentaire aux procédures les plus nouvelles de cette « famille ». Il nous semble que ces flottements étonnants pour des communications scientifiques dans l'appellation des procédures qui y sont décrites et analysées traduit une gêne des praticiens eux-mêmes ; le but étant de refuser le plus possible l'appellation dévalorisante de « greffes non vitales » sans parvenir à trouver le vocabulaire approprié. Cela renvoie à notre sens à une ambiguïté profonde de la notion même de « vital » qu'il nous faudra déployer de manière plus explicite.

Dans leur lutte contre l'appellation de « non vitales » apposée aux greffes de tissus composites, les équipes ont très vite souligné également que même les greffes d'organes « vitaux » ne sont pas en elles-mêmes « vitales », mais c'est le cas presque exclusivement dans une seule d'entre elle, certes la greffe la plus pratiquée, celle de rein, où en effet les patients peuvent survivre avec la dialyse – même si leur qualité de vie est moins bonne, ainsi même, il est important de le noter, que leur espérance de vie. Les greffes « vitales » s'occupent en effet tout autant de qualité de vie que de pure survie, une survie dans des conditions très précaires – mais donc aussi courte - n'apparaissant pas non plus souhaitable. Dans la greffe rénale il arrive désormais que les patients soient greffés avant même d'avoir pratiqué la dialyse. Ainsi il y a ici déjà du non-vital qui est aussi en jeu. C'est ce dont témoignent Christian et Olga Baudelot ; ils voient dans cette absence d'enjeu vital direct (par la menace sur la survie) une des raisons du faible développement en France du don de rein entre vivants :

> Contrairement à d'autres types de greffe, comme les transplantations cardiaques ou pulmonaires, la transplantation rénale ne se présente que très rarement sous la forme « la greffe ou la mort ». Dans le domaine de la néphrologie, le pronostic vital est rarement engagé puisque la dialyse permet au malade de rester en vie et de mener une vie « normale ». La greffe est donc souvent considérée comme une solution heureuse permettant d'améliorer la qualité de la vie, la dialyse demeurant le traitement de base réservé à l'immense majorité des insuffisants rénaux. La greffe avec donneurs vivants apparaît alors comme un traitement de confort, pas de survie.[2263]

[2262] Jean-Michel Dubernard, "Hand and Face Allografts: Myth, Dream, and Reality", *art.cit.*, p. 13.
[2263] Christian et Olga Baudelot, *Une promenade de santé. L'histoire de notre greffe*, Paris, Stock, 2008, p. 226.

Il importe cependant de noter encore une fois que la greffe rénale augmente aussi l'espérance de vie des patients, pas seulement leur qualité de vie ; et que les greffes d'autres organes restent bien soumises à la question de la survie à court terme du patient. En situation de pénurie de greffons comme aujourd'hui, le nombre d'opérations de greffes cardiaque et hépatique en situation qualifiée d'« urgence » ou de « superurgence », qui permet aux patients ainsi désignés d'être classés plus haut dans la liste d'attente d'organes, est en constante augmentation.

Les équipes soulignent également qu'il est fréquent que la médecine fasse courir des risques au patient pour des procédures visant à améliorer la qualité de vie des patients, et que ces risques sont considérés comme parfaitement acceptables :

> Therapies carrying life threatening risks should be used only for life-sustaining and not quality-of-life goals. This would exclude much contemporary medical practice. The vast majority of physicians and medical ethicists accept risks for quality-of-life goals, as long as the benefits outweigh the risks. Examples of common quality-of-life therapies with appreciable annual incidences of mortalities include the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs, joint replacement surgery, and liposuction. In fact, the vast majority of esthetic, reconstructive, orthopedic, and upper-extremity surgery is done for quality-of-life purposes. All of these procedures carry a defined mortality and morbidity risk. That is why medical ethicists have concurred that quality-of-life goals justify some morbidity and mortality risk.[2264]

Malgré ces efforts pour détacher les greffes de tissus composites de l'appellation de « non vital », qui est effectivement problématique, il nous semble néanmoins que cette question des risques importants par rapport aux bénéfices reste bien ce qui fait l'unité réelle de ces procédures et justifie qu'elles forment une spécialité nouvelle, différente des greffes d'organes, avec des colloques et institutions scientifiques propres, car ses problématiques sont bien spécifiques même si la collaboration avec les spécialistes des autres types de transplantation y est aussi essentielle.

Barker nous semble ainsi manquer la spécificité des greffes de tissus composites, voire peut-être chercher à la dissimuler pour minorer le problème, quand il en propose la liste suivante :

> The recent clinical introduction of composite tissue allotransplantation (CTA) in the form of bone and joint, muscle, cornea, larynx, tongue, abdominal wall, uterus, hand, and facial tissue transplants has provided new

[2264] Warren C. Bre*Id*enbach, Gordon R. Tobin, MD, Vijay S. Gorantla, *al.*, "A Position Statement in Support of Hand Transplantation", *art.cit.*, p. 763.

> therapeutic modalities for patients suffering with large tissue defects and is revolutionizing the fields of transplant and reconstructive surgery.[2265]

Cette liste nous paraît problématique en ce que l'extension qu'elle donne aux greffes de tissus composites en fait perdre la spécificité (la compréhension du concept). En effet, muscle, os, langue, utérus même semblent difficiles à classer comme des tissus « composites ». Beaucoup de ces parties du corps ne demandent aucune immunosuppression, ou une immunosuppression seulement temporaire, pour être greffées. Ainsi les risques y sont nettement moindres que pour les greffes de mains et de visage – ce qui est peut-être pour Barker une manière de ramener celles-ci à des procédures relativement peu risquées. Il est particulièrement étonnant de voir apparaître dans cette liste la greffe de cornée : celle-ci est pratiquée depuis très longtemps - on se rappelle que le prélèvement des cornées sans autorisation des parents du donneur est au cœur de l'« affaire d'Amiens » dans les années 1990. La greffe de cornée ne demande pas d'immunosuppression et surtout n'est pas une « transplantation » au sens strict mais bien seulement une greffe en ce qu'elle n'exige pas la réalisation de sutures vasculaires, le greffon une fois posé étant spontanément colonisé par le réseau capillaire du patient. Ce qui fait alors l'unité réelle de la liste ici proposée par Barker est donc bien plutôt... le caractère « non vital » des tissus ici greffés.

Il nous semble que même l'appellation plus technique de « tissus composites » pour ces greffes suggère encore et toujours que leur unité est faite par la problématique commune qu'elles rencontrent : celles de poser des problèmes immunologiques complexes du fait d'être « composites », pour des greffes qui apportent une qualité de vie éventuellement importante tout en soumettant le patient à un traitement lui-même risqué. C'est ce que souligne par exemple Didier Sicard : “CTAs do not deal with the substantial mechanisms of life” ; elles sont d'après lui des “function preserving” transplants.[2266] Cette différence avec les greffes d'organes vitaux est encore marquée dans l'ordre du prélèvement des greffons. Si les greffons de tissus composites doivent être prélevés avant les organes, pour des raisons techniques, la priorité est néanmoins donnée à ces derniers, comme l'explique Laurent Lantieri – sans doute aussi parce que les organes sont rares et les patients souvent en état d'urgence, contrairement aux patients des greffes de tissus composites qui peuvent éventuellement attendre plus longtemps leur greffe - :

[2265] J. H. Barker, *al.*, “Risk assessment and management in hand and facial tissue transplantation”, *art.cit.*, p. 470.

[2266] Didier Sicard, “Ethical Aspects of Non Life-Saving Allografts with Special Regard to the Hand”, *in* Jean-Michel Dubernard, Marco Lanzetta (dir.), *Hand Transplantation*, *op.cit.*, pp. 107-9, ici p. 115.

> Il faut toujours commencer par le visage. Prélever la face impose d'agir « à cœur battant » pour que les tissus restent irrigués. Si l'on prélève en premier des organes vitaux […] alors la circulation s'arrête. […] Les procédures ont donc été établies de la sorte : d'abord le visage, ensuite les autres parties du corps. A nous […] de ne pas mettre en péril les organes vitaux. Si notre opération tourne mal et risque d'endommager le cœur, les poumons ou le rein, obligation nous est faite de ne pas insister, de tout arrêter et de passer la main. Tous ces organes sont prioritaires comparés à la face.[2267]

Ainsi il nous semble préférable de ne pas chercher à minorer cet aspect des risques vitaux encourus dans les greffes non vitales pour mieux les affronter.

2. La complexification de la distinction vital – non vital

Même dans les greffes d'organes vitaux, la situation d'urgence vitale ne justifie pas pour autant le fait de faire prendre tous les risques au patient. Il y a bien, même face à l'urgence vitale, des principes encore et des limitations à nos actions. Les situations désespérées ne justifient pas n'importe quel geste, éventuellement lui-même désespéré. C'est ainsi qu'ont pu être critiquées les premières tentatives de cœur artificiel, apportant un soulagement très minime au patient et au contraire de nombreuses complications conduisant à une fin de vie parfois chaotique[2268] ; de même pour les tentatives désespérées parfois de greffes multi-organes ; les essais pour sauver absolument un patient en faisant plusieurs greffes successives, au point que certains patients préféraient renoncer à une nouvelle greffe ; les tentatives elles aussi désespérées de xénogreffes dont les résultats étaient très peu assurés. Plus largement, la situation d'urgence, la crise, n'ouvrent pas à une autorisation d'agir sans limite ni contrôle rétrospectif de l'action menée, ni sans que l'éventuelle suspension des normes juridiques établies, dans la crise politique, ne doive être prévue au préalable, et intégrée à la loi.[2269] De la même manière, dans le cas particulier des greffes, Renée Fox et Judith Swazey critiquent les innovations qu'elles jugent hasardeuses que des chirurgiens ont pu se permettre sur des patients dans un état désespéré, en soulignant que les « remèdes désespérés » ne deviennent pas une pratique morale

[2267] Laurent Lantieri, *Chaque visage a une histoire, op.cit.*, p. 17. "It is widely accepted that solid organ donation takes priority, and a separate consent is needed for upper extremity donation", Brendan J. MacKay, Elliot Nacke, Martin Posner, "Hand Transplantation: A Review", *Bulletin of the Hospital for Joint Diseases* 72 (1), 2014, pp. 76-88, p. 79.
[2268] Nicholas Tilney, *Transplant, op.cit.*, p. 193.
[2269] C'est ce que souligne Frédéric Worms dans *Le moment du soin. A quoi tenons-nous ?*, Paris, PUF, 2010, p. 44 sv. (« Pandémie et justice », section « Il reste des règles »), et sections « Au-delà de l'urgence » et « Critique de l'exception ».

du fait d'être tentés dans des « cas désespérés » : il faut bien au minimum une perspective raisonnable d'amélioration de l'état du patient pour que le geste thérapeutique innovant puisse lui être proposé sans qu'il soit instrumentalisé à des essais qui viseraient principalement le progrès de la science.[2270] Sous le sceau du vital, les questions éthiques existent donc bien : elles ne sont pas l'apanage des greffes non vitales.

De plus, il est discutable, comme le souligne le philosophe George Agich, de limiter les greffes aux organes vitaux uniquement du fait que c'est pour eux qu'elles ont été au départ établies ; cette origine historique risque de nous faire penser, sans fondement autre que cette origine contingente, que les greffes ne peuvent être opérées que dans le cadre de l'urgence vitale. C'était notamment un des fondements pour opérer le pas transgressif que représente le prélèvement de tissus sur un corps : il semblait qu'un tel geste, apparaissant comme à la limite du sacrilège, ne pouvait être justifié que par l'urgence vitale qu'elle permettait de soigner du côté du receveur.

Voici les remarques de George Agich sur les questions de « la distinction vital/non vital et l'éthique de l'urgence »[2271] :

> Extension of transplantation to include new organs that do not directly support a patient's life might seem ethically problematic in light of the continuing transplantation crisis. It might seem that the transplantation community should direct its energies toward solving the organ donation problem before embarking on an expansion of transplantation to other organs. A critic might argue that transplantation of new organs seems motivated by the economic needs of transplant programs that are confronting the limited availability of "traditional" organs. The critic might insist that extended organ transplantation would meet the economic needs of programs and health care institutions, rather than the needs of patients.
>
> Underlying such criticism is the belief that the ethical obligation of the transplantation community is to increase the number of traditional organ transplants, because these organs are directly lifesaving. The goal of saving lives is given primacy and is seen as the overriding goal justifying the entire transplantation enterprise. Extending transplantation to organs that do not directly meet vital needs, therefore, would appear to be less ethically compelling. The risk associated with extending transplantation to organs that are not directly lifesaving is that such extension might compromise the ethical legitimacy of the entire transplantation enterprise and could ultimately adversely affect organ donation. In this view, if transplantation were to be extended to other organs, it would have to serve another purpose besides directly saving lives. As such, it would be perceived to be less ethically compelling and less worthy of public trust and support. Organ transplantation enjoys public trust, because it traditionally serves the ethically compelling goal of saving

[2270] Renée Fox, Judith Swazey, *Spare Parts: Organ Replacement in American Society*, Oxford University Press, 1992, pp. 18 et 26. Leur critique porte plus particulièrement sur les greffes du foie à leur tout début, dans les années 1980.

[2271] C'est le titre de la première section de son article, "The vital/non vital distinction and the Ethics of Rescue".

lives.[2272]

C'est ainsi que le recours à la transplantation, avec ses coûts importants et la transgression des corps qu'elle comporte, n'a semblé jusqu'ici justifié que par la situation d'urgence des patients, qui n'est plus présente dans les greffes de tissus composites :

> The belief that the goal of life saving is essential to the ethical justification and public acceptance of traditional organ transplantation rests upon the strongly felt need for a compelling response to the social ambivalence about organ procurement. A strongly valued goal, such as restoring basic physiological functions essential for life, is required to warrant the desecration of a corpse and the removal of organs. Traditional organ transplantation was based solidly on the ethics of rescue that permits exceptional efforts to be undertaken to save lives that are in immediate danger. In situations in which individuals are at risk of death because of accident or other adverse event, the rescue ethic holds that the cost or other considerations that would argue against intervention can be overridden by the urgency of need. The rescue principle justifies the extravagant use of resources that would otherwise not be provided to individuals except when their lives are imminently at risk.[2273]

Mais l'auteur souligne que le fait qu'elle sauve la vie n'est pas la seule raison, ni peut-être même la principale, qui justifie la greffe d'organes elle-même ; qu'à elle seule elle ne saurait même la justifier :

> It is undoubtedly true that some (perhaps even the majority of) transplants directly and immediately save lives, yet it is a mistake to conclude that transplantation can only (or primarily) be justified in terms of rescue. Traditional organ transplantation actually aims at a set of goals that is broader than rescue; it is guided by considerations of cost saving and quality of life in addition to lifesaving. […] Transplantation is justified if the life is worth saving. Being "worth saving" is used in this context in two different senses: first, in the sense of life being extended, to be sure, but, second, in the sense of enhancing the quality of the life being saved. […] Organ transplantation is ethically justified only in situations in which there is an acceptable relationship between cost and benefit and in which it is reasonable to expect that an acceptable quality of life can be attained. Because organs are scarce and transplantation costs are high, selection of the best candidates is an ethically important aspect of transplantation. To be ethical, transplantation should maximize not only graft or recipient survival, but also recipient's well-being. Survival under seriously compromised conditions is not a justified goal of organ transplantation. Rather, attainment of a satisfactory quality of life is a necessary element in the ethical justification of transplantation.[2274]

[2272] George Agich, "Extension of Organ Transplantation: Some Ethical Considerations," *art.cit.*, p. 142.
[2273] *Id*.
[2274] *Ibid.*, pp. 142-3.

Cette introduction essentielle de la notion de « qualité de vie » permise par les transplantations, et non seulement de pure et simple survie coûte que coûte, nous amène alors à enrichir et complexifier la notion du « vital » qui doit être ici prise en compte. N'est-ce pas en effet tout autant « vital » de survivre d'une manière telle que cette vie puisse encore être une vie ? On sait combien le survivant peut dans certaines circonstances avoir le sentiment que *sur*vivre, bien loin de correspondre à une vie meilleure voire supérieure, peut ne plus être qu'un fantôme de vie, avec même parfois le sentiment d'être déjà comme mort depuis longtemps.

Ainsi, le vital, pour un vivant comme l'homme, voire pour tout vivant, ne saurait se réduire à la seule survie biologique ; il ainsi fondamentalement, irréductiblement double. C'est ce que signale Frédéric Worms : le vital est selon lui pris dans « le paradoxe *du minimal et de l'extensif*.[2275] » En effet, s'il y a dans le vital un minimum (ce sans quoi aucune survie biologique n'est possible), cette définition est constamment débordée par ce qui apparaît face à lui comme du « superflu », du « luxe »[2276], mais qui est tout aussi vital. C'est pourquoi Frédéric Worms propose par la suite une définition elle-même plus extensive du vital : « on appellera vital ici *ce sans quoi n'est plus possible la continuation de la vie d'un vivant dans sa relation avec le milieu et avec d'autres vivants. »*[2277] Est ajoutée ici la dimension essentielle de la vie comme relation, et non plus comme seule clôture de l'individualité sur elle-même, dimension qui est à la fois ancrée dans sa dimension biologique et la déborde sans cesse, pouvant même aller jusqu'à remettre en cause la seule survie, par exemple dans l'héroïsme ou le sacrifice.

Ainsi le vital a-t-il toujours deux dimensions, celle d'une vie biologique continuée, certes, mais aussi celle de la vie épanouie, vraiment vivante, que cette première doit pouvoir permettre. Qu'est-ce qui apparaîtra alors comme du vital, selon sa première dimension ? D'abord, ce qui dans le corps ne peut être défaillant sans mettre en péril à court terme la survie de sa totalité : les organes vitaux. Ensuite, tout ce qui hors du corps est également nécessaire à cette survie de la totalité, à la réalisation des fonctions qui permettent la survie : l'air (respiration), la nourriture (nutrition), la protection de vêtements ou d'un logement (maintien du « milieu intérieur », qui permet une souplesse relative dans le rapport aux conditions extérieures). Ainsi ce qui est vital se trouve à la fois *dans* le corps - les

[2275] Frédéric Worms, « Qu'est-ce qui est vital ? », *Bulletin de la Société française de philosophie*, 101/2, avril-juin 2007, Vrin, 2007, p. 5.
[2276] *Ibid*., p. 6.
[2277] *Ibid*. p. 9. Sauf indication contraire, c'est l'auteur qui souligne.

organes vitaux - et *hors* du corps - les *choses* vitales sans lesquelles des fonctions corporelles indispensables ne sauraient s'accomplir.[2278] La défaillance des uns ou le manque des autres me place bien dans une urgence vitale, qui se qualifie temporellement, par un temps très court pour rétablir une situation permettant ma survie. Selon ce premier sens du vital les greffes de tissus composites ne peuvent prendre un caractère vital que de manière indirecte et atténuée – les mains notamment étant ce qui me permet, mais leur absence ne l'interdit justement pas totalement, de m'habiller, me nourrir, etc. : de prendre soin de moi. Il y a donc bien une distinction entre vital et non vital : cette distinction, la greffe de tissus composites la rencontre une première fois, négativement, pour la valider, puisqu'elle peut mettre en danger la survie biologique du patient.

3. Le caractère vital du « non vital »

Cependant, cette distinction est aussi nécessairement relativisée. D'abord en ce que dans toute situation, même la plus vitale, il en va aussi de questions non vitales au sens physiologiques, mais dont la survie mise en jeu fait apparaître le caractère lui aussi vital, en un autre sens de vital. Par exemple, nous ne sommes pas prêts au nom d'une urgence vitale à tout faire pour la traiter ; ainsi refuse-t-on de rémunérer les donneurs même dans les greffes vitales ; de prélever les organes vitaux selon n'importe quelle définition de la mort et chez des êtres en coma végétatif. Ainsi l'urgence vitale ne justifie-t-elle pas tout, et peut entrer en contradiction, en tension, avec d'autres principes.

Ensuite, la distinction entre vital et non-vital est relativisée par le fait que toute description d'un non-vital, taxé ainsi de superflu, de luxe, peut être contestée semble-t-il : il y a bien quelque chose de « vital » aussi dans le non-vital. Ici, apparaît le deuxième sens de « vital » : est vital non seulement ce qui est *nécessaire* (négativement) à la survie d'un organisme dans sa totalité, mais aussi ce qui est l'*expression* (positive) de sa vitalité, du fait qu'il est bel et bien en vie. Il semblerait alors que le concept soit seulement équivoque ; ce que nous voudrions montrer, c'est qu'il est au contraire vital,

[2278] On pense ici aux analyses produites aux XIIIème et XIVème siècles par les franciscains lors des débats sur la pauvreté et la propriété. Les franciscains défendaient l'*Id*ée que leur vœu de pauvreté exercé dans la mendicité n'était pas rompu par le fait d'avoir de quoi manger et se loger. Cela supposait de délier ces biens de toute notion de *propriété*, en postulant que « l'accès aux choses nécessaires à la survie de l'homme n'avait pas à être autorisé par le droit humain ; il se fondait sur l'ordre divin ou l'ordre naturel des choses » (Jean-Pierre Baud, *L'affaire de la main volée. Une histoire juridique du corps*, Paris, Seuil, 1993, p. 127). Ainsi l'appropriation des choses vitales ne ressortit pas au droit de la propriété.

encore au sens de nécessaire, de pouvoir avoir accès à une telle expression de sa vitalité, bien que celle-ci soit marquée d'une problématique contingence quant à son contenu. Ainsi, les greffes « non vitales » de tissus composites rencontrent bien, positivement cette fois-ci, la question du vital. C'est ainsi que certains patients décrivent la greffe de mains comme une « deuxième vie », ou la demandent comme un « besoin ». Il y aurait donc quelque chose de vital ici qui est en jeu. Certes, il est impossible de prendre pour argent comptant cette dénomination du soin par les patients. Il peut y avoir dans cette affirmation du caractère vital de la greffe non-vitale une part de militantisme, ou d'autojustification. De même, l'expression, avant l'opération, de celle-ci comme d'un « besoin » peut être dû à la prudence des équipes médicales qui sont loin de considérer que la greffe de tissus composites doive être automatique. Cela oblige peut-être les patients à une forme de surenchère pour mettre en avant leur motivation. Enfin, l'expression de « besoin » ou de « deuxième vie » fait partie d'une rhétorique qui s'est instaurée dans le domaine de la transplantation qui peut être suspecte d'exagération et de volonté de promotion d'une technique relativement nouvelle.[2279] Malgré toutes ces réserves, il nous semble impossible de barrer purement et simplement la possibilité qu'il y ait bel et bien dans les greffes de tissus composites quelque chose de vital, au sens positif, pour les patients. Cela suppose donc qu'il y ait du vital jusque dans le non-vital biologiquement, et que ce non-vital pourtant vital oblige à s'acheminer vers une acception plus large de la vie même la plus biologique. En effet, il nous semble que le vital lui-même conduit à son dépassement dans une réalité plus large.

Ainsi ce qu'il s'agit de souligner ici c'est que la vie du vivant ne se résume pas à ce qu'on peut, minimalement, appeler du vital. Comme on l'a vu chez Goldstein, repris par Canguilhem, l'instinct de conservation n'est la règle que du pathologique, qui cherche avant tout à se conserver face à un environnement potentiellement menaçant. Mais, même malade, il nous semble qu'aucun être vivant ne se résume, de manière compacte, à chercher seulement à être vivant, à le rester – ce que la mortalité signerait de toute façon d'un échec certain, au final. Ainsi le vivant est toujours plus vivant que ce à quoi sa pathologie le rive ; mais une des dimensions tragiques de la pathologie est bien cette sensation de ne plus pouvoir tout à fait vivre au sens d'exister, de projeter cette existence vers autre chose qu'elle-même. Etre réduit à la seule dimension de la recherche d'une survie, dans une dimension réactive de protection face à la menace, peut donc être désespérant ; se battre sans cesse uniquement contre la maladie au nom de sa survie, si c'est bel et bien vital, « ça n'est pas une vie ». Il y a peut-

[2279] Voir Vanessa Nurock et Mathilde Zelany, « « Une greffe de la foi ? ». Pour une réflexion éthique sur la transplantation hépatique avec donneur vivant », publié le 3 mai 2011 sur laviedesidées.fr. L'article est très critique à l'égard du vocabulaire « enthousiaste et lyrique », teinté d'héroïsme, qui entoure la THDV. Consulté le 22 mars 2016.

être donc du vital dans le fait de faire plus qu'être et rester vivant : il y faut un déploiement de l'existence vers un sens, dans une activité, qui comme telles peuvent aussi comporter des risques pour le vivant. Ici, ce qui serait aussi vital c'est que la vie du vivant soit relation à elle-même comme projetée vers un autre qu'elle, des relations, des valeurs, quand bien même ce projet pourrait être en partie inconscient au sujet lui-même. C'est ainsi que pour Sartre dans *L'Être et le néant* la notion de « projet » ne se réduit pas à la volonté pleinement consciente, transparente de part en part à elle-même, mais désigne une orientation plus profonde de la vie en une existence. Ainsi se montre un deuxième sens du vital : non pas seulement ce qui refuse la mort, négativement, mais aussi ce qui s'affirme positivement à partir de la vie biologique. Ce qui nous semble important ici, c'est que c'est en un sens la vie même qui conduit le vivant d'une notion (minimale, négative) du vital à l'autre. Mais à travers elle, ce n'est plus que la vie qui s'exprime, ce qui serait encore la ramener à une compacité, une clôture sur elle-même. Il y a là une tension, à partir d'elle et pas ailleurs, vers autre chose que la « vie nue », mouvement qui peut être repris, assumé et relayé par une vie de l'esprit. C'est pourquoi nous devons dire que la vie se dépasse elle-même, sans pour autant s'oublier, dans autre chose qu'elle-même, qu'on qualifiera de « non vital » au regard du vital biologique mais qui est tout autant vital à l'égard de l'existence.

Ainsi la vie ne saurait semble-t-il être orientée vers sa seule reproduction, sa seule conservation à l'identique à l'intérieur d'elle-même. La vie ici ne saurait être le seul but du vivant, tout comme la santé ne saurait être la finalité d'une existence, mais seulement sa condition de possibilité. Cette nécessité du non vital s'atteste d'ailleurs dans sa possible disparition. C'est ce que note Simone Weil dans ses *Cahiers* : « les moments où on est forcé de regarder la simple existence comme unique fin, c'est l'horreur totale, sans mélange. »[2280] C'est pour Simone Weil la situation même de l'esclave, « à qui il n'est proposé aucun bien comme but de ses fatigues sinon la simple existence. […] Pour toujours, il doit s'épuiser jusqu'à la limite extrême de ses forces, du matin jusqu'au soir, simplement pour exister.[2281] » Mais cela est vrai aussi de la situation de l'urgence vitale qui nous oblige, non à dépenser nos forces, mais à les compter scrupuleusement ; c'est donc vrai aussi de celui qui se placerait artificiellement dans la situation de l'urgence vitale, qui compterait sans cesse le possible épuisement de ses forces. C'est ce que soulignent également les analyses de Hannah Arendt sur le caractère morne et répétitif des purs besoins vitaux : ceux-ci reviennent sans cesse, jour après jour,

[2280] *Cahiers*, t. III, p. 183-184 ; cité dans Jean-Louis Chrétien, *De la fatigue*, Paris, Minuit, 1996, p. 98.
[2281] *Id*.

mais leur satisfaction ne laisse aucune trace pour autant. On est ici dans la dimension qu'Arendt nomme « le travail », par opposition à « l'œuvre » et à « l'action » et dont elle souligne que l'Antiquité les laissait à l'esclave, en les considérant comme indignes de l'homme libre. C'est qu'avec le cycle éternel du besoin aucune histoire ne s'écrit réellement, mais la pure chronique répétitive de besoins satisfaits. Dans l'enfermement que peut représenter le cycle vital, le désir, l'action, peuvent alors apparaître eux-mêmes… comme un besoin vital. C'est ainsi que Kierkegaard dans *Le traité du désespoir* formule ce cri vital face à l'oppression de la seule nécessité, qui est une figure du désespoir : « Du possible, sinon j'étouffe ! »

Cependant, il nous faut aller plus loin : ce qu'atteste en retour ce caractère vital du non vital, c'est encore son inscription dans le vital biologique, et bien le caractère nécessaire de celui-ci. Loin de tout angélisme, ce que nous montrent les greffes non vitales, en faisant courir un risque vital au patient, c'est bien l'inscription vitale de tout élan hors d'une vie close sur elle-même. Ainsi, en présentant des risques pour la survie, le non vital exhibe encore son enracinement biologique indispensable. Et cela quand bien même au nom du non vital on accepterait de mettre en danger sa survie, comme le montrent les attitudes de l'héroïsme ou du sacrifice. Ainsi le non vital peut aller jusqu'à miner les nécessités du vital, par exemple dans la grève de la faim qui accepte, au nom de quelque chose de plus vital encore (la justice, des relations), de mettre en cause jusqu'au caractère ultimement vital du vital biologique, ce qui est bien encore en reconnaître la valeur. Sans cela, il y a le risque d'une clôture désespérante de la vie sur elle-même : *Et propter vitam, vivendi perdere causas*.[2282]

C'est peut-être cela alors qu'apportent potentiellement les greffes de tissus composites – même si d'autres traitements peuvent aussi permettre un tel déploiement de l'existence - : ne pas se résigner à une vie restreinte et par là insatisfaisante, maladivement rivée à sa seule survie prudente. Les greffes peuvent alors se donner pour but de remettre le patient atteint de graves handicaps dans un dynamisme vital. Le patient doit pour cela être lui-même déjà dans une certaine dynamique de ce fait : c'est la raison pour laquelle certains patients sont refusés comme candidats à la greffe de tissus composites, notamment dans certaines formes de dépression, car la greffe irait alors dans une forme de dynamique qui est contradictoire à leur état actuel.[2283] Certains patients refusent aussi d'être candidats à la greffe car ils trouvent certains bénéfices précieux au fait d'être en situation de handicap – par exemple en

[2282] « Et au nom de la vie, perdre les raisons de vivre. » Juvénal, cité par Bergson dans une allocution de distribution de prix au lycée d'Angers : « La spécialité », *in La politesse et autres essais*, Payot, 2008, p. 54.
[2283] Dr. Christian Seulin (psychiatre de l'équipe lyonnaise de greffes de tissus composites), communication personnelle.

termes de soutien attentionné et approfondi de leur entourage ; dans ce cas la greffe viendrait les forcer à un dynamisme qu'ils ne souhaitent pas nécessairement et perturber un équilibre.[2284] Au contraire la greffe suppose déjà une certaine vitalité, une tension hors des limites imposées par la maladie, chez le patient : raison pour laquelle de manière paradoxale, comme on l'a déjà noté, les patients qui ont bénéficié le plus des greffes de tissus composites – qui ont les meilleurs résultats bruts et la meilleure amélioration – sont souvent ceux qui allaient déjà le moins mal avant l'opération, se débrouillant par leur dynamisme pour tirer parti le mieux possible de leur situation pourtant limitée. Mais il reste que la greffe peut aussi replacer dans une dynamique des patients qui avaient jusque là l'impression que leur vie serait vouée à un certain renfermement. C'est ce que souligne le psychiatre Gabriel Burloux : « Lorsqu'une greffe est envisagée, le temps du deuil laisse la place à celui de l'espoir. Les patients peuvent maintenant oublier le passé et commencer à regarder l'avenir : désirer au lieu de déprimer, et attendre un grand changement dans la vie. »[2285] Cette réouverture du possible, cette aspiration nouvelle, doit elle-même être accompagnée, pour ne pas devenir attente disproportionnée et pouvoir traverser les épreuves de l'opération elle-même et de la longue rééducation qui retardent les bénéfices et les rendent très progressifs ; mais il y a bien là la dimension vitale de vivre dans un temps à nouveau ouvert, au lieu de la temporalité bouchée à laquelle rive parfois comme on l'a vu la maladie chronique. On pense ici aussi aux analyses déjà rapportées de Merleau-Ponty du traumatisme, soulignant que « chaque présent peut prétendre à fixer notre vie, c'est là ce qui le définit comme présent. »[2286] La greffe permet au contraire de faire enfin devenir réellement passé le traumatisme passé, au lieu qu'il hante tout présent et l'empêche dans l'expérience continuée du traumatisme. Ainsi le passé pourrait-il enfin accéder à la nature normale du passé selon Tristan Garcia, à savoir celle de devenir « de plus en plus absent ».

Kurt Goldstein propose ainsi de distinguer ce qui est « essentiel » pour un organisme de ce qui lui est « vital » - au sens de sa survie ; « vital » sur lequel on est parfois amené en effet à se refermer pour le préserver, mais qui peut aussi être mis en jeu parfois au nom justement de l'« essentiel ».

> L'organisme normal est caractérisé par un « être » qui suit son cours déterminé. L'existence momentanée, la « vie pure et simple », joue, certes, un rôle important dans la réalisation de cet « être », mais non pas le rôle essentiel. Dans certaines situations extrêmes il se peut même qu'il soit requis, conformément à certaine

[2284] Dr. Sophie Cremades, psychiatre de l'équipe de greffes de visage d'Amiens, communication à à la conférence « Vivre avec le visage d'un autre », MESHS, 22 mars 2016.
[2285] Gabriel Burloux, Jean-Michel Dubernard, « À propos de la greffe de mains », *art.cit.*, p. 127.
[2286] Maurice Merleau-Ponty, *Phénoménologie de la perception, op.cit.*, p. 100.

> « essence », de sacrifier la vie, c'est-à-dire l'existence matérielle momentanée, pour sauver l'essentiel du côté de l'organisme. La conservation de l'existence ne devient l'essentiel que dans le cas de déficience ou parfois dans certaines situations critiques où le corps devient le bien suprême parce que toutes les autres possibilités dépendent de lui. […] Pour éviter tout malentendu nous distinguerons à l'avenir entre la *valeur* quant à « l'essence » de l'organisme : une « *valeur essentielle* » et l'importance quant à la conservation, « *importance vitale* ».[2287]

Ainsi peut-on dire peut-être que si le cœur, les poumons, ont une importance vitale, les mains, le visage, ont eux une valeur essentielle. C'est ainsi aussi que même quand rien ne peut plus être fait du point de vue du vital comme capacité de survie, la médecine peut encore apporter des soins de ce qui a une valeur essentielle pour le sujet à l'approche de la mort, par exemple ses relations, comme le montrent exemplairement les efforts des soins palliatifs.[2288]

Ainsi n'apparaît-il pas aberrant qu'un patient puisse vouloir prendre des risques, peut-être jusque dans un certain héroïsme, pour retrouver des opérations qui lui paraissent essentielles à une vie la plus épanouie possible ; d'autant que ces risques pris sont aussi le signe d'une vitalité ouverte, et peuvent en être un facteur, en dehors même des gains qu'ils peuvent permettre. Ainsi doit-on sans doute reconnaître au patient le droit de prendre des risques. C'est par exemple ce qu'affirme l'éthicien Siegler :

> Is improving the patient's quality of life (as determined by the patient) sufficient grounds to allow patients to risk morbidity and mortality? The answer is clearly "yes" because such trade-offs are inevitable and are not unique to hand transplantation. In fact, people make trade-offs in their everyday life between quality of life (in their terms) and risk, as for example, in making the decision to live in an urban ("high-risk") rather than a rural ("low-risk") area. Similarly, people often make these trade-offs in the medical context, as, for example, when they undergo a hip or knee arthroplasty to overcome chronic pain or limited function. In the case of arthroplasty, there is a small but real risk of dying from anesthesia or postoperative complications. Indeed, the premise upon which most non critical medical care is based is that patients seek improvement in their quality of life and are prepared to assume certain risks to achieve it.[2289]

Cette insistance sur la liberté du patient et le fait qu'elle ne doit pas être délimitée à l'avance par une approche paternaliste ne signifie pas pour autant que tout risque peut légitimement être pris – ce qui

[2287] Kurt Goldstein, *La structure de l'organisme, op.cit.*, p. 32, [22-3].
[2288] Frédéric Worms, *Le moment du soin*, *op.cit.*, p. 63.
[2289] M. Siegler, "Ethical Issues in Innovative Surgery: Should We Attempt a Cadaveric Hand Transplantation in a Human Subject?", *Transplantation Proceedings* 30, 1998, pp. 2779-2782, ici p. 2781.

suppose un accompagnement soigneux de la décision. Mais il importe aussi de souligner que la capacité à prendre des risques a elle-même une dimension vitale, qu'elle fait partie d'une vie bonne. Encore une fois, une vie incapable d'assumer le moindre risque risque de n'être qu'une vie repliée sur elle-même – ce qui ne veut pas dire que recourir à la greffe soit la seule manière de prendre des risques : celui qui choisit d'affronter le regard d'autrui en étant défiguré fait bien lui aussi preuve de courage et encourt des risques. Qu'il y ait quelque chose de vital dans le fait de pouvoir prendre des risques rejoint aussi une dimension politique de la santé. On se rappelle combien Tocqueville fait une description saisissante de la possibilité d'un « despotisme doux » dans les temps démocratiques, où justement toute prise de risque serait enlevée aux individus :

> Je veux imaginer sous quels traits nouveaux le despotisme pourrait se produire dans le monde. […] Au-dessus [des hommes] s'élève un pouvoir immense et tutélaire, qui se charge seul d'assurer leur jouissance et de veiller sur leur sort. […] Il ressemblerait à la puissance paternelle si, comme elle, il avait pour objet de préparer les hommes à l'âge viril ; mais il ne cherche, au contraire, qu'à les fixer irrévocablement dans l'enfance. […] Il travaille volontiers à leur bonheur […] ; il pourvoit à leur sécurité, prévoit et assure leurs besoins, […] que ne peut-il leur ôter entièrement le trouble de penser et la peine de vivre ?[2290]

Ainsi dans une société démocratique libérale le droit de prendre des risques apparaît-il comme un aspect fondamental que le politique doit savoir préserver. C'est ce que souligne également Simone Weil dans *L'Enracinement*, ouvrage publié après sa mort à la fin de la guerre et qu'elle écrit à Londres en 1943 comme un programme d'orientation politique pour la France quand elle sera libérée. Elle débute son ouvrage par une impressionnantes déclaration des « besoins fondamentaux de l'âme humaine », qui doit pour elle faire pendant à une Déclaration des droits de l'homme, pour mieux la fonder. Et parmi ces besoins fondamentaux Simone Weil énonce celui justement au risque.

> Le risque est un besoin essentiel de l'âme. L'absence de risque suscite une espèce d'ennui qui paralyse autrement que la peur, mais presque autant. [...]
>
> Le risque est un danger qui provoque une réaction réfléchie ; c'est-à-dire qu'il ne dépasse pas les ressources de l'âme au point de l'écraser sous la peur. Dans certains cas, il enferme une part de jeu ; dans d'autres cas, quand une obligation précise pousse l'homme à y faire face, il constitue le plus haut stimulant possible.
>
> La protection des hommes contre la peur et la terreur n'implique pas la suppression du risque ; elle implique au contraire la présence permanente d'une certaine quantité de risque dans tous les aspects de la vie sociale ; car l'absence de risque affaiblit le courage au point de laisser l'âme, le cas échéant, sans la moindre protection

[2290] Alexis de Tocqueville, *De la démocratie en Amérique*, II, IV, vi, Gallimard Pléiade, 1992 [1840], pp. 836-7.

> contre la peur. Il faut seulement que le risque se présente dans des conditions telles qu'il ne se transforme pas en sentiment de facilité.[2291]

La greffe peut alors participer, par ses résultats fonctionnels et esthétiques et par là sociaux, psychologiques, mais aussi par la prise de risque qu'elle représente, à étoffer chez le sujet ce qui doit être la visée centrale du soin selon Winnicott, le « sentiment d'être vivant ».

4. Les limites du non vital

Cependant cela ne signifie pas à nos yeux pour autant que n'importe quel risque sera légitime, et qu'il suffit d'en appeler à sa beauté ainsi qu'à la responsabilité individuelle du patient pour justifier les greffes de tissus composites. Nous rencontrons alors ici un autre écueil du caractère vital du non vital : au nom de quoi peut-on légitimement mettre en question sa survie biologique ? On sait que l'héroïsme ou le sens du sacrifice ne sont pas sans ambiguïté : ces nobles attitudes peuvent être mobilisées par le dogmatisme ou le nihilisme qui les miment de manière grimaçante. On peut risquer sa vie pour rien, ou pour de mauvaises raisons. Il nous semble donc que la reconnaissance du caractère vital du non vital doit se situer à la ligne de crête entre deux écueils toujours possibles. D'un côté, il y a toujours, une fois reconnu le fait que le non vital peut miner ce qui en permet le déploiement, à savoir la vie biologique, le risque alors de se replier vers une définition strictement biologique du vital. Mais le deuxième écueil ici rencontré est celui qui consiste à exciper du non vital pour se retourner contre la vie elle-même. Aristote déjà mettait en garde contre les soldats dont le courage à risquer leur vie peut être la traduction d'une haine de la vie. Pour Aristote le véritable courageux, vertueux, se rend sa propre vie précieuse à ses yeux : « plus la vertu qu'il possède est complète et grand son bonheur, plus aussi la pensée de la mort lui sera pénible : car c'est pour un pareil homme que la vie est surtout digne d'être vécue, c'est lui que la mort privera des plus grands biens, et il en a pleinement conscience : tout cela ne va pas sans l'affliger.[2292] » Au contraire l'aventurier est celui qui, étant moins vertueux et partant pour Aristote moins heureux, est prêt à risquer sa vie à la moindre occasion, possiblement sans réflexion. C'est lui qui fera néanmoins un meilleur soldat : « ce ne sont pas ceux qui possèdent le genre de bravoure que nous avons décrit, qui feront les meilleurs soldats : ce sont plutôt ceux qui, étant moins braves, ne disposent d'aucun autre bien que leur vie même, car c'est avec empressement

[2291] Simone Weil, *L'Enracinement*, Paris, Gallimard, 1949, p. 49.
[2292] Aristote, *Ethique à Nicomaque*, éd. Tricot, Paris, Vrin, 1990 (11ème éd.), III, 12, 1117b10.

qu'ils s'exposent aux dangers, et ils donnent leur vie en échange de maigres profits.[2293] » On retrouve ici la question, soulevée déjà par Simone Weil, d'un autre bien que la vie même ; mais ce bien chez Aristote se trouve encore dans la vie elle-même, puisqu'il s'agit de la vie bonne, celle, heureuse, du vertueux – le vicieux se rendant sa propre vie insupportable à lui-même. Cela n'est pas sans rappeler l'attitude de ressentiment à l'égard de la vie que Nietzsche croit déceler derrière le noble sacrifice de Socrate, qu'il interprète comme un suicide et un dégoût de la vie de la part du vieux sage déclinant. De manière plus distancée mais non moins réelle à l'égard du risque vital, la pratique du dopage amène elle aussi à se demander à quelles conditions, pour quel bien, il peut être raisonnable de mettre en danger sa survie biologique au nom d'un bien considéré supérieur à la vie elle-même.[2294] Aristote situait alors le courage, comme toute vertu, en une forme de médiété sage, et difficile à situer et surtout à tenir, entre la couardise d'un côté et la témérité folle de l'autre.

Ainsi peut s'esquisser une manière de régler les rapports entre le vital et le non vital, dont on vient de voir qu'ils sont susceptibles de bien des errances. Il semble que ce qui est nécessaire, ce soit de prendre des risques non pas par désespoir, de manière potentiellement suicidaire, comme le fait celui qui au fond n'aime pas sa propre vie. Les risques qu'on peut prendre à l'égard de sa propre survie biologique doivent encore reconnaître l'inscription du tout de l'existence dans cette vie biologique, et l'aimer pour cela, sans séparer de manière abstraite vie de l'esprit, valeurs ou relations, opérations de l'organisme, et survie biologique. C'est ainsi que l'évaluation du rapport du patient au risque vital qu'il encourt par la greffe non vitale peut et doit aller jusqu'à vérifier qu'il n'y entre pas un esprit de ressentiment suicidaire à l'égard d'une vie qui l'a tant fait souffrir, une volonté de vengeance et de compensation à l'égard des souffrances endurées, ou une acceptation désespérée de jouer sa misérable vie pour des gains superficiels, mais bien encore la perspective vitale d'une vie meilleure, plus riche, pour soi et dans ses relations, elles aussi vitales, aux autres. C'est bien quelque chose comme un amour de la vie qu'il s'agit de sonder dans le choix des patients candidats à la greffe, et ici l'attachement à la dimension la plus vitale de l'existence, bien que non absolu et partant maladif, doit bien lui aussi être présent.

Il nous faut alors aborder la dernière question qui selon nous pose difficulté dans les greffes de tissus composites : celle des conditions d'un accompagnement juste des patients dans la prise de décision

[2293] Aristote, *op. cit.*, 1117b15.

[2294] Isabelle Queval souligne que le choix du sportif qui se dope peut être comparé à celui d'Achille, à qui il est proposé de choisir entre une vie longue et heureuse et une vie brève mais glorieuse (*S'accomplir ou se dépasser. Essai sur le sport contemporain*, Paris, Gallimard, 2004); elle rappelle également qu'après avoir choisi la gloire, Achille est décrit regrettant amèrement son choix quand Enée le rencontre aux Enfers dans l'*EnéIde*.

qui leur revient à cette occasion.

III. Le choix du patient

Le principe sur lequel semblent s'accorder les équipes médicales en matière de choix pour la procédure de greffes de tissus composites, c'est que « c'est au patient de décider ». On trouve ce principe formulé par exemple par Jean-Michel Dubernard : « Sur le plan éthique c'est, selon nous, au patient correctement informé de prendre la décision en comparant les avantages potentiels et les inconvénients de la transplantation. »[2295] On le trouve également exprimé dans de très nombreux écrits des équipes médicales.[2296]

Ce principe semble effectivement aller de soi, dans une situation où la balance bénéfices-risques comme on l'a vu est difficile à cerner, et où le choix dépend aussi de situations, de vécus de la maladie, d'attentes quant à l'existence, d'accompagnement aussi des patients, très variés. Seul le patient semble à même d'être capable d'évaluer, et surtout de décider, quels risques il est prêt à encourir. Le principe d'autonomie, l'absolue nécessité d'un consentement du patient aux soins qui lui sont prodigués, est de toute façon un principe qui doit gouverner toute relation médicale, si elle veut éloigner d'elle la possibilité de la contrainte qu'elle porte toujours en elle et celle du paternalisme.

Ce principe a bien une valeur absolue et représente un garde-fou contre toute intrusion – non seulement celle des équipes, mais aussi celle de la société qui critiquerait le choix d'un patient, et jusqu'à celle des commentateurs de ces greffes. Néanmoins, malgré sa valeur absolue, il demande aussi d'être examiné dans sa mise en œuvre concrète. En effet, le risque est alors que ce principe serve aux équipes à se déresponsabiliser, puisque « c'est le patient qui a décidé » ; or les patients sont eux-mêmes fragiles, vulnérables du fait de leur handicap qui fait peser sur eux une pression sociale, celle des proches aussi éventuellement, et leur donne parfois une image dégradée d'eux-mêmes. Ainsi ce qu'il s'agit de cerner ici c'est les conditions de l'autonomie réelle des patients, qui incombent elles-mêmes aux équipes médicales. Il s'agira également de peser quelle légitimité apporte à la procédure le fait qu'un patient ait opté pour elle.

[2295] J.M. Dubernard, G. Burloux, P. Giraux, *al.*, « Trois enseignements de la première allogreffe des deux mains », *art.cit.*, p. 1058.

[2296] Neil F. Jones, "Concerns About Human Hand Transplantation in the 21st Century", *art.cit.*, p. 772 ; C. Francois, W. Bre*Id*enbach, C. Maldonado, *al.*, "Hand transplantation: comparisons and observations of the first four clinical cases", *art.cit.* ; M. Lanzetta, R. Nolli, A Borgonovo, *al.*, "Hand transplantation: ethics, immunosuppression and indications", *art.cit.* ; etc.

A. Les difficultés du choix

Le choix auquel sont soumis les candidats à la greffe impressionne par ses enjeux[2297] ; et il convient de souligner d'abord dans quelle situation de fragilité importante, de vulnérabilité, les patients affectés des handicaps que la greffe de tissus composites entend traiter sont placés. C'est particulièrement le cas au tout début de leur rencontre avec leur handicap, où ils sont en partie isolés de leurs proches quand ils sont hospitalisés, relativement livrés à eux-mêmes de ce fait. Mais le handicap lui-même, dans son quotidien instauré, isole lui aussi, et fait subir des violences en plus de celles portées sur le corps lui-même. Il y a là en effet la violence naturelle – mais en fait aussi contre nature, contre le cours harmonieux habituel du corps – de l'affection elle-même ; mais aussi la violence sociale que représente comme on l'a vu le stigmate ; et encore la violence que représente en partie le soin, son caractère intrusif, la possibilité d'y rencontrer la maltraitance au lieu du soutien bienveillant, le fait qu'il peut se faire lui-même le véhicule de la violence des normes sociales. Ainsi la vulnérabilité, c'est-à-dire la capacité à être blessé, est-elle commune à nous tous, mais accrue encore chez ceux qui sont actuellement déjà blessés ; ils craignent alors d'autant plus la menace de la blessure qu'ils l'ont déjà été. Ils se remettent ainsi avec confiance, mais aussi certainement avec prudence et une certaine méfiance, à ceux qui sont capables de les soigner mais tout autant potentiellement de les blesser encore. Cette situation de fragilité est particulièrement soulignée par Freeman et Jaoudé dans leur commentaire de la greffe de visage :

> Disfigured persons are, it may be assumed, a particularly vulnerable group. […] The disfigured may have 'very low self-esteem and excpectations about life chances'. […] This is likely to lead to a desperate, compulsive desire to alleviate their suffering.[2298]

On peut néanmoins souligner, comme le fait Schlich, qu'il est courant que les experts et le grand public ne soient pas d'accord sur l'évaluation des risques qu'il est raisonnable de prendre face à une affection donnée ; et ce dans un sens comme dans l'autre : les experts peuvent considérer comme parfaitement acceptables des risques qui répugneront en fait au public, et inversement ; ce qui suppose

[2297] Jérôme Hamon par exemple, greffé du visage, en parle comme de la décision la plus importante qu'il a eue à prendre de sa vie.

[2298] Michael Freeman, Pauline Abou Jaoudé, "Justifying surgery's last taboo: the ethics of face transplants", *art.cit.*, p. 77.

au moins de s'efforcer d'établir une discussion la plus poussée possible sur ces questions. Avec l'idée que d'un côté les experts ont un devoir d'éducation du public, mais aussi un devoir d'écoute de ses préférences.

> In the early phase of the contraceptive pill some women were prepared to use it ‘‘whatever the costs were to her health’’. In their individual risk-benefit calculations this was by far the preferable choice. Taking the pill or not is, as Lara Marks states, ‘‘a very individual decision, based on the kind of relationship a woman had, her family circumstances, her medical history and the alternative contraceptives available to her’’ – all factors that are not part of formal riskbenefit calculations. Another striking example of differing priorities between experts and laypeople is the insistence of severely ill patients to use new drugs even at the risk of grave side-effects, such as those which Steven Epstein has examined in the case of HIV/AIDS.[2299]

Goffman souligne aussi que les stigmatisés, de manière plus générale, deviennent la cible de charlatans :

> La personne stigmatisée se trouve exposée à toutes sortes de charlatans qui viennent lui vendre des remèdes contre le bégaiement, des éclaircisseurs pour la peau, des appareils pour grandir, des restaurateurs de jeunesse (tel le traitement au moyen de jaune d’œufs fertilisés), des cures par la foi, de l'assurance dans la conversation. Mais, qu'il s'agisse de techniques efficaces ou de tromperies, la quête, bien souvent secrète, qu'elles entraînent montre de façon particulièrement évidente jusqu'où les personnes stigmatisées sont prêtes à aller, et par suite la tristesse d'une situation qui les conduit à de telles extrémités.[2300]

On peut penser alors aussi qu'une offre médicale consistante et réaliste face à l'affection grave pourra aussi être une manière de détourner de l'emprise d'un tel charlatanisme ; mais la médecine elle-même peut abuser de son pouvoir sur de telles personnes vulnérables – d'où l'ambiguïté de l'insistance des équipes sur le fait, qui risque de tourner à l'affichage ou à la profession de foi, du caractère autonome du patient. Simone Bateman souligne que les expérimentations médicales non éthiques, particulièrement examinées par l'éthique médicale anglo-saxonne là où l'éthique « continentale » aura plus tendance à se préoccuper des effets sociaux des innovations médicales, ont souvent été réalisées non seulement sur des personnes particulièrement vulnérables en plus de leur affection – des malades prisonniers, des personnes noires, des handicapés -, mais de plus bien souvent avec leur consentement, ce qui relativise fortement la légitimité que peut apporter le consentement du patient

[2299] Thomas Schlich, “Objectifying Uncertainty: History of Risk Concepts in Medicine”, *art.cit.*, p. 217.
[2300] Erving Goffman, *Stigmate, op.cit.*, p. 20.

au fait de pratiquer une procédure.

> Les dérapages dans la conduite des médecins-chercheurs concernaient à chaque fois une catégorie de sujets ou de patients vulnérables, pouvant être traités comme n'étant pas des personnes à part entière – personnes âgées, enfants handicapés mentaux, personnes noires. […] Pourtant, dans de nombreuses situations, les sujets sollicités pour participer à un essai ou, dans le cas des enfants, leurs parents avaient donné leur consentement.[2301]

Le choix des patients est de plus compliqué par le caractère totalement au départ, relativement aujourd'hui innovant des greffes de tissus composites : s'ils sont certes informés du mieux possible des bénéfices et des risques de la procédure, ceux-ci sont eux-mêmes teintés d'une relative incertitude qui augmente la difficulté de la décision.[2302] Il y a là un aspect de relatif saut dans l'inconnu.

Il convient également de souligner que les patients vulnérables ont un rapport ambigu au risque. La présentation des risques par les équipes médicales est elle-même susceptibles de biais, entre une présentation trop prudente ou une présentation qui tend – inconsciemment, sans que ce soit délibéré de la part du praticien – à minorer les risques qui sont présentés. Il existe aussi des biais dans la manière dont les patients reçoivent la description des risques qu'ils encourent : les patients déjà blessés peuvent avoir par là acquis une forte aversion au risque, préférant être prudents pour conserver le peu qu'ils ont réussi à maintenir en termes de normes vitales ; ils peuvent également au contraire spontanément oblitérer les risques qui leur sont présentés, les minorer. Dans le cadre d'une procédure innovante, il a été relevé que les patients ont souvent du mal à en comprendre réellement le caractère innovant et ce qu'il signifie en termes de risques : « les patients ayant consenti à participer à un essai clinique se méprennent souvent sur la nature proprement expérimentale des traitements et des examens qui leur sont proposés dans le cadre d'un protocole. »[2303] Comme le dit aussi Simone Bateman, « une personne, surtout malade, mais aussi son médecin, peuvent être « captifs « d'une forte attente à l'égard d'une offre de soins en constant renouvellement. »[2304]
Par ailleurs le patient en situation de choisir nous semble placé face à l'ambiguïté de son désir. Ce qui lui est demandé est en effet de savoir si cette opération, il la désire vraiment. Mais rien n'est plus

[2301] Simone Bateman, « De l'expérimentation comme norme thérapeutique », *in* Virginie Tournay, *La gouvernance des innovations médicales*, Presses Universitaires de France « La Politique éclatée », 2007, pp. 97-119, ici p. 99.
[2302] George Agich, "Extension of Organ Transplantation: Some Ethical Considerations," *art.cit.*, p. 145.
[2303] Simone Bateman, « De l'expérimentation comme norme thérapeutique », *art.cit.*, pp. 104-5.
[2304] *Ibid.*, p. 114.

difficile peut-être que de ressaisir un tel désir. Le patient peut être tiraillé par le fait que l'opération risque de lui faire abandonner certains des bénéfices, réels, de la situation de handicap – par exemple l'attention dont il bénéficie par ce biais de son entourage ; l'habitude du handicap qu'il a pu acquérir. La psychiatre qui suit les greffes de visage à Amiens et aussi de ce fait les candidats souligne que certains ont refusé la greffe sans doute en partie du fait de la volonté de ne pas abandonner de tels bénéfices. Goffman souligne ainsi ce qui peut être perdu quand on cherche à améliorer son handicap :

> L'individu affligé d'un stigmate s'en sert souvent en vue de « petits profits », pour justifier des insuccès rencontrés pour d'autres raisons.
> [...] *Dès lors que l'on supprime ce facteur au moyen de la chirurgie, le patient se voit rejeté de la protection émotionnelle plus ou moins acceptable qu'il offrait, et découvre bientôt, à sa grande surprise et pour son déplaisir, que la vie n'a rien d'une navigation paisible, même pour ceux qui jouissent d'un visage intact et « ordinaire ». Il n'est pas préparé à faire face à une telle situation sans le soutien d'un « handicap », et il risque alors de se tourner vers la protection plus complexe mais semblable qu'offrent, en tant que systèmes de comportement, la neurasthénie, la conversion hystérique, l'hypocondrie ou l'angoisse aiguë.*[2305]

Il y a alors nous semble-t-il une profonde incertitude possible quant au désir de guérir, qui demande d'être prise en compte dans le suivi des patients. Quoi de plus difficile en effet que d'être au clair sur un tel désir ? Il y a d'ailleurs quelque chose de l'ordre de l'injonction paralysante dans la demande qui est faite au patient d'être vraiment au clair sur son désir de la greffe. Un tel désir ne devrait-il pas être laissé relativement inconscient, considéré aussi comme relativement naturel, sans avoir à être en plus justifié ? On a vu combien il était difficile pour Jean-Luc Nancy de retrouver, sans doute aussi à cause des complications importantes de son opération, le désir de vivre censé être à la racine de son choix. Chacun – ses proches, l'équipe médicale – l'y rappelle, et lui-même aussi (« sans cela, tu ne serais plus là ») ; mais ce désir lui paraît aussi bien arbitraire, sans fondement réel, ou en tout cas sans fondement explicitable selon l'ordre des raisons et par là justifiable. Il se retrouver placé face à la contingence de son existence, embarqué presque malgré lui dans une entreprise pour sauver sa vie et prolonger son existence qui lui paraît par moment bien étrangère à lui-même, et lui paraît correspondre plus au désir de l'équipe – sauver un patient, tout mettre en œuvre pour cela – ou de ses proches – tout faire pour lui – que le sien propre réellement. Il n'est pas impossible certes que ce soient aussi les autres qui soient capables, et aient même la responsabilité, de porter notre propre désir quand il semble nous échapper ; mais on ne peut échapper au soupçon également qu'il y ait là encore

[2305] Erving Goffman, *Stigmate, op.cit.*, p. 21.

une fois une injonction aliénante. Merleau-Ponty souligne également, comme on l'a vu, l'ambiguïté fondamentale de l'expérience du membre fantôme. Celui-ci, nous l'avons vu, semble représenter le désir relativement inconscient, informulé, « d'avoir un corps sain. »[2306] Mais ce désir est lui-même bien ambigu, car il est en partie irréalisable – il manque de « principe de réalité », et il est responsable de difficultés qui viennent s'ajouter à l'amputation elle-même : douleurs résiduelles, gêne dans les gestes quotidiens par une mauvaise adaptation du schéma corporel, rappel constant du déficit par ces échecs de certains gestes.

Il est alors demandé au patient candidat à la greffe de tissus composites de formuler et ressaisir son désir. Mais encore une fois, le désir est bien souvent opaque à lui-même – comme le montre au moins toute la tradition psychanalytique. C'est ainsi que Kierkegaard fait de la connaissance de son désir, si difficile, la forme essentielle de la connaissance de soi. On trouve un signe d'une telle difficulté et pourtant importance de la connaissance de son désir profond dans un épisode de la saga de Harry Potter : à la fin du premier épisode de la sage, Harry découvre le « miroir du *rised* », du « désir » donc si l'on lit le mot dans un miroir, qui lui dévoilera non pas son visage, comme un miroir habituel, mais son désir donc, signalant qu'il aura par là une image bien plus profonde de qui il est. Cet épisode nous semble signifier exemplairement la difficulté qu'il y a à ressaisir son désir – il faut ici en passer par un objet magique objet de toute une quête – et son caractère essentiel – la vraie image de moi-même enfin présentée.

Face à cette difficulté de ressaisir son désir de guérison, le patient, si son autonomie est mal comprise, risque de se sentir bien seul : ici encore l'autonomie seulement considérée dans sa face absolue, comme une donnée fondamentale du sujet pourtant bien réelle, risque d'être assimilée à la simple solitude voire devenir un abandon, et une manière de laisser toute la responsabilité au patient face à un choix délicat. Et pourtant cette possibilité de l'abandon, de la responsabilité laissée entièrement au patient, serait alors bien hypocrite : car si le patient est placé face au dilemme de la greffe, ce n'est pas dans l'absolu, dans un monde purement théorique ; mais bien dans un monde concret qui offre cette possibilité, et cette possibilité c'est bien les équipes qui la proposent. C'est là rappeler que le désir éventuel d'être greffé est bien d'abord une rencontre, et pas seulement une pulsion venant du patient sans objet de départ, venant seulement de lui-même. C'est bien parce que la greffe existe dans le monde réel que le patient a pu s'en saisir et se poser la question voire désirer le soin. Ainsi la responsabilité des équipes, même si elle n'est pas à confondre avec celle spécifique du patient, ne

[2306] Maurice Merleau-Ponty, *Phénoménologie de la perception, op.cit.*, p. 96.

saurait être tenue pour inexistante.

Le patient face au choix qu'il doit faire est bien d'abord soumis à des normes qui pèsent sur lui : des normes sociales, des pressions peut-être de son entourage, et la pression technologique que représente l'existence même de la procédure de greffe, qui semble imposer de ce fait son évidence – surtout si elle est présentée, comme on l'a discuté précédemment, comme « le soin optimal ». Il sera alors bien difficile – mais pas impossible – au patient de dégager son désir propre de ces différentes incitations. Et pourtant le patient est sommé de dire son désir, de l'assumer, et même celui-ci va être considéré comme un élément essentiel de légitimation de la procédure. On retrouve ici, dans les greffes non-vitales, un quiproquo qui a été souligné dans la procédure elle aussi très risquée des greffes de foie avec donneur vivant. « Le quiproquo est le suivant : pour les donneurs, si la médecine propose le don, c'est qu'elle n'y voit pas de problème. Pour les chirurgiens au contraire, la THDV [transplantation hépatique avec donneur vivant] est une pratique discutable qui ne peut se fonder que sur le consentement du donneur.[2307] » De la même manière, dans les greffes de tissus composites les soignants ne sont pas certains de la légitimité du soin et la font dépendre en partie de la motivation du patient, qui se sait ainsi scruté et risque d'être amené à renforcer l'expression de son souhait d'être soigné, tout en fondant peut-être par ailleurs cette certitude sur le fait que si la médecine propose un tel acte, c'est qu'elle le juge raisonnable. Le patient attribuerait aux soignants trop prudents à ses yeux d'autres pensées que les leurs, et inversement les médecins ne verraient qu'une motivation sans faille chez un patient en réalité incertain.

Comment accompagner alors le patient dans de tels écueils, qui complexifient singulièrement la possible naïveté du seul principe « c'est au patient de décider » ?

B. L'accompagnement de l'autonomie

L'autonomie du patient, en matière de choix dans ces procédures, est bel et bien comme nous l'avons déjà signalé absolue : il est bien maître de ses choix. Lui seul, par son consentement, déclenchera la procédure. Mais le consentement, comme le souligne George Agich, contient deux dimensions : celle d'autoriser une opération, et celle de la légitimer.[2308] Cependant pour Agich lui-même, la conception

[2307] Valérie Gateau, *Pour une philosophie du don d'organes, op. cit.*, p. 81. Le don de foie présente des risques indéniables pour le donneur vivant.

[2308] George Agich, "Extension of Organ Transplantation: Some Ethical Considerations," *art.cit.*, p. 145.

« maximaliste » du consentement, qui lui donne un rôle fort dans la légitimation de la procédure, est déséquilibrée : l'éventuel enthousiasme du patient ne suffit pas à ses yeux à rendre une procédure légitime ; il incombe à l'équipe médicale d'être elle-même convaincue par la procédure qu'elle propose et de sa pertinence pour ce patient ; les équipes ont aussi elles-mêmes l'obligation de bénéficience et de ne pas nuire envers le patient. Selon les mots d'Agich, on peut concevoir qu'autonomie et légitimation sont enveloppées dans le contexte premier de la relation médicale :

> The functions of authorization and legitimation provided by informed consent operate within the normative framework of the physician-patient relationship. Within this relationship, there is congruence between the patient's goal of regaining health and the physician's professional commitment to patient well-being. The professional commitment to beneficence is grounded in the professional competence to practice medicine. Traditional professional ethics, however, were based not only on the personal commitment of physicians to benefit their patients, but also on the scientifically derived professional knowledge that assures a beneficial outcome.[2309]

Ainsi, l'objectif est bien de parvenir à un des sens du « consentement », étymologiquement, « sentir ensemble » ; c'est-à-dire ici parvenir à un accord de vues, où l'on perçoit que l'on « ressent », ou encore « juge », autre sens possible de *sentire*, les choses de manière convenablement homogène entre les deux parties.

Pour cela, l'information pleine et entière du patient est bien sûr indispensable ; encore demande-t-elle du tact pour être entreprise par étapes, et doit-elle être vérifiée en examinant comment le patient au fur et à mesure est capable de reformuler l'opération et ses risques par lui-même. Il est possible pour cela aussi de faire rencontrer au patient des patients préalablement opérés – même si cette immersion dans un monde de personnes affectées pareillement court le risque aussi d'être pour lui perception encore plus aiguë du stigmate, le patient sentant qu'il est définitivement « autre », voué à appartenir à un monde de personnes déficientes.[2310] Il est essentiel aussi de ce point de vue de permettre au patient de nourrir des attentes réalistes à l'égard des résultats possibles de l'opération – notamment puisque comme nous l'avons vu la fonctionnalité est un élément essentiel de l'appropriation future de la greffe par le patient. Cela garantit en partie contre la déception rétrospective et accélère l'adaptation du patient à une conception là encore réaliste de la guérison qu'il peut obtenir. "Having hands again

[2309] *Ibid.*, p. 146.

[2310] Erving Goffman souligne combien le fait de côtoyer des personnes atteintes d'un même déficit peut représenter une prise de conscience amère de celui-ci ; Erving Goffma, *Stigmate, op.cit.*, pp. 47, 50, 52, 54.

is one thing; imagining that this will resolve all of life's problems is quite another. It thus becomes important to understand as fully as possible what the patient expects from having functioning hands again"[2311] ; il s'agit donc de combattre une idéalisation qui peut être génératrice de déceptions. On trouve ce point relevé par beaucoup d'équipes de greffes de tissus composites, et par exemple chez l'équipe de Louisville aux Etats-Unis :

> The pyschological risks that facial transplant recipients will confront are to some extent similar to those in solid organ transplant in which desperation might create unrealistic hopes, followed by disappointment that recovery is imperfect, and feelings that the transplant violates the integrity of the self. […] The Louisville team plans to address possibly biased patient evaluation of risk/benefit calculations through careful interviewing, correction of misperceptions, and dialogical informed consent process.[2312]

Il s'agit ainsi de ne pas seulement se confier à une rationalité entièrement possédée par le patient, en lui confiant seulement des chiffres, mais bien d'entretenir une relation clinique authentique permettant de faire croître cette rationalité et de s'assurer d'une compréhension la plus complète possible. Une telle compréhension des risques souhaitable est aussi suggérée, par la négative, par les propos de Gabriel Burloux à propos de Denis Chatelier : « Sa foi a été très importante car cela a amené chez lui une certitude : cette greffe ne pouvait que marcher. C'est Dieu qui l'avait voulu. C'était le patient idéal, à partir du moment où effectivement cela marchait ! »[2313] Or, et cela a peut-être aussi été le cas avec Denis Chatelier, il est essentiel qu'en plus de la limitation des résultats, le patient ait une compréhension des possibles échecs de la procédure. En plus d'amortir quelque peu la déception, c'est essentiel pour le maintien de la relation thérapeutique : un exposé sincère et clair des complications possibles permet de maintenir la confiance en l'équipe médicale qui n'a rien caché ; elle permet aussi d'objectiver les échecs possibles et de ne pas les transformer en culpabilité, en fautes pouvant être attribuées au patient ou à l'équipe.[2314]

Ainsi il convient d'éclairer le plus complètement possible le choix du patient, quand bien même celui-ci ne sera jamais complètement éclairé non plus du fait des incertitudes restantes. Comme le souligne Descartes, la liberté ne réside pas dans le fait de ne rien connaître aux choix qui s'offrent à moi, contre

---

[2311] Danielle Bachmann, "Quality of life in hand transplant patients", *art.cit.*, p. 365.
[2312] Charles Brown, Brian Gander, Michael Cunningham, *al.*, "Ethical considerations in face transplantation", *International Journal of Surgery* 5, 2007, pp. 353-64, ici p. 360.
[2313] Denis Chatelier, *Je vis avec les mains d'un autre, op.cit.*, pp. 169-70.
[2314] C'est là aussi un des rôles du pronostic en médecine ; voir Stanley Reiser, « Diagnostic », *in* D. Lecourt (dir.), *Dictionnaire de la pensée médicale, op.cit.*

une image trop courante de celle-ci : je choisirais alors vraiment moi-même, parce que sans motifs, comme dans l' « acte gratuit ». Cette « liberté d'indifférence », où rien ne me fait pencher d'un côté plutôt que de l'autre, est pour Descartes en réalité « le plus bas degré de la liberté », car il est celui où je me lance dans l'ignorance des conséquences de mon choix. Si je ne connais rien à la réalité des options qui me sont proposées, loin d'être libre je peux d'autant plus être influencé par des facteurs externes ou internes. L'indifférence au sens strict amènerait d'ailleurs... à ne rien choisir, si vraiment aucune différence ne se détache entre deux options, selon l'apologue de l'âne de Buridan. Ou alors, si un choix est bien néanmoins fait alors que les options me paraissent parfaitement équivalentes, c'est selon Leibniz que quelque « petite perception », perçue par nous mais non aperçue par notre conscience, nous aura incliné vers un choix plutôt qu'un autre – par exemple dans un choix aussi insignifiant que le fait de prendre à gauche ou à droite au fond d'une allée dans un parc, les deux parcours semblant parfaitement identiques mais ne l'étant jamais complètement, selon le principe des indiscernables. Mais ce serait alors s'en remettre même dans des choix décisifs à ces « petites perceptions » qui selon Leibniz nous inclinent imperceptiblement. Ainsi il est bien souhaitable que nos choix soient le plus éclairés possibles. Descartes souligne que, si nous étions totalement éclairés sur ce qu'il est bon de faire pour nous, alors le choix n'en serait presque plus un ; une option se dégagerait de manière évidente : « Si je connaissais toujours clairement ce qui est vrai et bon, je ne serais jamais en peine de délibérer quel jugement et quel choix je devrais faire. »[2315] Mais, outre que cette situation ne se présente jamais réellement à nous – nous décidons toujours dans une relative urgence, sans avoir eu le temps de peser absolument toutes les dimensions d'un acte, celles-ci étant d'ailleurs impossibles à ressaisir dans toutes leurs ramifications -, quand bien même elle se présenterait le choix resterait bien le nôtre, car c'est encore un acte du libre-arbitre pour Descartes, qu'il peut ne pas faire s'il souhaite démontrer par là sa puissance, que d'acquiescer à ce que ma raison m'aura démontré être la meilleure option.

> Lorsqu'une raison très évidente nous porte d'un côté, bien que, moralement parlant, nous ne puissions guère choisir le parti contraire, absolument parlant, néanmoins, nous le pouvons. Car il nous est toujours possible de nous retenir de poursuivre un bien clairement connu ou d'admettre une vérité évidente, pourvu que nous pensions que c'est un bien d'affirmer par là notre libre arbitre.[2316]

[2315] René Descartes, *Méditations métaphysiques*, IVème Méditation, AT IX 46.
[2316] René Descartes, *Lettre au père Mesland, 9 février 1645*, in *Œuvres philosophiques,* Paris, Classiques Garnier, 1989, t.III, p. 551.

C'est là un sens de l'idée de consentement : être à la source de l'impulsion qui acquiescera à une option, même présentée par quelqu'un d'extérieur comme un soignant et même quand elle est évidente, impulsion sans laquelle rien ne pourra réellement être fait sur moi. Dans la situation des greffes de tissus composites, jamais la situation ne sera parfaitement éclairée dans toutes ses dimensions ; mais l'éclairage apporté par l'équipe, la discussion avec le patient, peuvent être essentiels et faire parvenir à une délibération qui semble offrir une fiabilité acceptable.

Ainsi le patient va-t-il devoir choisir dans une relative ignorance ; tout comme il va devoir choisir en subissant certaines contraintes. Mais Aristote souligne, dans son analyse de ce qui fait la différence entre un acte volontaire et un acte involontaire, qu'ignorance et contraintes suffisent rarement à nous enlever totalement notre capacité de choix. L'acte volontaire est pour Aristote celui qui « a son principe en nous », c'est-à-dire que nous avons choisi, en fonction des circonstances, de déclencher. Ainsi le capitaine du bateau pris dans la tempête ne décide pas dans l'absolu, mais en fonction des circonstances rencontrées, de jeter la cargaison par-dessus bord, pour sauver le bateau. Pris au milieu de contraintes, ce choix est cependant bien volontaire : il aurait pu ne pas le faire, et a choisi de le faire – ce qui peut d'ailleurs être reconnu comme une décision légitime. Ainsi pour Aristote l'existence de contraintes, qui sont de toute façon présentes dans toutes les situations où nous avons à agir, n'annule pas notre liberté : seule une coercition absolue le ferait, et elle est extrêmement rare pour Aristote. Que le patient choisisse parmi des contraintes ne signifie pas qu'il n'est pas libre, mais bien au contraire qu'il est en train d'agir ; il convient alors de l'aider à peser les contraintes qui l'influencent. Sartre souligne même que c'est nos projets qui seuls font apparaître le monde qui nous entoure comme tissé de contraintes ou au contraire de points d'appui pour notre action. Une montagne ainsi, selon l'exemple proposé par Sartre, est en elle-même indifférente ; elle pourra se révéler une aide ou un obstacle selon nos projets : si je cherche à photographier la vallée, elle sera un outil précieux ; si je cherche à aller de l'autre côté, elle sera un obstacle à surmonter.

De même, l'ignorance ne rend pas une action totalement involontaire.

> Although there is an alarming lack of information about the risks and benefits [du fait du caractère innovant des procédures] […], it is arguable that as long as there exists « accurate knowledge, at a higher level, of the scope and limits [of this] first-level knowledge » (Feinberg), it may be said that the patient's decision « was made in ignorance, as Aristotle would say, but 'not by reason of ignorance' » (Feinberg).[2317]

[2317] Michael Freeman, Pauline Abou Jaoudé, “Justifying surgery's last taboo: the ethics of face transplants”, *art.cit.*, p. 79.

De plus cette ignorance relative n'est pas le fait du médecin qui en serait responsable : comme le souligne Kurt Goldstein, elle est due à une incomplétude fondamentale de la connaissance médicale qui est aussi la situation irréductible dans laquelle s'exerce la médecine.

> Nous voyons souvent que le malade souffrant d'un déficit fonctionnel particulièrement grave […] est généralement préservé de cette catastrophe parce qu'il perd en même temps la conscience de sa modification. […] Mais il existe des situations intermédiaires dans lesquelles il y a déjà un rétrécissement mais où la conscience de cet état n'a pas encore disparu. Dans de telles situations, de graves conflits psychiques peuvent se produire. C'est alors qu'apparaît la tendance à l'auto-destruction comme expression de l'ébranlement catastrophique le plus grave ; cet ébranlement provient de l'impossibilité consciente pour l'individu de mener une existence adéquate ; c'est l'ultime possibilité d'adaptation, mais elle détruit l'individu. Cette situation de conflit doit être prise en considération par celui qui intervient « pour aider ». *Cette intervention doit toujours être guidée par la réflexion suivante : par le rétrécissement du milieu que provoque toute aide, les possibilités de vie de l'individu […] ne sont-elles pas réduites au-delà de ce que cet individu peut supporter ?*
>
> […] Nous sommes ici en présence d'une des tâches les plus difficiles. Il nous faut décider du chemin à prendre. Il est clair que pour en décider, il ne suffit pas de considérer les modifications que présente le malade en elles-mêmes ou à l'égard de n'importe quelle opération particulière de l'organisme, mais il est nécessaire de tenir compte de toute la personnalité antérieure du malade et de la transformation qu'elle a subie par suite des modifications irréversibles, et il faut prendre à partir de cette connaissance la décision sur la meilleure réorganisation.
>
> L'imperfection de toute connaissance biologique, son caractère de connaissance inachevée par principe, apparaît ici dans toute sa gravité, car c'est la connaissance qui devrait servir de base à notre action. […] L'état actuel de notre connaissance apparaît […] dans l'action médicale comme la réalité dans laquelle cette action se déroule.
>
> D'un autre côté, si la situation nous oblige à agir, cette action elle-même devient une nouvelle source de connaissances pour nous. Toute certitude provient en fin de compte de la vérification dans l'action ou bien de la correction de la connaissance par l'action. Ainsi la connaissance médicale et certainement *toute connaissance biologique s'avèrent étroitement liées à l'action*. […] Cette connaissance-action exige une *libre décision en raison du caractère toujours inachevé de la connaissance biologique*. C'est ici que se révèle l'importance du point de vue de la totalité dans la signification particulière qu'il revêt en médecine, dans les rapports entre médecin et patient.[2318]

Ainsi c'est à notre sens la relation médicale qui doit permettre ici l'autonomie, rejoignant les pensées qui soulignent l'hétéronomie de l'autonomie, le fait que la liberté, bien qu'absolue et devant être reconnue fondamentalement à l'individu du point de vue juridique, est appelée à croître à travers nos

[2318] Kurt Goldstein, *La structure de l'organisme, op.cit.*, p. 358-360 [pp. 278-280].

relations. On pense ici notamment à Martin Buber qui souligne que c'est d'avoir été appelé par un « Tu » que nous pouvons nous-même dire « Je »[2319] ; à Lévinas qui souligne que c'est la responsabilité éthique qui donne son sens et sa plénitude à une liberté qui sans cela serait en manque de fondement, risquant de devenir arbitraire à nos propres yeux et par là négligeable[2320] ; à Winnicott soulignant combien ce sont des soins toujours premiers qui nous permettent ensuite de prendre soin de nous-même. Ainsi la relation médicale doit proposer un enveloppement qui permette à la liberté du patient de se trouver, se ressaisir, et même croître. La relation médicale peut alors devenir un lieu fondamental d'éducation de la liberté – à condition d'y éviter l'écueil du paternalisme, dans la juste place laissée également aux soutiens que le patient peut trouver par ailleurs dans son entourage. Alors le patient pourra trouver la place pour exercer son autonomie pleinement.

Winnicott souligne ainsi l'importance capitale, et souvent négligée, qu'il y a à forger chez l'individu « la capacité à être seul ».[2321] Mais cette capacité suppose de pouvoir être seul sans pour autant se sentir abandonné, délaissé, livré à soi-même. Cette capacité fondamentale se forge tout particulièrement dans le jeu (le jeu libre, *play* plutôt que *game*, selon une créativité libre et inventive), et encore plus fondamentalement chez l'enfant dans le jeu seul, sous le regard de la mère. La mère, occupée à autre chose, est néanmoins aussi présente, permettant à l'enfant d'être absorbé par sa tâche solitaire dans une forme de confiance dans le soutien – sans sentiment d'abandon encore. Ces soins maternels, souligne Winnicott, ont parfois à être retissés, repris à l'âge adulte, et c'est pour lui ce que peut accomplir réellement une psychothérapie. Il nous semble qu'une équipe bienveillante, soutenante sans être envahissante, présente et fiable sans l'être de manière infaillible, comme la « mère suffisamment bonne » de Winnicott, peut proposer un tel cadre au patient qui médite son choix ; qui pourra alors avoir le sentiment de le mûrir et de le prendre par lui-même sans que cela soit synonyme de solitude. Ainsi l'équipe, dès le moment du choix, doit pouvoir proposer une relation thérapeutique confiante et stable qui permette un tel accompagnement vers la décision. Cette confiance sera nourrie aussi de la fiabilité institutionnelle, capitale elle aussi, que les soignants pourront retirer du sentiment collectif de proposer le soin le plus performant possible à leurs patients – ce qui suppose de leur part une confiance en des moyens rodés et éprouvés, eux-mêmes fiables. Cette confiance se tisse aussi de la promesse que le patient pourra se retirer à tout moment de la procédure, jusqu'au dernier moment, sans être abandonné à lui-même pour autant ; et de l'engagement à le suivre jusqu'au bout également,

[2319] Martin Buber, *Je et Tu*, Paris, Aubier, 2012 [1923].
[2320] Emmanuel Lévinas, *Totalité et infini*, Paris, Le livre de poche, 1990 [1971].
[2321] Donald Winnicott, *La capacité d'être seul*, Paris, Payot, 2015 [1958].

dans le très long terme, s'il se lance dans la greffe.

Un autre élément de la confiance nécessaire entre l'équipe médicale et le patient est la justice des procédures mises en œuvre. Il convient que le patient ait le sentiment justifié que les raisons pour lesquelles il peut être inclus dans la procédure ou en être exclu sont justes, qu'elles lui ont été présentées à l'avance – ce qui suppose que l'équipe soit elle-même au clair au préalable avec ces critères ; que s'ils évoluent en fonction de la clinique comme on l'a vu, cette évolution des indications soit explicitée au patient. La justice concerne aussi les moyens et les ressources mis en œuvre : la promesse du soin le meilleur possible, en termes de préparation des équipes, de travail collectif, de matériel mis à disposition, de qualité du greffon et des soins postgreffe ; mais aussi la justice en termes distributifs, puisqu'on soigne aussi au sein d'une société. Comme le souligne Ricoeur, patient et médecin ne sont jamais seulement dans un face-à-face, la clinique comme « colloque singulier », même si cette dimension est essentielle, mais sont aussi toujours sous le regard de la société auprès de laquelle il convient d'agir de manière juste – par exemple dans le cas des greffes d'organes dans les procédures de prélèvement et d'allocation des greffons.

> Que la visée du vivre bien enveloppe de quelque manière le sens de la justice, cela est impliqué par la notion même de l'autre. L'autre est aussi l'autre que le tu. Correlativement, la justice s'etend plus loin que le face à face. Deux assertions sont ici en jeu : selon la première le vivre bien ne se limite pas aux relations interpersonnelles, mais s'étend à la vie dans des institutions ; selon la seconde, la justice présente des traits éthiques qui ne sont pas contenus dans la sollicitude, à savoir pour l'essentiel une exigence d'égalité d'une autre sorte que celle de l'amitié.[2322]

C’est là que se dessine la place essentielle de l’institution juste, jusques et y compris dans la relation médicale qu’elle englobe :

> Il faut entendre par institution […] toutes les structures du vivre ensemble d'une communauté historique, irréductibles aux relations interpersonnelles […]. On peut en effet comprendre une institution comme un système de partage, de répartition, portant sur des droits et des devoirs, des revenus et des patrimoines, des responsabilités et des pouvoirs, bref des avantages et des charges. […] Une institution a en effet une amplitude plus vaste que le face à face de l'amitié ou de l'amour ; dans l'institution, et à travers les processus de distribution, la visée éthique s'étend à tous ceux que le face à face laisse en dehors au titre de tiers.[2323]

[2322] Paul Ricoeur, « Ethique et morale », *art.cit.*, p. 7-8.
[2323] *Ibid.,* p. 8.

Le désir du patient pourra, dans le cadre de cette relation confiante, être mûri et ressaisi par lui à la condition essentielle que du temps soit laissé, dans ces interventions qui se présentent rarement comme urgentes. Dans cette chirurgie « élective », qui peut être programmée sereinement et ne correspond à une obligation ni de la part des équipes ni de la part du patient, tout le temps peut être laissé pour reprendre la décision, la sonder, la consolider. Un des moyens disponibles pour les équipes est alors d'exprimer des doutes quant à la nécessité de faire l'opération en question, pour vérifier les capacités du patient à mieux justifier son choix et par là ressaisir son désir. Harry Frankfurt souligne ainsi[2324] que la capacité distinctive de l'être humain est de non seulement avoir des désirs, mais aussi ce qu'il appelle des *méta*-désirs, c'est-à-dire des désirs de deuxième niveau portant sur ses désirs spontanés et qui en sont l'évaluation. Ainsi Frankfurt souligne-t-il que l'être humain peut être déchiré entre des désirs spontanés et une évaluation négative de ceux-ci. Il en va ainsi de celui qui, soumis à ses addictions, désire tel produit tout en désirant par ailleurs ne plus le désirer. Les doutes exprimés par l'équipe à l'égard de la procédure dans laquelle le patient entend s'engager peut l'amener à réfléchir sur son désir de greffe ; à vérifier s'il est capable de désirer ce désir, dans la durée, et même en cas de revers ou de complications. Alors un tel désir réfléchi doit bien être premier dans la mise en route de la procédure : il faut bien que le patient exprime le désir d'être greffé – comme, le cas échéant, de voir les greffons déposés comme on l'a vu ; c'est notamment ce qui peut poser question dans la greffe chez l'enfant où celui-ci peut certes déjà exprimer un tel désir, mais où la médiation parentale est importante.

Il ne s'agit pas alors à notre sens pour le patient de justifier son désir, ce qui serait une demande exorbitante et le placerait face à une démarche inquisitoire qui forcerait à l'hypocrisie, mais peut-être de mieux le ressaisir, l'assumer, en approfondir les implications. Il s'agit par là de restituer pleinement au patient sa responsabilité dans la décision pour ou contre la procédure, sans que l'équipe elle-même se dérobe à ses propres responsabilités de discernement en la matière. Ce désir, on l'a vu, peut déjà être présent, mais encore de manière ambiguë, dans l'expérience du membre fantôme – qui est de fait un facteur positif d'adaptation à la prothèse[2325] et pourrait bien l'être aussi pour la greffe de ce fait. Mais comme le signale aussi Merleau-Ponty, un tel désir de recouvrer un membre, ou une partie du

[2324] Harry G. Frankfurt, “Freedom of the Will and the Concept of a Person”, *The Journal of Philosophy* 68, 1971, pp. 5-20.

[2325] « Sa valeur pour l’amputé est énorme. Je suis absolument certain qu’aucun amputé ne peut marcher de façon correcte avec un membre inférieur artificiel avant d’y avoir incorporé une image corporelle, autrement dit le membre fantôme ». C’est pourquoi la disparition d’un fantôme peut être désastreuse, et son retour, sa ré-animation, une question d’urgence. » Oliver Sacks, *L’homme qui prenait sa femme pour un chapeau*, Paris, Seuil, 1990 [1988], chap. 6 (« Fantômes »), p. 94.

corps, qui peut être enveloppé dans le phénomène du membre fantôme, n'est jamais non plus pleinement conscient à lui-même. Ainsi est-il vain de demander au patient d'avoir une vision complète de son propre désir. De ce point de vue, la greffe ne peut être qu'abusivement placée sous le signe du « projet », ou du « plan de vie » pour reprendre l'expression de John Stuart Mill. Car le patient, notamment en raison des incertitudes que comporte le soin, ne peut pas avoir sur celui-ci une lucidité totale, ayant totalement conscience de ce dans quoi il s'engage. Personne n'a de tels « projets » totalement dessinés dans son existence – c'est toute l'ambiguïté aussi de la volonté d'aider les patients handicapés à formuler de tels « projets » dans les institutions qui les prennent en charge. Si on comprend bien la bonne intention qui guide la mise en place de cette procédure - que les handicapés ne se voient pas imposer leurs activités contre leur gré par une institution – il semble exorbitant d'exiger d'eux ce qu'on n'exigerait de personne de normal, à savoir d'être capable de déployer leur vie future sous leurs yeux comme un projet, avec sa dimension de rationalité calculatrice capable d'examiner toutes les dimensions des événements. D'autant que nos « projets » sont bien souvent le résultat de rencontres fortuites, qui sont le produit indiscernable de notre disponibilité à les saisir du fait que nous y reconnaissons une manière d'y accomplir certains de nos désirs mais peut-être modifiés par rapport à nos projections antérieures, et de l'occasion aussi qui se présente et qui éveille en nous un désir inattendu pour telle activité ou forme de vie. Il s'agit alors aussi dans la greffe que le patient puisse s'y reconnaître, y reconnaître certaines de ses aspirations, mais aussi en laissant la place à un désir nouveau de se former. C'est ainsi que Jean-Louis Chrétien décrit la rencontre authentique[2326] : autrui ne peut venir y prendre la place préparée à l'avance de mon désir, sinon il n'est pas rencontré dans son authenticité et sa singularité ; mais il ne peut non plus venir s'imposer à moi et il faut bien qu'une réponse vienne de moi dans la passivité pourtant de la rencontre. Ainsi Jean-Louis Chrétien décrit-il la rencontre comme l'apparition d'un manque, celui de la personne rencontrée, que sa rencontre même fait naître, en même temps qu'elle le fait sans cesse renaître. Il en va de même à notre sens dans le choix d'une procédure : celle-ci ne peut venir combler totalement les attentes préalables du patient ; mais elle peut en éveiller de nouvelles, selon les possibilités qu'elle propose, et dans lesquelles le patient peut tout de même se reconnaître – bien que son désir y soit aussi modifié.

Ainsi la greffe ne peut-elle être un « projet » que si on reconnaît au projet, comme le fait Sartre, sa part de passivité, de réceptivité, ainsi que sa frange d'inconscience. Quand Sartre dit que l'être humain est fondamentalement projet, il n'entend pas par là le fait qu'il connaisse absolument ce qui le pousse

[2326] Jean-Louis Chrétien, *L'effroi du beau*, Paris, Cerf, 1987.

en telle occasion, et la nature de son désir. Mais ce désir relativement inconnu ne nous échappe pour autant pas totalement et il peut être ressaisi (c'est le projet d'une « psychanalyse existentielle » formé par Sartre) : ce projet fondamental, choix d'avant tous mes choix, c'est encore ma personne qui l'a formé, même dans une relative inconscience ; il est l'orientation fondamentale de mon existence, qui peut être retrouvée, sondée, éventuellement modifiée. Cela suppose donc de délier la notion de projet, et partant de liberté, de celle de délibération totalement lucide choisissant entre des possibles parfaitement mis à plat sous nos yeux. C'est à ces conditions nous semble-t-il seulement que la greffe peut être pour un patient un « projet », tant elle ressemble plus pour celui qui l'adopte à une aventure. Ainsi le patient doit-il être face à la greffe dans un certain dynamisme. Mais ce dynamisme lui-même ne doit peut-être pas devenir une injonction. Il est certain qu'un certain dynamisme est désirable pour traverser les épreuves que représente la greffe. Mais il faut noter également que si les patients ressentaient leur situation comme absolument sans entrave, ils ne rechercheraient pas non plus son amélioration. C'est donc que les patients se dirigeant vers la greffe doivent faire preuve d'un certain dynamisme, pour que la procédure s'intègre dans celui-ci et puisse le faire croître par les nouvelles possibilités qu'elle offre ; mais ce dynamisme n'a pas à être absolu, sinon on refuserait aussi des patients pour lesquels la greffe pourrait être très utile ; et ce dynamisme enfin n'est pas une qualité figée des patients, il peut être favorisé également par toute la relation avec l'équipe médicale et à la réalité même du soin à venir – qu'il soit la greffe ou d'autres procédures.

C. Le sens du choix

Le consentement du patient à la procédure, on l'a vu, ne saurait être la seule base de sa légitimation ; mais il a le sens essentiel d'ouvrir seul la possibilité pour l'intervention d'avoir lieu. Par un tel choix, le patient rouvre son avenir, se place comme on l'a vu dans une nouvelle dynamique permettant – mais d'autres soins le permettent aussi – d'aller au-delà du handicap et de ses limitations. Il correspond à une soif de nouvelles possibilités qu'il vient entretenir et renforcer dans son accomplissement progressif.

A travers le choix de la greffe – mais encore une fois à travers d'autres possibles -, le patient peut trouver l'occasion de devenir à nouveau acteur de sa propre existence, de l'écrire comme une histoire réellement et non selon la seule monotonie de la répétition des limitations rencontrées quotidiennement. Or cette capacité d'initiative, dans la faillibilité pourtant car le choix peut être regretté, apparaître comme contestable rétrospectivement du fait de la place de l'erreur dans l'action

humaine, est un élément essentiel de l'estime de soi. C'est ce que souligne Paul Ricoeur qui fait de l'estime de soi le pendant, sur le plan éthique, de l'aspiration à la vie bonne, de ce que le respect désignera du point de vue moral, déontologique :

> Le terme soi, que j'aimerais associer à celui d'estime au plan éthique fondamental, réservant celui de respect pour le niveau moral, déontologique de notre investigation, ne se confond aucunement avec le moi, donc avec une position égologique que la rencontre d'autrui viendrait nécessairement subvertir. Ce qui est fondamentalement estimable en soi-même, c'est deux choses : d'abord la capacité de choisir pour des raisons, de préférer ceci à cela, bref la capacité d'agir intentionnellement ; c'est ensuite la capacité d'introduire des changements dans le cours des choses, de commencer quelque chose dans le monde, bref la capacité d'initiative. En ce sens, l'estime de soi est le moment réflexif de la praxis : c'est en appréciant nos actions que nous nous apprécions nous-mêmes comme en étant l'auteur, et donc comme étant autre chose que de simples forces de la nature ou de simples instruments.[2327]

Un tel choix par le patient, il faut le noter également, se construit certainement dans des reprises avant l'opération elle-même ; mais il doit également, c'est un aspect essentiel de la procédure engagée, sur la très longue durée que représente la greffe, être ensuite tenu jusque dans la difficulté. Denis Moreau souligne ce point en commentant le passage célèbre dans lequel Descartes indique que le voyageur perdu en forêt doit, s'il veut s'en sortir, se fixer arbitrairement un cap, qui ne sera peut-être pas le meilleur, mais doit surtout... s'y tenir.[2328] Or Denis Moreau souligne que tenir un cap dans une forêt quand on est perdu est en réalité une opération extrêmement exigeante – elle suppose de tenir constamment dans une visée commune trois éléments alignés, afin que le premier atteint on ait encore sous la vue deux éléments encore qui maintiennent la même direction et permettent encore d'en viser un troisième, etc... C'est souligner que le patient ne doit pas seulement faire un choix arbitraire qu'il abandonnerait aux premières difficultés.

Il y a donc dans ce choix l'élément d'une promesse, qu'il faudra tenir pour en retirer tous les bénéfices – et aussi l'estime de soi qui va avec -. Il peut par là aussi devenir un pôle organisateur de notre existence, tant ce sont nos promesses qui nous tiennent aussi pour nous permettre de les tenir ; il y a là les éléments d'une fidélité à un choix préalable, « fidélité créatrice » et non stérilement rigide selon la belle expression de Gabriel Marcel. Ainsi le choix de la greffe devra-t-il être chaque jour renouvelé, et particulièrement dans les épreuves ; ce renouvellement du choix devra lui aussi faire l'objet d'un

[2327] Paul Ricoeur, « Ethique et morale », *art.cit.*, p. 6.
[2328] Denis Moreau, *Dans le milieu d'une forêt. Essai sur Descartes et le sens de la vie*, Paris, Bayard, 2012.

soin de la part de l'équipe médicale – peut-être en le soutenant d'un nouvel objectif à atteindre. C'est ce que démontre l'épisode du soin de Denis Chatelier rapporté par Palmina Petruzzo :

> C'est une épreuve difficile. Il y a eu en particulier une nuit où il se sentait mal, où il ne voulait plus se battre. J'ai passé cette nuit auprès de lui et nous avons beaucoup parlé. Denis est très croyant et moi-même je suis catholique et je me suis alors engagée à l'emmener voir le pape à Rome s'il s'en sortait. C'est ce qui s'est passé au mois d'août 2000 sept mois après la greffe. Ce fut un moment très important pour toute l'équipe et pour Denis.[2329]

On voit ici la capacité de la promesse – relayée ici par le motif d'espoir représenté par le vœu, celui justement de parvenir à tenir la promesse – à représenter un point d'ancrage, une forme de certitude malgré la précarité d'un avenir incertain. Hannah Arendt souligne ainsi l'impuissance fondamentale de l'être humain face au temps, rejoignant Lavelle disant que « l'espace est la forme de notre puissance, le temps celle de notre impuissance » : on peut arpenter le premier relativement librement, quand le deuxième nous échappe. Cette impuissance se rencontre pour Arendt selon les deux axes du temps : elle est notre impuissance à changer le passé, qui est inéluctablement et définitivement tel que nous l'avons fait, et notre impuissance à maîtriser un futur imprévisible et inconnu. Face à ces deux impuissances, Arendt souligne que l'être humain dispose néanmoins des deux ressources du pardon, qui ne peut changer le passé mais peut en changer le sens en rouvrant à un futur, et de la promesse.

> Contre l'imprévisibilité, contre la chaotique incertitude de l'avenir, le remède se trouve dans la faculté de faire et de tenir des promesses. […] [La promesse] consiste à […] disposer, dans cet océan d'incertitude qu'est l'avenir par définition, des îlots de sécurité sans lesquels aucune continuité, sans même parler de durée, ne serait possible dans les relations des hommes entre eux.[2330]

Certes, le choix du patient dans sa dimension de promesse est d'abord une promesse à l'égard de lui-même ; il ne doit rien dans l'absolu à l'équipe, mais la greffe consiste néanmoins à un engagement dans la durée auprès d'elle. L'équipe peut alors être le réceptacle d'une promesse faite par le patient à lui-même, tant il est difficile de se faire absolument des promesses à soi seul et de les tenir ; par là, l'équipe elle-même se trouve engagée, liée elle-même par une promesse de soin et de soutien du patient dans l'engagement qu'il a choisi. La promesse pour Arendt dépend en effet fondamentalement

[2329] Denis Chatelier, *Je vis avec les mains d'un autre, op.cit.*, p. 157.
[2330] Hannah Arendt, *Condition de l'homme moderne*, Paris, Pocket, 2002 [1958], p. 302.

« de la pluralité, de la présence et de l'action d'autrui, car nul […] ne se sent lié par une promesse qu'il n'a faite qu'à soi. »[2331] Pour Arendt la promesse vient répondre à une double imprévisibilité :

> L'imprévisibilité que l'acte de promettre dissipe au moins partiellement est d'une nature double : elle vient simultanément des « ténèbres du cœur humain », c'est-à-dire de la faiblesse fondamentale des hommes qui ne peuvent jamais garantir aujourd'hui qui ils seront demain, et de l'impossibilité de prédire les conséquences d'un acte.[2332]

Mais pour Arendt nos promesses, qui comme ici nous lient à nous-même devant les autres, ne sont pas une coercition ; elles s'opposent au contraire à cette prévisibilité contrainte et mécanique qu'impose la servitude : « elle[s] correspond[ent] exactement à l'existence d'une liberté donnée dans la condition de non-souveraineté ». La promesse, cette « mémoire de la volonté » selon Nietzsche,[2333] n'est pas un moyen de contraindre de l'extérieur la liberté ; elle est au contraire un moyen immanent à l'action libre et même capable de la préserver : car sans elle le pouvoir de la liberté de trancher sur les processus naturels nécessaires, la « loi de la mortalité » pour Arendt, serait vite recouvert par tout ce qui fait obstacle à la continuation de notre action – événements imprévisibles et errances de notre intériorité -. Alors, sans la faculté de promettre et par là de mener jusqu'au bout l'action librement décidée, notre vie ressemblerait bien vite à nouveau à un destin, à une fatalité. Par nos promesses au contraire notre action et nos choix peuvent réellement se déployer dans le temps, agrandissant notre maîtrise bien mieux encore une fois que l'ordre venu de l'extérieur, et par là les hommes sont capables d'unir leurs forces pour gagner une puissance nouvelle.

> Cette supériorité vient de la capacité de disposer de l'avenir comme s'il s'agissait du présent : c'est l'agrandissement formidable, réellement miraculeux de la dimension même dans laquelle il peut y avoir puissance efficace.[2334]

Ainsi la promesse représente-t-elle la capacité, elle-même créative et non figée, de préserver et de mener à son terme « la faculté […] de commencer du neuf […] qui est inhérente à l'action. »[2335]
C'est bien à cette dimension de continuation, de préservation d'une impulsion initiale pour lui rendre

[2331] *Ibid.*, p. 303. La promesse dans son seul for intérieur nous semble néanmoins possible, mais elle suppose aussi d'être toujours néanmoins *devant autrui*, même si elle n'est pas explicitement formulée comme telle ni exprimée à quiconque.
[2332] *Ibid.*, p. 310.
[2333] *Ibid.*, p. 311.
[2334] *Ibid.*, p. 312.
[2335] *Ibid.*, p. 313.

justice, que le patient (et l'équipe médicale elle aussi de son côté) s'engage à travers une procédure aussi longue que la greffe de tissus composites – dans laquelle environ deux ans sont requis pour obtenir des résultats satisfaisants, des progrès étant encore possible au moins cinq ans après l'opération.

Conclusion

Ce parcours dans les questions éthiques que soulèvent les greffes de tissus composites nous a amené à chercher à en dessiner le mieux possible les difficultés ; non parce que ces difficultés nous semblent insurmontables, et qu'elles barreraient la voie de ces greffes comme invalides, illégitimes ; mais bien plutôt pour nous efforcer de décrire du mieux possible le geste en lequel elles consistent réellement. Kierkegaard décrit la totalité de son œuvre comme cherchant à placer au seuil de la foi, non en cherchant ultimement à la justifier – toute foi est triomphante, elle est en elle-même une victoire, déclare Kierkegaard - ; bien plutôt son œuvre aura consisté à décrire celle-ci dans sa vérité, sans la dénaturer – sans chercher à l'édulcorer, à la présenter comme plus facile qu'elle n'est ou de manière séduisante, sans prétendre que la décision face à laquelle elle place puisse être évitée. Ainsi cette œuvre doit être lue pour Kierkegaard comme un traité de gymnastique : ce qui y est donné à lire, ce sont dit-il « les mouvements » en lesquels consiste réellement la foi – tant celle-ci peut être méconnue en réalité, réduite à autre chose qu'elle-même. Si l'on nous autorise cette analogie, nous dirions que notre travail a la même ambition quant aux choix difficiles, et pourtant régulièrement faits, que représentent, pour les équipes et surtout pour les patients, les greffes de tissus composites : il s'y sera agi de décrire le plus fidèlement possible, dans toute leur complexité et leur profondeur si nous y sommes parvenu, les gestes (et leurs conditions souhaitables) que représentent l'engagement dans une telle option de restauration de certaines affections graves. Le philosophe, dans sa relation aux questions éthiques dans lesquelles il trouve lui-même avec gratitude de quoi alimenter sa propre réflexion et la sonder, ne saurait faire autre chose – mais nous espérons que c'est là aussi un vrai travail d'élucidation, qui apporte un éclairage – que de placer à un tel seuil.

Conclusion générale

Au terme de ce parcours, il nous semble que les résultats de notre enquête historique et de nos analyses sur les questions éthiques posées par les greffes de mains et de visage convergent pour mettre en valeur la plasticité réelle, mais aussi limitée, que révèlent les greffes, qu'elles mettent en oeuvre et qu'elles exploitent. C'est ce que montre à notre sens, du point de vue de l'histoire et de l'épistémologie de la clinique, la lente constitution, dans sa faisabilité concrète, du paradigme de la greffe, avec ses prouesses et ses limites – la progressive mise à jour du rejet dans toute sa rigueur, la compréhension encore imparfaite de ses mécanismes, les conditions de possibilité étroites et exigeantes de la réalisation finalement obtenue des allogreffes, les recherches encore en cours et incertaines sur la tolérance. Le développement encore limité des greffes de tissus composites, leurs réalisations impressionnantes qui révèlent de nouvelles possibilités de soin et apportent déjà des enseignements, les questions éthiques qui subsistent, montrent que l'extension des greffes au domaine du soin du handicap, qui semble naturelle, est elle aussi délicate à entreprendre. Ainsi le fantasme d'un corps qui serait remplaçable de part en part, qui était présent dès l'origine des greffes, montre-t-il ses limites : les greffes de tissus composites restent, et resteront peut-être durablement, des soins exigeants et réservés à des affections graves, tout en soulevant des problèmes délicats. Bien des acteurs du champ postulent que les greffes ne sont peut-être qu'un mode de soin transitoire, qui connaîtra sa cessation quand les affections qu'elle soigne pourront être guéries autrement – par exemple par une médecine prédictive affinée et plus efficace. Les greffes de ce point de vue restent ancrées profondément dans le paradigme anatomo-physiologique né au dix-neuvième siècle ; elles en représentent peut-être les derniers feux, et leur réalisation la plus impressionnante, en proposant le principe simple du remplacement de l'organe provoquant par ses défaillances des pathologies importantes ou le remplacement de parties du corps perdues dans les greffes de tissus composites. Si un jour les maladies chroniques soignées par les greffes d'organes parvenaient à être traitées de manière plus précoce et moins invasives que la procédure relativement crue de la greffe – le remplacement de l'organe défaillant par un autre -, ce sont peut-être même les greffes de tissus composites qui garderaient encore une utilité prolongée. En effet celles-ci proposent un traitement pour des affections dont l'origine traumatique bien souvent répond à des causes (accidents, brûlures, etc) dont il semble que la disparition totale de l'existence humaine soit bien plus difficile à imaginer.

Ainsi ce n'est pas une remplaçabilité infinie des corps et de leurs parties que nous promettent les greffes, si on s'efforce d'être attentifs à leurs résultats et de ne pas céder à l'idéologie promettant que bientôt elles seront un soin aisé à accomplir – cette vision abusive des greffes étant présente dans le grand public, pour s'en réjouir ou pour s'en effrayer, et trouvant un relais dans une idéologie spécifiquement médicale (se) promettant des résultats grandement améliorés à court terme. L'imaginaire mécaniste qui sous-tend notre perception naturelle des opérations de greffes – la « pièce de rechange » - montre ses limites face aux réalités médicales (la difficulté du contrôle du rejet, la présence quasi inéluctable du rejet chronique, les effets secondaires qui accompagnent bien souvent la greffe), comme face à l'expérience subjective des patients, qui parviennent en effet à accepter le greffon, à l'intégrer à leur fonctionnement global dans le cas des mains et du visage, mais pas comme une simple « partie » indifférente qui viendrait seulement remplacer celle qui aura été perdue : le soin est lui-même déstabilisant, ce qui modifie l'image d'une guérison miraculeuse censée être apportée par la greffe que peuvent avoir le grand public et les patients avant de bien la connaître.

Ce qui apparaît donc c'est bien une plasticité limitée du corps en tant qu'organisme susceptible d'accueillir en lui la suppléance d'un organe ou d'un ensemble de tissus provenant d'un individu de la même espèce. Cette plasticité limitée est encore plus contraignante que celle démontrée par le cerveau, dont les pouvoirs de plasticité sont impressionnants mais sont tout de même limités par des contraintes organiques très réelles – ainsi les affections cérébrales, comme le souligne Christiane Malabou, peuvent-elles encore léser de manière irréversible les capacités du sujet, voire même le priver de son statut plein et entier de sujet. C'est une nouvelle dimension, double, de nos corps qui apparaît ainsi : celle de pouvoir faire l'objet de transferts depuis un autre organisme, mais aussi de résister à ce transfert par une individualité biologique matériellement inscrite à la surface de chaque cellule du corps – le complexe HLA. C'est ainsi notre conception de l'individuation biologique qui doit être amendée, à partir de cette ouverture relative à un transfert de tissus étrangers pour le soin d'affections importantes ; il faudrait encore creuser l'articulation, possible ou non, de cette forme biologique de l'individuation avec notre expérience subjective d'être des sujets. La clinique est un lieu qui oblige à la confrontation entre ces différentes images du corps, image scientifique, image médicale, et image subjective des patients dans leur existence aux dimensions multiples.

Nous nous sommes en effet efforcé de montrer comment l'expérience d'être greffé était une expérience singulière, tissée de contradictions, entre restauration et déstabilisation par un seul et même soin, à travers les deux pôles fondamentaux de la santé et de la maladie. L'expérience des

patients greffés révèle d'étonnantes facultés d'adaptation à cette situation qui semble étrange et impossible à rendre familière ; mais elle recèle aussi d'autres questionnements, qui rejoignent notre expérience commune également en permettant de mieux la mettre en lumière et peuvent servir à enrichir, depuis l'expérience clinique, une anthropologie plus générale. C'est pourquoi nous avons voulu nous appuyer sur les témoignages constamment, et la manière aussi dont la littérature peut décrire des situations qui s'en approchent, pour décrire dans tout sa complexité la situation des patients greffés.

A travers cela – l'épistémologie et l'histoire de la médecine comme l'éthique et les aspects existentiels des greffes – nous avons recueilli de nombreux matériaux à méditer. Il nous semble en effet qu'en s'intéressant aux réalités médicales du point de vue clinique, c'est-à-dire de ce point où les perspectives scientifique, médicale, psychologique, sociale se croisent, en partie de manière contradictoire, dans l'expérience singulière des patients dans la relation avec les équipes qui les soignent, le philosophe gagne une manière d'entrer dans des questionnements humains fondamentaux. Ainsi, l'éthique médicale ne nous semble pas de ce point de vue une spécialité philosophique limitée à certains problèmes qu'on puisse considérer comme marginaux. Ce sont en effet toutes les questions de l'existence humaine qui viennent prendre un nouveau tour, une nouvelle urgence et aussi des configurations inattendues, dans les réalités cliniques. C'est pourquoi nous avons cherché à donner toute leur ampleur aux questions rencontrées dans la greffe de tissus composites, en partant des problèmes pourtant précis et limités qu'elles soulèvent. C'est pourquoi aussi nous nous sommes efforcés de leur donner toute leur dimension existentielle. Nous avons conscience que cette manière de procéder n'est pas habituelle dans les travaux d'éthique ; nous espérons qu'elle permet cependant de leur donner toute leur portée philosophique, et que l'échantillon que nous proposons peut d'une telle méthode peut servir à introduire et revendiquer une place possible aussi pour cette manière de procéder en éthique médicale. L'éclairage apporté aux questions d'éthique médicale ne saurait être alors d'y répondre directement, mais bien plutôt de les éclairer en en montrant tous les enjeux, les tensions, la complexité. Il s'agit alors non pas d'en donner une solution, ou de formuler des règles pour l'action, mais de postuler que la réflexion anthropologique apporte de manière latérale un effet éthique, celui au moins d'affiner la conscience de ces mêmes questions.

Ainsi une éthique résolument clinique, avec une dimension existentielle assumée, peut ouvrir tout un champ à la réflexion philosophique. Le philosophe peut en effet retrouver, s'il accepte de s'y plonger,

dans les questions soulevées par la clinique, toutes les questions de la philosophie la plus générale, mais ravivées, renouvelées, affinées par leur contexte précis, l'expérience du soin proposant également des manières originales de formuler et traverser ces questions. A travers une telle entreprise, à travers des problèmes encore une fois très précis, c'est par petites touches le projet d'une anthropologie complète qui peut trouver à se réaliser en se confrontant aux questions soulevées par la clinique. Et par là la philosophie devra remettre à l'œuvre ses concepts pour en tester la pertinence, les faire évoluer, en étant attentive aux étonnements que la clinique fait naître. C'est là le projet très global que nous pouvons tirer de ce travail.

Nous sommes également conscient des limites du travail ici entrepris, qui dessinent encore des pistes de travail précises.

Très concrètement, il y aurait là matière nous semble-t-il à constituer une anthologie commentée de textes sur les greffes, en reprenant les textes, ceux qui sont bien connus et ceux qui le sont moins, que nous avons rencontrés ici en essayant de faire entendre autant de voix singulières et qui se répondent à la fois ; il y aurait lieu aussi d'en faire un travail collectif, qui pourrait se répartir en deux grands pôles – l'un historique et épistémologique, l'autre clinique et existentiel -, où seraient à chaque fois soulignés les grandes évolutions de la manière dont la transplantation a pu être pensée et les problèmes spécifiques par là soulevés.

C'est aussi la philosophie de l'organisme qui peut être dégagée de l'histoire des greffes, de leur réalité clinique, de leur épistémologie problématique, qui doit encore être creusée. La relation de la clinique et de la science fondamentale, particulièrement l'immunologie, que nous avons ici esquissée et dont nous avons rassemblé les matériaux, demande à être approfondie, dans sa collaboration et ses tensions ; ce qui nous semble central aussi ici c'est la conception qu'on peut se faire du fonctionnement du système immunitaire et de son rôle pour un organisme. A travers ces questions, c'est la question de l'individuation biologique que le système immunitaire représente, de sa relation avec l'individuation de l'organisme dans ses activités et sa confrontation à un milieu, son articulation problématique aussi avec l'individuation d'une existence, qui doit être posée. L'image scientifique produite par l'immunologie, l'image médicale produite par la clinique des greffes, et leur rencontre dans l'expérience elle-même singulière des patients greffés demandent à être mieux prises en compte

comme une dimension nouvelle de notre expérience du corps, pour être intégrées, ne serait-ce que dans leur tension, dans une philosophie du corps.

Ce sont aussi les répercussions sociales de la pratique des greffes qui doivent encore être creusées. La place de l'innovation dans la pratique médicale, ses écueils et ses réussites, qui est présente dans toute l'histoire des greffes jusque dans leurs dernières réalisations que sont les greffes de tissus composites, demande à être analysée, comme un cas particulièrement saillant de bouleversement apporté par la pratique médicale. A travers les greffes, c'est aussi la dimension sociale, et par là aussi politique, des pratiques médicales qui demande à être interrogée. Avec les greffes, nos corps prennent une nouvelle dimension qu'est leur « transplantabilité » ; il est ainsi devenu courant d'utiliser des expressions comme « je suis prêt à donner un rein pour ça / pour lui/elle » : à travers cette question du don, ce sont nos relations avec les autres qui prennent une nouvelle dimension. Nous sommes convoqués par cette réalité médicale nouvelle à nous positionner à l'égard de notre statut de « donneur potentiel ». L'apparition des procédures des greffes provoque une reconfiguration de nos relations intimes comme de nos relations les plus générales à notre société : le rapport à notre propre corps et aux autres s'en trouve modifié. Nos corps obtiennent par là une nouvelle dimension, celle de pouvoir être (en partie, éventuellement après la mort) donnés. Particulièrement, nous n'avons pas pu développer le rôle, positif ou négatif, que peut avoir le don dans l'appropriation plus ou moins bonne que peuvent faire les receveurs de l'organe reçu. Pouvoir donner ou refuser de donner ses organes après sa mort représente une nouvelle dimension sociale de nos corps qu'il est parfois malaisé de prendre en compte, et qui soulève des questions politiques essentielles : celle de l'intervention de la société sur les corps après leur mort, de la justice dans l'allocation des greffons, de l'organisation optimale du prélèvement, notamment dans la lutte contre la pénurie chronique de greffons pour les greffes d'organes. A travers la question du prélèvement, c'est aussi celle de la mort qui est aussi posée : quelle mutation de notre rapport à la mort représente la possibilité du prélèvement ? Quels enseignements peut-on tirer de la redéfinition, non tant peut-être de la mort elle-même mais des critères permettant de l'attester, qu'est la mort encéphalique, dont la reconnaissance a permis de développer le prélèvement *postmortem* ? Cette dimension est encore peu prise en compte, même par les médecins qui peuvent parfois la méconnaître quand ils ne sont pas concernés de près par la transplantation, et plus encore par le grand public.

Ces questionnements à poursuivre seront encore, nous l'espérons, l'occasion de mettre en œuvre ce que nous avons appelé une éthique clinique, et plus largement une philosophie clinique, attentive à la

manière dont le dialogue avec les pratiques médicales et les expériences singulières et paradoxales qui s'y dessinent peut permettre un éclairage par la philosophie de ces réalités, et en retour un enrichissement de la philosophie par la clinique, et une relance de celle-ci par de nouveaux étonnements. « Car c'est tout à fait de quelqu'un qui aime à savoir [,d'un philosophe], ce sentiment, s'étonner : il n'y a point d'autre départ de la quête du savoir que celui-là. »[2336]

[2336] Platon, *Théétète*, trad. M. Narcy, Paris, GF, 1995², 155d, p. 163.

BIBLIOGRAPHIE

I. L'histoire des greffes jusqu'à Medawar

1. Sources primaires

Brown, J., McDowell, F., "Epithelial Healing and the Transplantation of Skin", *Annals of Surgery* 115, 6, 1942, pp. 1166-81.

Carrel, A., « La technique opératoire des anastomoses vasculaires et la transplantation des viscères », *Lyon Médical* 98, 1902, pp. 859-864.

- "Transplantation in mass of the kidneys", *Journal of Experimental Medicine 10, 1, 1908,* pp. 98-140.

- "On the permanent life of tissues outside the organism", *Journal of Experimental Medicine* 15, 1912, pp. 516-30.

- Discours de réception du prix Nobel, s. p.

Landsteiner, K., "On individual differences in human blood", *Nobel Lecture, December 11, 1930*, 1 (234).

Lexer, E., "Free transplantation", *Annals of Surgery* 60(2), Aug 1914, pp. 166-194.

Little, C., "Experimental Studies of the Inheritance of Coat Color in Mice", Carnegie Institution of Washington, Publication no. 179, Washington, Gibson Bros. Press, 1913.

- "A Possible Mendelian Explanation for a Type of Inheritance Apparently Non-Mendelian in Nature", *Science* 40, 1914, pp. 904-906.

Little, C., Tyzzer, E., "Further Experimental Studies on the Inheritance of Susceptibility to a Transplantable Carcinoma (JWA) of the Japanese Waltzing Mouse", *Journal of Medical Research* 33, 1916, pp. 393-427.

Loeb, L., "Transplantation and individuality", *Physiological reviews* 10, 1930, pp. 547-616.

Murphy, J., "Factors of Resistance to Heteroplastic Tissue-grafting, Studies in Tissue Specificity III" *Journal of Experimental Medicine* 19 (5), 1914, pp. 513-522.

Murphy, J., Morton, J., "The Lymphocyte as a Factor in Natural and Induced Resistance to Transplanted Cancer", *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1 (7), 1915, pp. 435-437.

- "The Lymphocyte in Natural and Induced Resistance to Transplanted Cancer: II. Studies in Lymphoïd Activity", *Journal of Experimental Medicine* 22(2), 1915, pp. 204-11.

Murphy, J., Taylor, H., "The Lymphocyte in Natural and Induced Resistance to Transplanted Cancer: III. The effect of X-Rays on Artificially Induced Immunity", *Journal of Experimental Medicine* 28 (1), 1918, p. 1-9.

Payr, E., "Transplantation von Schildddrüsengewebe in die Milz, experimentelle und klinische Beiträge", *VDGC* 35, 1906, pp. 503-99.

Reverdin, P., *De la greffe épidermique*, Paris, 1872.

Schöne, G., « Über Transplantationsimmunität », *MMW* 59, 1912, pp. 457-8.

Strong, L., "The Genetic Basis of Susceptibility to Tissue Transplants", *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 12 (3), 1926, pp. 181-186.

Schwind, J.V., "Successful transplantation of a leg in albino rats with reestablishment of muscular control." *Science* 84, 1936, p. 355.

Todd, C., "On the Recognition of the Individual by Haemolytic Methods", *Journal of Genetics* 3 (2), sept. 1913, pp. 123-30.

Tyzzer, E., "A Study of Inheritance in Mice with Reference to Their Susceptibility to Transplantable Tumors", *Journal of Medical Research* 21, 1909, pp. 519–574.

- "The tumors of the Japanese waltzing mouse and of its hybrids", *Journal of Medical Research* 32, 1915.

Ullman, E., "Tissue and Organ Transplantation", *Annals of Surgery* 60(2), Aug 1914, pp. 195-219.

2. Sources secondaires

Auchincloss, H., Winn, H., "Clarence Cook Little (1888–1971): The Genetic Basis of Transplant Immunology", *American Journal of Transplantation* 4, 2003, pp. 155-159.

Bouchet, A., « Les pionniers lyonnais de la chirurgie vasculaire M. Jaboulay, A. Carrel, E. Villard et R. Leriche », *Histoire des sciences médicales* 18, 3, 1994, pp. 223-238.

Cherici, C., « Alexis Carrel (1873-1944) : la culture des organes », in Delaporte, F., Devauchelle, B., Fournier, E.(dir.), *Transplanter. Une approche transdisciplinaire : art, médecine, histoire et biologie*, Paris, Hermann, 2015, pp. 107-112.

Crow, J., "C. C. Little, Cancer and Inbred Mice", *Genetics* 161, 2002, pp. 1357-1361.

De Chadarevian, S., review of Karen A Rader, *Making mice…*, *Journal of the History of Medicine* 61, 2006, pp. 107-109.

Freshwater, F., Krizek, T., "Skin Grafting of Burns: a Centennial. A Tribute to George David Pollock", *The Journal of Trauma* 11, 10, 1971, pp. 862-5.

Hamilton, D., *The Monkey Gland Affair*, Londres, Chatto & Windus, 1986.

Klein, J., "George Snell's First Foray Into the Unexplored Territory of the Major Histocompatibility Complex", *Genetics* 159, 2001, pp. 435-439.

Logan, C., review of Karen Rader, *Making Mice…*, *Journal of the History of the Behavioral Sciences,* 41 (3), 2005, pp. 293-294.

Löwy, I., "Biomedical research and the constraints of medical practice: James Bumgardner Murphy and the early discovery of the role of lymphocytes in immune reactions", *Bulletin of the History of Medicine* 63, 1989, p. 356-391.

Miller, J., "How important was Murphy ?", *Nature Immunology* 2 (11), 2001.

Rader, K., "Of Mice, Medicine, and Genetics: C. C. Little's Creation of the Inbred Laboratory Mouse, 1909–1918", *Stud. Hist. Phil. Biol. & Biomed. Sci.* 30 (3), 1999, pp. 319–343.

- *Making Mice: Standardizing Animals for American Biomedical Research, 1900–1955.* Princeton, NJ, Princeton University Press, 2004.

Schlich, T., *The Origins of Organ Transplantation. Surgery and Laboratory Science, 1880-1930*, University of Rochester Press, Rochester Studies in Medical History, 2013² [2010].

-"The Origins of Transplantation", *The Lancet* 378, 15 octobre 2011, pp. 1372-3.

Solhdju, K., « Une nouvelle culture de l'intérêt : des organes survivants à la médecine de transplantation », *in* François Delaporte, Bernard Devauchelle, Emmanuel Fournier (dir.), *Transplanter. Une approche transdisciplinaire : art, médecine, histoire et biologie*, Paris, Hermann, 2015, pp. 119-127.

Soupault, R., « Carrel et la chirurgie cardio-vasculaire », *Histoire des Sciences médicales* 8, 3, 1974, pp. 417-423.

Weir, J., "Harvard, Agriculture, and the Bussey Institution", *Genetics* 136, 1994, pp. 1227-1231

Witkowski, J. A., "Dr. Carrel's immortal cells", *Medical History* 24, 1980, pp. 129-142.

II. L'histoire des greffes à partir de Medawar

1. Sources primaires

Anderson, D., Billingham, R.E., Lampkin, G.H., Medawar, P.B., "The use of skin grafting to distinguish between monozygotic and dizygotic twins in cattle", *Heredity* 5, 1951, pp. 379-97.

Barker, C. F., Billingham, R. E., "The role of afferent lymphatics in the rejection of skin homografts", *Journal of Experimental Medicine* 128, 1968, pp. 197-221.

Belzer, F. O., "Current Methods of Kidney Storage", *Cryobiology* 5 (6), 1969, pp. 444-6.

- "24-hour and 72-hour Preservation of Canine Kidneys", *The Lancet*, 2, 1967, pp. 536-9.

- "Is HLA typing of clinical significance in cadaveric renal transplantation?", *The Lancet* 1, 27 avril 1974, pp. 774.

Billingham, R., "Transplantation immunity and the maternal-fetal relation", *New England Journal of Medicine* 270, 1964, pp. 667sv.

Billingham, R., Brent, L., Medawar, P.B., "Actively Acquired Tolerance of Foreign Cells", *Nature* 172 (4379), 1953, pp. 603-6.

- "Acquired tolerance of skin homografts", *Annals of the New York Academy of Sciences*, 24: 59(3), 1953, pp. 409-416.

- "Quantitative Studies on Tissue Transplantation Immunity. III. Actively Acquired Tolerance", *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences*, 239 (666), 1956, pp. 357-414.

Billingham, R., Krohn, Medawar, P., “Effect of cortisone on survival of skin homografts in rabbits”, *British Medical Journal*, May 26 1951, pp. 1157-63

Billington, “'The foetus, quâ tissue homograft': an assessment of the possible mechanisms for its survival”, *Immunology Letters* 21, 1989, pp. 45-50.

Brent, L., “Tolerance and Its Clinical Significance”, *World Journal of Surgery* 24, 2000, pp. 787-92.

Calne, R., « The rejection of renal homografts: Inhibition in dogs by 6-mercaptopurine », *The Lancet*, Febr. 20, 1960, pp. 417-8.

Collins, G. M., al., “Kidney Preservation for Transportation, Initial Perfusion and 30 Hours' Ice Storage”, *The Lancet*, 2 (7632), 1969, pp. 1219-22.

- “Kidney Preservation for Transportation IV. Eight-Thousand-Mile International Air Transport”, *Aust N.Z. J. Surg*., 40 (2), 1970, pp. 195-7.

Dausset, J., “The Major Histocompatibility Complex in Man Past, present, and future concepts”, *Science*, New Series, 213 (4515), 1981, pp. 1469-1474.

- “Blood group determinants of human histocompatibility,” in Dausset and Rapaport, eds., *Human transplantation*, New York, 1968, pp. 383-393.

Dempster, W. J., “Problems Involved In The Homotransplantation Of Tissues, With Particular Reference To Skin”, *The British Medical Journal* 2, 4739, 3 nov. 1951, pp. 1041-9.

- “Prolongation of survival of skin homotransplants in the rabbit by irradiation of the host”, *British Journal of Experimental Pathology* 31 (5), 1950, pp. 670-9.

De Vries, W., al., “Clinical use of the total artificial heart”, *New England Journal of Medicine* 310, 1988, pp. 273.

Dubost, C., Oeconomos, N., et al., « Résultats d’une tentative de greffe rénale », *Bull Soc Med Hop Paris* 67, 1951, p. 1372.

Dunsford I., *al*., “A human blood-group chimera”, *British Medical Journal*, July 11 1953, p. 81.

Haas, G., « Über Blutauswaschung », *Klinische Wochenschrift* 7, 1928, pp. 1356-62.

Hume, D., Merill, J., *al.*, “Experiences with renal homotransplantations in the human: report of nine cases”, *Journal of Clinical Investigation* 34 (2), 1955, pp. 327–382.

Gibson, T., and Medawar, P., “The fate of skin homografts in man”, *Journal of Anatomy* 77 (4), 1943, pp. 299-314.

“Kidney Transplantation in Identical Twins”, Editorial (anonyme), *British Medical Journal* 29 novembre 1958, pp. 1342-2.

Köhler, Milstein, “Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity”, *Nature* 256 (5517), 1975, pp. 495-7.

Kolff, W. J., “Present status of artificial internal organs”, *Annals of the New York Academy of Sciences* 120, 1965, pp. 535-9.

- “Experiences and Practical Considerations for the Future of Artificial Hearts and of Mankind”, *Artificial Organs* 12(1), 1988, pp. 89-111.

- “All Is Not Well with the Artificial Heart”, *Artificial Organs* 16(2), 1988, pp. 118-122.

Küss, R., Tenturier, J., Milliez, P., « Quelques essais de greffe du rein chez l'homme », *Mémoires de l'Académie de chirurgie* 57, 1951, p. 755.

Küss, R., Legrain, M., Mathé, G., *al.*, “Homologous Human Kidney Transplantation. Experience with Six Patients”, *Postgrad. Med. J*. 38, 1962, pp. 528-31.

Lawler, R.H., West, J.W., McNulty, P., “Homotransplantation of the kidney in the human”, *Journal of the American Medical Association* 144, 1950, p. 844.

- “Homotransplantation of the Kidney in the Human. Supplementary Report of a Case”, *Journal of the American Medical Association*, 147, 1951.

Lehr, H. B., “The Preservation of Tissues and Organs”, *Proceedings of the American Philosophical Society* 115 (4), 1971, pp. 271-275.

Lillie, F. R., “The theory of the free-martin”, *Science* 43, 1916.

Loeb, L., “Organismal Differentials and Organ Differentials”, *Proceedings of the National Academy of Sciences* 39, 1953, pp. 127-34.

Medawar, P., “The behaviour and fate of skin autografts and skin homografts in rabbits”, *Journal of Anatomy* 78 (5), 1944, pp. 176-206.

- “Immunity to homologous grafted skin. II. The relationship between the antigens of blood and skin”, *British Journal of Experimental Pathology* 27, 1946, p. 27sv.

- “Immunity of homologous grafted skin. III. The fate of skin homografts transplanted to the brain, to subcutaneous tissue, and to the anterior chamber of the eye”, *British Journal of Experimental Pathology* 29, 1948, p. 58sv.

- “A Biological Analysis of Individuality”, *American Scientist* 40 (4), 1952, p. 632-639.

- “A discussion on Immunological Tolerance. Introductory Remarks”, *Proceedings of the Royal Society of London, Series B, Biological Sciences* 146 (922), 1956, pp. 1-8.

- *The Uniqueness of the Individual*, Dover, New York, 1981² [1957].

- “The Immunology of Transplantation”, *The Harvey Lectures, 1956-1957*, 144, N. Y., Academic Press, 1958.

- “The Croonian Lecture: The Homograft Reaction”, *Proceedings of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences* 149 (935), 1958, pp. 145-166.

- Conférence de réception du prix Nobel, 1960.

- “Transplantation of Tissues and Organs: Introduction”, *British Medical Bulletin* 21 (2), 1965, pp. 97-9.

- “Science and Literature”, *Perspectives in Biology and Medicine* 12 (4), 1969, pp. 529-546.

- “Scientific Method in Science and Medicine”, *Perspectives in Biology and Medicine* 18 (3), 1975, pp. 345-352.

- “March of paradigms”, *Nature* 273, 15 Juin 1978, p. 575.

- *Memoir of a Thinking Radish*, Oxford University Press, 1988 [1986].

Michon, L., et al., « Une tentative de transplantation rénale chez l'homme : aspects médicaux et biologiques », *La Presse médicale* 61, 1953, p. 1419.

Owen, R., “Immunogenetic consequences of vascular anastomoses between bovine twins”, *Science* 102, 1945, p. 400.

Patel, R., Terasaki, P., Bergwerff, K., “A city-wide scheme for cadaver kidney procurement, sharing, and tissuetyping”, *Trans.Am.Soc.Artif. Internal Organs* 14, 1968, p. 132.

Quinton, W., Dillard, D., Scribner, B. H. “Cannulation of Blood Vessels for Prolonged Hemodialysis”, *Transactions of the ASA* 10, 1960, Vol. 6, pp. 104–107.

Rapaport, F., Lawrence, T., al., “Cross-reactions to skin homografts in man”, *Journal of Clinical Investigation* 41 (12), 1962, pp. 2166-72.

Rapaport, F. T., Dausset, J., “Ranks of Donor-Recipient Histocompatibility for Human Transplantation”, *Science*, New Series, 167 (3922), 1970, pp. 1260-1262.

Schwartz, R., Dameshek, W., “Drug-induced immunological tolerance”, *Nature* 183, 13 juin 1959, pp. 1682-3.

- “The effects of 6-mercaptopurine on homograft reactions”, *Journal of Clinical Investigation* 39, 1960, pp. 952sv.

Schwind, J., “Homotransplantation of Extremities by Parabiosis”, *Annals of the New York Academy of Sciences* 99, 1962, pp. 933-42.

Servelle, M., et al., « La Greffe de rein », *Revue de chirurgie de Paris* 70, 1951, p. 186.

Sicular, A., Moore, F., “The Postmortem Survival of Tissues. A Standardized Glucose Oxidation Procedure for Assessing Tissue Viability after Death of the Host”, *The Journal of Surgical Research*. 1 (1), 1961, pp. 9-15.

Simonsen, M., Buemann, J., *al.*, “Biological Incompatibility in Kidney Transplantation in Dogs I. Experimental and Morphological Investigations”, *Acta Pathologica et Microbiologica Scandinaivia* 32, 1, 1953, pp.1-35.

Starzl, T., Marchioro, T., Waddell W., “The reversal of rejection in human renal homografts with subsequent development of homograft tolerance”, *Surg Gynecol Obstet* 117, 1963, pp.385-93.

Starzl, T., Marchioro, T., *al.*, “Homontransplantation of the liver in humans”, *Surg Gynecol Obstet.*, 117, 1963, pp. 659-76.

2. Sources secondaires

“Belding Scribner: A Tribute”, Editorial, *Seminars in Dialysis* 1 (1), 1988, pp. 1-2.

Billingham, R., “Transplantation: past, present and future”, *Journal of Investigative Dermatology* 41 (4), 1963, pp. 165-180.

Borel, J.-F., « L'histoire de la ciclosporine », *Revue d'histoire de la pharmacie* 84 (312), 1996. Actes du XXXIe Congrès International d'Histoire de la Pharmacie (Paris, 25-29 septembre 1995), pp. 413-421.

Brent, L., “Tolerance and GvHD, an exciting decade”, in Paul Terasaki (ed.), *Thirty-five Recollections, op.cit.*, pp. 93-109.

Brent, L., Batchelor, J.R., Calne, R.Y., Festenstein, H., Morris, P.J., and Woodruff, M.E.A., “Panel Discussion: The role of immunology in the development of clinical transplantation”, *Immunology Letters* 21, 1989, pp. 81-89.

Calne, R., “Organ transplantation: from laboratory to clinic”, *British Medical Journal* 291, 1985, pp. 1751-4.

- “History of transplantation”, *The Lancet* 306, 2006, S51-2/

Clayton, J., “Lymphocytes: not useless after all”, *Journal of Experimental Medicine* 203 (3), 2006, p. 487.

Gibson, T., “The ‘second set’ phenomenon as first shown in skin allografts. An historical case which shows also the behaviour of cell free collagen”, *British Journal of Plastic Surgery* 39, 1986, pp. 96-102.

Gottschalk, C.W., et Fellner, S.K., “History of the science of dialysis”, *American Journal of Nephrology* 17, May-Aug 1997, pp. 289-98.

Guild, W., Harrison, J., Merrill, J., Murray, J., “Successful homotransplantation of the kidney in an identical twin”, *Transactions of the American Clinical and Climatological Association* 67, 1956, pp. 166-73.

Guttman, R., “Technology, Clinical Studies, and Control in the Field of Organ Transplantation”, *Journal of the History of Biology* 30 (3), 1997, pp. 367-379.

Hamilton, D., “Peter Medawar and clinical transplantation”, *Immunology Letters* 21, 1989, pp. 9-14.

Kolff, W. J., “The Beginning of the Artificial Kidney”, *Artificial Organs*, 17(5), 1993, pp. 293-299.

Kraft, A., “Manhattan Transfer: Lethal Radiation, Bone Marrow Transplantation and the Birth of Stem Cell Biology, ca. 1942-1961”, *Historical Studies in the Natural Sciences* 39 (2), 200), pp. 171-218.

Morris, P., “Histocompatibility antigens and transplantation: reflections over 20 years”, *Immunology Letters* 21, 1989, pp. 25-32.

Murray, J., “Human Organ Transplantation: Background and Consequences”, *Science* 256 (5062), 1992, pp. 1411-1416.

- “Reflections on the First Successful Kidney Transplantation”, *World Journal of Surgery*, 6, 1982, pp. 372-376.

Murray, J., Carpenter, C., “Joseph Murray, John Merrill, Hartwell Harrison, “Renal Homotransplantation in Identical Twins”, with comments by Joseph Murray and Charles Carpenter, reprinted from *Surgical Forum* 6, 1955, pp. 432-6, Milestones in Nephrology”, *Journal of the American Society of Nephrology* 12, 2001, pp. 201-4

Park, H. W., “‘The shape of the human being as a function of time’: time, transplantation, and tolerance in Peter Brian Medawar’s research, 1937-1956”, *Endeavour* 34 (3), 2010, pp. 112-121.

Schwartz, R. S., “Immunosuppression - Back to the Future”, *World Journal of Surgery* 24, 2000, p. 783-786.

Simonsen, M., ‘Graft-versus-Host-Reactions: The History that never Was, and the Way Things Happened to Happen’, *Immunological Reviews* 8, 1985, pp. 5-23.

Simpson, E., “Medawar’s legacy to cellular immunology and clinical transplantation: a commentary on Billingham, Brent and Medawar (1956) ‘Quantitative studies on tissue transplantation immunity. III. Actively acquired tolerance’”, *Philosophical Transactions of the Royal Society* B 370, 2015, p. 1-12.

Starzl, T., “The Landmark Identical Twin Case”, *Journal of the American Medical Association* 251(19), 1984, pp. 2572–2573.

- “France and the early History of Organ Transplantation”, *Perspectives in Biology and Medicine* 37 (1), 1993, pp. 35-47.

- “Personal Reflections in Transplantation”, *Surg Clin North Am*, 58 (5), 1978, pp. 879-893.

- “History of clinical transplantation”, *World Journal of Surgery* 24, 2000, pp. 759–782.

Stephen, R. L., “Artificial kidneys: Past, present, and future”, *Annals of Biomedical Engineering* 8, 1980, pp. 487-502.

Terasaki, P., (ed.), *History of Transplantation: Thirty-Five Recollections*, Los Angeles, UCLA Tissue Typing Laboratory, 1991.

- “Longmire Lecture: My 50 Years at the University of California, Los Angeles”, *World Journal of Surgery* 24, 2000, pp. 828-33.

III. Histoire générale des greffes et histoire de la médecine

Barker, C., Markmann, J.F., “Historical Overview of Transplantation”, *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine* 3(4), 2013.

Boudot, O., *Transfusion sanguine. Une grande aventure humaine*, Paris, Anabole, 2009.

Delaporte, F., *Figures de la médecine*, Paris, Cerf, coll. « Passages », 2009.

Delaporte, S., *Visages de guerre. Les gueules cassées, de la guerre de Sécession à nos jours*, Paris, Belin, « Contemporaines », 2017.

Dumont, M., « Clinique et biologie, collaboration et tensions dans l'histoire des greffes », *Bulletin d'histoire et d'épistémologie des sciences de la vie,* Kimé, à paraître, automne 2017.

Fabiani, J.-N., Ces histoires insolites qui ont fait la médecine. 2. Les transplantations, Paris, Plon, 2012.
Foucault, M., *Naissance de la clinique*, Paris, PUF, 1963.

Swazey, J., Fox, R., “Remembering the “Golden Years” of Patient-Oriented Clinical Research”, *Perspectives in Biology and Medicine* 46 (4), 2004, pp. 487-504.

Hamilton, D., *A History of Organ Transplantation. Ancient Legends to Modern Practice*, Pittsburgh, University of

Pittsburgh Press, 2012.

- "Lessons from the history of transplantation", *Journal of Nephrology* 2013; 26(Suppl 22): S153-S155.

Houssin, D., *L'aventure de la greffe*, Paris, Denoël, 2000.

Küss, R., Bourget, P., *Une histoire illustrée de la greffe d'organes. La grande aventure du siècle*, Sandoz, 1992.

Latour, B., *Pasteur : guerre et paix des microbes*, Paris, La Découverte, 2001 [1984].

Löwy, I., « Conclusion. Notes sur standardisation et régulation de la médecine », in Virginie Tournay, *La gouvernance des innovations médicales*, Presses Universitaires de France « La Politique éclatée », 2007, p. 303-324.

- "The Impact of Medical Practice on Biomedical Research: The Case of Human Leucocyte Antigens Studies", *Minerva* 15, 1-2, 1987, pp. 171-200.
- "Variances in Meaning in Discovery Accounts: The Case of Contemporary Biology", *Historical Studies in the Physical and Biological Sciences* 21, 1, 1990, pp. 87-121.
- "The Strenght of Loose Concepts. Boundary Concepts, Federative Experimental Strategies and Disciplinary Growth: The Case of Immunology", *History of Science* 30 (4), 1992, pp. 371-96.
- "Historiography of Biomedicine: "Bio," "Medicine," and In Between", *Isis* 102 (1), 2011, pp. 116-122.

Moulin, A.-M., *Le dernier langage de la médecine. Histoire de l'immunologie de Pasteur au Sida*, Paris, PUF, 1991.

- "The Immune System: A Key Concept for the History of Immunology", *History and Philosophy of the Life Sciences* 11 (2), 1989, pp. 221-36.

Nurok, M., « Réanimation », *in* D. Lecourt (éd.), *Dictionnaire de la pensée médicale*, Paris, PUF, 2004, pp. 961-5.

Picard J.-F., Schneider, William H. « L'histoire de la transfusion sanguine dans sa relation à la recherche médicale », *Vingtième Siècle. Revue d'histoire* 49, janvier-mars 1996, pp. 3-17.

Pinet, P., « Sang », *in* Dominique Lecourt (éd.), *Dictionnaire de la pensée médicale*, Paris, PUF, 2004, *op.cit.*, pp. 993-8.

Schlich, T., "Nobel Prizes for surgeons: In recognition of the surgical healing strategy", *International Journal of Surgery* 5, 2007, pp. 129-133.

- "The Art and Science of Surgery: Innovation and Concepts of Medical Practice in Operative Fracture Care, 1960s-1970s", *Science, Technology, & Human Values*, Vol. 32, No. 1 (Jan., 2007), pp. 65-87.

- "Objectifying Uncertainty: History of Risk Concepts in Medicine", *Topoi* 23, 20014, pp. 211-219.

Silverstein, A., "The lymphocyte in immunology: from James B. Murphy to James L. Gowans", *Nature Immunology* 2 (7), 2001, p. 569-571.

Stark, T., *Knife to the Heart. The Story of Transplant Surgery*, London, McMillan, 1996.

Terasaki, P., (ed.), *History of Transplantation: Thirty-Five Recollections*, Los Angeles, UCLA Tissue Typing Laboratory, 1991.
Tilney, N., *Transplant. From Myth to Reality*, New Haven, London, Yale University Press, 2003.

V. Autour de la tolérance

Calne, R., "Organ graft tolerance: the liver effect", *The Lancet* 343, 8 janvier 1994, pp. 67-68.

- "Prope Tolerance: A Step in the Search for Tolerance in the Clinic", *World Journal of Surgery* 24, 2000, pp. 793-796.

Cetrulo, C., Drijkoningen, T. et Sachs, D., "Tolerance induction via mixed chimerism in vascularized composite allotransplantation: is it time for clinical application?", *Current Opinion in Organ Transplantation* 20 (6), décembre 2015, pp. 602-7.

Kirk, A., "Editorial: Meteorology and Tolerance", *American Journal of Transplantation* 6, 2006, pp. 645-6.

Monaco, A. P., "Strategies for Induction of Clinical Tolerance", *Transplantation Proceedings* 33, 2001, pp. 51-6.

Starzl, T. E., Demetris, A. J., Murase, N, Ildstad, S., Ricordi C. et Trucco, M., "Cell migration, chimerism, and graft acceptance", *The Lancet* 339 (8809), 27 juin 1992, pp. 1579-1582.

Starzl, T. E., Murase, N., Abu-Elmagd, K., Gray, E. A., Shapiro, R., Eghtesad, B., Corry, R. J., Jordan, M.-L., Fontes, P., Gayowski, T., Bond, G., Scantlebury, V. P., Potdar, S., Randhawa, P., Wu, T., Zeevi, A., Nalesnik, M. A., Woodward, J., Marcos, A., Trucco, M., Demetris, A. J. et Fung, J. J., "Tolerogenic immunosuppression for organ transplantation", *The Lancet* 361 (9368), 3 mai 2003, pp. 1502–1510.

Starzl, T. E., Zinkernagel, R. M., "Antigen localization and migration in immunity and tolerance", *New England Journal of Medicine* 339, 26, 24 décembre 1998, pp. 1905-1913.

- "Transplantation tolerance from a historical perspective", *Nature Reviews Immunology*, 1, 3 décembre 2001, pp. 233-239.

Starzl, T. E., *al.*, "Cell Migration and Chimerism After Whole-organ Transplantation: The Basis of Graft Acceptance", *Hepatology* 17 (6), 1993, pp. 1127–1152.

Starzl, T. E., "Organ Transplantation: A Practical Triumph and Epistemologic Collapse", *Proceedings of the American Philosophical Society,* 147 (3), 2003, pp. 226-245.

- "Immunosuppressive Therapy and Tolerance of Organ Allografts" *New England Journal of Medicine* 358(4), 24 janvier 2008, pp. p. 407-11.

Starzl, T. E., Barker, C., « The Shared Trail of Organ, Limb, and Face Transplantation », *Proceedings of the American Philosophical Society* 155 (1), 2011, pp. 1-12.

Sykes, M., “Mixed chimerism and transplantation tolerance”, *Immunity* 14, 2001, pp. 417-24.

VI. Etudes de sciences humaines et sociales sur les greffes

Ascher, J., Jouet, J.-P., *La greffe, entre biologie et psychanalyse*, Paris, PUF, 2004.

Biaudet, J., « Représentations et pratiques du « don » chez les personnes transplantées cardiaques », communication orale aux Assises de la recherche en sciences humaines et sociales sur la greffe d’organes, Paris, 25-26 avril 2017.

- « Les patients greffés sont-ils malades ? Tension entre statut de patient et rôle de malade chez les transplantés cardiaques » *Cahiers philosophiques*, n° 125, 2e trimestre 2011, pp. 47-63.

Delaporte, F., Devauchelle, B., Fournier, E., (dir.), *Transplanter. Une approche transdisciplinaire : art, médecine, histoire et biologie*, Paris, Hermann, 2015.

- *La fabrique du visage. De la physiognomonie antique à la première greffe*, Paris, Brepols, 2010.

Fox, R., Swazey, J., *Spare Parts: Organ Replacement in American Society*, New York, Oxford University Press, 1992.

Gateau, V., « Enjeux éthiques, individuels et sociaux de la greffe hépatique, premiers résultats d’enquête », communication aux Assises de la recherche en sciences humaines et sociales sur la greffe d’organes, Paris, 25-26 avril 2017.

Lock, M., “Human body parts as therapeutic tools: contradictory discourses and transformed subjectivities”, *Qual Health Res* 12, 2002, pp. 1406-18.

Sharp L. A., *Strange Harvest. Organ Transplants, Denatured Bodies, and the Transformed Self*, University of California Press, 2006.

- *Bodies, Commodities, and Biotechnologies. Death, Mourning and Scientific Desire in the Realm of Human Organ Transfer*, New York, Columbia University Press, 2007.

Steiner, P., *La transplantation d’organes. Un commerce nouveau entre les êtres humains*, Paris, Gallimard, 2010.

VII. Ethique des greffes

Bizouarn, P., communication « Le greffon comme “tiers” : relation médecin-malade et greffe cardiaque, point de vue du réanimateur », Workshop « Corps individuel, corps collectifs. Quelles subjectivités dans les pratiques de transplantation ? », Programme « La Personne en médecine », Paris, 10 octobre 2014.

Cadoré, B., « Un don de générosité », *Lumière et vie*, tome XLIV, n° 225, pp. 53-68.

Carvais, R., Sasportes, M., (éds.), *La Greffe humaine*, Paris, PUF, 2000.

Gateau, V., *Pour une philosophie du don d'organes*, Paris, Vrin, 2009.

Nurock, V., Zelany, M., « « Une greffe de la foi ? ». Pour une réflexion éthique sur la transplantation hépatique avec donneur vivant », publié le 3 mai 2011 sur laviedesidées.fr.

Romagnoli, S., *Les discordances du moi. Essai sur l'identité personnelle au regard de la transplantation d'organes*, Presses Universitaires de Nancy, 2010.

VIII. Philosophie de l'histoire des sciences et épistémologie

Bachelard, G., *Psychanalyse du feu*, Paris, Gallimard, 1949 [1937].

Balibar, E., *Lieux et noms de la vérité*, « Etre dans le vrai ? Science et vérité dans la philosophie de Georges Canguilhem », L'Aube, 1994, p. 163-97.

Canguilhem, G., « Mort de l'homme ou épuisement du cogito? », *Critique*, juillet 1967, p. 599-618.

- Idéologie et rationalité dans l'histoire des sciences de la vie, Paris, Vrin, 1981² [1977].
Fleck, L., *Genèse et développement d'un fait scientifique*, Paris, Champs Flammarion, 2008 [1935].

Ginzburg, C., « Traces. Racines d'un paradigme indiciaire », *Mythes emblèmes traces. Morphologie et histoire*, Paris, Verdier, 1989 (1979, pour l'article en question), pp. 218 – 294.

Hegel, G. W. F., *La Raison dans l'Histoire. Introduction à la philosophie de l'histoire*, Paris, 10/18, 1965

Hempel, C., *Éléments d'épistémologie*, Armand Colin, Paris, 1996 [1966].

Jouanna, A., « Expliquer l'absolutisme français », *Commentaire*, n° 148, Hiver 2014-2015, p. 908.

Kuhn, T., *La structure des révolutions scientifiques*, Paris, Champs Flammarion, 2008 [1962].

Pascal, B., *Préface au traité du vide*, in *Œuvres complètes*, Paris, Gallimard, Pléiade, vol. I., 1998 [1651 ?].

IX. Les greffes de tissus composites –ouvrages et articles médicaux

Alam, D. S., Papay, F, Djohan, R., et al. "The technical and anatomical aspects of the World's first near-total human face and maxilla transplant". *Arch Facial Plast Surg*. 11(6), 2009, pp. 369–77.

Altman, L. K., "At Arizona conference, praise for the French face transplant team", *New York Times* 2006.

[Anonyme] "Hand transplanted from cadaver is reamputated", *Med Trib News* 5, 1964, p. 23.

Bachmann, D., "Quality of life in hand transplant patients", in Lanzetta et Dubernard (dir.), *Hand Transplantation*, Milan, Springer-Verlag, 2007.

Bakhach, J., al., « La cryopréservation de tissus composites : principe, revue de la littérature et expérience de l'équipe bordelaise », *Annales de chirurgie plastique esthétique*, 52, 2007, pp. 531-47.

Barker, J.-H., Allen, F., Cunningham, M., Basappa, P.S, Wiggins, O., Banis, Jr. J.C., Alloway, R.R., Steve W.E, Frank J.-M.,"Risk assessment and management in hand and facial tissue transplantation", *Eur J Trauma Emerg Surg* 37, 2011, pp.469–476.

Benatar, D., and Hudson DON A., "A Tale Of Two Novel Transplants Not Done: The Ethics Of Limb Allografts", *British Medical Journal* 324, N°. 7343, 2002, pp. 971-973.

Brill, S., Clarke, A., Veale, D., Butler, P., "Psychosocial management and body image issues in facial transplantation", *Body Image* 3, 2006, pp. 1-15.

Bueno, E.-M., Diaz-Siso, J.R, Pomahac, B., "A multidisciplinary protocol for face transplantation at Brigham and Women's Hospital", *Journal of Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgery* 64, 2011, pp. 1572-9.

Burloux, G., Dubernard, J.-M, « À propos de la greffe de mains », *Les Cahiers du Centre Georges Canguilhem* 2007/1 (N° 1), pp. 123-132.

Carlsen, B. T., Prigge P., Peterson J., "Upper extremity limb loss: Functional restoration from prosthesis and targeted reinnervation to transplantation", *Journal of Hand Therapy* 27, 2014, pp. 106-114.

Carty, M.-J., Zuker, R., Cavadas, P., Pribaz, J. J., Talbot, S. G., Pomahac, B., "The case for lower extremity allotransplantation", *Plast Reconstr Surg* 131, 2013, pp. 1272-7.

Cavadas, P.-C., Thione, A., Carballeira, A., Blanes; M., "Bilateral Transfemoral Lower Extremity Transplantation: Result at 1 Year", *American Journal of Transplantation* 13, 2013, pp. 1343-1349.

Cavadas, P.-C., Thione, A, Blanes, M., Mayordomo-Aranda, E., "Primary Central Nervous System Posttransplant Lymphoproliferative Disease in a Bilateral Transfemoral Lower Extremity Transplantation Recipient", *American Journal of Transplantation* 15, 2015, pp. 2758–2761.

Cavadas, P., Landin, L., Ibanez, J., *al.*, *The Spanish Experience with Face Transplantation*, New York, Springer, 2011.

Chandraker, A., Arscott, R., Murphy, G., Lian, C., Bueno, E., Marty, F., Rennke, H., Milford, E., Tullius, S., Pomahac, B., "Face Transplantation in a Highly Sensitized Recipient", *Military medicine* 181(5), 2016, pp. 221-6.

Chang, J., Mathes, D., "Ethical, Financial and Policy Considerations in Hand Transplantation", *Hand Clin* 27, 2011, pp. 553–560, p. 557.

Chim, H., Amer, H., Mardini, S., Moran, S.-L, "Vascularized composite allotransplant in the realm of regenerative plastic surgery", *Mayo Clin Proc*. 89 (7), 2014, pp.1009-20.

Chung, K. C., Oda, T., Saddawi-Konefka, D., "An economic analysis of hand transplantation in the United States", *Plast Reconstr Surg* 125(2), 2010, pp. 589-98.

Clarke, A., Butler, P., “The psychological management of facial transplantation”, *Expert Rev. Neurother*. 9(7), 2009, pp. 1087-1100.

Colen, D. L., Bank, J., McAndrew, C., Scott, L., “Reconstruction for All: The Case for Pediatric Hand Transplantation”, *Vascularized Composite Allotransplantation*, 2(3), 2015, pp. 47-52.

Coon, D., Susarla Srinivas, M., Gordon, C. R., “Craniomaxillofacial Allotransplantation: Achievements and Future Challenges”, *Curr Surg Rep* 1, 2013, pp. 60–66.

Cremades, S. (communication à la conférence « Vivre avec le visage d'un autre », MESHS, 22 mars 2016).

Devauchelle, B., Badet, L., Lengelé, B., Morelon E., Testelin, S., Michallet, M., D’Hauthuille, C., Dubernard, J.-M., “First human face allograft: early report”, *Lancet* 368, 2006, pp. 203-9.

Dubernard, J.-M., Earl, O. Herzberg, G., Lanzetta, M., Martin, X., Kapila, H., Dawahra, M., Nadey, H. S, “Human hand allograft: report on first 6 months”, *The Lancet* 353, April 17, 1999, pp. 1315-20.

Dubernard, M., Owen, E., Herzberg, G., *al.*, « Première transplantation de main chez l'homme. Résultats précoces », *Chirurgie* 124, 1999, pp. 358-67.

Dubernard, J.-M., Burloux, G., Giraux, P., Bachman, D., Petruzzo, P., Kanitakis, J., « Trois enseignements de la première allogreffe des deux mains », *Bull. Acad. Natle Méd.* 186 (6), 2002, pp. 1051-1065, séance du 25 juin 2002.

Dubernard, J.-M., Lengelé, B., Morelon, E., *al.*, “Outcomes 18 Months after the First Human Partial Face Transplantation”, *New England Journal of Medicine* 357, 2007, pp. 2451-60, p. 2457

Dubernard, J.-M., Lanzetta, M., (éd.), *Hand Transplantation*, Milan, Springer-Verlag, 2007.

Dubernard, J.-M., “Hand and Face Allografts: Myth, Dream, and Reality”, *Proceedings of the American Philosophical Society* 155 (1), 2011, pp. 13-22.

Flynn, J. R., Shaul, Z., Hanson, M.D, Borschel, G.H, Zuker, R., “Pediatric facial transplantation: ethical considerations”, *Plast surg* 22 (2), 2014, pp. 67-69.

Francois, C., Breidenbach, W., Maldonado, C., *al.*, “Hand transplantation: comparisons and observations of the first four clinical cases”, *Microsurgery* 20, 2000, pp. 360-71.

Gazarian, A., “Preparing the Recipient”, *Hand Transplantation*, Lanzetta M., Dubernard J.M. (éd.), Milan, Springer-Verlag, 2007, chap. 5d, 2007.

Gazarian, A., Gonnaud, F., Queney-Rouyer, AP., « Trois regards, une consultation. Prise en charge interdisciplinaire des anomalies congénitales de la main », *Le pédiatre* 200 (30), pp. 6-11.

Gazarian, A., Abrahamyan, D., « Allogreffe de main chez le nouveau-né agénésique : étude de faisabilité », *Annales de chirurgie plastique esthétique* 2007.

Gazarian, A., et al., « Allogreffes de main : expérience lyonnaise », *Annales de chirurgie plastique esthétique* 52 (2007) 424-435.

Gilbert, R., "Transplant is successful with a cadaver forearm", *Med Trib News* 5, 1964, p. 20.

Haese, J., "Psychological Aspects of Hand Injuries, Their Treatment and Rehabilitation", *The Journal of Hand Surgery* 10-B, 1985, pp. 283-7.

Hettiaratchy, S., Butler, P., "Face transplantation -fantasy or the future?", *The Lancet* 360, 6 juillet 2002, pp. 5-6.

Giraux, P., Sirigu, A., Schneider, F., Dubernard, J.-M., "Cortical reorganization in motor cortex after graft of both hands", *Nature Neuroscience* vol. 4, n° 7, 2001, pp. 691-2.

Hollenbeck, S. T., Erdmann D., Levin L.S, "Current indications for hand and face allotransplantation", *Transplantation Proceedings* 41, 2009, pp. 495-8.

Jabłecki, J., "World experience after more than a decade of clinical hand transplantation: update on the polish program", *Hand Clin* 27, 2011, pp. 433-42.

Khalifian S., Brazio Philip S, Mohan R., Shaffer, C., Brandacher, G., Barth Rolf N, Rodriguez, E., "Facial transplantation: the first 9 years", *Lancet* 384, 2014, pp. 2153-63.

Klapheke, M., "Transplantation of the human hand: Psychiatric considerations", *Bulletin of the Menninger Clinic* 63, 2, 1999, pp. 159-173.

Kumnig, M., *al.*, "Case series on defense mechanisms in patients for reconstructive hand transplantation: Consideration on transplant defense concept", *Ann Transplant* 19, 2014, pp. 233-240.

Lantieri, L., *al.*, "Repair of the lower and middle parts of the face by composite tissue allotransplantation in a patient with massive plexiform neurofibroma: a 1-year follow-up study", *The Lancet* 372, 2008, pp. 639-45.

Lanzetta, M., Nolli, R., Borgonovo, A., *al.*, "Hand transplantation: ethics, immunosuppression and indications", *The Journal of Hand Surgery* 26B, 6, 2001, pp. 511-6.

Lanzetta, M., *al.*, "Human hand transplantation: what have we learned?", *Transplantation Proceedings* 36, 2004, pp. 664-8.

Lanzetta, M., "Hand Transplantation as an Evolution of Microsurgery: A Logical Step Towards Better Reconstructive Options", *Hand Transplantation*, Lanzetta M., Dubernard J.M. (éd.), Milan, Springer-Verlag, 2007, chap. 1b, pp. 11-23.

Leonard, D. A., Mastroianni, M., Shanmugarajah, K., Cetrulo, Jr. Curtis L., "Concomitant Face/Upper Extremity Allotransplantation", *Curr Surg Rep* 1, 2013, pp.53–59.

MacKay, B., Nacke, E., Posner, M., "Hand Transplantation: A Review", *Bulletin of the Hospital for Joint Diseases* 72 (1), 2014, pp. 76-88.

Majzoub, R., Barker, J., *al.*, “Investigation of risk acceptance in hand transplantation”, *The Journal of Hand Surgery* 31A (2), 2006, pp. 295-302.

Momeni, A., Chang, B., Levin, L. S., “Technology and vascularized composite allotransplantation (VCA)-lessons learned from the first bilateral pediatric hand transplant”, *J Mater Sci: Mater Med* 27 (161), 2016, pp.1-6.

Morelon, E., Petruzzo, P., “Vascularized composite allotransplantation still remains an emerging field after 17 years. Editorial”, *Current Opinion in Organ Transplantation*, 20 (6), 2015, pp. 593-5.

Nasir, S., Kilic, Y.A., Karaaltin, M. V., Erdem, Y. “Lessons learned from the first quadruple extremity transplantation in the world”. *Ann Plast Surg* 73, 2014, pp. 336-40.

Okie, S., “Brave new face”, *New England Journal of Medicine* 354, 2006, pp. 889-894.

Pirnay, P., Foo, R., Hervé, C., Meningaud, J.-P., “Ethical questions raised by the first allotransplantations of the face: a survey of french surgeons”, *Journal of Cranio-Maxillo-Facial Surgery* 40, 2012, e402-7.

Pomahac, B., Diaz-Siso, J.R., Bueno, E.M., “Evolution of indications for facial transplantation”, *Journal of Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgery* 64, 2011, pp. 1410-6.

Pomahac, B., Pribaz, J., Eriksson, E., *al.*, “Three patients with full facial transplantation”, *New England Journal of Medicine* 366;8, 2012, pp. 715-22.

Pushpakumar, S., Barker, J., *al.*, “Clinical considerations in face transplantation”, *Burns* 36, 2010, pp. 951-8.

Rumsey, N., Harcourt, D., “Body image and disfigurement: issues and interventions”, *Body Image* 1, 2004, pp. 83-97.

Rumsey, N., “The Psychology of Facial Disfigurement: Implications for Whole Face Transplantation”, *Curr Otorhinolaryngol Rep* 2, 2014, pp. 210-216.

Schoofs, M., « Perspectives pour l'allotransplantation de tissus composites en chirurgie reconstructrice des membres, en particulier de la main », *Annales de chirurgie plastique esthétique* 52, 2007, pp. 436-50.

Second International Chauvet Workshop on the Pyschosocial Care of VCA Patients, Paris, 17-9 septembre 2016.

Sedwick, C., “Transplant Biology at a Crossroads”, *PLoS Biol* 6(3), 2008, e70, 0424-7.

Siemionow, M., *al.*, “Near-total human face transplantation for a severely disfigured patient in the USA”, *Lancet* 374, 2009, pp. 203-9.

Siemionow, M., Bassiri Gharb, B., Rampazzo, A., “Successes and lessons learned after more than a decade of upper extremity and face transplantation”, *Curr Opin Organ Transplant* 18, 2013, pp. 633–63.

Smeets, R., Rendenbach, C., Birkelbach, M., Al-Dam, A., Gröbe, A., Hanken, H., Heiland, M., “Face Transplantation: On the Verge of Becoming Clinical Routine?, *BioMed Research International* 2014, pp. 1-9.

Swanson, E. W., Hsu-Tang, C., Lough Denver M, Andrew, L., Shores Jaimie T & Brandacher G., “Lower Extremity

Allotransplantation: Are We Ready for Prime Time?", *Vascularized Composite Allotransplantation*, 2(2), 2015, pp. 37-46.

Thaunat, O., Morelon, E., "Current Concepts" (Immunology of Hand Transplantation), in *Hand Transplantation*, Lanzetta M., Dubernard J.M. (éd.), Milan, Springer-Verlag 2007, pp. 209-14.

Thompson, A., Kant, G., "Adjusting to Disfigurement: Processes Involved in Dealing with Being visibly Different", *Clinical Psychology Review* 21 (5), 2001, pp. 663-82.

Urso, G., et al., « Return of Sensibility and Motor Recovery of Extrinsic and Intrinsic Muscles », *in* J.-M. Dubernard, M. Lanzetta (éd.), *Hand Ttransplantation*, Milan, Springer-Verlag, 2007, chapitre 9b.

Wang, F. A., Zuker, R. M., "The first successful lower extremity transplantation: 6-year follow-up and implications for cortical plasticity". *Am J Transplant* 11, 2011, pp. 2762-7.

Washington, K.-M, Zanoun, R. R, Cadogan, K. A, *al.*, "Composite tissue allotransplantation for the reconstruction of craniofacial defects", *Transplantation Proceedings* 41, 2009, pp. 523-7.

Wo, L., Bueno, E., Pomahac, B., "Facial transplantation: worth the risks? A look at evolution of indications over the last decade", *Current Opinion in Organ Transplantation* 20 (6), 2015, pp. 615-20.

Zuker, R. M., Redett, R., Alman, B., Coles, J. G., Timoney, N., Ein, S. H., "First successful lower-extremity transplantation: technique and functional result". *J Reconstr Microsurg* 22, 2006, pp. 239-44.

X. Les greffes de tissus composites – articles d'éthique et de sciences sociales

1. Ethique

Agich, G., "Extension of Organ Transplantation: Some Ethical Considerations," *The Mount Sinaï Journal of Medicine* 70 (3), 2003, pp. 141-7.

Breidenbach, W. C., Tobin, G., R., Gorantla, V. S., Gonzalez, R. N., Granger, D. K., "A Position Statement in Support of Hand Transplantation", *The Journal of Hand Surgery* 27A, 2002, pp. 760-70.

Brown, C., *al.*, "Ethical considerations in face transplantation", *International Journal of Surgery* 5, 2007, pp. 353-64.

Caplan, A., "Facing ourselves", *American Journal of Bioethics* 4 (3), 2004, pp. 18-20.

Carosella, E. D., Pradeu, T., "Transplantation and identity: a dangerous split?", *The Lancet* 368, 15 juillet 2006, pp. 183-4.

Comité Consultatif National d'Ethique pour les sciences de la vie et de la santé, Avis n°82, L'allotransplantation de tissu composite (ATC) au niveau de la face (Greffe totale ou partielle d'un visage).

Devauchelle, B., Lengelé, B., Moure, C., *al.*, « Médiatisation et « greffe de visage » ou « à qui appartient la greffe de visage » ? », *Annales de chirurgie plastique esthétique* 52, 2007, pp. 528-30.

Devauchelle, B., communication orale, *in* Devauchelle, B., Dumont, M., « Greffe de mains, greffe de visage : enjeux éthiques », conférence dans le cadre du festival Citéphilo, 6 novembre 2016.

Dumont, M., et Gazarian, A., « La greffe de la main chez le nouveau-né : un développement possible des greffes non vitales ? », *Alliage* 67, octobre 2010, Perfection et perfectionnements du corps, pp. 80-94.

Foucher, G., "Commentary: Prospects for hand transplantation", *The Lancet* 353, April 17, 1999, p. 1286.

- « Transplantation de mains ? Editorial, » *Ann Chir* 127, 2002, pp. 5-8.

Fournier, E., « Une identité à façonner », *in* François Delaporte, Emmanuel Fournier, Bernard Devauchelle (dir.), *La fabrique du visage. De la physiognomonie antique à la première greffe*, Brepols, 2010, pp. 241-56.

- « Un visage à déchiffrer *ou* Ce que dit le visage et ce qu'on lui fait dire », *in* François Delaporte, Emmanuel Fournier, Bernard Devauchelle (dir.), *La fabrique du visage. De la physiognomonie antique à la première greffe*, Brepols, 2010, pp. 151-8.

Freeman, M., Abou Jaoudé, P., "Justifying surgery's last taboo: the ethics of face transplants", *Journal of Medical Ethics* 33, 2007, pp. 76-81.

Huxtable, R., Woodley, J., "Gaining face or losing face? Framing the debate on face transplants", *Bioethics* 19 (5-6), 2005, pp. 505-22.

Jones, N. F., "Concerns About Human Hand Transplantation in the 21st Century", *The Journal of Hand Surgery* 27A, 2002, pp. 771-87.

Le Breton, D., « De la défiguration à la greffe du visage », *Études* 2010/6 (Tome 412), pp. 761-772.

Lengelé, B.-L., Testelin, S., Dakpe, S., *al.*, « « Greffe de visage » : regards portés sur la première allotransplantation composite partielle de la face », *Annales de chirurgie plastique esthétique* 52, 2007, p. 475-84.

Masquelet, A-C., « Aspects éthico-philosophiques des allotransplantations de tissus composites (ATC), *Annales de chirurgie plastique esthétique* 52, 2007, pp. 519-23.

Sicard, D., "Ethical Aspects of Non Life-Saving Allografts with Special Regard to the Hand", *in* Jean-Michel Dubernard, Marco Lanzetta (dir.), *Hand Transplantation*, Milan, Springer-Verlag, 2007, pp. 107-9.

Siegler, M., "Ethical Issues in Innovative Surgery: Should We Attempt a Cadaveric Hand Transplantation in a Human Subject?", *Transplantation Proceedings* 30, 1998, pp. 2779-2782.

Swindell, J. S., "Facial allograft transplantation, personal identity and subjectivity", *Journal of Medical Ethics* 33, 2007, pp. 449-53.

Zeiler, K., "Ethics and Organ Transfer: A Merleau-Pontean Perspective", *Health Care Anal* 17, 2009, pp. 110–122.

2. Histoire

Conolly et Benanzio, “Cosmas and Damian Revisited”, in *Hand Transplantation*, Lanzetta M., Dubernard J.M. (éd.), Milan, Springer-Verlag 2007.

Duhamel, P., *al.*, « L’histoire expérimentale et clinique des allogreffes de tissus composite en chirurgie reconstructrice », *Annales de chirurgie plastique esthétique* 52, 2007, pp. 399-413.

Tobin, G. R., *al.*, “The history of human composite tissue allotransplantation”, *Transplantation Proceedings* 41, 2009, pp. 466-71.

3. Sociologie

Le Clainche-Piel M., « Éthiques et pratiques en innovation chirurgicale : le cas de la greffe du visage », *Sciences sociales et santé* 2013/1 (Vol. 31), p. 59-85.

- « Regard sociologique sur la réception d’un don de visage », communication aux Assises de la recherche en sciences humaines et sociales sur la greffe d’organes, Paris, 25-26 avril 2017.

XI. Témoignages sur les greffes

1. Mémoires de praticiens

Cabrol, C., *Mes 400 greffes cardiaques à l’hôpital de la Pitié. Entretiens avec Pierre Bourget*, Paris, Plon, 1987.

Calne, R., *The Ultimate Gift. The Story of Britain’s Premier Transplant Surgeon*, Londres, Headline, 1998.

Dausset, J., *Clin d’œil à la vie. La grande aventure HLA*, Paris, Odile Jacob, 1998.

Hamburger, J., *Demain les autres. L'aventure médicale en contrepoint de l'aventure humaine*, Paris, Flammarion, 1979.

Lantieri L., (avec Duyck A.), *Chaque visage a une histoire*, Flammarion, 2011.
“Lifeline: Bernard Devauchelle”, *Lancet* 368, 2006, S63.

Moore, F., *A Miracle and a Privilege. Recounting a half century of chirurgical advance*, Joseph Henry Press, Washington, 1995.
Najarian, J. S., *The Miracle of Transplantation. The Unique Odyssey of a Pioneer Transplant Surgeon*, Medallion, Beverly Hills, 2009.

Perreve, P., *La Burle. Un médecin de campagne en Haute-Ardèche*, Paris, Livre de Poche, 1987.

Ruffin, J.-C., *Un léopard sur le garrot. Chroniques d'un médecin nomade*, Paris, Gallimard, 2008.
Starzl, T. E., *The Puzzle People. Memoirs of a Transplant Surgeon*, University of Pittsburgh Press, 1992.

2. Témoignages de patients sur les greffes d'organe

Barrier, P., *Lettre ouverte à ceux qui ne se voient pas donneurs d'organes...(Mais ne jurent pas qu'ils ne seront jamais receveurs)*, préface de Jean Dausset, Frison-Roche, 2002² [2000].

Baudelot, C. et O., *Une promenade de santé. L'histoire de notre greffe*, Paris, Stock, 2008.
Nancy, J-L, *L'Intrus*, Paris, Galilée, 2000.

3. Témoignages de patients sur les greffes de tissus composites

Châtelet, N., *Le baiser d'Isabelle. L'aventure de la première greffe de visage*, Paris, Seuil, 2007.

Chatelier, D., *Je vis avec les mains d'un autre*, Robert Laffont, 2008.

Hamon, J., *T'as vu le monsieur?*, Paris, Flammarion, 2015.

XII. Littérature et cinéma

Almodovar, P., *La Piel que habito*, 2011.

Cendrars, B., « Orion », *Feuilles de route*, *in* Cendrars, B., *Du monde entier au cœur du monde*¸ Paris, Gallimard Poésies, 2006 [1924-8].

- *J'ai tué* suivi de *J'ai saigné*, Genève, Zoé, 2015 [1938].

Laclos, C. de, *Les liaisons dangereuses*, Paris, Garnier, 1961.

Desplechin, A., *Un conte de Noël*, 2008.

Franju, G., *Les yeux sans visage*, 1960.

Lynch, D., *The Elephant Man*, 1980.

Malraux, A., *La condition humaine*, Paris, Folio, 1946 [1933].

Rimbaud, A., *Une saison en enfer*, in *Poésies*, NRF Poésie, 1984² [1873].

Schroeder, B., *L'enjeu (Desperate Measures)*, 1998.

Vargas, F., *Quand sort la recluse*, Paris, Flammarion, 2017.

Woo, J., *Volte-face (Face-Off)*, 1997.

XIII. Philosophie du soin et éthique

Ancet, P., « Monstre humain », *in* D. Lecourt (dir.), *Dictionnaire de la pensée médicale*, Paris, PUF, 2004., pp. 747-52.

Aristote, *Ethique à Nicomaque*, éd. Tricot, Paris, Vrin, 1990 (11ème éd.).

Bateman, S., « De l'expérimentation comme norme thérapeutique », *in* Virginie Tournay, *La gouvernance des innovations médicales*, Presses Universitaires de France « La Politique éclatée », 2007, pp. 97-119.

Boch, A.-L., « Une éthique pour la chirurgie », *Traité de bioéthique II* (Martin Hirsch éd.), Paris, Eres, 2010.
Buber, M., *Je et Tu*, Paris, Aubier, 2012 [1923].

Butler, J., *Vie précaire. Les pouvoirs du deuil et de la violence après le 11 septembre 2001*, Paris, éd. Amsterdam, 2005.

Canguilhem, G., *Le normal et le pathologique*, Paris, PUF, 1966.

Cooter, C., « Orthopédie », *in* D. Lecourt (dir.), *Dictionnaire de la pensée médicale*, Paris, PUF, 2004, pp. 822 – 827.

Cyrulnik, B., *Un merveilleux malheur*, Paris, Odile Jacob, 1999.

Devauchelle, B., « Chirurgie esthétique », *in* D. Lecourt (dir.), *Dictionnaire de la pensée médicale*, Paris, PUF, 2004, p. 237.

Dreuil, D., « Le parcours du patient chronique », Séminaire *Ethique du vivant* (dir. Frédéric Worms), séances du 22 février 2012 et du 27 mars 2012, polycopiés, s.d.

Farges, O., « Pratique de la chirurgie : mythe et réalité », communication aux Assises de la recherche en sciences humaines et sociales sur la greffe d'organes, Paris, 25-26 avril 2017.

Foucault, M., *La volonté de savoir. Histoire de la sexualité I*, Paris, Gallimard, 1976.

Goffette, J., *Naissance de l'anthropotechnie*, Paris, Vrin, 2001.

Goffman, E., *Stigmate. Les usages sociaux du handicap*, Paris, Minuit, 1975 [1963].

Jeannerod, J., *L'homme sans visage, et autres récits de neurologie quotidienne*, Paris, Odile Jacob, 2007.

Jonas, H., *Le principe responsabilité*, Paris, Flammarion, 1990 [1979].

Kierkegaard, S., « Un discours de circonstance », *Discours édifiants à divers points de vue*, *Œuvres complètes* t. XIII, Paris, Orante, 1966 [1847], pp. 7-148.

- *Crainte et tremblement*, trad. Charles Le Blanc, Paris, Payot, 2000 [1843].

Lecourt, D., « Médicament et individu », *in* Lecourt D., (dir.), *Dictionnaire de la pensée médicale*, Paris, PUF, 2004, pp. 722-4.

- (dir.), *Dictionnaire de la pensée médicale*, Paris, PUF, 2004.

- « Normes », *in* D. Lecourt (dir.), *Dictionnaire de la pensée médicale*, Paris, PUF, 2004**,** p. 793.

Lévinas, E., *Totalité et infini*, Paris, Le livre de poche, 1990 [1971].

Marin, Claire, « Le visage de la souffrance », *in* Claire Marin et Nathalie Zaccaï-Reyners, *Souffrance et douleur. Autour de Paul Ricoeur*, Paris, PUF, « Questions de soin », 2013.

Reiser, S., « Diagnostic », *in* D. Lecourt (dir.), *Dictionnaire de la pensée médicale*, Paris, PUF, 2004.

Ricœur, P., « Ethique et morale », *Revista Portuguesa de Filosofia* 46 (1), 1990, pp. 5-17.

- *Soi-même comme un autre*, Paris, Seuil, 1990.

Salomon-Bayet, C., « Expérimentation humaine », *in* D. Lecourt (éd.), *Dictionnaire de la pensée médicale*, Paris, PUF, pp. 470-5.

Schwach, V., « 'Le complexe du vautour'. Attitude des professionnels hospitaliers concernés par le prélèvement d'organes », *in* Jean-François Collange (dir.), *Ethique et transplantation d'organes*, Paris, Ellipses, 2000.

Rideau, Y., « Réadaptation », *in* D. Lecourt (dir.), *Dictionnaire de la pensée médicale*, Paris, PUF, 2004, pp. 955 sv.

Sève, L., *Pour une critique de la raison bioéthique*, Paris, Odile Jacob, 1994.

Stiker, H.-J., « Des définitions du handicap. Étude critique », *La nouvelle revue de l'adaptation et de la scolarisation* 2007/1 (N° 37), pp. 55-64.

Tronto, J., *Un monde vulnérable. Pour une politique du care*, Paris, La Découverte, 2009 [1993].

Winnicott, D., *La capacité d'être seul*, Paris, Payot, 2015 [1958].

Worms, F., *Le moment du soin. A quoi tenons-nous ?* Paris, PUF, 2010.

- *Soin et politique*, Paris, PUF, « Questions de soin », 2012.

- « La médecine des hommes libres », *in* Lazare Benaroyo, *al.*, (dir.), *La philosophie du soin. Ethique, médecine et société*, Paris, PUF, 2010.

Wunenburger, J.-J., « Éthique et esthétique du corps différent », *in* Gilles Boëtsch et *al.*, *Corps normalisé, corps stigmatisé, corps racialisé*, De Boeck Supérieur « Hors collection », 2007, p. 147-153.

Zaccaï-Reyners, N., « Puissances et limites de l'amour face à la répulsion. Quelques réflexions depuis les sciences humaines et sociales », *in* Martin Dumont et Nathalie Zaccaï-Reyners (dir.), *Le soin face au malheur. Autour de Simone Weil*, Paris, PUF, « Questions de soin », à paraître.

XIV. Philosophie du corps, du vivant et de l'existence

Alain, *Propos sur l'éducation*, Paris, PUF, 2007 [1932].

Ameisen, J.-C., La sculpture du vivant. Le suicide cellulaire ou la mort créatrice, Paris, Seuil, 1999.

Andrieu, B., *Devenir hybride*, Presses Universitaires de Nancy, 2008.

Anspach, M., Varela, F., « Le système immunitaire : un « soi » cognitif autonome », *Introduction aux sciences cognitives*, D. Andler dir., Folio Essais, 1992, pp. 489-509.

Arendt, H., *Condition de l'homme moderne*, Paris, Pocket, 2002 [1958].

Aristote, *De l'âme*, trad. Tricot, Paris, Vrin, 1934.

- *Métaphysique*, trad. Tricot, Paris, Vrin, 1933.

- *Parties des animaux*, Paris, Belles-Lettres, trad. P. Louis.

Baltet, C., *De l'art de greffer*, Paris, Masson, 1913.

Baud, J.-P., *L'affaire de la main volée. Une histoire juridique du corps*, Paris, Seuil, 1993.

Belting, H., *Faces. Une histoire du visage*, Gallimard, 2017 [2013].

Bergson, H., *L'évolution créatrice*, Paris, Quadrige, 2009 [1907].

- *La conscience et la vie*¸ présentation par A. François, éd. critique dirigée par F. Worms, Paris, PUF, 2013², 2011 [1911].

- « La spécialité », in *La politesse et autres essais*, Paris, Payot, 2008.

Brun, J., *La main et l'esprit*, PUF, Paris, 1963.

Canguilhem, G., *La formation du concept de réflexe aux XVIIème et XVIIIème siècles*, Paris, PUF, 1955.

- « Machine et organisme », *La connnaissance de la vie*, Vrin, 1967² [1965], pp. 101-127.

- « La monstruosité et le monstrueux », *La connaissance de la vie*, Paris, Vrin, 1967² [1965].

Chrétien, J.-L., *L'effroi du beau*, Paris, Cerf, 1987.

- *De la fatigue*, Paris, Minuit, 1996.

Condillac, *Traité des sensations*, in *Œuvres de M. l'abbé de Condillac*, Paris, Les libraires associés, 1787.

Dagognet, F., *La maîtrise du vivant*, Paris, Hachette, 1988.

- *Le vivant*, Paris, Bordas, 1988.

- *La Peau. Découverte*, Paris, Les Empêcheurs de penser en rond, 1993.

- « Peau », *Dictionnaire de la pensée médicale*, D. Lecourt (dir.), Paris, PUF, 2004, pp. 851-3.

Descartes, R., Lettre à Mersenne, 9 février 1645, *Œuvres philosophiques*, éd. Alquié, t. III, p. 548, Paris, Bordas, 1989.

Diderot, D., *Lettre sur les aveugles à l'usage de ceux qui voient*, Paris, GF, 1972 [1749].

Feyrerolles, G., *Les reines du monde. L'imagination et la coutume chez Pascal*, Paris, Honoré Champion « Lumière classique », 1995.

Frankfurt, H. G., "Freedom of the Will and the Concept of a Person", *The Journal of Philosophy* 68, 1971, pp. 5-20.

Garcia, T., *Forme et objet. Un traité des choses*, Paris, PUF, 2011.

Goldschmidt, V., *Les dialogues de Platon. Structure et méthode dialectique*, Paris, PUF, 1947.

Goldstein, K., *La structure de l'organisme. Introduction à la biologie à partir de la pathologie humaine,* Paris, Gallimard, 1951 [1934].

Gouhier, H., *Maine de Biran par lui-même*, Paris, Seuil, « Écrivains de toujours », 1970.

Hallé, F., *Eloge de la plante. Pour une nouvelle biologie*, Paris, Seuil, 1999.

Heidegger, M., « La question de la technique », *Essais et conférences*, Paris, Gallimard, 1958, pp. 9-48.

Hendrickx, M., *Petit traité d'horreur fantastique à l'usage des adultes qui soignent des ados*, Paris, Eres, coll. La vie de l'enfant, 2012.

Kant, E., *Critique de la faculté de juger*, in *Œuvres*, Paris, Gallimard, Pléiade, t. II.

Kierkegaard, S., *Le traité du désespoir*, in *Oeuvres*, Paris, Bouquins, Robert Laffont, 1993.

Le Breton, D., *Anthropologie du corps et modernité*, Paris, PUF, 1990.

- *La chair à vif. Usages médicaux et mondains du corps humain,* Métailié, Paris, 1993

Lecourt, D., *Humain, posthumain*, Paris, PUF, 2011.

Leibniz, *Nouveaux Essais sur l'entendement humain*, Préface, Paris, GF, 1990.

Leroi-Gourhan, A., *Le geste et la parole*, Paris, Albin Michel, 1964.

Lorenz, K., *L'agression. Une histoire naturelle du mal*, Flammarion, 1969 [1963].

Madinier, G., *Conscience et mouvement. Etude sur la philosophie française de Condillac à Bergson*, Paris, Felix Alcan, 1938.

Maine de Biran, P., *Nouveaux essais d'anthropologie ou la science de l'homme* intérieur, in *Œuvres de Maine de Biran, sous la dir.de F. Azouvi*, X-2, Vrin, 1989.

- *[Note sur l'idée d'existence]*, in *Œuvres de Maine de Biran, sous la dir.de F. Azouvi*, X-2, Vrin, 1989 [1824?].

Malabou, C., « Souffrance cérébrale, souffrance psychique et plasticité », *Études* 2011/4 (Tome 414), pp. 487-498.

Manent, P., *La Cité de l'homme*, Paris, Champs Flammarion, 1997 [1994].

- *Cours familier de philosophie politique*, Paris, Gallimard, 2001.

- *Tocqueville et la nature de la démocratie*, Paris, Gallimard, 2006.

Marion, J.-L., *Certitudes négatives*, Grasset, Paris, 2010.

Merleau-Ponty, M., *La structure du comportement*, Paris, PUF, 1942.

- *Phénoménologie de la perception*, Paris, Tel Gallimard, 1976 [1945].

- *Entretiens avec Georges Charbonnier et autres dialogues, 1946-1959*, Paris, Verdier, 2016.

Monod, J., *Le hasard et la nécessité. Essai sur la philosophie naturelle de la biologie moderne*, Paris, Seuil, 1970.

Moreau, D., *Dans le milieu d'une forêt. Essai sur Descartes et le sens de la vie*, Paris, Bayard, 2012.

Pascal, B., *Pensées*, Paris, Livre de Poche, éd. Sellier, 2000.

Platon, *Premier Alcibiade*, trad. Chambry, *Premiers dialogues*, Paris, GF, 1967.

- *Protagoras*, Paris, GF, 1997, trad. Frederique Ildefonse.
- *Théétète*, trad. M. Narcy, Paris, GF, 1995².

Pradeu, T., *Les limites du soi. Immunologie et identité biologique*, Presses de l'université de Montréal / Vrin, 2009.

Queval, I., *S'accomplir ou se dépasser. Essai sur le sport contemporain*, Paris, Gallimard, 2004.

- « La surnature du sportif d'élite », *Alliage*, n° 67, octobre 2010.

Racle, G., « Réflexion : la main, un outil pédagogique ? », *La Gazette de Lurs* 27, p. 2-5.

Ricœur, P., *Vivant jusqu'à la mort*, Paris, Seuil, 2007.

- *La métaphore vive*, Paris, Seuil, 1975.

Sacks, O., *L'homme qui prenait sa femme pour un chapeau*, Paris, Seuil, 1990 [1988].

Sartre, J.-P., *L'Être et le néant*, Paris, Gallimard, 1943.

Sen, A., *L'idée de justice*, Paris, Champs Flammarion, 2010.

Soual, P., *Visages de l'individu*, Paris, PUF, 2008.

Tocqueville, A. de, *De la démocratie en Amérique*, Paris, Gallimard Pléiade, 1992 [1840].

Weil, S., « L'amour de Dieu et le malheur », *Œuvres*, Gallimard Quarto, 1999 [1943], pp. 693-716.

- *L'Enracinement*, Paris, Gallimard, 1949.

Winnicott, D., *Jeu et réalité*, Paris, Folio, 1975.

Worms, F., *Revivre. Eprouver nos blessures et nos ressources*, Paris, Flammarion, 2012.

- « Qu'est-ce qui est vital ? », *Bulletin de la Société française de philosophie*, 101/2, avril-juin 2007, Vrin, 2007.

Zazzo, R., *Le Paradoxe des jumeaux*, Paris, Stock-Pernoud, 1984.

TABLE DES MATIÈRES

Résumé 3

Summary 4

Remerciements 5

Introduction 6

Première partie. La découverte du rejet immunitaire comme obstacle fondamental (ou : La greffe impossible) 23

Introduction 24

Chapitre 1. La surprise des premiers échecs 32

I. La résistance rencontrée dans les essais de Carrel 32

II. La pensée de la faisabilité de la greffe 37

A. Le cadre de l'anatomo-physiologie 37

B. L'impulsion de l'imaginaire 41

III. Pourquoi l'existence du rejet a-t-elle suscité l'étonnement ? 44

A. Le rejet, phénomène retardé et complexe 44

B. L'anticipation d'autres causes d'échec des greffes 48

C. Le paradigme végétal comme obstacle à la perception du rejet 56

D. Le postulat inconscient d'une échangeabilité de principe des parties des organismes 57

Chapitre 2. La reconnaissance progressive du phénomène du rejet et de ses causes 60

I. Le rejet comme problème central 61

A. L'utilité clinique des seules allogreffes d'organes 62

B. Le caractère distinctif de l'allogreffe 64

C. Le rejet, phénomène incontesté ? 67

II. La nature du rejet 72

A. La nature immunitaire du phénomène de rejet discutée 72

B. La découverte des lymphocytes comme agents du rejet et l'œuvre de James B. Murphy 84

C. Les marqueurs de l'individualité et l'œuvre de Clarence B. Little 92

Chapitre 3. Le rejet normalisé dans le cadre de la pensée immunologique. 110

I. L'établissement définitif du phénomène du rejet 110

A. La rencontre du rejet en clinique 118

B. L’étude systématique du rejet chez l’animal 127
C. La caractérisation du rejet 136
II. Le paradigme du rejet 144
A. La « chasse à l’anticorps »? 145
B. Les antigènes de transplantation 154
III. La découverte de la tolérance 160
A. Une anomalie 160
B. De l’« expérience de nature » à l’expérimentation : l’étude systématique de la tolérance 163
C. L’importance de la tolérance et ses enjeux 174
Conclusion 188
Deuxième partie. L’instauration des greffes comme pratique clinique 192
Chapitre 4. La reprise du projet des greffes par des essais cliniques 193
I. Le contexte général de l’étonnante reprise des essais 193
A. La série d'expériences cliniques de Hume 196
B. Un sentiment d'urgence nouveau 199
C. Le contexte général de l'après-guerre et l'essor de la biomédecine 202
II. La réussite de Murray 214
III. La recherche de la bonne stratégie 224
A. Les stratégies possibles 224
B. Les impasses de l’irradiation 227
C. Les promesses déçues de l’appariement 228
D. L’acceptation du caractère artificiel du soin 237
IV. La découverte progressive de traitements immunosuppresseurs efficaces 242
A. L'azathioprine et ses limites (1959-62) 243
B. Le « miracle » de la ciclosporine (1979-80) 250
Chapitre 5. Le paradigme de la greffe 263
I. L'établissement du paradigme par Starzl 263
A. Une situation morose 263
B. Une éclaircie 264
C. Le paradigme de la greffe 265
D. Une interprétation nouvelle du rejet 269

II. Les conditions de possibilité de l'allogreffe, entre facteurs limitants des greffes et standardisation des procédures 274
A. Des greffons 274
B. La relativisation de l'appariement du greffon et du receveur 308
C. Un nouveau geste chirurgical 327
D. Une organisation complexe 333
D. Une nouvelle clinique 338
F. Des instruments 347
Chapitre 6. Le paradigme contesté : l'épistémologie critique de Thomas Starzl 367
I. Des observations étonnantes 372
II. Le paradigme alternatif 376
A. Des observations nouvelles 376
B. Une nouvelle interprétation des phénomènes sous-jacents à la transplantation d'organes 377
C. De nouveaux concepts 381
D. Une explication des erreurs précédentes 385
III. Quelle fécondité pour ce nouveau paradigme ? 395
A. L'explication d'autres phénomènes que ceux de l'allogreffe 395
B. Une vision plus cohérente de l'histoire des greffes 396
C. L'unification du champ des greffes 401
D. L'épreuve de la clinique 403
IV. Evaluation et discussion du « two-way paradigm » : critique de la critique 407
Conclusion 418
Conclusion générale 419
Troisième partie : Éthique des greffes de mains et de visage 421
Chapitre 7. La situation actuelle du champ des greffes de tissus composites 426
I. Un débat déjà clos ? 426
A. Un développement limité et des tensions 427
B. Le débat est-il clos ? Un débat qui fait débat : les incertitudes des soignants 433
C. Les greffes de main et de visage sont-elles encore au stade expérimental ? 435
D. La situation du débat éthique aux yeux des équipes médicales 445
F. Un champ qui se structure, entre collaboration et tensions 447

II. Des indications délicates et non standardisées 451
A. La greffe combinée des mains et du visage ? 451
B. Les indications dans la greffe du membre supérieur 452
C. La greffe de jambes ? 461
D. Les indications dans la greffe de visage : extension et évolutions 468
Chapitre 8. Les questions éthiques auxquelles la clinique a apporté des éléments de réponse ... 482
I. Les questions de faisabilité 483
A. La question du rejet : l'obstacle immunologique 484
B. Le problème de la fonctionnalité : la question de la plasticité 511
II. Les questions d'identité dans les greffes de tissus composites 524
A. Les inquiétudes premières quant à la question de l'identité 525
B. L'appropriation et ses raisons 580
Conclusion 653
Chapitre 9. Les questions éthiques des greffes de tissus composites 655
I. La question du choix de la greffe : le meilleur soin possible parmi tous ? 663
A. Un traitement aux résultats impressionnants 663
B. ...pour des affections très impressionnantes. Le vécu des patients (I) 671
C. Relativisation du seul recours à la chirurgie 701
D. La greffe resituée parmi d'autres options 757
II. Le caractère raisonnable ou non des risques encourus 765
A. Les risques des greffes de tissus composites 766
B. Examen de la valeur du calcul bénéfices-risques 772
C. L'allure de vie du patient greffé : le patient greffé est-il malade ? 788
D. La question du rejet chronique 809
E. La question du vital et du non vital 813
III. Le choix du patient 832
A. Les difficultés du choix 833
B. L'accompagnement de l'autonomie 838
C. Le sens du choix 848
Conclusion 852
Conclusion générale 853
Bibliographie 859
I. L'histoire des greffes jusqu'à Medawar 859

1. Sources primaires 859
2. Sources secondaires 860
II. L'histoire des greffes à partir de Medawar 861
1. Sources primaires 861
2. Sources secondaires 864
III. Histoire générale des greffes et histoire de la médecine 866
V. Autour de la tolérance 868
VI. Etudes de sciences humaines et sociales sur les greffes 869
VII. Ethique des greffes 869
VIII. Philosophie de l'histoire des sciences et épistémologie 870
IX. Les greffes de tissus composites –ouvrages et articles médicaux 870
X. Les greffes de tissus composites – articles d'éthique et de sciences sociales 875
1. Ethique 875
2. Histoire 877
XI. Témoignages sur les greffes 877
1. Mémoires de praticiens 877
2. Témoignages de patients sur les greffes d'organe 878
3. Témoignages de patients sur les greffes de tissus composites 878
XII. Littérature et cinéma 878
XIII. Philosophie du soin et éthique 879
XIV. Philosophie du corps, du vivant et de l'existence 881
Table des matières 885

Résumé

Ce travail s'efforce d'élaborer une philosophie clinique des greffes, particulièrement des greffes de mains et de visage ; c'est-à-dire une philosophie qui repart toujours de l'expérience du soin et des patients. L'histoire de la constitution des greffes comme soin efficace, du début du vingtième siècle aux années 1960, y est examinée : elle permet de percevoir les obstacles inattendus qu'il a fallu apprendre à surmonter, et combien ces procédures reposent sur des conditions précises et contraignantes. Cette épistémologie critique permet ensuite d'aborder les questions éthiques soulevées par les greffes de tissus composites. Celles-ci ont suscité d'importants débats, auxquels la clinique a en partie apporté des réponses. Mais des questions éthiques subsistent, qui sont abordées en décrivant les conditions délicates du choix de la procédure et en interrogeant les normes qui légitiment de recourir à ce soin risqué pour le traitement de handicaps graves.

Mots Clés

Histoire des greffes, Epistémologie des greffes, Allogreffe de tissus composites, Philosophie clinique, Ethique

Abstract

This work aims at building a clinical philosophy of transplantations, especially in regards to hand and face allografts; this means a philosophy rooted in the experience of care and that of the patients. The history of the establishment of transplantation as an efficient procedure, from the beginning of the twentieth century to the 1960s, is examined: it helps understand the unexpected challenges that had to be met, and how these procedures are subject to precise and restrictive conditions. This critical epistemology then allows to approach the ethical questions raised by composite tissue allografts. These procedures have given birth to intense debate, to which the clinic has already partially brought answers. But other ethical problems remain, which are considered by describing the delicate conditions for choosing the procedure and by interrogating the norms legitimating this risky procedure as a cure for severe handicaps.

Key Words

History of transplantation; Epistemology of transplantation; Composite tissue allografts; Clinical philosophy; Ethics