

N° 3 JUIN 2009

ÉTHIQUE & CANCER

www.ethique-cancer.fr



actualités par Laurent Pointier

Le Conseil d'État prudent sur les lois de bioéthique (page 4)

BULLETIN TRIMESTRIEL ÉDITÉ PAR LE COMITÉ ÉTHIQUE ET CANCER

éditorial



Patrick Gaudray
directeur de recherche
au CNRS

Perdre son innocence

Les avancées technologiques de la biomédecine nous interrogent pour savoir si elles correspondent bien à un progrès pour l'humanité. Les succès spectaculaires de la science et des technologies repoussent les limites du possible. Cette évolution conduit parfois la société à vouloir repousser les limites de l'interdit.

Nous devons entretenir un équilibre fragile : s'assurer que la recherche ne transgresse aucun des principes fondamentaux qui constituent le socle de notre société et dénoncer les excès de ceux qui voient dans les avancées de la science des dangers potentiels. Il s'agit là d'un équilibre et non d'un consensus ni d'un compromis. L'histoire nous a montré dans quelle direction la balance pouvait incliner. Nous en retirons un sentiment naturel de peur. Par-delà la peur, la connaissance de notre histoire collective nous a fait perdre notre innocence. Oserions-nous encore prétendre que la science ne puisse pas être instrumentalisée pour repousser les limites de l'intolérable ?

C'est dans ce contexte que l'annonce d'un hôpital londonien d'avoir évité la naissance d'un enfant devant supporter le fardeau qu'aurait été le risque génétique de développer un cancer du sein ou de l'ovaire est apparue comme un progrès pour certains et comme une menace pour d'autres. Ce sont plutôt ces derniers qui ont sollicité la Ligue contre le cancer pour que son comité éthique et cancer rende un avis. On a évoqué le risque de dérive eugéniste. C'est vrai, la question se pose. Mais quand le premier « bébé-éprouvette » est né en 1978, s'est-on posé la question des portes que cela ouvrait vers le diagnostic préimplantatoire, et donc le questionnement actuel ? Et si l'on avait su, aurait-on renoncé ? La science a progressé, notre maîtrise technologique des premiers stades de la vie s'est développée. Ainsi s'est évanouie notre innocence devant ce que nous voudrions en faire. Seule une réflexion éthique approfondie nous aidera à assumer demain les choix que nous sommes amenés à faire aujourd'hui. ■

Recherche translationnelle, une révolution ?

La recherche translationnelle en cancérologie est ce chaînon indispensable qui manquait tant pour jeter des ponts entre recherche fondamentale et recherche clinique. Elle assure le passage de l'une à l'autre et vice versa. Elle s'inscrit donc dans le continuum soins-recherche, avec pour objectif d'accélérer l'application des découvertes les plus récentes au bénéfice des patients.

Gilles Vassal*

Des progrès considérables ont été accomplis au XX^e siècle dans la compréhension des mécanismes qui transforment une cellule normale en une cellule cancéreuse. Il y a des gènes qui, lorsqu'ils sont altérés, favorisent la capacité des cellules à se multiplier. Elles échappent alors à la régulation physiologique du nombre de cellules dans les organes et forment une tumeur qui peut être maligne. Il y a des gènes, dits « gènes suppresseurs », qui empêchent la cellule de s'engager dans un processus de cancérisation. Lorsqu'ils sont absents ou qu'ils ne fonctionnent pas, une tumeur peut se développer, expliquant ainsi le fait que certaines personnes ont un risque plus élevé que d'autres de développer un cancer. C'est le cas des femmes qui ont une mutation du gène BRCA1¹ et qui ont un risque plus élevé de deve-

lopper un cancer du sein que la population générale.

Au siècle dernier, ces progrès ne se sont pas traduits par des traitements nouveaux améliorant la prise en charge des patients. Avec les outils disponibles, les chercheurs ne pouvaient étudier qu'un gène à la fois, alors qu'il y en a plus de 25 000. Le développement des techniques de biologie moléculaire à haut débit, comme la génomique² et la protéomique³, capables d'analyser en une seule expérience tous les gènes d'une tumeur, a transformé la compréhension de la biologie de ces tumeurs, en permettant une vision à la fois plus globale et plus précise des altérations qui les caractérisent.

Des signatures géniques (un ensemble de gènes qui sont associés au comportement particulier d'une tumeur) ont été découvertes qui prédisent le risque de rechute ou de non-réponse au traitement. D'autres mutations de gènes ont été découvertes. De nouveaux médicaments ont commencé à être développés pour cibler précisément ces anomalies qui sont spécifiques des tumeurs.

On comprend donc de mieux en

mieux ce que sont les cancers. On sait désormais qu'il n'y a pas un cancer du sein mais au moins six types différents, qui nécessitent des traitements différents. Et cela est vrai pour tous les cancers, même si de gros progrès restent à faire pour mieux comprendre certains d'entre eux, comme les cancers du pancréas et les tumeurs cérébrales. Ces progrès se sont déjà traduits par un bénéfice thérapeutique pour les patients. Ils ont été rendus possibles grâce à la recherche translationnelle.

ENTRE RECHERCHE FONDAMENTALE ET RECHERCHE CLINIQUE

La recherche translationnelle ne se développe officiellement en France que depuis quelques années (moins de dix ans), même si des médecins et des chercheurs font de la recherche translationnelle sans le savoir, sans la nommer, depuis déjà bien longtemps. Elle constitue le chaînon manquant entre recherche fondamentale et recherche clinique. Elle a pour objectif d'accélérer l'application des découvertes les plus récentes au bénéfice des patients.

Dans ce continuum soins-recherche,

la recherche fondamentale est définie par le *Petit Robert* comme suit : « Recherche orientée vers les domaines fondamentaux d'une discipline (opposée à recherche appliquée). » Dans les sciences du vivant, il s'agit de connaître et de comprendre les systèmes biologiques qui régissent la vie, sans se préoccuper immédiatement des applications éventuelles à court, moyen ou long termes. C'est pourquoi la recherche fondamentale explore des modèles comme les végétaux, la bactérie, le virus, le ver, la drosophile, qui sont bien plus simples que les mammifères, en particulier l'être humain. En cancérologie, la recherche cognitive⁴ s'attache à comprendre

¹ BRCA1 (breast cancer 1) signifie « sein » en anglais.

² La génomique est l'étude de l'ensemble des gènes d'une cellule permettant la compréhension de leurs fonctions dans celle-ci.

³ La protéomique est l'étude de l'ensemble des protéines d'une cellule contribuant à son fonctionnement et de leurs interactions avec les autres substances telles que l'ADN ou l'ARN.

⁴ La recherche cognitive est la recherche visant à acquérir et transmettre les connaissances.

suite page 2 ►►

entretien avec Dominique Stoppa-Lyonnet, généticienne

« Il ne faut pas changer la loi »

Propos recueillis par Saïd Aït-Hatrit et Zineb Tazi

À l'occasion des états généraux de la bioéthique, qui ont été clôturés par une journée de synthèse le 23 juin à Paris, et dans la perspective de la révision des lois de bioéthique, retour avec Dominique Stoppa-Lyonnet, généticienne de renom, sur le diagnostic prénatal (DPN) et le diagnostic préimplantatoire (DPI), dont l'extension fait de plus en plus débat en France.

Éthique & cancer : Quand a-t-on recours aux DPN et aux DPI, et quelle est la différence entre ces deux types de diagnostic ?

Dominique Stoppa-Lyonnet :

Le diagnostic prénatal (DPN) ou le diagnostic préimplantatoire (DPI) peuvent être envisagés en cas de risque de maladie grave et incurable pour l'embryon ou le fœtus. Cependant, un couple ne peut s'orienter vers un diagnostic préimplantatoire que lorsqu'une anomalie génétique ou chromosomique a été détectée chez l'un des membres du couple ou les deux. Cette condition n'est pas nécessaire pour le DPN. Le DPI est un diagnostic biologique effectué à partir de cellules prélevées sur l'embryon



SÉBASTIEN SALOM-GOMIS

conçu *in vitro*. Il s'agit de réaliser une fécondation *in vitro* (FIV), de prélever une cellule de l'embryon et de rechercher la présence de l'anomalie. Sont ensuite transférés dans l'utérus maternel un ou deux embryons non atteints de la maladie recherchée. Une FIV

suite page 2 ►►

COMMENT SAISIR

LE COMITÉ

ÉTHIQUE ET CANCER

Le comité éthique et cancer est un organe de recours consultatif pouvant être saisi à tout moment, par toute personne et tout organisme sur toute question légitime en relation avec la pathologie cancéreuse.

Saisir le comité

Par courriel :

ethique@ligue-cancer.net

Par voie postale :

Ligue contre le cancer,
Questions éthiques,
14 rue Corvisart 75013 Paris

« suite de la page 1 »

Recherche translationnelle, une révolution ?

pourquoi et comment une ou plusieurs cellules deviennent cancéreuses, pourquoi et comment le système immunitaire protège ou ne protège plus contre ces phénomènes de cancérisation. Les chercheurs utilisent très souvent des modèles de cancers humains ou de rongeurs, *in vitro* et *in vivo*. La recherche fondamentale est conduite dans des laboratoires de recherche du CNRS, de l'Inserm et de l'Université, le plus souvent au sein de campus de recherche, mais aussi dans certaines entreprises privées. La proximité de l'hôpital, du malade, n'est pas une condition nécessaire à son développement.

De son côté, la recherche clinique s'intéresse à l'être humain, qu'il soit en bonne santé ou malade, dans tous les domaines qui concernent sa santé. Ainsi, en oncologie, la recherche clinique se préoccupe du diagnostic de cancer et du risque de cancer, du dépistage (diagnostic précoce) et des traitements, quels qu'ils soient (chimiothérapie, radiothérapie, chirurgie, immunothérapie, etc.), mais aussi du patient comme personne malade, dans son environnement, participant éventuellement à des protocoles de recherche biomédicale. La recherche clinique utilise les outils statistiques et épidémiologiques. Elle se développe dans l'hôpital, au lit du malade ou en consultation, mais aussi en réseau avec les partenaires de la prise en charge du patient. Elle fait appel, directement

ou indirectement, à tous les métiers d'un établissement hospitalier.

En oncologie, la recherche clinique et les soins sont (et doivent être) très liés, puisque l'objectif est de toujours progresser dans un domaine où beaucoup de traitements sont encore insuffisamment efficaces. La recherche clinique essaie donc de comprendre et de traiter la maladie chez l'homme, la femme, l'enfant, autant d'êtres humains éminemment complexes. Elle a aussi un devoir d'application, d'action, dans une certaine forme d'urgence, car il s'agit de milliers de vies en danger.

DEUX OBJECTIFS ET DEUX CAS

La recherche translationnelle assure le continuum entre la recherche fondamentale et la recherche clinique. Elle doit se développer à proximité du patient afin de permettre un flux bidirectionnel des connaissances de la recherche fondamentale vers son application au patient et des observations faites chez le malade vers la recherche fondamentale. En oncologie, elle a deux objectifs :

– tester la pertinence d'une hypothèse biologique pour le diagnostic, le pronostic, le traitement, la prévention ou l'analyse du risque de cancer ;

– déterminer les bases biologiques d'une observation faite en clinique ou dans une population.

Un des objectifs prioritaires est d'identifier et de valider des marqueurs biologiques (biomarqueurs) pour le diagnostic et le traitement des cancers, en utilisant les technologies les plus innovantes au bénéfice des patients.

En 2005, une équipe de chercheurs de l'Inserm, dirigée par William Vainchenker, montre que la polyglobulie de Vaquez est due à la mutation d'un gène, JAK2. C'est une maladie où les globules rouges se multiplient de façon anarchique avec risque de thrombose voire de transformation en leucémie. C'est une avancée majeure. La recherche translationnelle a alors étudié les mutations de JAK2 dans d'autres maladies du sang et les a recherchées dans des tumeurs solides pour vérifier que ce gène n'y était pas impliqué. Un test diagnostique a été mis à disposition dans les deux ans. Des industriels du médicament ont cherché des molécules capables d'inhiber JAK2 muté et, seulement trois ans après la découverte, les premiers médicaments sont entrés en études cliniques.

En 2002, une équipe néerlandaise dirigée par Laura Van't Veer publie la première signature génique dans les cancers du sein. Ils ont analysé les tumeurs de 117 femmes opérées d'un cancer du sein, sans ganglions envahis. On sait que la plupart de ces femmes n'ont pas besoin de chimiothérapie après la chirurgie, mais que la maladie va rechuter pour une proportion non négligeable d'entre elles, sans que l'on sache bien prédire quelles sont ces femmes qui nécessitent de la chimiothérapie. Analysant les gènes exprimés dans ces tumeurs, les chercheurs ont identifié une signature de 70 gènes qui permet de différencier les tumeurs à risque de rechute de celles qui ne vont pas rechuter. Pour vérifier l'hypothèse, une grande étude européenne de

recherche clinique, l'étude Mindact³, a été lancée en 2007 pour montrer si cette signature permet de réserver la chimiothérapie aux femmes qui doivent en bénéficier. Parallèlement, les chercheurs explorent certains des gènes de la signature pour comprendre leur rôle biologique (recherche fondamentale).

BESOINS

Ainsi, la recherche translationnelle doit se développer à proximité des patients, dans une dynamique de collaboration entre médecins et chercheurs, en partenariat avec l'industrie pharmaceutique lorsqu'il s'agit de nouveaux médicaments. Elle a besoin de plates-formes technologiques performantes, de centres de ressources biologiques (biobanques) aux collections parfaitement annotées pour l'information clinique. Elle a besoin de laboratoires ou de centres d'investigations biologiques dédiés et d'une mise en réseau des technologies et des expertises. Elle a besoin de ressources spéciales.

Ainsi, la recherche translationnelle contribue de façon majeure à l'innovation diagnostique et thérapeutique en oncologie, pour mieux traiter les patients, en développant des traitements personnalisés qui prennent en compte les caractéristiques biologiques de la tumeur et génétiques du patient. ■

³ Cette grande étude internationale a pour objectif de confirmer que, pour prédire l'agressivité d'une tumeur sans envahissement ganglionnaire, sa signature moléculaire est d'une valeur pronostique supérieure à celle des critères classiques. Il s'agit donc de vérifier, dans les six ans à venir, qu'une signature favorable (risque faible de récurrence) pourrait préserver un grand nombre de femmes d'une chimiothérapie adjuvante lourde, coûteuse et, surtout, dans leur cas, inutile.

« suite de la page 1 »

« Il ne faut pas changer la loi »

général de 6 à 10 embryons, le DPI est effectivement une sélection d'embryons. Le taux de grossesses menées à terme après le recueil des ovocytes n'est que de 20 %. En un mot, le DPI n'est en aucun cas une solution de facilité.

Le couple a aussi l'option du DPN. Le DPN est, selon le Code de la santé publique, l'ensemble des pratiques médicales ayant pour but de détecter *in utero* chez l'embryon ou le fœtus une affection d'une particulière gravité. La vocation du DPN est de faire le diagnostic d'une maladie grave chez l'embryon et éventuellement de la traiter. Il peut ainsi conduire à un geste curatif sur le fœtus ou dans la période néonatale. Il peut aussi conduire en cas de maladie grave et incurable à une interruption médicale de grossesse (IMG), sous réserve que le couple, ou plus précisément la femme, le décide et après qu'un centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal (CPDPN) a attesté de la gravité et de l'incurabilité de la maladie. Les deux circonstances les plus fréquentes qui conduisent à une proposition de DPN sont la détection d'anomalies à l'échographie fœtale et, à l'issue du dépistage de la trisomie 21, un seuil de risque au-dessus de 1 pour 250.

É & C : En quoi ces deux diagnostics soulèvent-ils des questions éthiques ?

D. S.-L. : Le DPI conduit à la sélection d'embryons non atteints et à l'élimination d'embryons atteints, et le DPN peut conduire à une IMG si le fœtus est atteint. Le développement d'un embryon ou d'un fœtus qui constitue une vie potentielle peut être ainsi interrompu. À l'inverse, un couple peut-il accepter impunément, lorsqu'il sait, la naissance d'un enfant dont la vie va être une souffrance ? La tension éthique est là. Les couples ne demandent pas à avoir un enfant parfait, pas même normal, mais un enfant dont la vie est sans souffrance. Dans le cas d'une maladie chromosomique comme la trisomie 21, la souffrance de l'enfant et du jeune adulte est induite, non pas tant par la maladie elle-même, mais par le retentissement de l'accueil insuffisant que fait la société au handicap. Si la société accueillait sans réserve les enfants atteints, peut-être n'y aurait-il pas autant d'interruptions de grossesse.

Un scénario possible et préoccupant est celui des interruptions de grossesse par confort. En effet, lorsque les tests d'ADN fœtal obtenu à partir d'une prise de sang maternel seront possibles et lorsque les résultats seront obtenus avant la fin du délai légal d'interruption volontaire de grossesse (IVG), des dérives seront possibles. Quels pourraient en être alors les garde-fous ? Il n'y a pas aujourd'hui de dispositions législatives écartant ce scénario lorsque les sociétés commercialisant les tests sont hors du territoire français. Des directives au niveau européen, des recommandations par des instances internationales pourraient cependant limiter, voire interdire, ces pratiques. Je reste cependant relativement optimiste car, à mon sens, on peut compter, sous réserve de l'information des femmes et des couples, sur leur bon sens et surtout sur leur désir d'enfant.

Concernant les DPI, leur réalisation est extrêmement encadrée en France. Les risques de dérive sont faibles du fait des modalités de réalisation et en particulier grâce au rôle des CPDPN qui, comme on l'a vu pour le DPN et l'IMG, attestent de la gravité et de l'incurabilité de la maladie et donnent ainsi une autorisation du DPI. Les dossiers sont discutés au cas par cas.

É & C : Que dit la loi française à propos de ces diagnostics ?

D. S.-L. : Il est important de souligner que la loi française n'a pas établi de liste de maladies pour lesquelles une IMG ou un DPI seraient autorisés. Cela permet à la fois de lutter contre les dérives eugéniques et de prendre en compte la singularité de chaque situation familiale. Au sujet des formes héréditaires de cancers, et précisément des formes à révélation tardive, BRCA1 et BRCA2¹, que nous avons étudiées dans le rapport de l'INCa et de l'Agence de biomédecine², repris dans l'avis du comité éthique et cancer³, nous avons estimé que, dans la majorité des cas, la situation familiale n'autoriserait pas de DPI ou de DPN. Mais nous proposons que, dans certaines situations exceptionnelles, une telle demande puisse être acceptée.

La base du raisonnement veut que, en plus du risque accru de morbidité et de mortalité lié

aux gènes BRCA1 et BRCA2, il existe d'autres facteurs amplificateurs de la maladie. La recherche est en train de les identifier. Aujourd'hui, nous restons sur une attitude médicale empirique et ancienne, en proposant que ces facteurs soient résumés par la sévérité de l'histoire familiale proche.

É & C : Le comité éthique et cancer préconise le statu quo sur cette question...

D. S.-L. : Le comité éthique et cancer retient que la loi n'est pas mal faite et qu'elle permet de prendre en compte la singularité de chaque situation. Ce qui n'a peut-être pas été assez dit est qu'il ne s'agit pas de faire la promotion de ces diagnostics, pour les formes héréditaires de cancer. Aujourd'hui, le Conseil d'État propose de ne pas modifier la loi. Je partage cet avis. Il serait cependant enrichissant d'avoir une commission consultative sur les formes héréditaires de cancer, à laquelle les CPDPN pourraient se référer. Elle aurait aussi vocation à réaliser un suivi des différentes demandes dans ce domaine.

É & C : Pourquoi la polémique a-t-elle enflé autour des formes héréditaires de cancer ?

D. S.-L. : Parce que ces tests choquent les milliers de femmes affectées chaque année par le cancer du sein. Après l'annonce en janvier dernier de la naissance d'un enfant après DPI BRCA1, en Grande-Bretagne, la polémique a enflé. Le comité éthique et cancer a reçu une cinquantaine de lettres sur ce sujet, toutes opposées au DPI. Je comprends que l'acceptation par la société de DPI et DPN pour un « risque de cancer du sein », c'est désespérer les femmes qui ont été atteintes de cancer du sein, ce qui revient à leur dire indirectement le cancer du sein est si grave qu'il vaut mieux ne pas naître et qu'il est inutile de poursuivre les recherches. Je voudrais cependant souligner ici qu'il y a de rares formes familiales où les risques de cancers du sein et de l'ovaire sont extrêmement importants, que l'âge moyen au diagnostic est très jeune et que les capacités de guérison sont limitées. Dans ces rares situations, alors il me semble que les demandes sont recevables.

É & C : Que dire aux couples détectés à risque mais auxquels on refuse le DPI ?

D. S.-L. : Il faut les aider à accepter les risques, leur rappeler que toute grossesse en

comporte. Nous sommes dans une sorte de balance bénéfice/risque. Il faut redire à la mère porteuse d'une prédisposition quels risques fait peser sur elle une stimulation hormonale pour la fécondation *in vitro*. Lui rappeler que le DPI n'est pas une solution de facilité, contrairement à l'idée répandue. On peut aussi s'interroger sur l'innocuité à terme de la biopsie embryonnaire. Il y a des inconnues, dont l'impact sur la santé du nouveau-né est a priori faible, mais dont il faut faire part au couple.

É & C : Une personne qui se sait en risque génétique peut-elle ne pas en informer sa famille ?

D. S.-L. : Lorsque le résultat d'un test génétique peut conduire à des mesures de soin ou de prévention, une personne qui se sait porteuse d'un facteur génétique peut alors engager sa responsabilité civile, voire pénale, si elle n'informe pas ses proches. La modalité classique veut que la personne testée informe elle-même ses apparentés, aidée par une lettre du médecin, résumant les enjeux du test génétique et donnant des informations simples permettant l'orientation des apparentés vers une consultation de génétique. Mais il peut arriver qu'elle demande aux soignants de le faire. Se pose alors la question du secret médical, dont le médecin n'est pas délié même si la personne concernée l'autorise à le divulguer. Le groupe de travail du Conseil d'État a proposé que l'on puisse le lever dans ce cas. ■

¹ BRCA1 (breast signifie « sein » en anglais).

² Voir notice bibliographique p. 4.

³ Voir annexe p. 3.

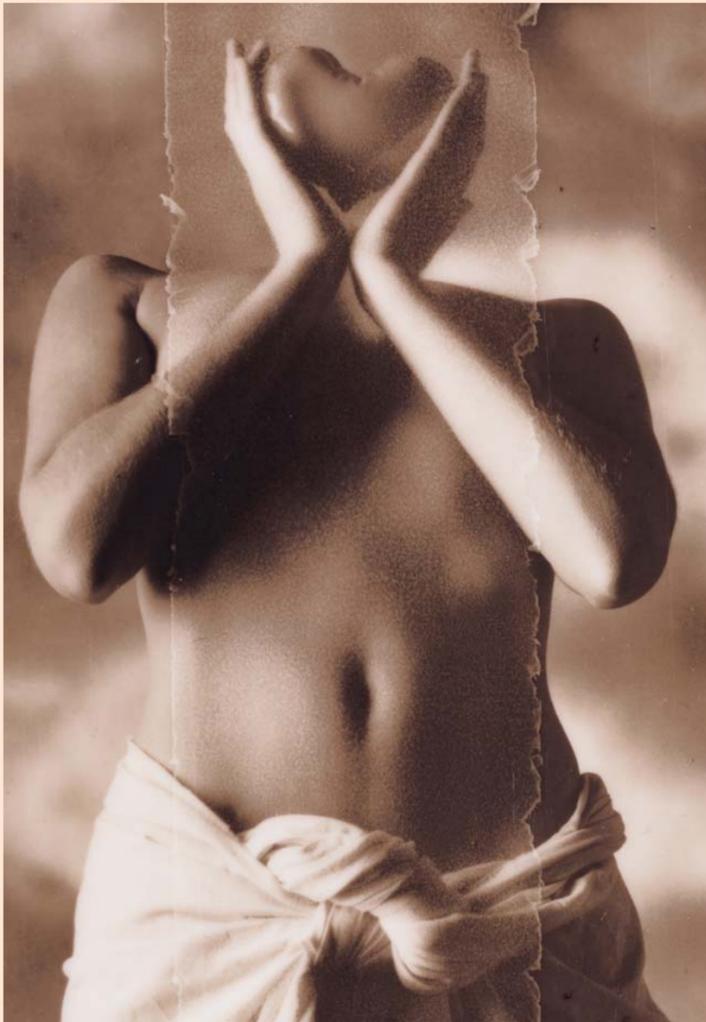
BIO EXPRESS

Dominique Stoppa-Lyonnet est responsable du service de génétique à l'institut Curie et professeur des universités à la faculté de médecine de Paris-Descartes. Elle a fait de l'étude des prédispositions aux cancers l'un de ses principaux thèmes d'activité. L'INCa et l'Agence de biomédecine lui ont d'ailleurs confié en octobre 2006 la réalisation d'un rapport sur la place du DPN et du DPI dans les formes héréditaires de cancer, remis à la fin de l'année 2007. De nombreux rapports continuent de s'y référer. Le Dr Stoppa-Lyonnet est également membre du Comité consultatif national d'éthique et a été membre du groupe de travail du Conseil d'État sur la révision des lois de bioéthique.

Avis n° 3 du 14 mai 2009, « Quelles réponses apporter aux demandes de DPI pour une forme héréditaire de cancer ? »

Rapporteurs : Patrick GAUDRAY, Dominique STOPPA-LYONNET

SAISINE DISCUTÉE LORS DE LA 3^{ÈME} SESSION PLÉNIÈRE DU COMITÉ ÉTHIQUE ET CANCER DU 2 FÉVRIER 2009



PHOTONICA/EWAN FRASER/DEBUTANT/GETTYIMAGES

L'hôpital d'University College à Londres a annoncé en janvier 2009 la naissance d'une enfant non porteuse d'une mutation du gène BRCA1¹ et par là d'un risque majeur de cancer du sein et de l'ovaire. Après une étape de fécondation in vitro et l'analyse génétique d'une dizaine d'embryons ainsi obtenus, seul un embryon non porteur de la mutation génétique associée au haut risque de cancers et identifiée dans la famille du père a été transféré dans l'utérus de la mère².

Cette annonce, très médiatisée, de la naissance de ce bébé né après tri des embryons en raison d'un risque génétique a suscité un flux important de messages sur le forum de la Ligue contre le cancer, fait d'autant plus notable qu'inhabituel (les messages du forum proviennent habituellement de patients ou de proches exprimant leur détresse, leur espoir ou désespoir, ou posant des questions sur leur pathologie).

Le contenu de ces messages est unanime et sans équivoque : tous clament leur indignation, parfois violente, devant cet "exploit scientifique". En effet, il est jugé et ressenti comme un renoncement à la lutte contre le cancer, donnant la préférence à la destruction de la vie plutôt qu'au combat contre la maladie et donc à l'espoir.

En France, le diagnostic biologique effectué à partir de cellules prélevées sur l'embryon conçu in vitro, ou diagnostic préimplantatoire (DPI), est très encadré par la loi. Sa mise en œuvre est autorisée uniquement lorsqu'un couple présente une forte probabilité de donner naissance à un enfant atteint d'une maladie génétique d'une particulière gravité reconnue comme incurable au moment du diagnostic. Les formes héréditaires de cancer peuvent-elles remplir les critères de gravité et d'incurabilité requis par la loi ?

Au cours de ces vingt dernières années, une soixantaine de gènes de prédisposition aux cancers ont été identifiés. Ces gènes, dont nous sommes tous porteurs, sont le siège de mutations dans une très petite fraction de la population. En général, l'un des deux parents est porteur. Le risque d'être atteint d'un cancer ou d'en avoir déjà été atteint est ainsi important. Il y a un risque sur deux que chacun des enfants en soit également porteur. Il existe une grande diversité des situations en termes de risque et de localisation tumorale. Ces différentes situations

peuvent être réparties dans trois groupes de gravité différente. Les deux premiers concernent des risques de tumeurs multiples, apparaissant chez l'enfant et/ou l'adulte jeune et dont les traitements sont lourds et invalidants avec un risque de séquelles majeures ayant un retentissement sur la qualité de vie. Le troisième groupe comprend la prédisposition à des cancers qui pourront n'apparaître qu'à l'âge adulte. C'est le cas, par exemple, des gènes BRCA1 et BRCA2, dont les mutations augmentent de manière considérable le risque de développer

un cancer du sein et de l'ovaire avant l'âge de 50 ans. C'est le cas aussi de certaines prédispositions à certains cancers du côlon (syndrome de Lynch).

C'est ce dernier groupe, et seulement celui-ci, qui fait l'objet du présent avis. En effet, ce groupe, outre le fait d'être concerné par des cancers n'apparaissant qu'à l'âge adulte, présente deux caractéristiques majeures : une survenue incertaine de la maladie et un grand espoir de curabilité. Il faut également savoir que quelques rares diagnostics prénataux (DPN), des interruptions médicales de grossesse (IMG) et des DPI sont réalisés en France pour des formes héréditaires des groupes 1 et 2³. En effet, selon un rapport rédigé à la demande de l'Agence de biomédecine et de l'Institut national du cancer (INCa) par un groupe d'experts dirigé par le Dr Dominique Stoppa-Lyonnet, 22 DPI ont été réalisés en France entre janvier 2000 et juin 2007 pour des formes héréditaires de cancer. Elles ont donné lieu à la naissance de six enfants indemnes de ces formes (polypose adénomateuse familiale dans trois cas, maladie de von Hippel Lindau dans deux cas) ou d'une maladie associée à un risque élevé de cancer (sclérose tubéreuse de Bourneville dans un cas).

ENJEUX ÉTHIQUES

L'émotion qui s'est manifestée auprès de la Ligue contre le cancer après l'annonce britannique peut être liée à la confrontation de deux logiques morales opposées qu'il convient de reconnaître : la première correspond, au nom du respect dû à la vie à venir, à un rejet de ce que la technique médicale permet. On y trouve la crainte que le DPI pour risque de cancer soit une porte ouverte vers un eugénisme larvé. Une telle dérive avait été envisagée par le Comité consultatif national d'éthique (CCNE) dans son avis n° 75 sur l'ICSI (Intracytoplasmic Sperm Injection⁴) : « Faire suivre l'ICSI d'un DPI constitue incontestablement une dérive qui doit nous interroger⁵. » Cette logique met également à mal (ou remet en question) les capacités actuelles et futures de traitement et de guérison des cancers. Enfin, puisque les maladies dont il est ici question affectent majoritairement des adultes, peut-on « gommer » les dizaines d'années de vie qui les séparent d'une manifestation clinique de leur « prédisposition » ?

La seconde est celle de l'inacceptabilité de soumettre un individu qui n'a pas demandé à vivre à la charge physique, psychologique et émotionnelle d'une maladie lourde, encore souvent fatale. En l'absence de moyens totalement efficaces de prévention et de traitement, et étant donné la lourdeur des traitements, de leurs répercussions sur la qualité de vie ainsi que les taux d'échecs thérapeutiques à long terme toujours trop élevés, la responsabilité de donner naissance à une personne à haut risque de cancer peut apparaître comme insurmontable.

PRÉDISPOSITION GÉNÉTIQUE AU CANCER DU SEIN

Les cancers du sein ainsi que des ovaires sont très fréquents puis-

qu'une femme sur dix dont l'espérance de vie est de plus de 80 ans en aura été atteinte au cours de sa vie. Cinquante mille nouveaux diagnostics de cancer du sein sont faits annuellement en France. Il a été démontré, en particulier pour le cancer du sein, qu'il est essentiel que la maladie soit dépistée très précocement pour augmenter le taux de guérison. Cela justifie la mise en place nationale du dépistage organisé du cancer du sein.

De nombreux facteurs influent sur la survenue et la progression de la maladie. On s'interroge sur le rôle des facteurs hormonaux, du surpoids, de l'alcool, de l'environnement. Il existe aussi des facteurs génétiques de susceptibilité, conférant chacun un faible risque et qui font aujourd'hui l'objet de recherches. Enfin, il existe des facteurs génétiques majeurs, majeurs car associés à un risque élevé de cancer. Ce sont les mutations des gènes BRCA1 et BRCA2 cités plus haut. Moins de 5 % des cas de cancer du sein et 10 % des cas de cancer des ovaires surviennent dans un tel contexte. Chez les femmes porteuses de mutations BRCA1 ou BRCA2, les risques moyens de cancer du sein à l'âge de 50 ans sont respectivement de 45 % et de 16 %, c'est-à-dire multipliés respectivement par 22 et 8 par rapport à l'ensemble de la population. Il existe cependant une variation du risque d'une femme à l'autre, puisque certaines seront atteintes très jeunes, à l'âge de 30 ans, voire avant, et d'autres ne le seront jamais. Cette variation du risque conduit à l'existence de familles réunissant des femmes atteintes très jeunes et d'autres atteintes à un âge plus tardif. De la même façon, il y a des familles dans lesquelles le nombre de décès prématurés est plus important que dans d'autres. On suppose

que des facteurs, génétiques ou non, expliquent une part de cette variation des risques tumoraux et de gravité de la maladie. Aujourd'hui, l'estimation précise d'un risque individuel reste difficile. Les risques moyens associés aux mutations BRCA1 et BRCA2 peuvent être ajustés par la prise en compte de l'histoire médicale des apparentés proches. Plus qu'une révolution génétique, la connaissance de ces facteurs génétiques a opéré une rupture sociologique, celle de la confrontation de l'homme, des hommes, avec des informations sur le patrimoine génétique qu'ils ont reçu et transmettront à leurs enfants, dépassant ainsi leur avenir personnel. Que peut-on en faire sur le plan de la santé publique, des sciences sociales et des applications biomédicales potentielles ? Ainsi que l'écrivait un

suite page 4 ►►

¹ BReast CAncer (breast signifie « sein » en anglais).

² Rappelons qu'un groupe d'experts, réunis par la Ligue en octobre 2005, avait déjà réfléchi et anticipé ces pratiques. Cette réflexion avait inclus à la fois les plans scientifique et technique et abordé les dimensions humaines et sociales.

³ Formes héréditaires des groupes 1 et 2 : syndrome de Li et Fraumeni (sarcomes, tumeurs cérébrales, cancers du sein, survenant dans l'enfance et chez l'adulte jeune) ; polypose adénomateuse familiale (polyypes digestifs multiples conduisant à une colectomie à l'adolescence, tumeurs desmoides), maladie de von Hippel Lindau, rétinoblastome, tumeurs rhabdoïdes...

⁴ L'injection intracytoplasmique de spermatozoïdes (Intracytoplasmic Sperm Injection) est une technique de fécondation in vitro utilisée depuis 1992 avec micro-injection du sperme dans l'ovule.

⁵ In Avis n° 75 du CCNE, *Questions éthiques soulevées par le développement de l'ICSI*, 12 déc. 2002, p. 5.

ANNEXE

« Diagnostic préimplantatoire chez la femme à haut risque familial de cancer du sein »

Rapport du groupe de réflexion de la Ligue contre le cancer, 10 octobre 2005.

Extraits :

(...) Dans la mesure où il existe des prédispositions génétiques à diverses formes de cancer, la question se pose de l'utilisation du DPI afin de sélectionner des embryons indemnes de ces prédispositions. Cela concerne par exemple le cancer du côlon dans la polypose familiale colique, le carcinome médullaire de la thyroïde ou encore le cancer du sein lorsque sont présentes les mutations BRCA1 ou BRCA2. La première prédispose aux cancers du sein et de l'ovaire avec un taux de pénétrance de 50 % à 75 %, la seconde concerne uniquement le cancer du sein mais avec un taux de pénétrance faible.

De plus en plus de couples, même si leur nombre reste encore faible, font désormais des demandes de DPI lorsqu'ils sont concernés par une forme familiale de cancer. Leurs demandes sont encore rarement acceptées. Toutefois, il ne semble pas possible de les ignorer. L'angoisse de parents à l'idée de transmettre une prédisposition génétique à un cancer, qui conduit certains d'entre eux à renoncer totalement à faire des enfants, est une réalité qui se doit d'être prise en

compte. Pour autant, est-il possible d'accepter toutes les demandes sachant que la procédure est lourde et coûteuse (stimulation ovarienne, puis fécondation in vitro, puis DPI, puis « tri » des embryons et enfin implantation utérine) et qu'elle n'est pas exempte de risques de dérives ? En témoigne cet exemple, certes extrême, d'un couple de femmes homosexuelles et sourdes qui, aux Etats-Unis, avait fait une demande de DPI pour obtenir un enfant lui aussi sourd...

L'une des questions majeures que pose le DPI est de savoir s'il est éthiquement acceptable « d'éliminer » un embryon pour un risque de maladie qui n'est pas totalement certain, pour lesquels il existe des traitements et en sachant qui si la maladie survient, ce sera après plusieurs dizaines d'années de vie.

(...) En définitive, les demandes de DPI se doivent d'être évaluées en fonction du taux de pénétrance de la prédisposition génétique, de l'âge moyen de l'apparition de la maladie et de sa curabilité. Pour autant, il n'apparaît pas possible de normaliser d'une quelconque manière les attitudes, tant les situations, souvent difficiles pour les couples, peuvent être hétérogènes. Il est indispensable de proposer à la femme et à son partenaire une écoute pluridisciplinaire qui associe médecin, psychologue et biologiste, et de tenter d'apaiser leur angoisse. Cette écoute est primordiale avant toute décision. ■

Avis n° 3 du 14 mai 2009, « Quelles réponses apporter aux demandes de DPI pour une forme héréditaire de cancer ? »

SAISINE DISCUTÉE LORS DE LA 3^{ÈME} SESSION PLÉNIÈRE DU COMITÉ ÉTHIQUE ET CANCER
DU 2 FÉVRIER 2009

éditorialiste de la revue Nature : « Nous ne pouvons pas prévoir tout ce qui va se produire demain, mais nous pouvons nous y préparer. »

DIAGNOSTIC PRÉIMPLANTATOIRE

Le diagnostic préimplantatoire permet d'identifier une anomalie génétique sur un embryon obtenu par fécondation *in vitro*. Ce dépistage est effectué dans les trois jours qui suivent la fécondation, lorsque l'embryon n'est constitué que de huit cellules, dont une ou deux sont prélevées sans que cela semble dommageable au développement embryonnaire qui s'ensuit.

Sur un plan théorique, cette technique paraît simple, une solution de facilité qui permettrait à un couple d'avoir un enfant sur mesure, parfait pour certains. Dans les faits, c'est une procédure lourde, longue pour le couple et coûteuse pour la société. En effet, il s'agit d'une fécondation *in vitro* « classique » qui repose donc sur un traitement hormonal destiné à obtenir une hyperovulation, et dont le succès, en termes de grossesse, reste modeste. Après le recueil des ovocytes, ce n'est que pour un couple sur cinq qu'une grossesse aura été menée à terme. On n'attend pas de progrès techniques à moyen, voire à long terme. En effet, il est possible que ces échecs nombreux reflètent les limites naturelles de toute conception, c'est-à-dire un taux élevé de fausses couches spontanées qui passent inaperçues le plus sou-

vent. Ainsi, l'impression qui est donnée par certains médias que le DPI serait un acte simple (insignifiant ?) qui pourrait être décidé sur un « coup de tête » est fautive et cache la douleur et la difficulté d'une telle décision.

S'il apparaît que la demande de DPI par des couples concernés par une forme héréditaire de cancer pourrait être croissante, celle-ci traduit certainement la détresse vraie de situations familiales vécues comme insupportables, ainsi qu'une authentique angoisse à l'idée d'être « responsable » de la naissance d'un enfant qui porterait le poids d'une prédisposition génétique à une maladie grave et encore trop souvent mortelle dans l'état actuel de la médecine.

CONCLUSIONS

Pas plus que le groupe de réflexion éthique de la Ligue contre le cancer en octobre 2005, nous ne pouvons proposer une quelconque normalisation, qu'elle soit restrictive ou permissive, des réponses aux demandes de DPI pour une forme héréditaire de cancer affectant l'adulte jeune et dont l'estimation des risques tumoraux et des capacités de traitement des cancers sont d'appréciation difficile.

L'histoire récente du diagnostic et des traitements des cancers impose une ouverture vers l'optimisme quant aux progrès que l'on peut attendre dans les décennies à venir. Il serait ainsi délétère que se substi-

tuent les efforts d'élimination des sujets à risque à ceux de recherche de nouvelles voies thérapeutiques.

On ne peut faire la promotion, encore moins l'apologie, de ce type de DPI, ni celle d'officines privées qui en vanteraient les mérites dans un but essentiellement lucratif. Dans tous les cas cependant, la confrontation à la question du DPI, qu'elle débouche sur son acceptation ou sur son refus, est toujours une épreuve douloureuse qui mérite plus le respect qu'une médiatisation aux motivations douteuses.

Dans ce contexte, il n'apparaît pas nécessaire au Comité de suggérer une modification de la loi et de la réglementation qui régissent actuellement l'utilisation du DPI. De même, la proposition faite par certains d'établir une « liste » des affections ouvrant droit au DPI ne nous semble pas à retenir. En effet, une telle liste aurait une conséquence normative antagoniste de l'approche casuistique humaniste que peut garantir le recours aux autorisations ponctuelles délivrées aujourd'hui par les CPDPN (Centres pluridisciplinaires de diagnostic prénatal).

Seul un tel recours peut ouvrir à une réelle prise en compte de la qualité de vie des familles qui sont confrontées à cette épreuve et permettre « l'écoute pluridisciplinaire [des couples] qui associe médecin, psychologue et biologiste, et [...] tenter d'apaiser leur angoisse », qui était recommandée dans le rapport de la Ligue contre le cancer en 2005. Il ne faut, en effet, en

aucun cas gommer le rapport (dialogue) unique entre une famille et une équipe médicale qui, seul, peut garantir à la fois le respect de toutes les composantes de la décision finale – médicale, psychologique, sociale, économique... – et l'accueil des femmes qui en portent l'essentiel du fardeau. C'est dans le cadre de ce dialogue intime que peuvent être dessinés les contours de l'intolérable, de ce qui est insupportable dans l'histoire familiale concernée. ■

⁶ In Nature, « We can't predict everything that will happen next, but we can be prepared », Vol 456, Issue n° 7218 – 6 nov. 2008, p. 1.

NOTICE BIBLIOGRAPHIQUE

« Diagnostic prénatal, interruption médicale de grossesse, diagnostic préimplantatoire et formes héréditaires de cancers », Rapport rédigé à la demande de l'Agence de biomédecine et de l'Institut national du cancer, 2008.

Site internet : www.agence-biomedecine.fr

Avis du Conseil d'orientation de l'Agence de biomédecine du 28 mars 2008 sur le rapport rédigé à la demande de l'Agence de biomédecine et de l'Institut national du cancer.

Site internet : www.agence-biomedecine.fr

Rapport sur l'évaluation de l'application de la loi n° 2004-800 du 6 août 2004 relative à la bioéthique, Assemblée nationale, décembre 2008.

Site internet : www.assemblee-nationale.fr

parutions

■ Roger-Pol Droit
L'Éthique expliquée à tout le monde
Seuil 2009

Tout le monde parle d'éthique, c'est-à-dire de règles de bonne conduite : dans les affaires, les sports, les médias, la médecine... mais aussi pour tout ce qui concerne la vie quotidienne. Pourtant, son sens reste souvent obscur. À partir de nombreux exemples concrets et vivants, pris notamment dans le secteur biomédical, Roger-Pol Droit montre les continuités et les points de rupture entre les époques précédentes et la nôtre. En mettant en avant que, si les perspectives changent, l'axe central demeure le même : le meilleur guide, pour l'éthique, c'est toujours le souci des autres.

■ Jean-François Mattéi, Jean-Robert Harlé, Pierre Le Coz, Perrine Malzac
Questions d'éthique biomédicale
Flammarion 2008

« Science sans conscience n'est que ruine de l'âme », écrivait déjà Rabelais. Il est vrai que la fascinante évolution des disciplines médicales ces trente dernières années, liée principalement aux extraordinaires progrès technologiques récemment accomplis, nous oblige à repenser certaines questions cruciales concernant l'homme et sa conduite. C'est le but que se sont fixé Jean-François Mattei et ses collaborateurs en rédigeant cet ouvrage. La relation de soins qui s'établit entre le médecin et son patient se doit de respecter des règles comme celles de l'information, du consentement éclairé ou du secret médical. Mais elle doit également considérer, dans sa finalité, la personne et son exigence particulière : en situation comparable, les demandes peuvent être radicalement différentes. Les décisions ne s'imposent alors plus d'elles-mêmes. Les principes d'éthique, se fondant sur le respect de l'autonomie et de la dignité humaine, tentent de guider le médecin dans sa pratique, de l'assistance médicale à la procréation jusqu'à l'accompagnement de fin de vie. Mais que dire de l'expérimentation humaine, du clonage reproductif ou de la recherche sur les cellules souches ? Dans ces domaines aussi, les positions peuvent diverger, et le questionnement éthique se fait prégnant.

Abonnement gratuit
au bulletin *Éthique et cancer* sur
www.ethique-cancer.fr

14 rue Corvisart 75013 Paris tél. : 01 53 55 24 00
courriel : ethique@ligue-cancer.net
www.ethique-cancer.fr
directeurs de la publication : Axel Kahn et Francis Larra
directeur de la rédaction : Christophe Leroux
rédacteur en chef : Laurent Pointier
conseillère éditoriale : Françoise May-Levin
design graphique : Jean-Pierre Renard
impression : Imprimerie de Compiègne
2 avenue Berthelot - Zac de Mercières - BP 60524
60205 Compiègne cedex
Ce numéro a été tiré à 10 000 exemplaires



pour la vie

actualités

Le Conseil d'État prudent sur les lois de bioéthique

Le Conseil d'État a prononcé il y a quelques semaines un avis qui pourrait être un préalable incontournable à la révision des lois de bioéthique, prévue par le gouvernement pour 2010.

Laurent Pointier*

Plus d'un an après avoir été mandaté par le Premier ministre François Fillon, le Conseil d'État a rendu publiques ses réflexions. C'est la troisième fois qu'il se prononce sur la législation en matière de bioéthique. Après avoir consulté quelques-unes des personnalités scientifiques les plus qualifiées, le Conseil d'État a, cette année, sous la présidence de Philippe Bas, adopté une position mesurée justifiée par le fait que les principes posés par les lois de bioéthique – respect de la vie et de la dignité humaine – « ne sont pas contingents et ne peuvent changer au gré de l'évolution des sciences et des techniques ». C'est pour cela que, la haute juridiction recommande d'« apporter certains aménagements aux règles actuelles mais ne prône pas de bouleversements ». En conséquence, on pourrait résumer l'avis rendu ainsi : oui à la recherche sur les cellules souches embryonnaires ; oui à la levée de l'anonymat du don de gamètes ; non à la légalisation de la gestation pour autrui (mères porteuses) ; non à l'idée d'ouvrir l'assistance médicale à la procréation aux femmes célibataires ou aux homosexuelles.



JUSQU'OU ALLER POUR AVOIR UN ENFANT EN BONNE SANTÉ ?

En matière d'éthique, l'évolution des connaissances génétiques n'est pas sans poser de nouvelles questions. C'est le cas, notamment, des diagnostics préalables à la naissance : diagnostic prénatal et diagnostic préimplantatoire. Dans son rapport, le Conseil d'État formule le problème ainsi : « Comment détecter chez l'enfant à naître une maladie ou une affection d'une particulière gravité, reconnue comme incurable au moment du diagnostic, tout en évitant d'éventuelles dérives d'eugénisme ? » Actuellement, la maladie peut être repérée par trois diagnostics encadrés par la loi. Le diagnostic prénatal (DPN) permet de déceler une affection d'une particulière gravité alors que l'embryon ou le fœtus est *in utero*. Si cette affection est avérée, une interruption médicale de grossesse peut alors être autorisée à tout moment. Le diagnostic préimplantatoire (DPI) est effectué à

partir de cellules prélevées sur l'embryon *in vitro*. Il se pratique lorsque le couple a une forte probabilité de donner naissance à un enfant atteint d'une maladie génétique grave reconnue comme incurable au moment du diagnostic. Enfin, le double DPI ou « bébé médicament » permet à la fois de concevoir un enfant indemne d'une maladie génétique familiale et de soigner un aîné malade.

Trois grandes évolutions sont à l'origine des adaptations préconisées par le Conseil d'État : la mise à disposition facilitée de nouveaux diagnostics préimplantatoires sans qu'aucun antécédent familial le justifie, la pratique de ces diagnostics pour des maladies familiales certes graves mais d'apparition différée et les demandes d'interruption volontaire de grossesse pour des pathologies de moins en moins invalidantes. Pour y répondre, la haute juridiction s'est prononcée à la fois pour le maintien de la législation actuelle sur le DPI, sans l'assouplir, pour le renforcement de l'accompagnement et l'information auprès des femmes enceintes, notamment sur les thérapies existantes pour la maladie détectée, et enfin pour la reconsidération du double DPI où le risque d'instrumentalisation de l'enfant à naître est patent. ■

* Laurent Pointier est coordinateur du comité éthique et cancer.