

Saisine discutée lors de la 3^{ème} session plénière du Comité éthique et cancer du 2 février 2009

Rapporteurs : Patrick Gaudray et Dominique Stoppa-Lyonnet

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 mère.²

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, fait d'autant plus notable qu'inhabituel (les messages du forum provenant 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, et 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

¹ BReast Cancer (breast pour 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 scientifiques et techniques et abordé les dimensions humaines et sociales.

gravité reconnue comme incurable au moment du diagnostic. Les formes héréditaires de cancers peuvent-elles remplir les critères de gravité et incurabilité requis par la loi ?

Au cours de ces 20 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. Il est par là à haut risque d'être atteint d'un cancer donné ou en déjà été atteint. Il a un risque sur deux que chacun de ses 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 prénatals (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 par un groupe d'experts dirigé par le Dr Dominique Stoppa-Lyonnet, vingt-deux DPI ont été réalisés en France entre janvier 2000 et juin 2007 pour des formes héréditaires de cancers. 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).

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 (polypes digestifs multiples conduisant à une colectomie à l'adolescence, tumeurs desmoïdes), maladie de von Hippel Lindau, rétinoblastome, tumeurs rhabdoïdes...

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 Injection)⁴ « *Faire suivre l'ICSI d'un DPI constitue incontestablement une dérive qui doit nous interroger*⁵ ». 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 absence de moyens totalement efficaces de prévention et de traitement, et étant donnée la lourdeur des traitements, de leurs répercussions sur la qualité de vie ainsi qu'un taux d'échecs thérapeutiques à long terme toujours trop élevé, la responsabilité de donner naissance à une personne à haut risque de cancers peut apparaître comme insurmontable.

Prédisposition génétique aux cancers du sein

Les cancers du sein, ainsi que des ovaires, sont très fréquents puisqu'une femme sur 10 dont l'espérance de vie est de plus de 80 ans en aura été atteinte au cours de sa vie. 50 000 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. Ceci 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 recherche. Enfin, il existe des

⁴ L'injection intra-cytoplasmique de spermatozoïde (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.

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 cancers du sein et 10 % des cas de cancers de l'ovaire 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 éditorialiste de la revue *Nature* : « *Nous ne pouvons pas prévoir tout ce qui va se produire demain, mais nous pouvons nous y préparer.*⁶ »

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 apparaît simple, une solution de facilité pour un couple qui lui permettrait 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

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.

hormonal destiné à obtenir une hyper-ovulation, 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 technique 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 souvent. 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 cancers 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 cancers 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 substituent 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 pluri-disciplinaire [des couples] qui associe médecin, psychologue et biologiste, et de 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.

Annexes

- « Diagnostic prénatal, interruption médicale de grossesse, diagnostic pré-implantatoire et formes héréditaires de cancers », Rapport rédigé à la demande de l'Agence de biomédecine et de l'Institut national du cancer, 2008.
- Avis du Conseil d'orientation de l'Agence de biomédecine du 28 mars 2008 sur le rapport précité.
- Rapport sur l'évaluation de l'application de la loi n° 2004-800 du 6 août 2004 relative à la bioéthique, Par MM. Alain Claeys et Jean-Sébastien Vialatte, Assemblée nationale, décembre 2008.
- Rapport du groupe de réflexion de la Ligue contre le cancer sur : "diagnostic pré-implantatoire chez la femme à haut risque familiale de cancer du sein" du 10 octobre 2005.