

# Enjeux éthiques et sociétaux de la prédiction de la mort : quand la biologie du vieillissement rencontre les questions existentielles



Marie GAILLE

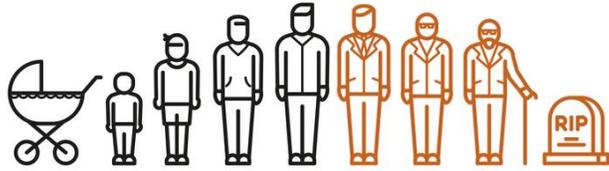
Philosophe, Directrice de Recherche, SPHERE, UMR 7219, Université de Paris-CNRS

Michael RERA

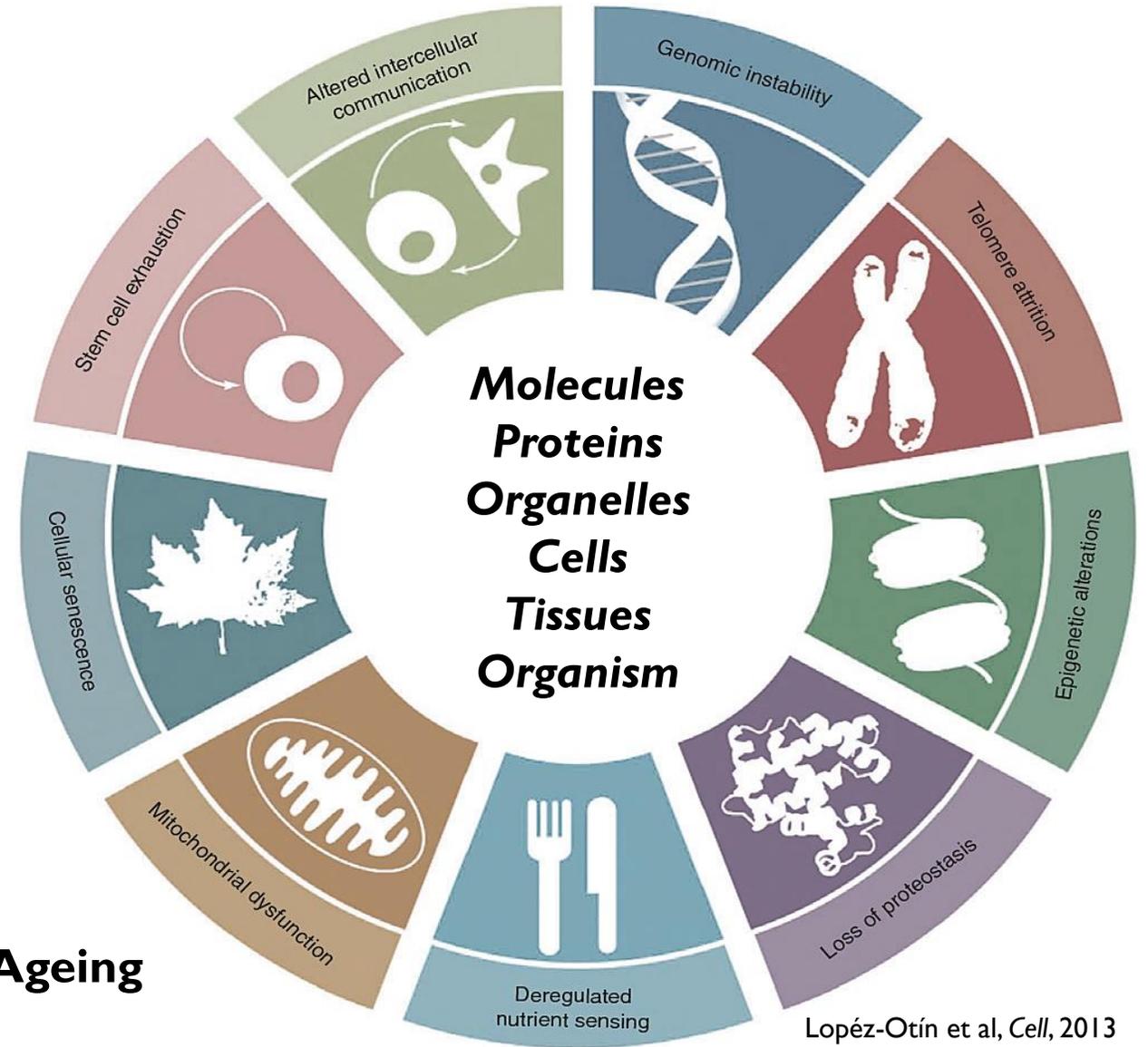
Biologiste, CR, Adaptation biologique et vieillissement (B2A), UMR 8256, Sorbonne Université-CNRS



# What is ageing?

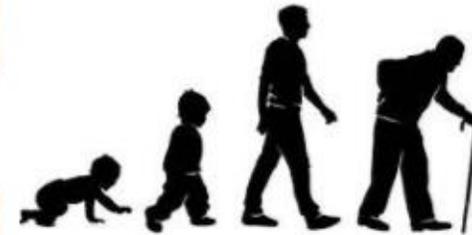
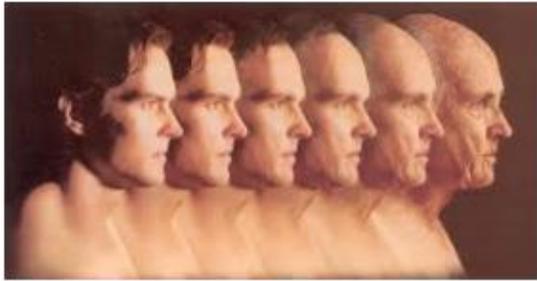


***Decline of physiological functions over time leading to death***

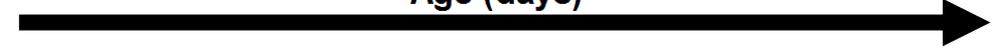
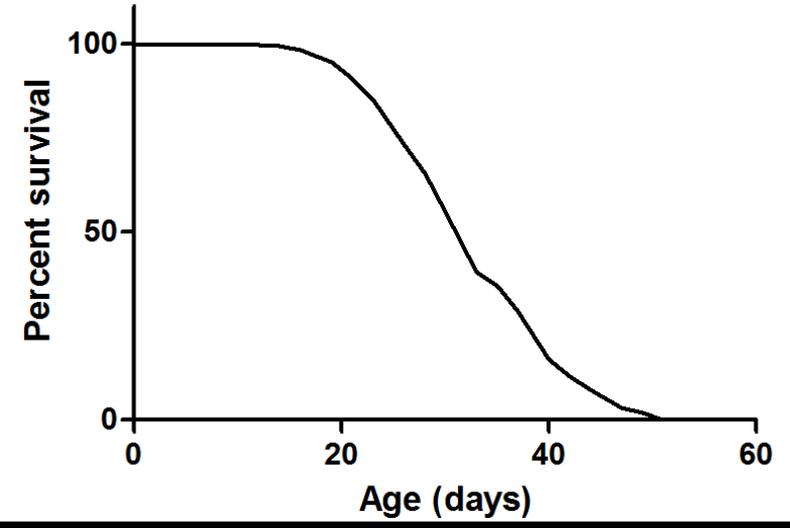


## **Hallmarks of Ageing**

# Intuitive definition of ageing

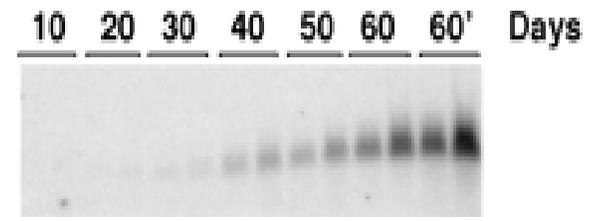


# Classical View Of Ageing



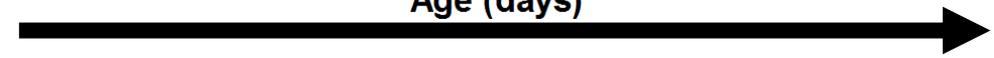
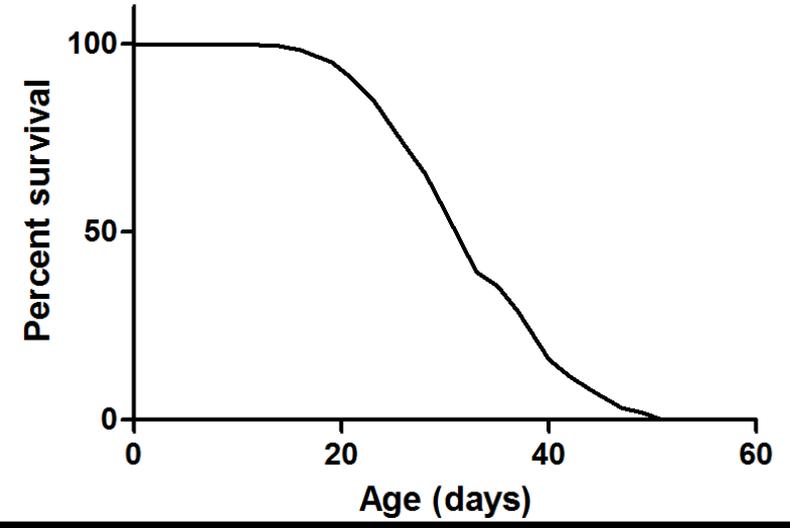
**Death**

Increasing systemic inflammation



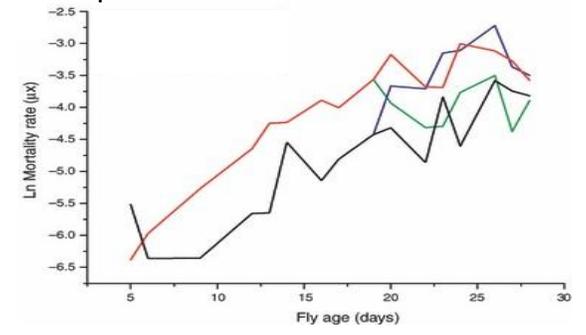
- Continuous changes

# Classical View Of Ageing



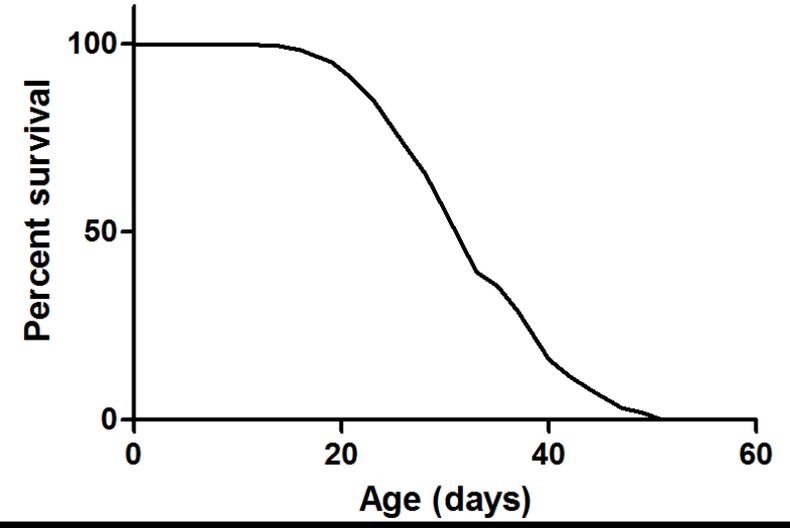
**Death**

exponential increase of mortality rates



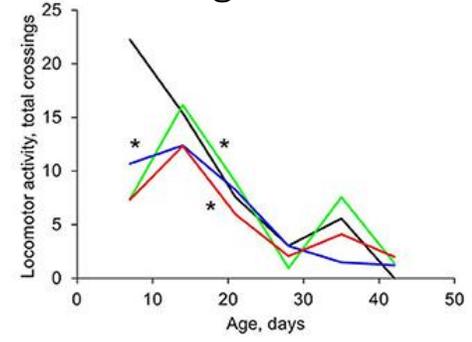
- Continuous changes

# Classical View Of Ageing



**Death**

decreasing motor activity



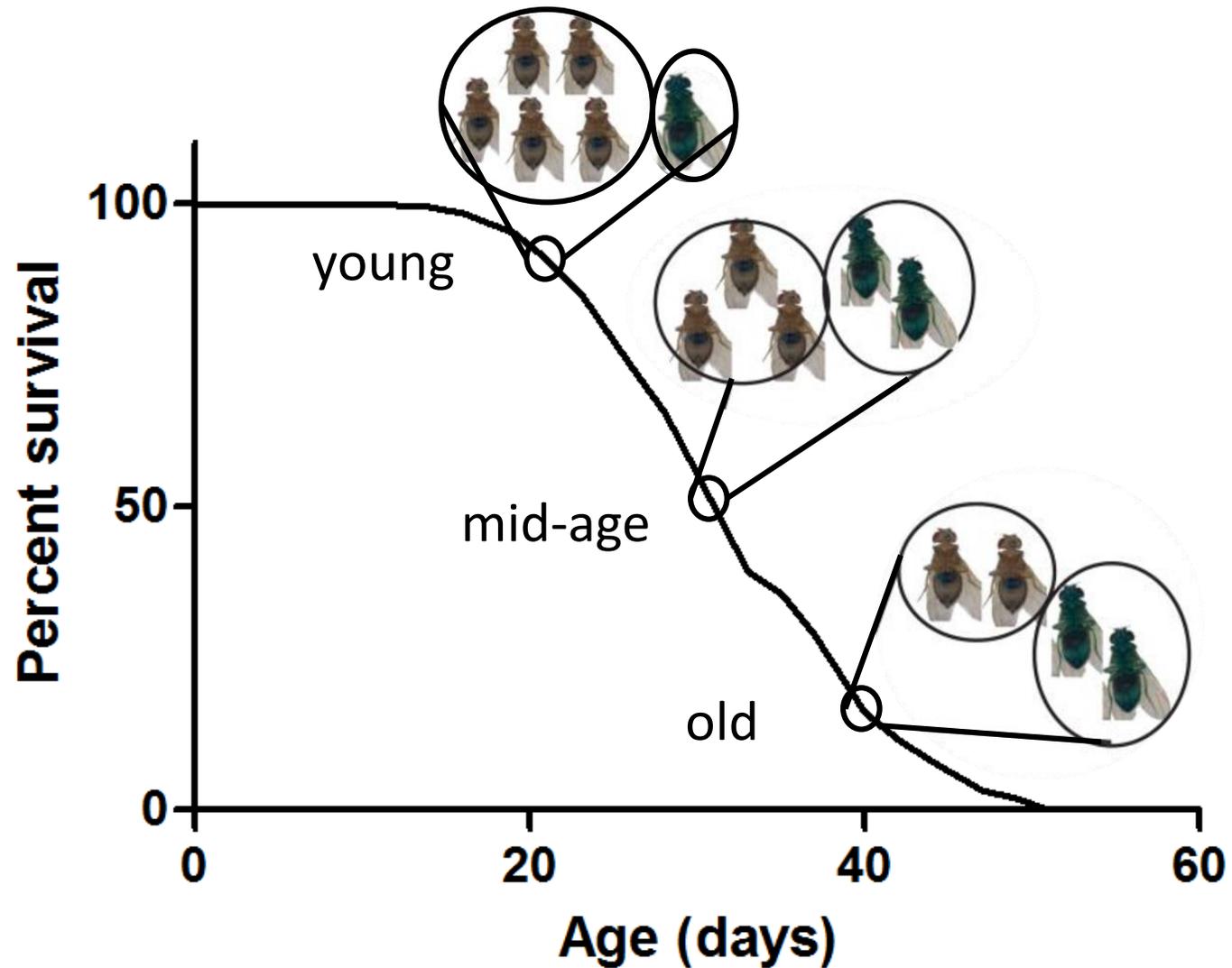
- Continuous changes

# A Simple Assay in vivo assay

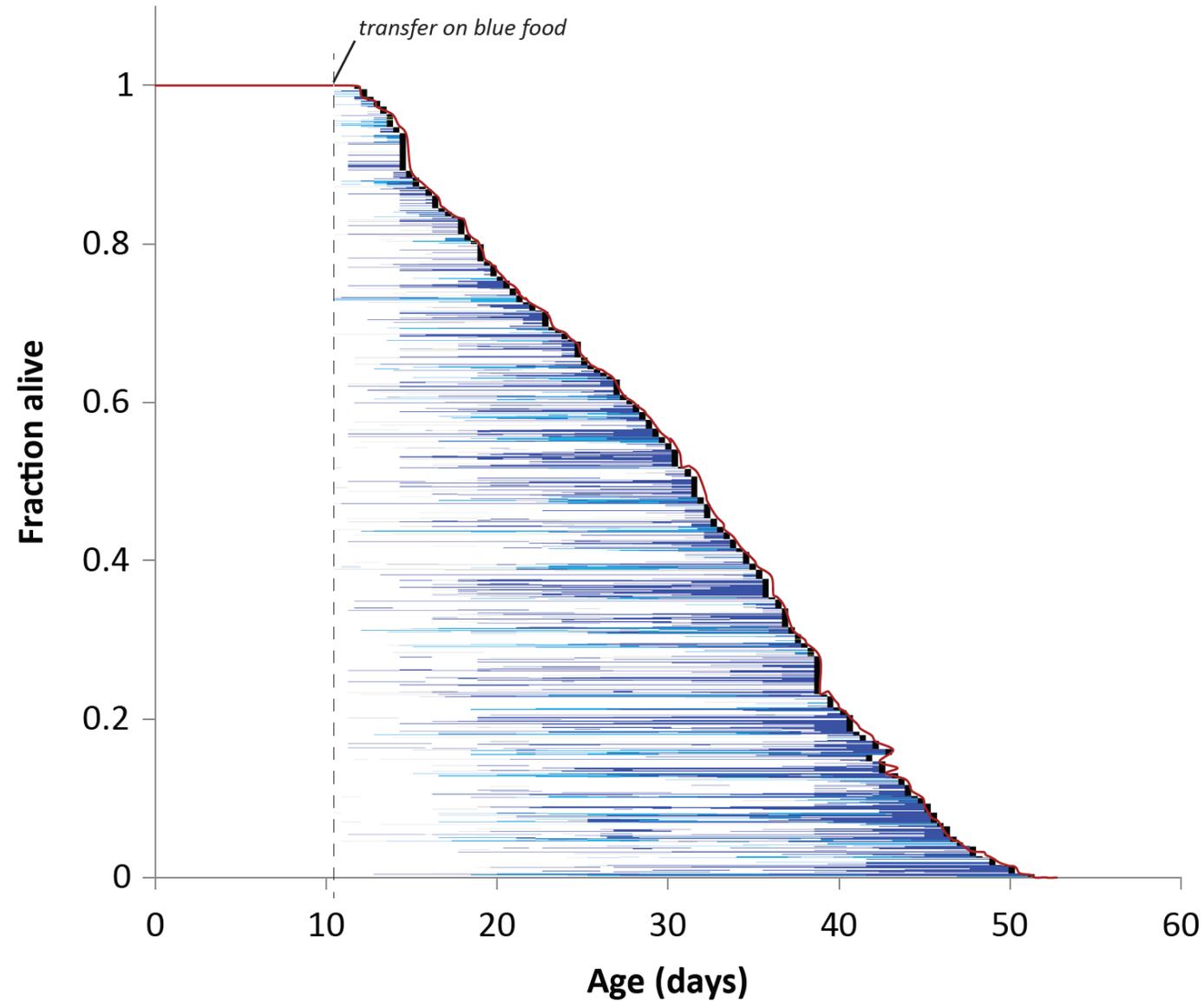


- *in vivo*
- measurement of intestinal permeability
- non-toxic food dye
- non-absorbed food dye
- 'Smurf' phenotype

# The 2-phase model of ageing



# The 2-phase model of ageing



# Shifting the paradigm



**Death**

# Shifting the paradigm

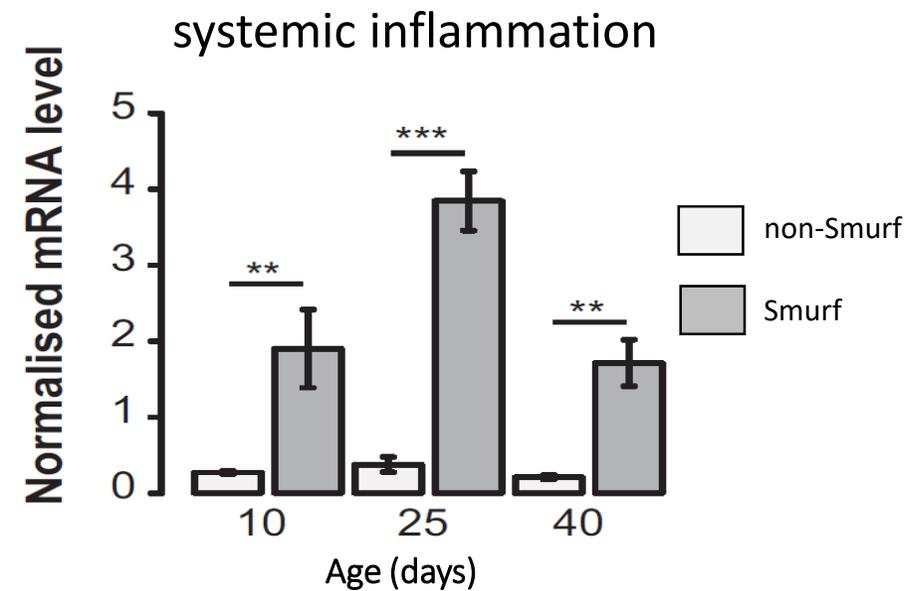
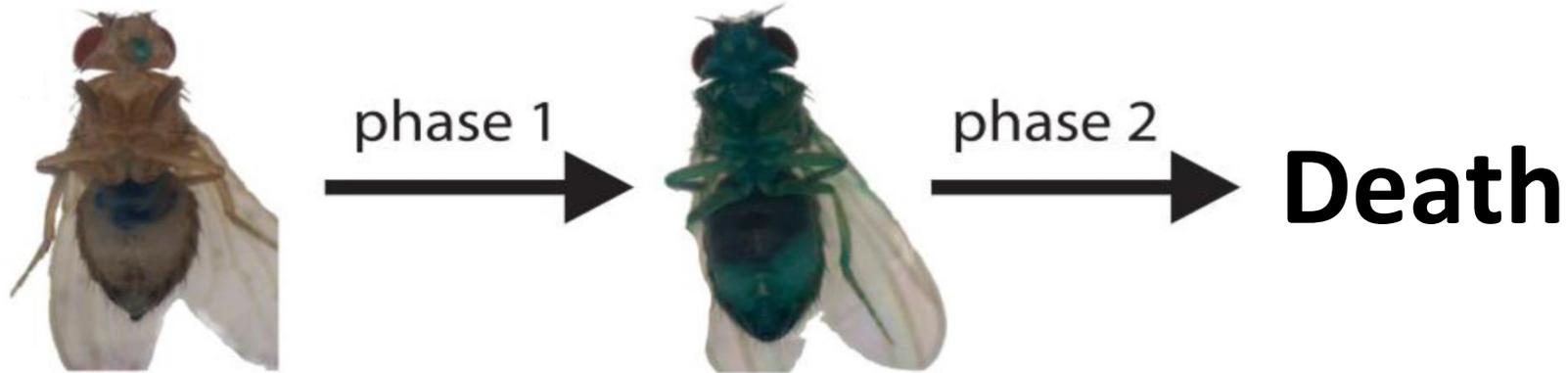


**Death**

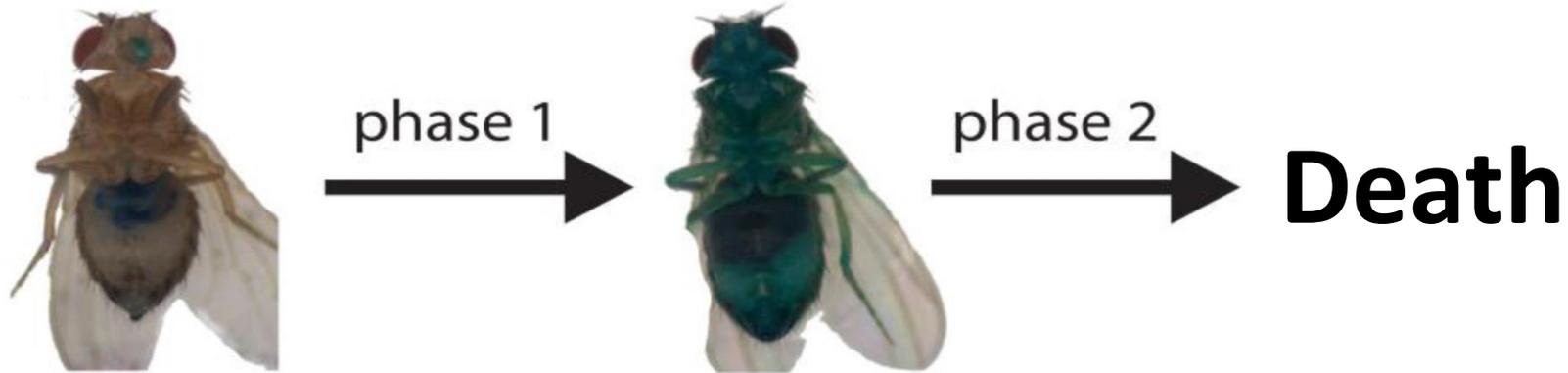


**Death**

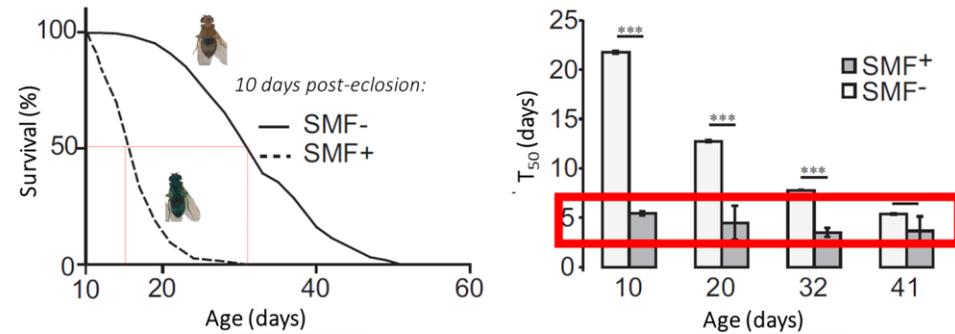
# The 2-phase model of ageing



# The 2-phase model of ageing



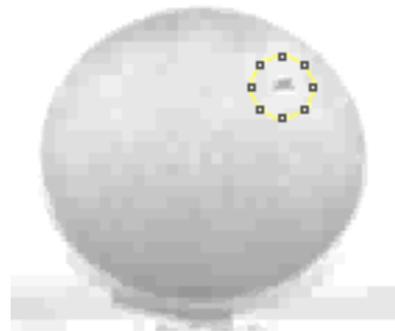
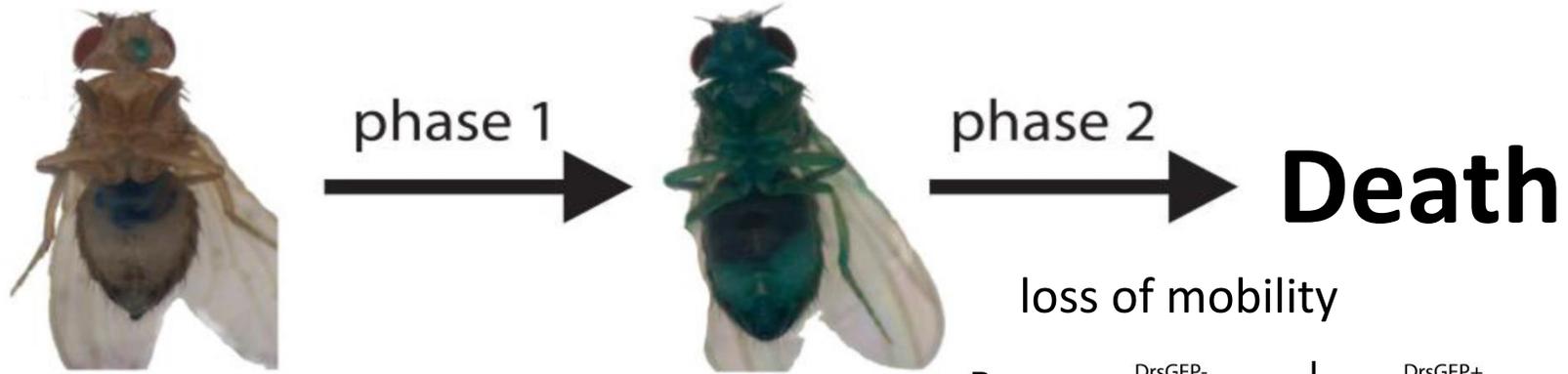
high risk of impending death



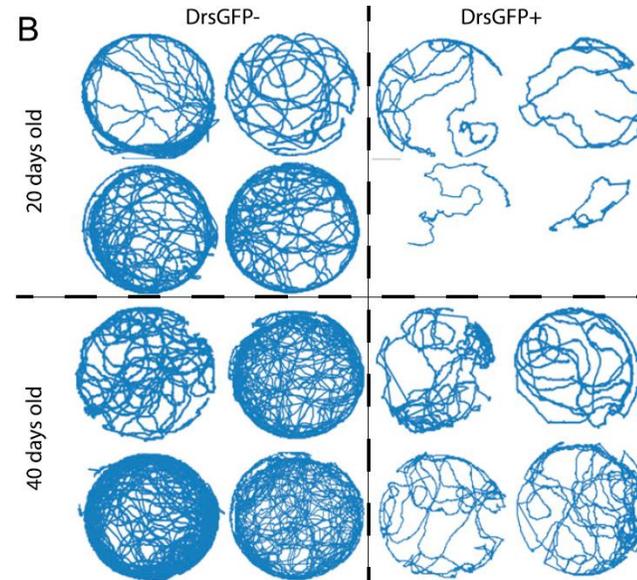
**T<sub>50</sub> before death ≈ 'constant'**

Regardless of an individual's chronological age

# The 2-phase model of ageing

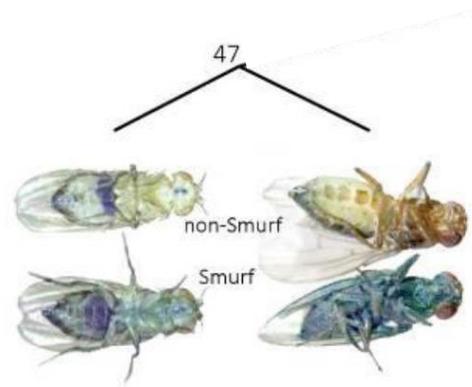


loss of mobility



# An evolutionarily conserved End-Of-Life phenotype

The 2-Phase Model of Ageing  
is evolutionarily conserved

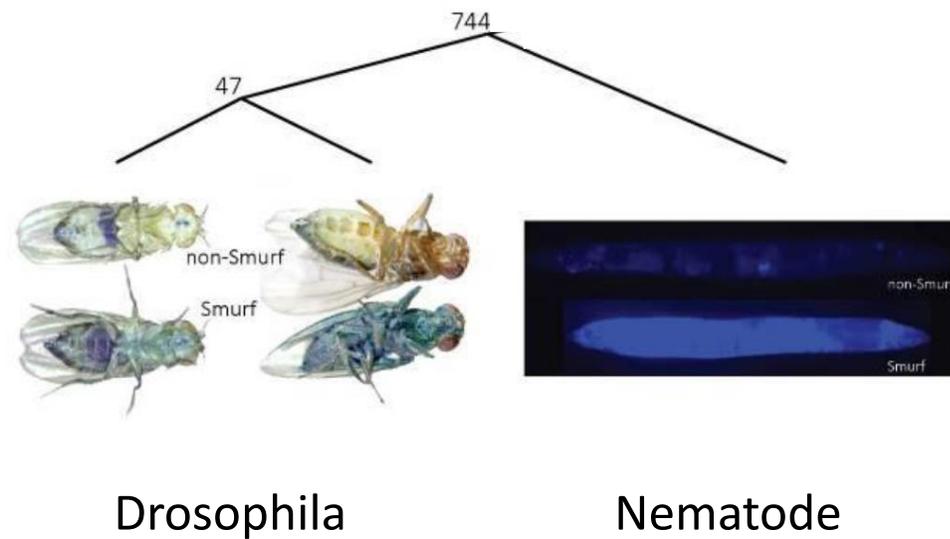


Drosophila

Adapted from Dambroise, [...] and **Rera**, 2016 Scientific Reports

# An evolutionarily conserved End-Of-Life phenotype

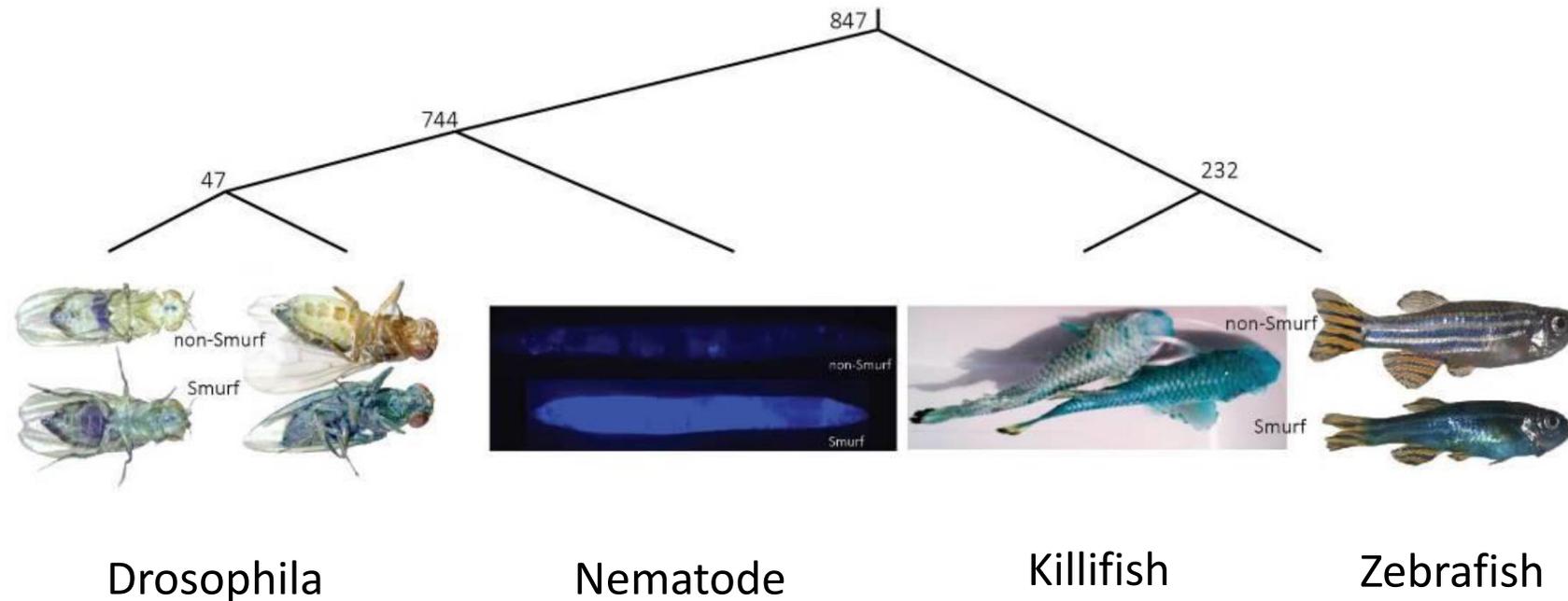
The 2-Phase Model of Ageing  
is evolutionarily conserved



Adapted from Dambroise, [...] and Rera, 2016 Scientific Reports

# An evolutionarily conserved End-Of-Life phenotype

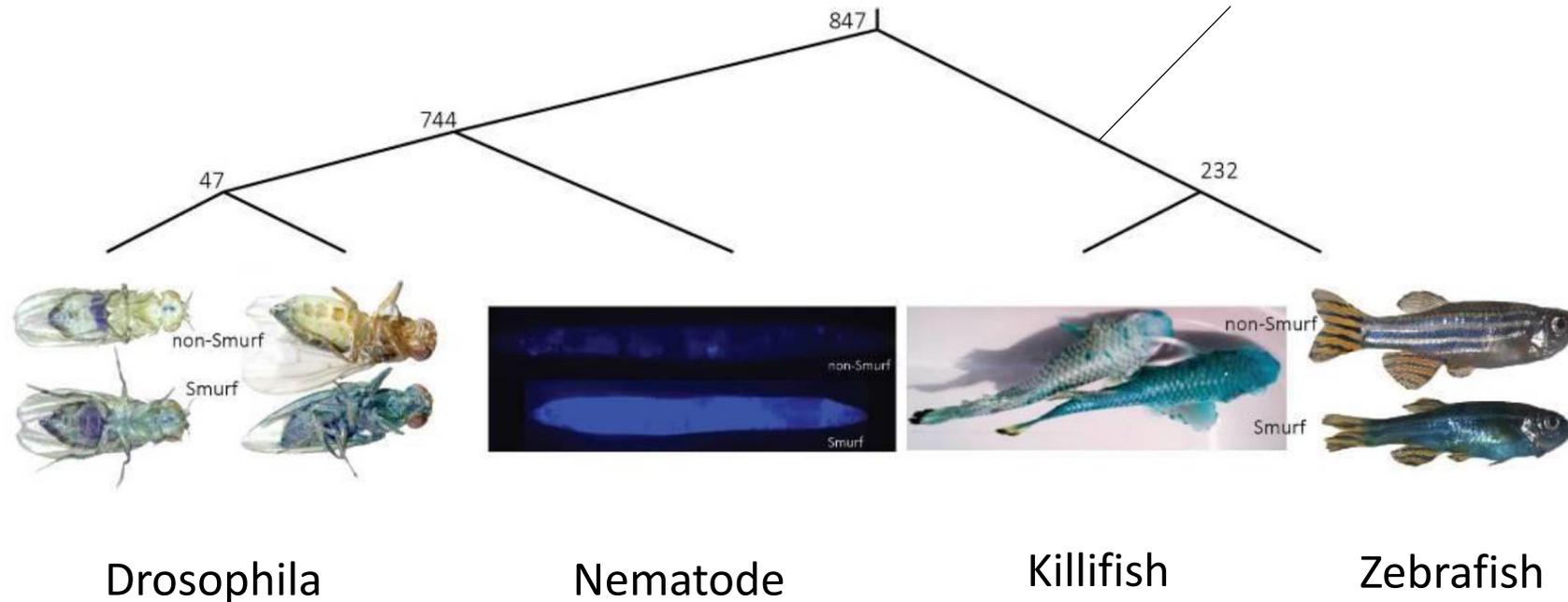
The 2-Phase Model of Ageing  
is evolutionarily conserved



Adapted from Dambrose, [...] and Rera, 2016 Scientific Reports

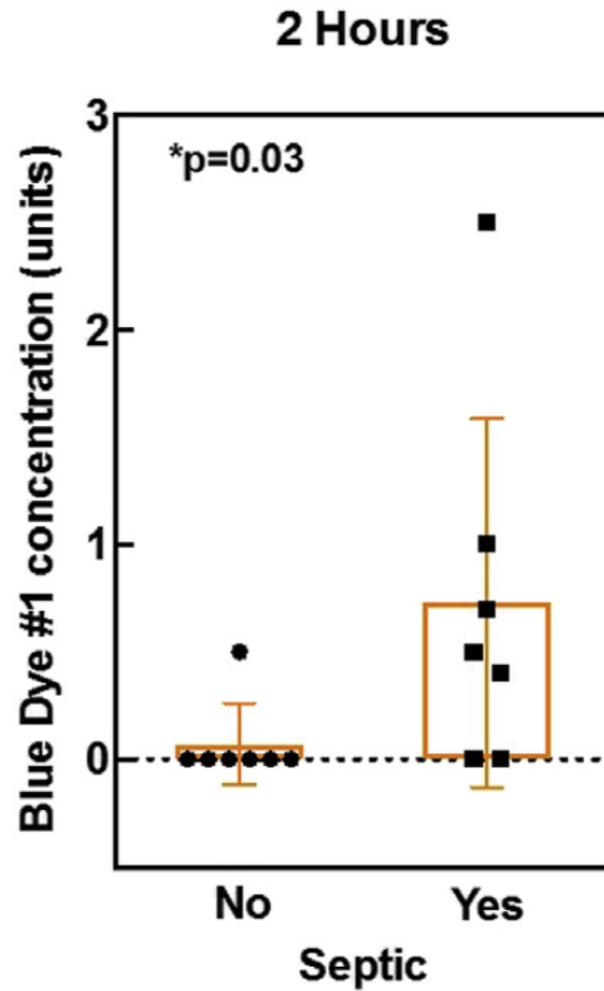
# An evolutionarily conserved End-Of-Life phenotype

The 2-Phase Model of Ageing is evolutionarily conserved



Adapted from Dambroise, [...] and Rera, 2016 Scientific Reports

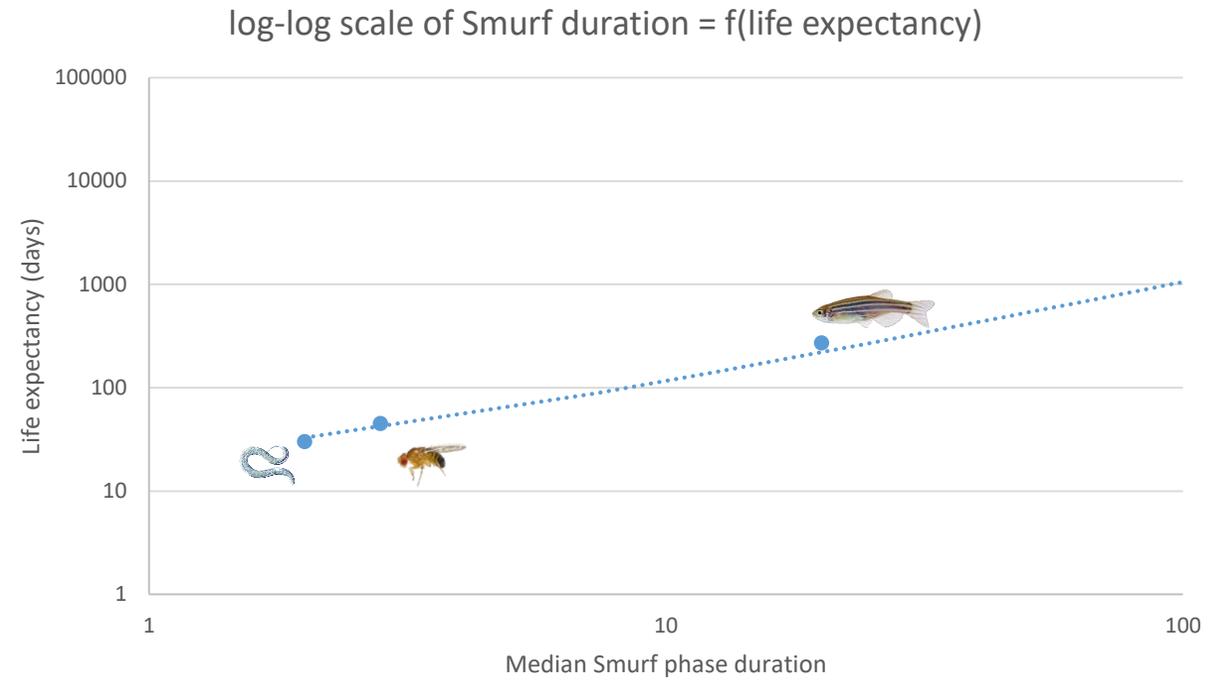
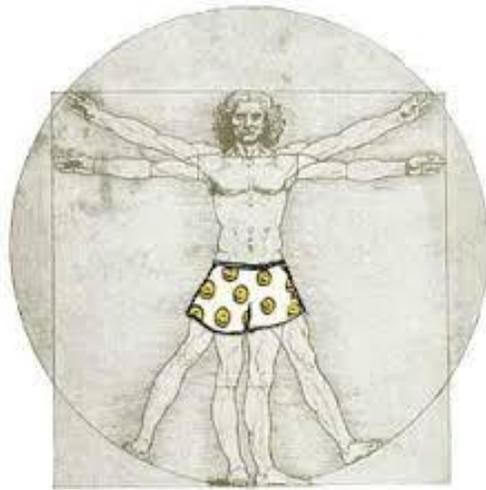
# Relevance of the model to the human risk of impending death



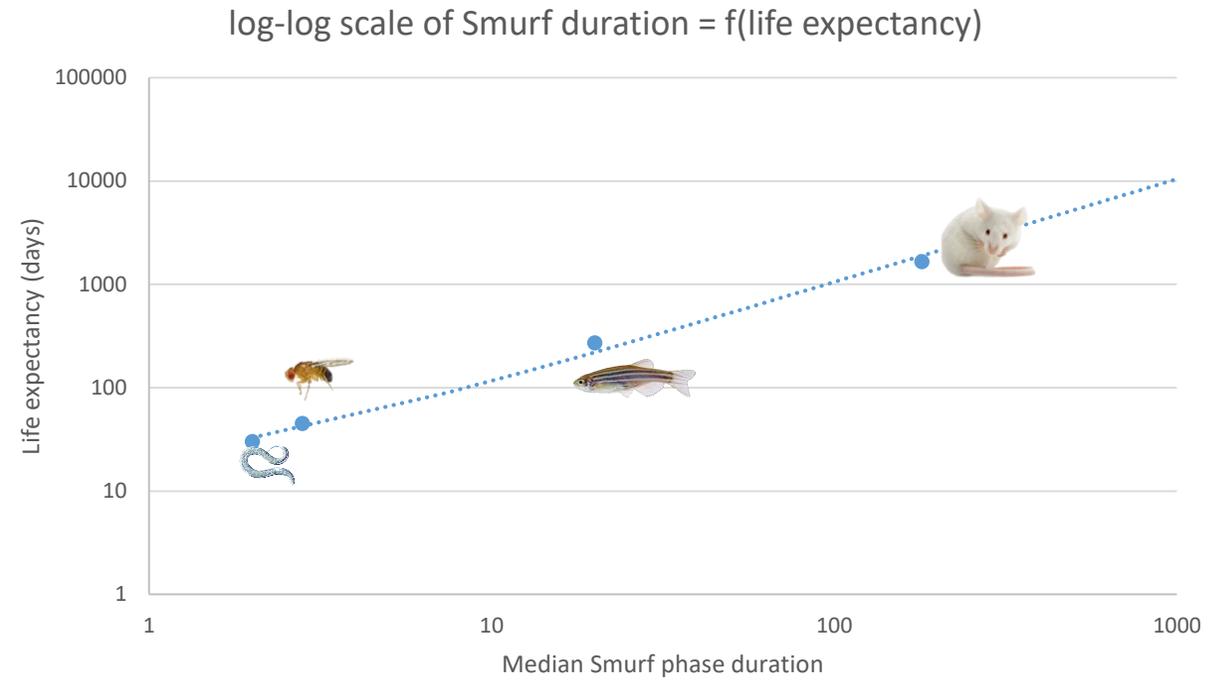
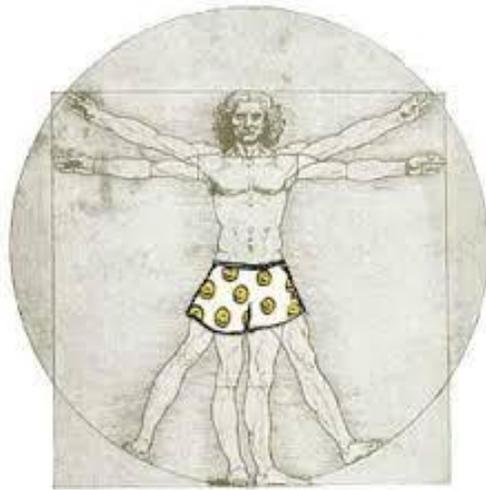
Angarita et al., 2018



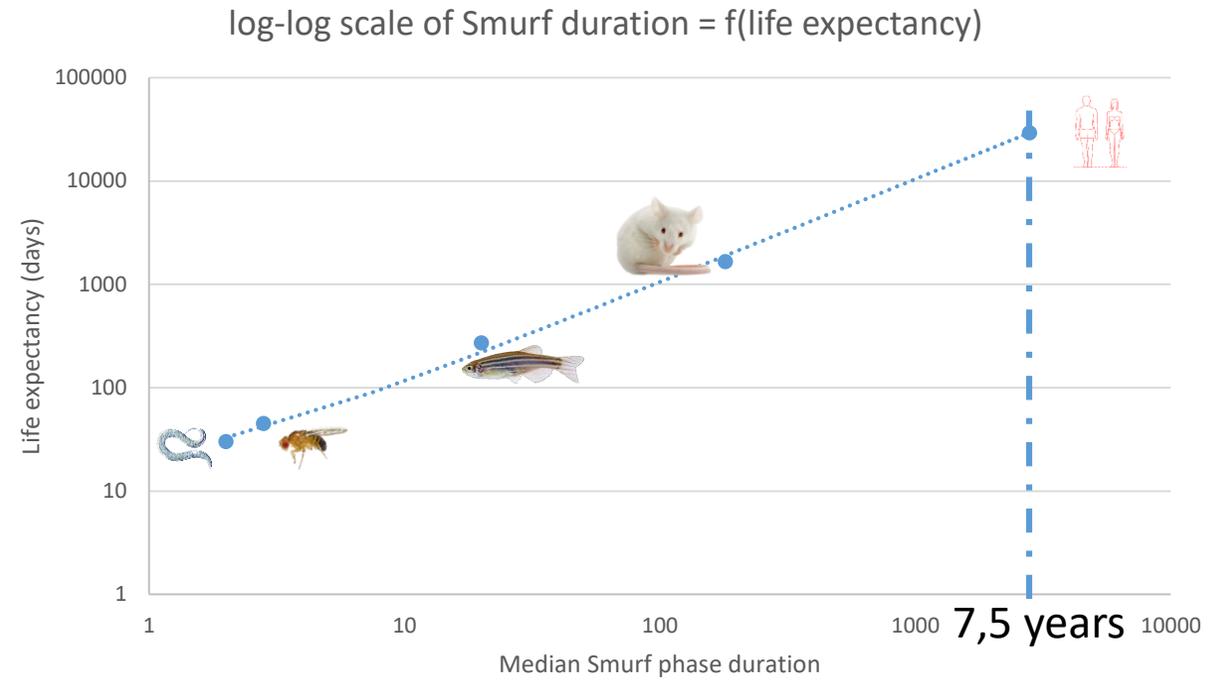
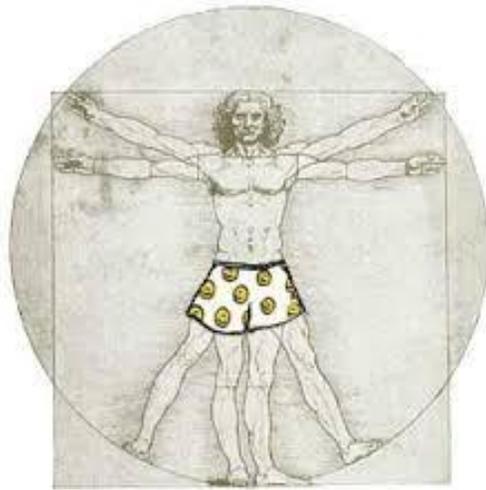
# Relevance of the model to the human risk of impending death



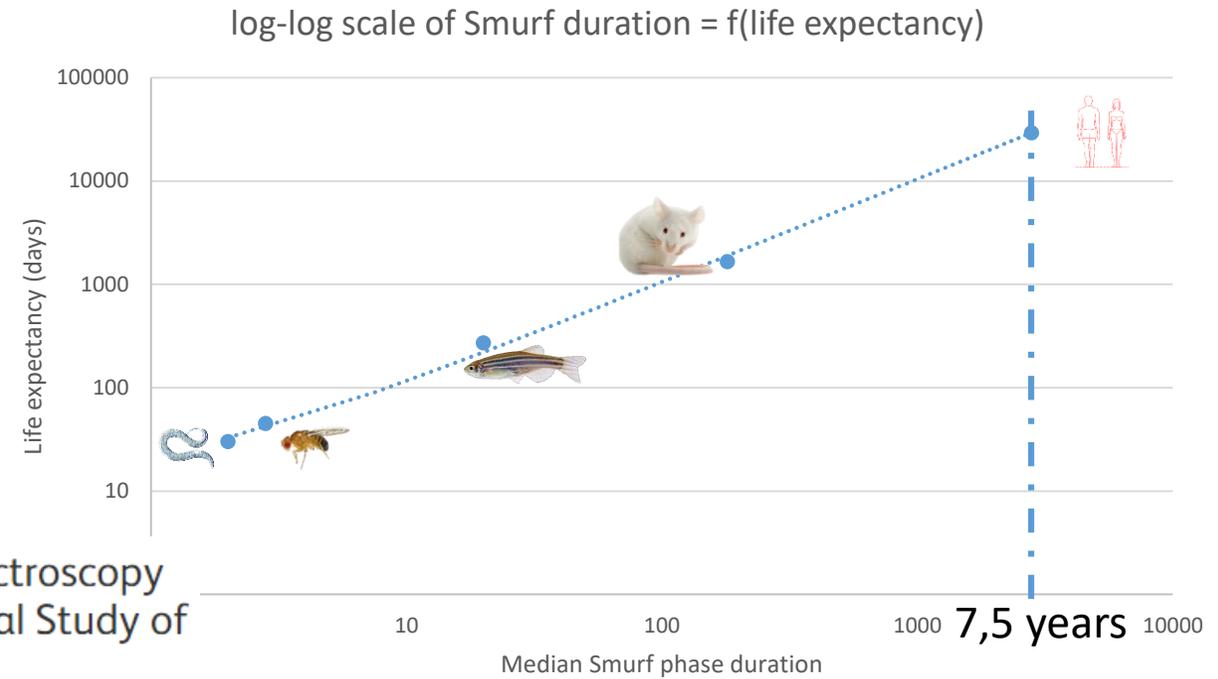
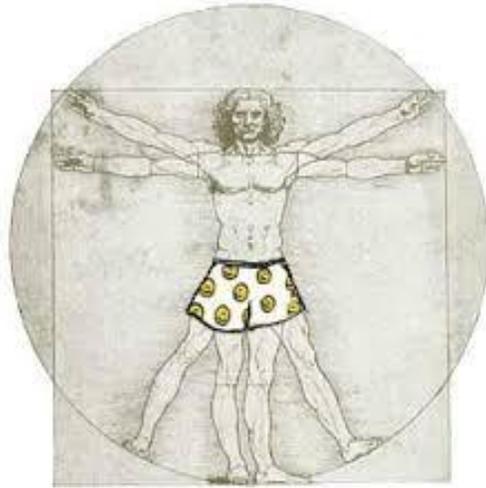
# Relevance of the model to the human risk of impending death



# Relevance of the model to the human risk of impending death



# Relevance of the model to the human risk of impending death



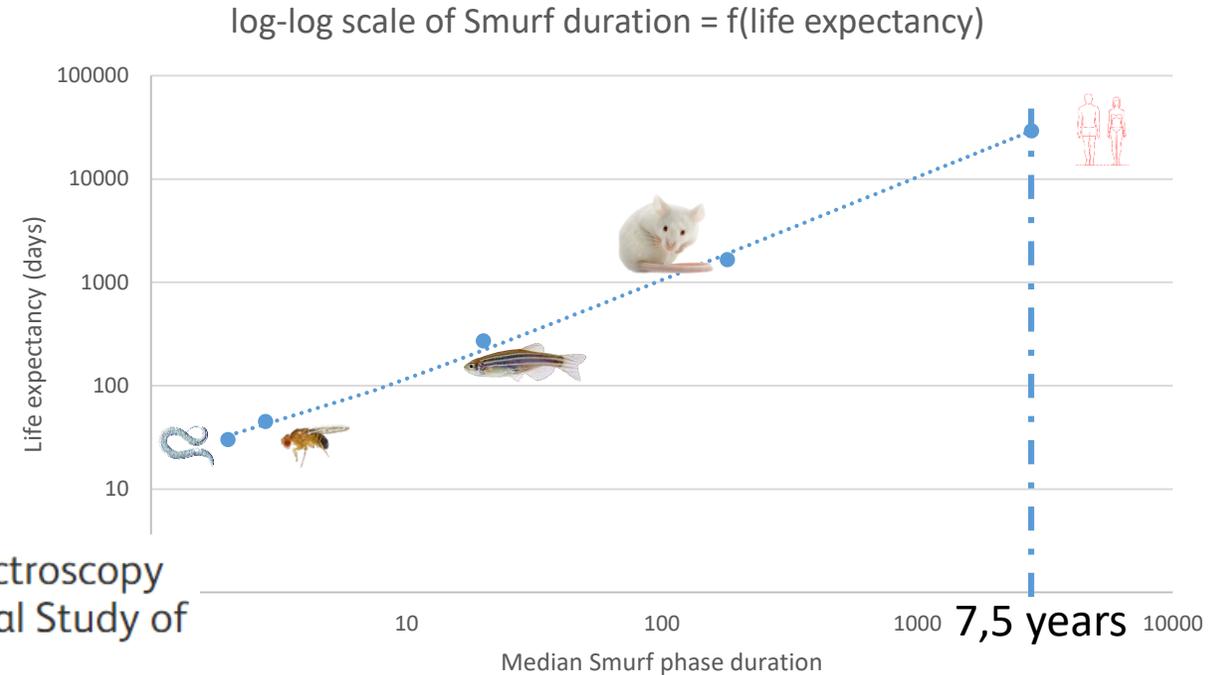
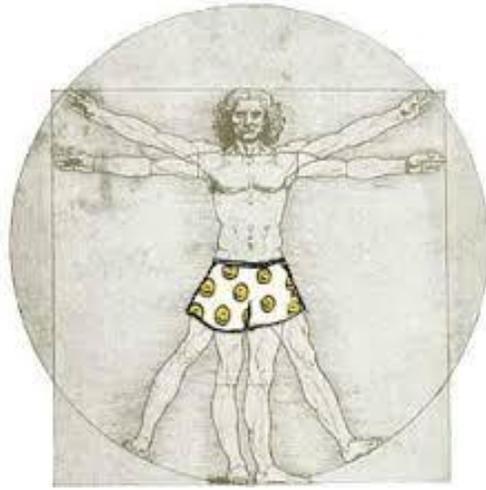
## Biomarker Profiling by Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy for the Prediction of All-Cause Mortality: An Observational Study of 17,345 Persons

Krista Fischer  , Johannes Kettunen , Peter Würtz  , Toomas Haller, Aki S. Havulinna, Antti J. Kangas, Pasi Soininen, Tõnu Esko, Mari-Liis Tammesoo, Reedik Mägi, Steven Smit, Aarno Palotie, Samuli Ripatti, [ ... ], Andres Metspalu 

[\[ view all \]](#)

Published: February 25, 2014 • DOI: 10.1371/journal.pmed.1001606

# Relevance of the model to the human risk of impending death



## Biomarker Profiling by Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy for the Prediction of All-Cause Mortality: An Observational Study of 17,345 Persons

Krista Fischer  , Johannes Kettunen  , Peter Würtz  , Toomas Haller, Aki Pasi Soininen, Tõnu Esko, Mari-Liis Tammesoo, Reedik Mägi, Steven Smit, Aarno P

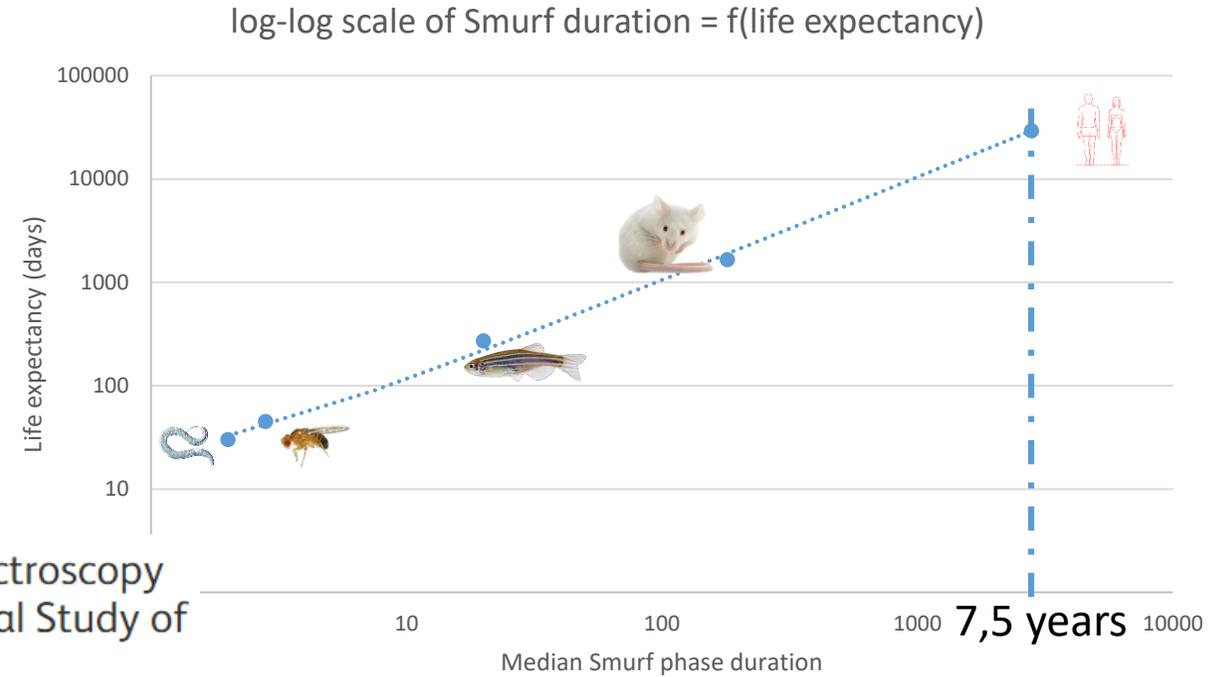
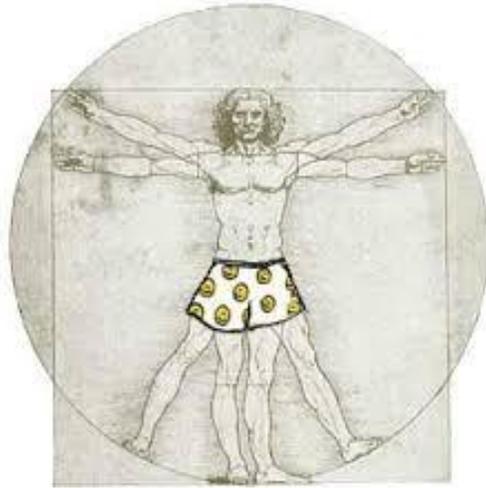
[ view all ]

Published: February 25, 2014 • DOI: 10.1371/journal.pmed.1001606

## Expression of specific inflammasome gene modules stratifies older individuals into two extreme clinical and immunological states

David Furman<sup>1,2</sup>, Junlei Chang<sup>3</sup>, Lydia Lartigue<sup>4</sup>, Christopher R Bolen<sup>5,11</sup>, François Haddad<sup>6</sup>, Brice Gaudilliere<sup>5</sup>, Edward A Gano<sup>5</sup>, Gabriela K Fragiadakis<sup>5</sup>, Matthew H Spitzer<sup>5</sup>, Isabelle Douchet<sup>7</sup>, Sophie Daburon<sup>7</sup>, Jean-François Moreau<sup>7</sup>, Garry P Nolan<sup>5</sup>, Patrick Blanco<sup>7</sup>, Julie Déchanet-Merville<sup>7</sup>, Cornelia L Dekker<sup>8</sup>, Vladimir Jojic<sup>9</sup>, Calvin J Kuo<sup>3</sup>, Mark M Davis<sup>1,10</sup> & Benjamin Faustin<sup>7</sup>

# Relevance of the model to the human risk of impending death



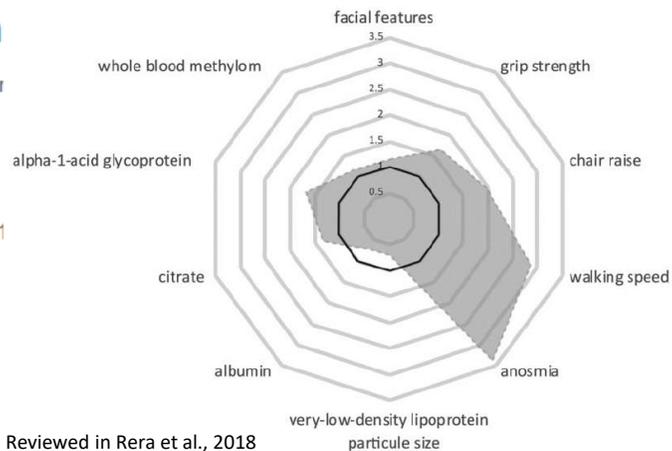
## Biomarker Profile for the Prediction of Mortality in 17,345 Persons

Krista Fischer, Johar Pasi Soininen, Tõnu Esko,

[ view all ]

Published: February 25, 2018

### HAZARD RATIOS OF 5-7 YEARS MORTALITY PREDICTORS IN HUMANS



Reviewed in Rera et al., 2018

## Microscopy Study of

Identification of specific inflammasome gene modules in older individuals into two extreme clinical and biological states

Junlei Chang<sup>3</sup>, Lydia Lartigue<sup>4</sup>, Christopher R Bolen<sup>5,11</sup>, François Haddad<sup>6</sup>, Brice Gaudilliere<sup>5</sup>, Gabriella K Fragiadakis<sup>5</sup>, Matthew H Spitzer<sup>5</sup>, Isabelle Douchet<sup>7</sup>, Sophie Daburon<sup>7</sup>, Garry P Nolan<sup>5</sup>, Patrick Blanco<sup>7</sup>, Julie Déchanet-Merville<sup>7</sup>, Cornelia L Dekker<sup>8</sup>, Calvin J Kuo<sup>3</sup>, Mark M Davis<sup>1,10</sup> & Benjamin Faustin<sup>7</sup>

# « Variation » philosophique

- L'idée de prédiction de la mort: un enjeu de connaissance et un enjeu éthique
  - Qu'est-ce que la mort?
  - Quel sens donner à la fin de vie en tant qu'individu et en tant que société?
- Démarche philosophique
  - Interdisciplinarité : être en prise avec la science en train de se faire
  - Analyse conceptuelle et normative réinscrite dans un contexte socio-historique, scientifique et clinique, politique et culturel
  - Conception d'une morale collective provisoire, en mouvement (vs réponse absolue et universelle, valant en tous temps et en tous lieux)
- Constat
  - 1 : évolution remarquable de l'état de la discussion éthique en France en l'espace de 50 ans sur la fin de vie
  - 2 : discussion scientifique, clinique, juridique inachevée sur la définition de la mort et les critères
  - 3: les deux apparaissent se développer de façon relativement indépendante
- La question de la prédiction de la mort invite à conjoindre les 2 volets du questionnement : épistémologique et éthique ; elle suscite une réflexion renouvelée sur notre rapport à la mort qui exige de distinguer conscience de sa mortalité, anticipation de la mort et prédiction de la mort.

1968 « A definition of Irreversible  
Coma » harvard Medical School

Brain death: new  
questions and fresh  
perspectives (2019)



# Organisation du propos

I Une question « familière » en philosophie

II La fin de vie des personnes : objet d'un questionnement moral collectif

III La fin de vie : un enjeu démultiplié et  
l'enjeu spécifique de la prédiction de la mort

# Une question « familière »

- En philosophie politique : des vies qui comptent moins que d'autres; des fins de vie anonymes/qu'on ne pleure pas
  - Définition de la souveraineté : « faire vivre et laisser mourir » voir Michel Foucault, *Il faut défendre la société*, cours au Collège de France, 1976, Paris, Hautes Etudes/ Gallimard/Le Seuil, 1997
- La mort de Socrate : un homme qui a préféré accepter la condamnation à mort plutôt que la fuite et la trahison des exigences propres à la conception qu'il se faisait de sa vie – *Le Phédon*
- *Une vie sans examen ne vaut pas d'être vécue* (B. Williams, *L'éthique et les limites de la philosophie*, 1985 voir *Apologie de Socrate : une vie sans examen de sa vertu*)



# Une question « familière »

- La légitimité morale du suicide (Sénèque : le suicide rationnel du sage/Kant: il est immoral de se suicider)
- La condition humaine = la condition de mortel (l'angoisse chez Heidegger), la philosophie comme argumentation en réponse à la peur de la mort (Epicure)
- La philosophie : apprendre à mourir (Montaigne)/apprendre à vivre (Spinoza)
  - La condition de mortel comme impulsion de la philosophie - Schopenhauer : 'il est même peu probable que, sans la mort, on pût philosopher' (*Suppléments au Monde comme volonté et comme représentation*, XL : 'De la mort et de ses rapports avec l'indestructibilité de notre être en soi')
  - **Montaigne « Vous êtes en la mort, pendant que vous êtes en vie » (Les Essais, I, 20)**
  - **Questionner le sens de la fin de vie = une dimension consubstantielle à l'existence humaine**

# La fin de vie des personnes : un questionnement moral collectif

- **En philosophie morale/éthique/éthique appliquée, en éthique médicale : la fin de vie des personnes malades, depuis le début de vie jusqu'aux longues vieillesse, voire en anténatal (interruption médicale de grossesse).**
- **Questionner le sens de la fin de vie = une dimension consubstantielle à l'existence humaine non seulement dans le rapport intime à soi-même mais aussi dans la vie sociale, comme membre d'une société**
- Une problématique sociale, juridique et politique majeure
  - Un sujet dont la société ne peut pas ne pas s'emparer : 75%-80% des personnes en France meurent en institution; 728000 personnes accueillies dans des EPHAD fin 2016, moyenne d'âge 85 ans
  - Etude de l'INED étendue au-delà de l'hôpital et des services de réanimation, en direction des maisons de retraite et de la prise en charge à domicile > 5217 retours du questionnaire adressé aux médecins généralistes : la majorité des personnes disent qu'elles préféreraient mourir à domicile
  - Réponse politique et juridique : 1986 .... 2005 ... 2016 ... questionnement sur le recours à la sédation profonde
  - Les conditions offertes par la société à la fin de vie : grève dans les EPHAD (janvier 2018); Avis du CCNE (mai 2018) : « enjeux éthiques du vieillissement », témoignages sur des résidents qui se laissent mourir de faim, brusqués et des conditions de travail dramatiques

# La fin de vie des personnes : un questionnement moral collectif

- Maintien du désaccord éthique, mais relatif consensus actuel sur le fait d'en parler et d'échanger de façon ouverte sur le sujet
  - G. Canguilhem, entretien radiophonique de 1977 « ... Si je dis qu'il ne faut pas légiférer, c'est parce que contrairement à ce qu'on dit souvent (...) je pense au contraire que ce type de décision, cette sorte de décision à prendre, cette nouvelle relation du médecin au malade, [cela va mieux sans le dire qu'en le publiant](#) »
- ... et consensus sur le fait d' « accompagner »
  - Etat actuel du débat en France : entre solidarité et autonomie
  - La notion clé de « l'accompagnement » : terme présent dans les textes réglementaires, légaux, de bonnes pratiques depuis au moins les années 1990
- Être avec, ne pas abandonner, écouter le patient
- Respecter la volonté du patient?

Avis CCNE 2014 > « un véritable accompagnement humain » > rôle des soins palliatifs

- Un terme consensuel pour des pratiques qui demeurent discutées.

# La fin de vie : un enjeu démultiplié

- La longue fin de vie : « On ne meurt plus vite et bien, comme il y a un siècle, on meurt un peu, on revit un peu, on meurt de nouveau un peu, on revit un peu » (Ph. Letellier, 'Respecter la vie, accompagner la mort', *Le Croquant*, 2005) – Conférence de l'an dernier : le modèle du déclin
  - Question pour les soins palliatifs : Faut-il s'en tenir aux « derniers moments »? Quel est le « milieu » spatial et temporel d'exercice pour les soins palliatifs ? Quel est le « monde vécu » souhaité par les personnes qui sont dans une longue fin de vie?
- La question de la définition de la mort et ses finalités cliniques et de santé publique (voir le débat sur la mort cérébrale)

# La fin de vie : un enjeu démultiplié

- L'enjeu de la prédiction de la mort

- Conscience de la mortalité – description du rapport à la mort de chacun (tout être humain confronté au défi d'accepter qu'il va mourir et que ses réalisations, ses engagements, ses liens vont sombrer dans l'oubli) – Le livre contre la mort E. Canetti.
  - Chacun sait qu'il est mortel mais ignore quand et comment il va mourir
  - Anticipation de la mort : des circonstances exceptionnelles (condamnation à mort, suicide volontaire) ou une expérience qui devient commune?
  - « La « fin de vie » au sens médical du terme - Documentation clinique, sociologique, anthropologique, éthique depuis au moins les années 1960. « Directives anticipées » et « Discussions anticipées »
  - L'anticipation n'est pas la prédiction
  - Penser par analogie :
    - tests génétiques effectués dans les stades pré-symptomatiques d'une maladie (ex. maladie de Huntington)
    - Témoignage sur une vie qui se referme sur elle-même, désormais dépourvue d'avenir ouvert
    - Une décision de recourir au test peu évidente, et pas toujours suivie jusqu'au bout de la démarche
- Le vécu de la maladie chronique comme un long processus de mort (T. Meyers)

# Conclusion

- Questionner le sens de la fin de vie = une dimension consubstantielle à l'existence humaine non seulement dans le rapport intime à soi-même, mais aussi dans la vie sociale, comme membre d'une société
  - ... en faisant le constat de la pluralité des attitudes, des réponses, et bien souvent en l'admettant, et d'un questionnement éthique toujours vif et sans réponse évidente
  - ... en étant attentif aux nouvelles interrogations qui peuvent surgir en lien avec l'évolution des connaissances sur la mort comme processus
- **Quel espace d'action et de réflexion pour les soins palliatifs ?**
- **Quelle clinique et quelle société pour la perspective d'une survenue prédictible de la mort?**



Michael Rera (CR CNRS)  
Céline Cansell (postdoc)  
Flaminia Zane (PhD student)



Nicolas Todd (postdoc)



Sarah Kaakai (MCF)



Elise Ricadat (MCF)  
Marco Araneda (MCF)



Clément Dubost (M.D.)

Marie Gaille (DR CNRS)  
Clémence Guillermain (PhD student)

