

Diagnostic prénatal, interruption médicale de grossesse,
diagnostic pré-implantatoire et formes héréditaires de cancers

Rapport rédigé à la demande de l'Agence de la Biomédecine et
de l'Institut National du Cancer



Docteur Dominique Stoppa-Lyonnet
Institut Curie
Unité Génétique/Oncologique
26 rue d'Ulm
75231 Paris Cedex 05

Paris, le 12 Octobre 2006

Objet : Mission confiée au Dr. Stoppa-Lyonnet par l'Institut National du Cancer et l'Agence de la biomédecine.

Madame,

La loi du 6 Août 2004 relative à la Bioéthique a fixé un cadre précis au diagnostic biologique effectué à partir de cellules prélevées sur l'embryon in vitro (Art. L. 2131-4 du code de la santé publique), dénommé plus communément diagnostic préimplantatoire (DPI).

A ce jour, 3 centres sont autorisés en France pour réaliser ces diagnostics.

Dans les conditions actuelles de mise en œuvre, ce diagnostic ne peut être proposé que lorsque l'anomalie ou les anomalies responsables de l'affection recherchée ont été « préalablement précisément identifiées chez l'un des parents ou l'un de ses ascendants dans le cas d'une maladie gravement invalidante, à révélation tardive et mettant en jeu le pronostic vital ».

De plus, la procédure de décision pour l'indication d'un DPI fait une place importante à l'expertise des centres multidisciplinaires de diagnostic prénatal (DPN) dont l'avis est obligatoirement requis pour chaque décision. Ceci signifie que ce type de diagnostic n'est envisagé par le législateur que comme une alternative au diagnostic prénatal.

L'évolution des connaissances, nourrie en particulier par les données de l'expérience étrangère, permet de s'interroger sur l'interprétation de ce texte, les places relatives du DPI et du DPN et les limites pratiques du dispositif notamment en matière de pathologies cancéreuses.

On sait en effet que le diagnostic préimplantatoire et le diagnostic prénatal peuvent être appliqués dans le cas de la prédisposition à certains cancers connus pour être étroitement liés à des facteurs génétiques. Ces nouvelles pratiques nécessitent la mise en place d'une réflexion approfondie sur les aspects qualitatifs, quantitatifs et éthiques de leur utilisation. Cette réflexion rentre dans le cadre des attributions communes de l'Institut National du Cancer et de l'Agence de la biomédecine.

Votre notoriété, votre position au sein de la communauté scientifique et la reconnaissance de votre travail par vos pairs nous conduisent à souhaiter vous confier une mission d'expertise sur ce sujet.

L'objectif de ce travail est d'établir un rapport sur la situation actuelle concernant l'utilisation du diagnostic prénatal et du diagnostic préimplantatoire dans le cadre des prédispositions génétiques aux cancers et l'élaboration de propositions sur l'évolution souhaitable de leur utilisation.

Ce rapport devra comporter une évaluation des moyens nécessaires à la réalisation de ces évolutions tant en termes réglementaires que matériels. Il sera proposé à la délibération des instances ad hoc de l'Institut National du Cancer et à celles de l'Agence de la biomédecine.

Pour mener à bien vos travaux, vous vous appuyerez sur un groupe de travail et si besoin, sur l'appui logistique des deux instances sus citées

Espérant pouvoir compter sur votre collaboration, veuillez croire, Madame, en l'expression de nos sentiments les meilleurs.



Dominique Maraninchi
Président de l'Institut National
du Cancer



Carine Camby
Directrice Générale de l'Agence
de la biomédecine

Résumé

Des formes héréditaires de cancers dont le mode de transmission est simple, monogénique et dominant, et dont la gravité et l'incurabilité ont été attestées par des CPDPN (Centre Pluridisciplinaire de Diagnostic Prénatal), ont déjà fait l'objet de DPN (Diagnostic Prénatal) ou de DPI (Diagnostic Pré-Implantatoire) en France. L'état des lieux a montré que le nombre d'examens réalisés annuellement dans notre pays était très faible : une vingtaine de DPN pour les formes héréditaires de cancers proprement dits et une trentaine pour des maladies dont le risque tumoral n'est pas au devant du tableau clinique. Vingt-deux DPI ont été réalisés entre janvier 2000 et juin 2007 et ont conduit à la naissance de 6 enfants indemnes de formes héréditaires de cancers (polypose adénomateuse familiale, maladie de von Hippel Lindau) ou maladie associée (sclérose tubéreuse de Bourneville). En 2005 et 2006, 24 attestations de gravité en vue de la réalisation d'un DPI ont été données, soit une douzaine par an. La réalisation de ces examens est apparue être en adéquation avec les dispositions légales et réglementaires actuelles. Il doit être rappelé que le législateur n'a pas établi de liste de maladies pour lesquelles une demande de DPN et d'IMG (Interruption Médicale de Grossesse) ou de DPI est recevable mais laisse les CPDPN juger de la gravité et de l'incurabilité de chaque situation.

Cependant, les CPDPN sont déjà, et on peut le présager, vont être davantage sollicités pour de nouvelles situations de formes héréditaires de cancers dont l'analyse de la gravité et de l'incurabilité sera plus difficile dans certains cas. Il n'est pas apparu au groupe de travail qu'il était nécessaire de demander une modification des dispositions législatives. Cependant, il lui a semblé souhaitable que les CPDPN puissent être guidés dans leurs décisions. Pour ce faire, les différentes formes héréditaires de cancer ont été analysées sur la base d'une combinaison de différents paramètres de gravité et d'incurabilité afin de définir des situations de gravité différente. Les paramètres sont les suivants : risque(s) tumoral(aux), âge moyen de survenue des cancers, localisation(s) tumorale(s), possibilité de diagnostic précoce et impact sur le pronostic de la précocité du diagnostic, possibilité de prévention primaire, possibilité thérapeutique de chaque localisation tumorale et risque de mise en jeu du pronostic vital, pronostic fonctionnel et qualité de vie après traitement ou après acte préventif dont la chirurgie prophylactique. Un quatrième groupe composé de maladies associant des manifestations propres et des risques tumoraux peut être individualisé. La gravité de la maladie elle-même et les risques tumoraux sont alors à envisager ensemble. Les groupes 1 et 2 correspondent à des formes héréditaires de cancers de l'enfant ou de l'adulte jeune dont les possibilités de prise en charge sont limitées ou invalidantes et qui pourraient conduire un CPDPN à donner une attestation de gravité et d'incurabilité. Le groupe 3 correspond à des formes héréditaires de cancers à révélation plus

tardive (après 30 à 40 ans), et/ou à des risques plus faibles et pour lesquels une prise en charge thérapeutique ou préventive est possible. Dans ce dernier cas, les maladies ne présentent pas *a priori* une gravité et une incurabilité dont pourraient attester les CPDPN. Cependant, dans de rares situations familiales et individuelles du groupe 3, la gravité et l'incurabilité pourraient être retenues conduisant alors à la recevabilité d'une demande de DPN ou de DPI. En effet, cette classification est donnée sur une base générique indicative et ne peut résumer chaque situation particulière en raison de l'hétérogénéité familiale des formes héréditaires de cancers. Ainsi, il est proposé que dans la prise en compte de la gravité, soit considérée aussi l'histoire médicale individuelle et familiale du couple demandeur.

Afin d'aider les CPDPN dans leurs décisions, il est recommandé la présence au CPDPN d'un médecin oncogénéticien compétent pour l'affection en cause. Il est proposé de plus la création d'une commission consultative de l'ABM, qui pourrait être aussi sous l'égide de l'INCa, et qui serait saisie par les CPDPN. Les représentants de Centres de référence pour les maladies rares ou de groupes spécialisés (des membres des réseaux INCa pour les cancers rares) y participeraient.

La discussion juridique et éthique n'a pas conduit le groupe de travail à privilégier le DPN plus que le DPI et inversement. Lorsque ce choix est possible, c'est à dire lorsque le couple remplit les conditions nécessaires à la mise en œuvre d'un DPI, c'est au seul couple de décider après une information appropriée.

Il est recommandé d'accompagner les couples dans leur demande et leur décision. L'accompagnement comprend : des informations claires et compréhensibles, leur reformulation par le couple, une prise en charge psychologique et une disponibilité des équipes dans le temps. L'information devra concerner (1) la maladie, sa prévention, ses traitements, son retentissement sur la qualité de vie, (2) les modalités du DPN et du DPI, les risques du DPN et les risques avérés ou suspectés du DPI, (3) les alternatives au DPN et au DPI, (4) les risques imprévisibles et inhérents à toute conception et grossesse de donner naissance à un enfant atteint d'une maladie autre que celle qui est au cœur de la réflexion du couple.

Il est recommandé de chercher à connaître le point de vue des couples (1) en promouvant la réalisation d'études dans les populations à risque mais aussi dans la population générale, (2) en recueillant l'avis des familles auprès des associations de patients, (3) en enregistrant de façon prospective les demandes exprimées en consultation de génétique et dans les CPDPN.

Outre les besoins nécessaires à l'accompagnement des couples (psychologues, conseillers en génétique), ceux-ci concernent la réalisation des DPN et DPI proprement dits. Une enquête conduite, dans le cadre de cette réflexion, auprès des oncogénéticiens et des

CPDPN a montré dans une analyse préliminaire que la demande déclarée de recours au DPN et au DPI paraissait plus importante que le nombre d'examens effectivement réalisés. On peut s'attendre à une augmentation progressive des besoins en particulier en DPI. Nous recommandons qu'une évaluation économique de différents scénarios de diffusion de ces pratiques puisse être menée pour aider la décision publique et que soit suivie de façon précise l'évolution de la demande afin de guider les décideurs dans l'allocation des ressources. Une attention particulière sera portée à l'équité de l'accès aux examens au niveau national.

Enfin, une veille sur les progrès de la prise en charge des formes héréditaires de cancers devra être exercée afin de réévaluer la gravité et la curabilité de ces derniers et d'examiner si des demandes de DPN, IMG et DPI retenues aujourd'hui comme recevables ne le seraient plus demain.

Résumé	4
I Introduction	8
A – Objectifs du rapport.....	8
B – Modalités de la réalisation du rapport.....	8
II Les formes héréditaires de cancers.....	9
A – Généralités.....	9
B – Mode de transmission	10
C – Diversité des formes héréditaires de cancers.....	11
D – Variabilité des formes héréditaires de cancers	12
III Etat des lieux des diagnostics prénatal et pré-implantatoire en dehors de l'oncogénétique.....	13
A – Le diagnostic prénatal	13
B – Le diagnostic pré-implantatoire	15
C – Aspects législatifs et réglementaires	17
IV Etat des lieux des pratiques de DPN et DPI en oncogénétique	19
A – Etat des lieux en France.....	19
1 - DPN.....	19
2 - DPI	21
B – Etat des lieux à l'étranger	22
1 – Aux Etats-Unis.....	22
2 – En Grande-Bretagne.....	23
3 – Dans les autres pays européens.....	24
C – Evaluation de la demande actuelle et potentielle de recours aux techniques de DPN-DPI en oncogénétique en France	25
D – Positions des couples à risque	27
V Recevabilité des demandes de DPN, IMG et DPI pour les formes héréditaires de cancers : aspects juridiques et éthiques.....	28
A – Introduction	28
B – Aspects juridiques	28
C – Aspects éthiques.....	30
1 - Le DPN, l'IMG et le DPI sont-ils acceptables dans le cas de formes héréditaires de cancers ?	30
2 – Entre DPN et DPI ?.....	32
VI Recommandations.....	38
A – Guider les CPDPN dans leurs décisions	38
B – Informer et accompagner les couples dans leur demande et leur décision.....	39
C – Connaître précisément le point de vue des couples et mieux apprécier la demande.....	41
VII Estimation des besoins en conseil génétique, DPN et DPI.....	41
A – Introduction	41
B – Estimation maximale des besoins pour les formes héréditaires de cancers faisant déjà l'objet de DPN ou DPI.....	42
C – Formes héréditaires de cancers à révélation tardive	44
D – Equité de l'accès aux examens	44
E – Evolution des besoins en fonction de l'avancée des connaissances	45
VIII Conclusions	46
IX Références bibliographiques	47
A – Références citées dans le rapport.....	47
B – Références complémentaires.....	48
X Annexes.....	50
Annexe 1 : Membres du groupe de travail, personnes auditionnées et personnes ayant contribué à l'annexe 2, et remerciements	50
Annexe 2 : Présentation des principales formes de formes héréditaires de cancers.....	54

I Introduction

A – Objectifs du rapport

L'étude des formes familiales de cancer a conduit au cours de ces vingt dernières années à l'identification de gènes dont les altérations constitutionnelles sont associées à un risque élevé de cancers. En 2007, près d'une soixantaine de gènes font l'objet de diagnostics génétiques proposés aux personnes malades, ou à risque de le devenir, dans les familles atteintes par ces cancers. Il existe une grande variété de formes héréditaires de cancers en terme de risques, de possibilités de prévention et de traitement.

Le diagnostic prénatal (DPN) et plus récemment le diagnostic biologique effectué à partir de cellules prélevées sur l'embryon *in vitro*, appelé plus simplement diagnostic pré-implantatoire (DPI), sont deux modalités possibles d'application de ces tests génétiques. Mais le contexte est fondamentalement différent de celui des tests réalisés en post-natal puisqu'il conduirait alors le plus souvent, lorsque le fœtus ou l'embryon serait porteur, à une interruption médicale de grossesse ou à l'absence de transfert de l'embryon dans l'utérus maternel. C'est la raison pour laquelle cette application des tests génétiques est controversée.

Les objectifs de ce rapport sont : (1) de faire une évaluation de la demande et de la réalisation actuelle de DPN et DPI dans le cadre des formes héréditaires de cancers, (2) d'examiner si la réalisation de DPN et DPI dans un tel cadre est recevable au regard du contexte législatif et réglementaire actuel et acceptable d'un point de vue éthique, les différentes situations devant être prises en compte, (3) de proposer des recommandations sur l'évolution des pratiques et d'évaluer, le cas échéant, les moyens nécessaires à ces évolutions.

B – Modalités de la réalisation du rapport

Un groupe de travail multidisciplinaire de vingt personnes a été constitué (annexe 1). Il a réuni six praticiens participant aux trois centres pluridisciplinaires de diagnostic prénatal (CPDPN) associés à un centre de DPI, deux médecins représentant l'ensemble des CPDPN, cinq médecins consultant en oncogénétique, certains ayant également une activité de laboratoire, trois médecins ayant une activité d'assistance médicale à la procréation (AMP) et/ou d'obstétrique, un professeur de droit spécialisé en droit de la santé, un médecin directeur de recherche à l'Inserm spécialisé en épidémiologie et sciences sociales appliquées à l'innovation médicale, un médecin spécialisé en éthique et droit médical exerçant en Grande-Bretagne, et un sociologue, directeur de recherche au CNRS, spécialisé en questions d'éthique et société. Certains des membres du groupe de travail appartiennent à différentes instances de l'Agence de la Biomédecine (ABM), de l'Institut National du

Cancer (INCa), au Comité Consultatif National d'Ethique, ou à l'Académie de Médecine. Un représentant de l'ABM et un représentant de l'INCa ont assisté à l'ensemble des réunions.

Le groupe de travail s'est réuni cinq fois entre janvier et septembre 2007. Il est parti d'un bilan des connaissances sur la diversité des formes héréditaires de cancers et de la variabilité des risques, des modalités de traitement et de prévention. Le bilan de la pratique du DPN et du DPI en oncogénétique a été réalisé à partir des rapports d'activité adressés à l'ABM. Il s'est appuyé également sur des informations obtenues directement auprès des centres de DPI ainsi que sur les rapports d'activité de tests post-natals adressés à l'INCa. Cinq médecins et une psychologue prenant en charge des personnes à haut risque de cancer, et ce dans des situations différentes de cancers, ont été auditionnés (annexe 1).

Une enquête a été menée par l'un des membres du groupe de travail auprès des consultants français en oncogénétique et auprès de l'ensemble des CPDPN. Cette enquête avait pour objectifs d'estimer la demande d'information sur le DPN et sur le DPI dans les consultations d'oncogénétique rapportée par les médecins, de décrire l'acceptabilité par ces derniers de ces interventions pour différentes situations cliniques et de décrire leurs intentions théoriques d'information face à un cas clinique (syndrome héréditaire de type sein/ovaire).

II Les formes héréditaires de cancers

A – Généralités

Depuis 1986, date à laquelle le gène de prédisposition au rétinoblastome, tumeur rare de la rétine du petit enfant, a été identifié, près d'une soixantaine de gènes ont été impliqués dans une quarantaine de prédispositions génétiques aux cancers (annexe 2). Ces situations de prédisposition aux cancers sont très différentes les unes des autres : certaines confèrent un risque majeur, proche de 100%, de développer un cancer grave dans l'enfance ou chez l'adulte jeune (ex : le syndrome de Li Fraumeni dû aux mutations du gène *TP53*, est caractérisé par l'apparition de sarcomes, de tumeurs cérébrales et de cancers du sein), d'autres confèrent un risque relativement modéré, mais non négligeable, de développer un cancer de bon pronostic si son diagnostic est très précoce (ex : gène *CDKN2A* et mélanome), d'autres sont associées à un risque élevé de cancers fréquents survenant chez l'adulte jeune et dont le pronostic est en général favorable après un diagnostic précoce mais pas de façon systématique (ex : gène *BRCA1* et cancers du sein et de l'ovaire). Dans d'autres cas, il y a une maladie prédisposant aux cancers, le risque tumoral est variable

d'une maladie à l'autre, mais les manifestations non tumorales de la maladie sont au premier plan¹.

B – Mode de transmission

Toutes les situations de formes héréditaires de cancers considérées dans ce rapport obéissent à un mode de transmission mendélien, ou en d'autres termes, sont liées à l'altération d'un gène majeur². Seules ces formes héréditaires de cancers faisant l'objet de diagnostics génétiques moléculaires validés seront considérées (rapport d'activité d'oncogénétique de l'INCa, http://www.e-cancer.fr/v1/fichiers/public/activiteoncogenetique_211206.pdf, et annexe 2). Nous ne considérerons pas les variants génétiques fréquents dans la population et associés à une augmentation très modérée du risque de cancer du sein [ex : variant rs2981582 du gène *FGFR2* : la présence de l'allèle rare (T) multiplie le risque de cancer du sein de 1,23 à 1,63 par rapport au risque de la population générale alors qu'une mutation du gène *BRCA1* le multiplie par 10 (Easton et al, 2007)]. Ainsi, il ne s'agit pas de discuter du DPN et du DPI pour des situations de prédisposition aux cancers qui correspondraient à une augmentation modérée du risque, situations qui contribuent à définir la notion de terrain. Ce rapport concerne donc exclusivement les formes héréditaires de cancers obéissant à un mode de transmission mendélien et conférant un risque élevé ; il ne concerne pas les simples susceptibilités aux cancers

La très grande majorité des formes héréditaires de cancers identifiées aujourd'hui obéissent à un mode de transmission dominant³. Le corollaire d'une transmission dominante est que d'une part, dans la majorité des cas, l'un des deux membres du couple est porteur et a été atteint d'un cancer ou est à risque de l'être et que d'autre part le risque de transmission est de 50% à chacun des enfants.

La faisabilité d'un DPN ou DPI repose sur l'identification préalable de la mutation responsable chez un membre atteint dans la famille et sur la présence de cette mutation chez l'un des deux membres du couple. Il y a cependant des situations rares où le DPN reste envisageable bien qu'aucun des deux parents ne soit porteur d'une mutation⁴.

¹ ex : Ataxie-télangiectasie et mutation du gène *ATM* ; neurofibromatose de type 1, ou maladie de Recklinghausen, et gène *NF1* ; sclérose tubéreuse de Bourneville et mutation des gènes *TSC1* ou *TSC2*

² Gène majeur : gène dont la mutation a un effet majeur sur l'expression de la maladie, ici l'apparition d'un cancer. Ceci n'exclut pas l'intervention de facteurs génétiques mineurs modifiant les risques.

³ Transmission dominante : la maladie est la conséquence de la modification d'un seul des deux allèles d'un gène donné, par opposition à une transmission récessive où l'expression de la maladie nécessite que les deux allèles soient mutés.

⁴ Ce couple a eu un premier enfant atteint, porteur d'une mutation d'un gène conférant un risque très élevé d'un cancer grave (ex : *SNF5/INI1* et tumeur rhabdoïde) ; il y a eu une néomutation survenue soit très tôt après la fécondation (mosaïque post-zygotique), soit dans les cellules germinales de l'un des deux parents. Dans ce second cas, il existe un risque de récurrence dans la fratrie de l'enfant atteint, récurrence liée à une possible mosaïque germinale gonadique de l'un des deux parents. Le DPI pourrait être envisagé de façon très

C – Diversité des formes héréditaires de cancers

Il existe une grande diversité des formes héréditaires de cancers transmis selon un mode mendélien. Cette diversité peut s'exprimer en termes de gravité et d'incurabilité, pour reprendre les termes employés par le législateur (§ III.C). L'analyse des connaissances recueillies dans la littérature médicale et scientifique d'une situation donnée permet de réunir 7 paramètres à partir desquels les notions de gravité et d'incurabilité peuvent être appréciées sachant que ce n'est qu'une combinaison de ces paramètres qui permettra de pouvoir porter une appréciation globale sur le forme héréditaire de cancers en question. Ces paramètres sont les suivants :

- risque(s) tumoral(aux),
- âge moyen de survenue des cancers,
- localisation(s) tumorale(s),
- possibilité de diagnostic précoce et impact sur le pronostic de la précocité du diagnostic,
- possibilité de prévention primaire,
- possibilité thérapeutique de chaque localisation tumorale et pronostic vital⁵,
- pronostic fonctionnel et qualité de vie après traitement ou après acte préventif (ex : chirurgie prophylactique).

Afin de conduire sa réflexion et de proposer des recommandations, le groupe de travail a distingué 4 situations de formes héréditaires de cancers, présentées pour les trois premières par ordre de gravité décroissante. Ces 3 situations combinent les paramètres cités plus haut.

- Groupe 1 : risque tumoral très élevé, âge précoce (enfance, adulte jeune), localisations tumorales multiples, possibilités de diagnostic précoce et capacités thérapeutiques limitées,

- Groupe 2 : risque tumoral très élevé, âge précoce (enfance, adulte jeune), localisations tumorales restreintes, capacités de dépistage précoce ou de prévention mais séquelles invalidantes,

- Groupe 3 : risque tumoral élevé, âge parfois tardif (après 40 ans), localisations tumorales généralement restreintes, bonne capacité de dépistage précoce, possibilités de chirurgie prophylactique plus ou moins mutilantes,

exceptionnelle dans ces situations lorsqu'il y a eu effectivement plusieurs fœtus (diagnostic de DPN) ou enfants porteurs. Toutefois, sa réalisation se heurterait à l'exigence légale selon laquelle l'anomalie doit être présente chez l'un des parents.

⁵ Les perspectives de prévention dans les 20 ans devraient être prises en compte. Leur anticipation est cependant difficile.

- Groupe 4 : maladies associées. Le risque tumoral n'est pas au devant du tableau. La gravité de la maladie et les risques tumoraux sont à envisager ensemble.

Cette classification doit être considérée avec prudence. Elle ne peut prendre en compte toutes les spécificités de chaque prédisposition. Elle risque de plus d'être réductrice si elle ne prend pas en compte la singularité de chaque situation familiale. Comme on va le voir dans le § suivant, il peut exister une variabilité de la gravité pour une forme héréditaire de cancers donnée.

D – Variabilité des formes héréditaires de cancers

Il y a des cas pour lesquels il existe une variabilité des risques tumoraux liée à la nature de la mutation responsable. A titre d'exemple, alors que la majorité des mutations du gène *RB1* est associée à un risque de rétinoblastome bilatéral supérieur à 90% dans la première année de vie, certaines mutations sont associées à un risque d'atteinte uni ou bilatérale beaucoup plus faible, de l'ordre de 30%. De la même façon, la position de la mutation dans le gène *APC*, à l'origine de polypose adénomateuse familiale, conditionne l'expression de la maladie et par là la prise en charge : une mutation située dans la première partie du gène est associée à une forme atténuée de polypose, une mutation concernant les acides aminés (aa) aux positions 1250 à 1464 est associée à une polypose profuse, une mutation concernant les aa aux positions 1444 à 1597 est associée à un risque élevé de tumeur desmoïde, manifestation grave de la maladie.

Dans certains cas, la variabilité des risques est liée à des facteurs modificateurs, génétiques ou non, encore non identifiés pour la grande majorité. C'est le cas des cancers du sein et de l'ovaire liés aux mutations des gènes *BRCA1* ou *BRCA2* : les paramètres de gravité des personnes recensées dans les consultations de génétique (âge au diagnostic, valeur des risques, localisation tumorale) sont plus élevés que ceux des personnes recensées dans les études de population. Bien que ces facteurs génétiques modificateurs n'aient pas été identifiés aujourd'hui, ils peuvent être indirectement pris en compte à partir de l'analyse de l'histoire familiale : une femme porteuse d'une mutation *BRCA1* dont la mère, les tantes et les sœurs ont été atteintes avant l'âge de 40 ans a un risque plus important que celle, porteuse de la même mutation et dont les apparentées ont été atteintes après 40 ans, voire sont indemnes.

Un autre exemple de variabilité de risque est celui du médulloblastome lié aux mutations du gène *SUFU*. Le risque moyen chez les enfants porteurs est de l'ordre de 20%. Il y a de rares fratries où plusieurs enfants sont atteints et dont l'un des parents est porteur de la mutation, mais indemne. Il y a également probablement dans cette situation des facteurs génétiques modificateurs du risque tumoral.

La curabilité d'un cancer donné peut être également source de variabilité : le premier élément de variabilité est la précocité du diagnostic. L'impact de la précocité du diagnostic sur le bon pronostic a clairement été démontré dans les cancers du côlon, du sein, du col utérin. C'est d'ailleurs la raison pour laquelle le dépistage organisé dans la population générale de ces tumeurs a été mis en place ou est envisagé. En revanche, la précocité du diagnostic d'une tumeur cérébrale n'améliore pas le pronostic. Depuis peu, on s'interroge sur l'existence de facteurs génétiques constitutionnels de curabilité. Une étude récente a montré que le taux de survie d'une femme atteinte de cancer du sein était lié à celui d'une apparentée de premier degré atteinte (mère ou sœur) (Hartman et al. 2007). Un premier variant localisé dans un gène de réparation des altérations cellulaires oxydatives a été identifié (Udler et al. 2007). L'exploration de ces variants génétiques de curabilité de cancer ne fait que commencer et appartient encore au domaine de la recherche. Comme on l'a vu pour les facteurs modificateurs des risques tumoraux, la prise en compte de l'histoire des apparentés proches (premier ou second degré), sous réserve de l'absence évidente de retard au diagnostic, est un élément d'appréciation de la gravité des cancers dans une famille donnée.

Dans le cadre de ce rapport, la consultation de génétique de l'Institut Curie a examiné l'histoire familiale de 62 femmes présentant une mutation *BRCA1* et de 64 femmes une mutation *BRCA2*. Il s'agissait de cas consécutifs de sujets porteurs. En d'autres termes, aucune sélection n'a été faite sur la nature de l'histoire familiale. La gravité de l'histoire familiale d'un jeune homme ou d'une jeune femme, susceptibles d'être porteurs (car enfants d'un parent porteur) et d'avoir un projet parental, a été classée en fonction du nombre de décès survenus : chez leur mère alors qu'ils avaient moins de 20 ans et chez une de leurs sœurs ou cousines (c'est-à-dire des femmes de leur génération). Dans 5 des 62 familles *BRCA1* et 2 des 64 familles *BRCA2*, il y avait au moins deux décès remplissant ces conditions, soit en moyenne dans 5,5% des familles analysées. La gravité de ces histoires familiales peut être liée à des facteurs génétiques modificateurs des risques tumoraux et de curabilité.

III Etat des lieux des diagnostics prénatal et pré-implantatoire en dehors de l'oncogénétique

A – Le diagnostic prénatal

Le diagnostic prénatal a pour but de détecter *in utero* chez l'embryon ou le fœtus une affection d'une particulière gravité ou une anomalie indicatrice d'une affection qui se révélera à la naissance, dans l'enfance, voire dans de rares cas à l'âge adulte. Les analyses, réalisées à partir du placenta, du liquide amniotique ou du tissu fœtal, reposent sur des

études cytogénétiques, de biologie moléculaire, de biologie infectieuse, de biochimie ou plus rarement d'hématologie ou d'immunologie. Nous mettons à part l'échographie fœtale qui est à la fois une technique de dépistage de malformations (comme les marqueurs sériques maternels sont un test de dépistage de trisomie 21) et une méthode de diagnostic (voir pour revue : Diagnostic prénatal : Pratique et Enjeux, éditions INSERM, 2003).

Les objectifs du DPN sont de débiter une prise en charge précoce (en particulier pour certaines maladies infectieuses, métaboliques ou malformatives) du fœtus ou de l'enfant nouveau-né ou d'interrompre la grossesse en cas de maladie non seulement d'une particulière gravité mais aussi incurable. Lorsqu'il s'agit d'une maladie génique ou chromosomique déjà identifiée chez le couple ou dans la famille de l'un des deux membres, le couple qui a un projet parental a la possibilité d'être informé, avant même la grossesse, dans le cadre de consultations de génétique et d'une consultation spécialisée pour la maladie en cause des risques de récurrence, de sa gravité, des modalités de prises en charge des enfants atteints et également du risque de fausse-couche induit par le prélèvement fœtal (risque moyen de l'ordre de 1%). La connaissance initiale par le couple de la maladie est très variable selon qu'il s'agit d'une transmission dominante, récessive ou liée à l'X, selon qu'il a eu ou non un premier enfant atteint. La réalisation d'un DPN dépend de sa faisabilité technique. Celle-ci est le plus souvent subordonnée à l'identification de ou des altérations géniques ou chromosomiques responsables. Lorsque le diagnostic clinique est certain et qu'il n'y a pas d'hétérogénéité génétique de la maladie, le diagnostic moléculaire peut être cependant fait par une approche indirecte utilisant des marqueurs génétiques du locus de la maladie.

L'interruption médicale de grossesse (IMG) n'est autorisée qu'après la délivrance d'une attestation, par deux médecins membres du CPDPN, après que le dossier y a été présenté et discuté en réunion pluridisciplinaire. Cette attestation porte sur la forte probabilité d'atteinte du fœtus, la gravité et le caractère incurable au moment du diagnostic de l'affection chez l'enfant à naître C'est la femme qui prend *in fine* la décision d'IMG (§ III.C).

En 2005, 24 000 dossiers ont été présentés et discutés dans les 48 CPDPN français. Une attestation de gravité et d'incurabilité a été délivrée dans 6 852 cas (<http://www.agence-biomedecine.fr/fr/experts/chiffres-rapport.aspx#>). Il faut noter que seulement 6 960 dossiers avaient fait l'objet d'une demande explicite d'IMG. Dans la majorité des cas (81.6%), les indications d'IMG reposaient sur la présence d'un syndrome malformatif et/ou d'anomalies chromosomiques (ex : trisomie 21). Les indications fondées sur le diagnostic moléculaire de maladie génique n'ont concerné que 6,1% des cas, soit 424 cas. Parmi ces maladies, les plus fréquentes étaient des maladies neuromusculaires avec des manifestations apparaissant dans l'enfance (amyotrophie spinale, myopathie de Duchenne, certaines maladies de Steinert : ~ 25%), la mucoviscidose (~ 20%), des maladies neuromusculaires

et/ou mentales dont les manifestations sont retardées (myopathie de Becker, maladie de Charcot-Marie-Tooth, X fragile, maladie de Huntington : ~ 17%), des maladies hématologiques (drépanocytose, thalassémie, hémophilie : ~ 14%). Enfin, un ensemble non détaillé de différentes maladies (~ 24%) comprenait en particulier les maladies du métabolisme et certaines formes héréditaires de cancers de l'enfant que nous reverrons.

B – Le diagnostic pré-implantatoire

Le diagnostic biologique effectué à partir de cellules prélevées sur l'embryon *in vitro*, ou diagnostic pré-implantatoire (DPI), est une méthode récente, pratiquée en France depuis 1999. Le DPI ne concerne que les couples qui ont une probabilité élevée d'avoir un enfant atteint d'une maladie génétique dont les caractéristiques moléculaires ou chromosomiques ont été identifiées dans la famille (chez l'un des deux membres du couple ou l'un de ses ascendants immédiats). Les prérequis de l'IMG vus dans le § précédent s'appliquent également pour le DPI : affection d'une particulière gravité et incurable. Cette méthode a pour but d'éviter l'interruption d'une grossesse qui aurait conduit à la naissance d'un enfant atteint (voir pour revue : Diagnostic prénatal : Pratique et Enjeux, éditions INSERM, 2003).

C'est une méthode complexe qui nécessite plusieurs étapes, chacune limitante. Très brièvement, ces étapes sont la fécondation *in vitro*, la biopsie embryonnaire, l'analyse moléculaire ou chromosomique, le transfert d'embryon(s) indemne(s). La fécondation *in vitro* nécessite une stimulation ovarienne et une bonne réserve ovarienne. Le prélèvement des ovocytes, la fécondation réalisée par ICSI (injection intracytoplasmique d'un spermatozoïde) et la biopsie embryonnaire d'une à deux cellules, réalisée au troisième jour, sont des opérations délicates qui nécessitent des opérateurs entraînés. L'analyse de génétique moléculaire reposant sur la PCR (Polymerase Chain Reaction) ou sur la FISH (Fluorescent *In Situ* Hybridisation) est aussi très délicate car elle n'est réalisée que sur une ou deux cellules. De plus, une mise au point préalable est nécessaire pour chaque maladie étudiée, voire dans certains cas pour chaque mutation, lorsque le diagnostic repose sur l'identification de la (ou des) mutation(s) causale(s). De façon encore plus drastique que pour le DPN, les risques de contamination de la cellule étudiée par de l'ADN exogène sont majeurs mais contrôlables au prix de locaux dotés de pièces dédiées et spécifiquement aménagées. Enfin, la proportion d'embryons non atteints est de 75% en moyenne dans les maladies récessives, mais de seulement 50% en cas de maladie dominante, ce qui est le cas de la plupart des formes héréditaires de cancers. Du fait des risques d'erreurs diagnostiques liées aux différentes séquences du DPI, un DPN de contrôle est proposé au cours de la grossesse. Il est cependant rarement réalisé par les couples, qui ont choisi le DPI pour précisément ne pas avoir à recourir au DPN (Feyereisen et al, 2007).

Aujourd'hui, c'est dans moins d'un cas sur cinq qu'une grossesse est menée à terme après le prélèvement des ovocytes, soit un taux légèrement inférieur à celui obtenu après FIV-ICSI (Sermon et al, 2007 ; Andersen et al, 2007).

Le DPI, qui n'est disponible aujourd'hui que pour un petit nombre de maladies et ce du fait de limites techniques et de la lourdeur des mises au point, est réalisé exceptionnellement. Il s'agit en général de couples qui ont un ou plusieurs enfants atteints ou qui ont recouru à plusieurs IMG après des DPN défavorables. Parfois, le fait que le recours à une technique de FIV-ICSI soit justifié par l'infertilité du couple est un élément supplémentaire d'indication de DPI sous réserve qu'il s'agisse cependant de prévenir la naissance d'un enfant atteint d'une maladie d'une particulière gravité et incurable. Comme pour le DPN, le couple est accompagné de façon pluridisciplinaire dans sa demande de DPI. Une attestation est délivrée par un CPDPN dont un médecin généticien atteste que le couple, du fait de sa situation familiale, a une forte probabilité de donner naissance à un enfant atteint. Ce n'est qu'ensuite, lorsque c'est nécessaire, qu'est mise au point l'analyse moléculaire spécifique à la situation du couple (§ précédent). Compte tenu du temps de mise au point et des délais d'attente, il s'écoule souvent plusieurs mois (voire plus d'un an) entre l'acceptation du DPI et la première tentative d'AMP.

En 2005, selon le rapport de l'ABM (<http://www.agence-biomedecine.fr/fr/experts/chiffres-rapport.aspx#>), 339 demandes de DPI ont été examinées par les CPDPN, soit 20 fois moins que de demandes d'IMG⁶. Parmi les 339 demandes, 196 concernaient des maladies géniques (par opposition à maladies chromosomiques). Ce chiffre est à rapprocher des 434 demandes d'IMG concernant des maladies géniques, soit un peu moins de 45%. Sur les 339 demandes de DPI, 85 ont été refusées : dans 42,4% des cas pour des difficultés techniques ou l'indisponibilité de l'indication dans le centre, dans 48,2% des cas pour des difficultés de mise en œuvre de l'AMP et dans 9,4% des cas pour la non recevabilité de la demande. En 2005, 136 cycles ont débuté pour 113 couples (certains en ont eu deux dans l'année) dans un cadre de maladie génique; 107 prélèvements d'ovocytes (nombre de prélèvements et non d'ovocytes prélevés) ont été réalisés ; 21 accouchements ont eu lieu ayant conduit à la naissance de 26 enfants. Les maladies concernées sont principalement, comme pour le DPN, la mucoviscidose, et les maladies neuromusculaires à révélation pédiatrique ou tardive (Maladie de Huntington), les maladies hématologiques et les anomalies du métabolisme.

⁶ 6960 demandent d'IMG ont eu lieu en 2005.

C – Aspects législatifs et réglementaires

Les dispositions du Code de la santé publique résultant des lois relatives à la bioéthique de 1994, de 2004 et leurs décrets d'application encadrent très étroitement les indications et les conditions de mise en œuvre du DPN, de l'IMG subséquente, et du DPI.

En premier lieu, il s'agit d'activités soumises à autorisation ou agrément. En effet, les analyses de cytogénétique et de biologie en vue d'établir un diagnostic prénatal ou un DPI ne peuvent être pratiquées que dans des établissements spécialement autorisés par les Agences Régionales d'Hospitalisation et par des praticiens agréés par l'ABM. En janvier 2007, 212 laboratoires avaient reçu un avis favorable pour l'activité de DPN en génétique moléculaire et 99 pour celle de cytogénétique. En revanche, seulement 3 centres sont autorisés pour la pratique des DPI (Montpellier, Paris-Clamart, Strasbourg). Alors que les laboratoires réalisant les DPN et, on va le voir, les CPDPN ont une répartition régionale, les centres de DPI ont une répartition nationale.

En outre, l'interruption médicale de grossesse et le DPI ne peuvent avoir lieu sans une attestation, délivrée après examen du dossier au sein d'un CPDPN qui réunit autour des généticiens cliniciens, des obstétriciens, échographistes et pédiatres néonatalogues, des cytogénéticiens, des généticiens moléculaires, et des biologistes de la reproduction. Ces centres sont autorisés par l'ABM. Il y en a actuellement 48 en France.

Le législateur n'a pas fait de liste de maladies pour lesquelles la demande d'un couple serait recevable (et *a contrario* de liste de maladies pour lesquelles la demande ne le serait pas). Il s'agit d'une attitude prudente qui permet d'une part de lutter contre toute dérive eugénique et de protéger la vie humaine incarnée dans l'embryon et le fœtus, personnes en devenir, et d'autre part de prendre en compte la gravité de chaque situation familiale et d'éviter des souffrances aux individus atteints et à leurs familles. Les parlementaires ont également voulu éviter de stigmatiser les individus atteints de certaines maladies. C'est pourquoi, il est de la responsabilité des praticiens des CPDPN dans les deux cas d'attester du caractère objectif de gravité et d'incurabilité de la maladie recherchée. Cette appréciation s'effectue « au moment du diagnostic » afin de prendre en compte les capacités thérapeutiques actuelles sans préjuger des capacités thérapeutiques futures.

De plus, le terme d'incurabilité peut être interprété comme «humain, raisonnable », c'est-à-dire qu'un faible pourcentage d'amélioration à la suite d'interventions lourdes et mutilantes ne rend pas pour autant l'affection curable. De même, ni la gravité, ni l'incurabilité ne sont de nature à limiter les diagnostics à des maladies mortelles à brève échéance. Ainsi la trisomie 21, affection compatible avec la vie, a été parmi les premières affections graves et incurables à être dépistée et à ouvrir la possibilité d'une interruption médicale de grossesse. De même, dans la loi de 2004, dans le cadre de l'extension du DPI pour les situations où l'anomalie génétique n'a été identifiée que chez des ascendants immédiats du couple, la loi

renvoie à « une maladie gravement invalidante, à révélation tardive et mettant prématurément en jeu le pronostic vital » (CSP article L2131-4). En l'espèce, le législateur avait en vue la maladie de Huntington, dont on sait qu'elle est précédée par plusieurs dizaines d'années de vie normale.

Ensuite, si IMG et DPI sont soumis aux mêmes critères de gravité et d'incurabilité de l'affection recherchée, la notion de probabilité est utilisée dans les deux cas par la loi mais à des niveaux différents. Après un DPN, l'IMG sera licite s'il existe une forte probabilité d'atteinte du fœtus par une maladie reconnue d'une particulière gravité et incurable. Le législateur a voulu réserver une part d'incertitude médicale dans le diagnostic. Quant à l'attestation en vue du DPI, qui intervient par hypothèse avant toute conception, elle doit indiquer la « forte probabilité qu'a le couple de donner naissance à un enfant atteint ». Il s'agit d'une probabilité de transmission du point de vue de la génétique. En revanche, la loi ne se réfère pas à la probabilité au stade du diagnostic biologique tendant à identifier l'anomalie responsable de la maladie.

D'autres différences séparent DPN et IMG d'une part, DPI d'autre part. Les unes sont dues au fait que le DPI supposant une FIV, les conditions de celles-ci lui sont applicables, notamment les conditions sociales relatives au couple (vivant, en âge de procréer, marié ou en mesure d'apporter la preuve d'une vie commune depuis plus de deux ans). L'exigence d'un couple explique aussi que c'est à celui-ci qu'appartient l'initiative de la demande de DPI tandis que la décision d'IMG est laissée à la femme enceinte.

Les autres différences de régime s'expliquent par la défiance du législateur envers le DPI lors du vote des lois de 1994. Cette défiance peut sembler paradoxale dans la mesure où le DPI évite les souffrances de l'IMG et aboutit à la destruction d'un embryon de quelques cellules et non d'un fœtus parfois presque à terme. Mais les travaux préparatoires montrent que le Parlement, en indiquant que le DPI ne pouvait être « autorisé qu'à titre exceptionnel » (C. santé publ. Art L 2131-4) a exprimé la crainte que la technique, si on ne met pas de limites légales, soit étendue à des indications de plus en plus larges, pour arriver, selon l'argument de « la pente glissante », à sélectionner des individus sur des critères non médicaux. C'est pourquoi la loi prévoit des limites au DPI qui ne sont pas attachées au DPN : l'anomalie recherchée a dû être identifiée préalablement et précisément chez les parents ou l'un des parents selon le mode de transmission de la maladie en cause (ou l'un des ascendants directs depuis 2004 et pour certaines anomalies), aucune autre analyse ne pouvant être effectuée sur la cellule prélevée. Ces dispositions traduisent le caractère « exceptionnel » du DPI par rapport au DPN, mais ce caractère exceptionnel, voulu par le législateur, ne doit plus être pris en compte pour un couple et une maladie déterminée. En effet, dès lors que les conditions légales du DPN et du DPI sont remplies et que les deux techniques sont médicalement réalisables, il semble au groupe de travail que la loi permet à

ce couple d'accéder à l'une ou à l'autre, en concertation avec les équipes médicales et après une information appropriée sur leurs enjeux et leurs conséquences.

IV Etat des lieux des pratiques de DPN et DPI en oncogénétique

A – Etat des lieux en France

1 - DPN

Quelques DPN ont été réalisés dans un contexte de formes héréditaires de cancers. Nous avons réuni le nombre de DPN réalisés en 2005 et 2006 (tableau 1). Ces chiffres sont issus des rapports d'activité transmis par les laboratoires à la Direction Générale de la Santé et plus récemment à l'ABM. En deux ans, 120 DPN ont été réalisés dans un tel contexte, soit 60 par an. Il est à noter d'emblée que dans 76 cas (63%), il s'agissait de maladies associées à un risque accru de cancers (sclérose tubéreuse de Bourneville (STB), neurofibromatose de type I, ataxie-télangiectasie), le cancer dans ces trois maladies n'étant pas au devant du tableau clinique. Il est probable qu'un certain nombre de DPN réalisés pour la STB l'ait été sur des signes d'appel à l'échographie fœtale. Dans les situations où le cancer est au devant du tableau, c'est en moyenne 22 DPN annuels qui ont été réalisés: rétinoblastome, polypose adénomateuse familiale, maladie de von Hippel Lindau, neurofibromatose de type 2, syndrome de Li et Fraumeni et tumeur rhabdoïde. Ce sont des situations où le risque de cancer ou de tumeur bénigne [mais de localisation cérébrale (NF2)] est élevé chez les enfants et les jeunes adultes. Dans ces situations, les interventions thérapeutiques ou préventives sont limitées et très invalidantes (Groupes 1 et 2, § II.C). Si on retient que, du fait du mode de transmission dominant, un DPN conduit dans 50% des cas au diagnostic d'un fœtus atteint (ce qui est une estimation maximale car dans certains cas le risque d'atteinte du fœtus est moindre⁷) et que ces diagnostics positifs ont conduit à une IMG, on peut retenir qu'une dizaine d'IMG sont réalisées annuellement dans un contexte isolé de formes héréditaires de cancers.

Nous avons repris les rapports d'activité de l'INCa des années 2005 et 2006 et avons indiqué, en regard du nombre de DPN réalisés, le nombre de sujets mutés nouvellement identifiés en 2005 et 2006 (cas index et apparentés). Ces chiffres permettent d'avoir une idée du rapport entre le nombre de sujets porteurs et le nombre de demande de DPN (tableau 1).

⁷ Les tumeurs rhabdoïdes sont très agressives et atteignent l'enfant en général dans les deux premières années de vie. Elles résistent à tout traitement. Dans 20 à 30% des cas, les enfants sont porteurs d'une mutation constitutionnelle du gène *hSNF5* (encore appelé *INI1* ou *SMARCB1*). Il s'agit dans la grande majorité des cas de néomutations survenues dans les gamètes de l'un des deux parents. Il y a donc un risque de mosaïque gonadique chez les parents et par là de récurrence dans la fratrie de l'enfant atteint. Le risque est non quantifiable mais *a priori* faible. La gravité de la maladie est telle que la majorité des couples qui ont eu un enfant atteint et porteur d'une mutation *INI1* demandent un DPN.

Maladie – gène(s)	Nombre DPN 2005-2006	Nombre de nouveaux sujets <u>mutés</u> identifiés en 2005 et 2006
Maladies associées à une prédisposition aux cancers		
- Sclérose Tubéreuse de Bourneville – TSC1, TSC2	46	ND
- Neurofibromatose type 1 - NF1	23	411
- Ataxie-Télangiectasie – ATM, MRE11	7	22 ^A
- Syndrome de Bloom – BLM	0	1 ^{B, C,}
- Xeroderma Pigmentosum ^B	0	10
- Fanconi – 13 gènes (!) ^B	ND	22
- Werner - WRN	0	5
- <u>Total</u>	<u>76</u>	<u>471</u>
Situations où le cancer est au devant du tableau		
- Rétinoblastome – RB1	15	106
- Polypose adénomateuse familiale – APC	10	344
- Neurofibromatose type 2 – NF2	7	27
- Tumeurs rhabdoïdes – hSNF5/IN1/SMARCB1 (un seul gène, 3 dénominations)	5	8
- von Hippel Lindau - VHL	5	142
- Li-Fraumeni – TP53	1	42
- Néoplasie Endocrinienne Multiple type 1 – NEM1	1	235
- Cancer du rein papillaire – MET	0	0
- Estomac – CDH1	0	6
- Cylindromatose – CYLD	0	8
- Polypose juvénile – SMAD4, BMPR1A	0	9
- Prédisposition médulloblastome – SUFU	0	12
- Leiomyomatose héréditaire – FH	0	18
- Cowden – PTEN	0	35
- Birt-Hogg-Dubé – BHD	0	37
- Peutz-Jeghers – STK11/LKB1	0	43
- Syndrome de Carney – PRKAR1A	0	52
- Gorlin – PTCH	0	82
- Mélanome P16/CDKN2A, CDK4	0	83
- Néoplasie Endocrinienne Multiple type 2 – RET	0	242
- Paragangliomes – SDHB, SDHC, SDHD	0	265
- Syndrome de Lynch – MLH2, MSH1, MSH6	0	973
- Prédisposition T sein et ovaire : BRCA1, BRCA2	0	2244
- <u>Total</u>	<u>44</u>	<u>5013</u>

Tableau 1 : Récapitulatif des DPN réalisés en France en 2005 et 2006 et du nombre de sujets prédisposés identifiés pendant la même période pour les différentes prédispositions qu'il y ait eu ou non la réalisation d'un DPN.

A : Le nombre d'enfants atteints identifiés diffère du rapport de l'INCa. En effet, dans ce tableau sont pris en compte (1) le nombre d'enfants atteints et non le nombre de mutations identifiées (deux mutations attendues par enfant atteint), et (2) les seuls cas des enfants résidant en France.

B : Il n'y a pas de DPN de Xeroderma Pigmentosum malgré un besoin qui est estimé en France à 2 ou 3 par an, ceci, du fait de l'absence de structures autorisées. Quelques DPN de maladies de Fanconi ont été réalisés en France par une approche cytogénétique : recherche d'une sensibilité chromosomique à la mitomycine C ou à la caryolysine. Trois de ces DPN ont été réalisés en 2006. Il est de plus possible que 2 DPN aient été réalisés entre 2003 et 2006 par une équipe Hollandaise qui a identifié les mutations responsables pour des couples français, aucun laboratoire n'assurant en France jusqu'en 2006 les analyses des gènes de l'anémie de Fanconi.

C : L'étude du gène *BLM* a débuté en 2006

Nous n'avons volontairement pas introduit les polyposes atténuées liées à des mutations bialléliques de *MYH*, du fait de la complexité de l'analyse des chiffres du rapport (distinction difficile entre sujets porteurs à l'état homozygote et hétérozygote).

2 - DPI

Le premier dossier de demande de DPI, motivé par le risque de transmission d'un cancer, a été ouvert en 2000 pour un couple dont l'un des membres était atteint de Polypose Adénomateuse Familiale (PAF). Entre 2000 et 2007, 3 enfants indemnes de PAF sont nés, ainsi que 2 enfants indemnes de maladie de von Hippel Lindau et un enfant indemne de sclérose tubéreuse de Bourneville, soit 6 au total.

Les maladies pour lesquelles des attestations ont été délivrées sont indiquées sur le tableau 2 (rapports d'activité de l'ABM 2005 et 2006). Du fait du faible nombre de demandes, nous avons regroupé le nombre de couples pour lesquels au moins une tentative d'AMP depuis 2000 a été réalisée (interrogation directe des 3 centres de DPI).

Comme pour le DPN, les demandes concernent essentiellement les maladies de l'enfant (situations 1, 2) (§ II.C) et les maladies associées à un risque de cancer (sclérose tubéreuse de Bourneville, neurofibromatose de type 1). Sur deux ans (2005 et 2006), 24 attestations en vue de la réalisation d'un DPI ont été données par des CPDPN dans le contexte de formes héréditaires de cancers isolés et 7 seulement quand le cancer n'est pas au devant du tableau clinique. Le nombre d'attestations de DPI apparaît plus élevé pour les formes héréditaires de cancers que pour les maladies associées à un risque de cancer, à la différence de ce qui est observé pour le DPN. Il est possible, comme cela a été mentionné plus haut, que le nombre plus important de DPN réalisé pour les maladies associées le soit du fait des signes d'appel échographique.

En 2007, une demande a concerné une prédisposition au cancer du sein et de l'ovaire. Il s'agissait d'un homme porteur d'une mutation *BRCA1* et dont l'histoire familiale était particulièrement grave. Cette demande a été très débattue au sein du CPDPN qui a dû arbitrer entre la gravité de l'histoire familiale et les critères de gravité et d'incurabilité exigés par la loi concernant la maladie (cancers du sein et de l'ovaire). La demande du couple n'a finalement pas été retenue sur l'argument « d'insuffisance de gravité » au regard de

l'interprétation que faisait le CPDPN des textes réglementaires. Le CPDPN aurait aimé avoir des éléments d'orientation pour mieux guider sa décision (§ V.B).

Maladie – gène(s)	Attestations de « gravité » délivrées en 2005 et 2006	Couples ayant eu une tentative d'AMP 01-2000 – 06-2007	Enfants nés entre 01-2000 – 06-2007
Maladies associées aux cancers			
- Neurofibromatose type 1	5	3	0
- Sclérose tubéreuse de Bourneville	2	2	1
- Fanconi + HLA	0	0	0
<u>Total</u>	<u>7</u>	<u>5</u>	<u>1</u>
Situations où le cancer est au devant du tableau			
- von Hippel Lindau -	8	3	2
- Polypose adénomateuse familiale	7	7	3
- Rétinoblastome	5	5	0
- NEM2	1	0	0
- T Estomac, E-cadherine	1	0	0
- Li-Fraumeni, TP53	1	0	0
- NEM1	1	1	0
- Neurofibromatose 2	0	1	0
<u>Total</u>	<u>24</u>	<u>17</u>	<u>5</u>

Tableau 2 : Bilan des attestations de gravité en vue de la réalisation d'un DPI dans le cadre des prédispositions aux cancers en 2005 et 2006 (rapport ABM) ; synthèse du nombre de couples pour lesquels au moins une tentative d'AMP pour DPI et nombre d'enfants nés pendant la période janvier 2000 – juin 2007

B – Etat des lieux à l'étranger

1 – Aux Etats-Unis

Fin 2006, un article a fait un état des lieux international des DPN et DPI réalisés pour une indication oncogénétique (Offit et al, 2006 a). Une large part a cependant été faite dans cet article à l'état des lieux aux Etats-Unis. L'ensemble des maladies prédisposant aux cancers rapportées sur le tableau I (ataxie-télangiectasie, Fanconi, Bloom, xeroderma pigmentosum, neurofibromatose de type 1, sclérose tubéreuse de Bourneville) ainsi que les formes héréditaires de cancers de l'enfant ou de l'adulte jeune (rétinoblastome, maladie de von Hippel Lindau, neurofibromatose de type 2, PAF) ont déjà fait l'objet de DPN et de DPI. Concernant les maladies à révélation tardive (cancer du sein et de l'ovaire et mutations *BRCA1/2*, syndrome de Lynch), Offit rapporte sous forme de « communication personnelle »

la réalisation aux Etats-Unis d'une douzaine de DPI pour ces situations. Ces DPI ont été réalisés dans des centres privés. Les modalités d'accompagnement des couples ne sont pas précisées. Il n'y a pas de régulation fédérale de la conduite de ces DPI. La seule « régulation » est aujourd'hui la capacité financière des couples. Il s'agit d'une préoccupation soulignée par Kenneth Offit (Offit et al, b). Au total, force est de constater qu'il n'y a pas d'état des lieux précis sur ce mode de prise en charge aux USA.

2 – En Grande-Bretagne

Le bilan national des IMG réalisées dans un contexte de prédisposition aux cancers, et en particulier pour les maladies de l'adulte, n'est pas accessible. Il est cependant probablement très faible. Il est pour chaque forme héréditaire de cancers au plus de 10 cas annuels, 10 étant le seuil en dessous duquel les maladies ne sont pas rapportées de façon détaillée. L'Abortion Act de 1967, modifié en 1990, classe l'acceptabilité de l'IMG en 7 classes (A à G)⁸. La classe E concerne le retentissement sur le fœtus « Suffer(ing) from physical or mental abnormalities as to be seriously handicapped ». L'acceptabilité des IMG est laissée à l'appréciation du gynécologue-obstétricien, ou spécialiste de médecine fœtale qui prendra s'il le faut l'avis des centres régionaux de génétique dans le cas de maladies complexes. Selon la loi, deux médecins doivent signer le formulaire officiel, déclarant que les conditions requises décrites ci-dessus sont satisfaites. Les décisions sont guidées par les recommandations de différentes instances et associations⁹.

En revanche, les autorisations de DPI sont centralisées par l'HFEA (Human Fertilisation Embryology Authority). Chaque demande de DPI est analysée par l'HFEA qui donne ou non son autorisation ou « license approval ». Les indications de DPI doivent être cohérentes mais non identiques, « consistent but not same as », à celles du DPN. « A Significant risk of serious condition » guide l'acceptabilité d'un DPI. Le retentissement de l'anomalie génétique est pris en compte non seulement chez l'enfant mais aussi dans sa famille. La perception de la gravité de la maladie par le couple est un élément essentiel qui conduit à donner l'autorisation. Lors de l'accompagnement des couples dans leur décision finale, il est nécessaire d'informer sur les alternatives du DPN et du DPI et sur le retentissement familial et individuel du handicap ainsi que sur sa prise en charge.

⁸ Deux classes concernent la santé de la mère dont la classe C, cause « psycho-sociale ». Elle est l'équivalent de l'interruption volontaire de grossesse (IVG) en France et représente 96% des demandes d'interruption de grossesse.

⁹ Il s'agit du ministère de la Santé, de la British Medical Association (BMA, équivalent de l'ordre des médecins), du RCOG (Royal College Of Gynecology), du GIG (Genetic Interest Group, regroupe des associations de patients).

Des DPI ont été conduits pour la polypose adénomateuse familiale, le rétinoblastome, la maladie de von Hippel Lindau et la neurofibromatose de type 1. En un mot, l'ensemble des situations pour lesquelles des demandes de DPI ont été acceptées en France.

Après une consultation publique (auprès des groupes cités en note de bas de page, mais aussi directement auprès du public *via* son site web, <http://www.hfea.gov.uk>, et des réunions publiques), l'HFEA a, en mai 2006, retenu le principe de l'autorisation de DPI pour « des maladies de l'adulte à pénétrance faible : serious, lower penetrance, later-onset genetic conditions » et en particulier les prédispositions aux cancers du sein et de l'ovaire (*BRCA1/2*) et les prédispositions aux cancers du côlon dans le cadre d'un syndrome de Lynch (*MLH1*, *MSH2*, *MSH6*). L'un des arguments mis en avant est l'importance de la gravité de l'affection perçue par le couple à risque. Une « license approval » reste indispensable pour chaque demande. En septembre 2007, l'HFEA a donné sa première autorisation pour un couple à risque de transmettre une mutation *BRCA1*.

Le coût du DPN et du DPI est pris en charge sur demande du couple par la « Région ». L'acceptation du dossier peut être longue. Si la Région refuse le financement du projet ou si le couple ne veut pas attendre la décision de la Région, il peut avoir recours au circuit privé qui s'est mis en place. Une « license » de la HFEA reste nécessaire.

3 – Dans les autres pays européens

Des DPN et des IMG sont réalisés pour les formes héréditaires de cancers cités plus haut correspondant aux situations 1 et 2 (§ IV.B.1).

Concernant le DPI, outre la France et la Grande Bretagne, il a été légalisé en Espagne, en Suède, en Norvège et au Danemark. Il n'est pas interdit (il est autorisé de fait, aucune loi ne l'interdisant) en Belgique, Finlande, Grèce et aux Pays-Bas. Il est interdit en Allemagne, Autriche, Irlande, Italie (depuis la loi de 2004, alors qu'il y était pratiqué auparavant) et Suisse.

En oncogénétique, les DPI acceptés et réalisés concernent les maladies citées plus haut : neurofibromatose de type 1, neurofibromatose de type 2, polypose adénomateuse familiale, maladie de von Hippel Lindau, rétinoblastome et NEM2 (Sermon et al, 2007). Concernant les DPI pour les formes héréditaires de cancers plus tardifs (*BRCA1/2*, syndrome de Lynch), le principe du DPI a été refusé aux Pays-Bas. Un laboratoire Danois, laboratoire répertorié par l'ESHRE sur son site (<http://www.eshre.com>) offre de réaliser un DPI pour un syndrome de Lynch. Un premier et seul article mentionnant la mise en œuvre de 2 DPI dans un contexte *BRCA1* a été publié en mars 2007 par un laboratoire belge (Spits et al, 2007).

C – Evaluation de la demande actuelle et potentielle de recours aux techniques de DPN-DPI en oncogénétique en France

Si les indications actuelles de DPN et de DPI rapportées par les statistiques établies à partir des cas répertoriés par l'ABM donnent une idée des pratiques réelles, aucune information n'était disponible sur la demande potentielle exprimée par les familles se rendant aux consultations de génétique du cancer, premier relais médical de la prise en charge à l'issue des résultats d'un examen de diagnostic génétique moléculaire.

Le groupe de travail a proposé à Claire Julian-Reynier, elle-même membre de ce groupe et Directeur de recherche dans l'Unité INSERM U379, de réaliser une enquête sur ce sujet. Les objectifs ont été ainsi définis : 1 - estimer la demande d'information actuellement observée sur le DPN et sur le DPI dans le cadre des consultations de génétique du cancer telle que rapportée par les médecins ; 2 - décrire l'acceptabilité par ces mêmes médecins de ces interventions pour différentes situations cliniques ; 3 - décrire les intentions théoriques d'information de ces médecins face à un cas clinique (syndrome héréditaire de type sein/ovaire).

Cette enquête par auto-questionnaires administrés par voix postale a été menée en mai et juin 2007 auprès de deux groupes de médecins enregistrés par l'ABM ou l'INCa : les médecins faisant des consultations de génétique du cancer (N =123) et les médecins coordonnateurs des CPDPN (N = 47 lors de l'envoi). Les questionnaires regroupant questions fermées et ouvertes ont été construits à partir de la réflexion du groupe de travail.

Le taux de participation des médecins oncogénéticiens a été de 62% (N =76), celui des médecins coordonnateurs des CPDPN de 64% (N =30). Les médecins oncogénéticiens répondants ont en moyenne 47 ans (30-60) et sont plus souvent des femmes. Les médecins coordonnateurs des CPDPN, rapportant ici la réponse collective de leur propre CPDPN, ont en moyenne 55 ans ; ce sont plus souvent des hommes.

1 - Une demande d'information générale de la part de couples avec projet parental sur les possibilités de prévention des cancers pour la descendance a été rapportée par 80% des médecins oncogénéticiens. Le syndrome HNPCC/Lynch, la polypose adénomateuse familiale, et le Cancer du sein/ovaire sont les motifs rapportés le plus souvent. Viennent ensuite la maladie de von Hippel Lindau, la neurofibromatose de type1 et le syndrome de Li-Fraumeni.

Lorsqu'on s'intéresse aux demandes explicites d'information sur le DPN, plus de la moitié des médecins oncogénéticiens déclarent y avoir été confrontés au cours de l'année écoulée. Cette demande représente ici plus de 200 cas parmi lesquels les motifs les plus fréquents sont de loin la polypose adénomateuse familiale, le rétinoblastome et les néoplasies endocriniennes multiples de type 1. Toutefois si la PAF est rapportée par un grand nombre de médecins, les autres indications sont le fait d'un très petit nombre d'entre

eux spécialisés pour ces maladies. Les demandes rapportées par les CPDPN sont extrêmement faibles.

Une demande explicite d'information sur le DPI au cours de l'année écoulée a été rapportée par la moitié des médecins oncogénéticiens représentant moins d'une centaine de cas ; elles concernent essentiellement la PAF et la NEM1 mais aussi en petit nombre la maladie de von Hippel Lindau, le rétinoblastome, les cancers sein/ovaire, les syndromes Lynch/HNPCC et le syndrome de Li Fraumeni. Le nombre de demandes de DPI rapportées par les CPDPN est ici encore très faible.

2 - Acceptabilités du DPN et du DPI : Pour les maladies prédisposant aux cancers les plus graves (risque très élevé, tumeurs multiples ou cérébrales apparaissant dans l'enfance, sans prévention ou traitement possibles), l'acceptabilité par les médecins oncogénéticiens et par les CPDPN est très élevée et comparable pour le DPN et le DPI. Pour des maladies apparaissant seulement à l'âge l'adulte et pour lesquelles une prévention ou un traitement sont possibles (mais avec une qualité de vie perturbée), l'acceptabilité théorique du DPI est supérieure à celle du DPN mais beaucoup plus modérée que pour les 1ères situations. Pour la grande majorité des médecins des deux groupes, le recours au DPN/DPI doit tenir compte de l'âge de survenue des cancers dans la famille, de l'histoire familiale des cancers et du vécu psychologique tant de la maladie cancéreuse que de l'histoire reproductive.

3 - Les attitudes de prise en charge d'un cas clinique montrent que pour la grande majorité des médecins oncogénéticiens et des CPDPN, le contexte législatif est interprété comme restrictif quant aux indications d'un DPN ou d'un DPI pour un syndrome de prédisposition génétique au cancer du sein (type *BRCA1*).

En conclusion, la demande d'information sur les possibilités de prévention des cancers dans la descendance est un sujet d'actualité dans le cadre des consultations de génétique du cancer et la demande potentielle paraît plus élevée que ne le laissent entrevoir les chiffres de pratique réelle notamment pour certaines indications. Cette demande touche un nombre important de médecins pour certaines maladies (PAF), mais elle est beaucoup plus recentrée autour de certains médecins pour d'autres cancers cependant plus fréquents (Sein/ovaire ; Lynch/HNPCC). Si d'autres cas sont aussi rapportés (rétinoblastome, NEM1) c'est surtout dans le cadre de consultations très spécialisées touchant alors spécifiquement certains médecins. L'acceptabilité du DPN et du DPI dans les situations décrites proches des situations 1 est très élevée pour l'ensemble des médecins et équivalente pour les deux types d'intervention. Elle est beaucoup plus modérée dès que l'on parle d'un risque tumoral à un âge adulte plus avancé ; dans ces cas de figure le DPI paraît plus acceptable que le DPN pour les médecins répondants. Enfin la loi française est interprétée actuellement de manière restrictive quant aux possibilités explicites de DPN/DPI pour un syndrome héréditaire survenant à l'âge adulte tel qu'une forme héréditaire de cancers sein/ovaire.

D – Positions des couples à risque

Peu de données sont rapportées concernant le point de vue des couples à risque. Nous avons contacté en février 2007 les présidents de deux associations de patients pour recueillir le point de vue des familles : Rétinostop (Association pour l'Information et la Recherche sur le Rétinoblastome) et l'APTEPF (Association pour la Prévention, le Traitement et l'Etude des Polyposes Familiales). Ces associations n'avaient pas encore établi de position sur le sujet mais étaient prêtes à entamer une réflexion. Il n'a donc pas été possible d'introduire le point de vue des associations dans le rapport. En revanche, comme on le verra plus loin, le travail avec les associations sera une des recommandations du rapport.

Les études ayant examiné le recours au DPN et au DPI des couples ou des personnes porteuses d'une mutation d'un gène de forme héréditaire de cancers sont encore peu nombreuses. L'analyse de la littérature nous a conduit à retenir un article publié en 2000 et deux articles publiés en 2007 qui rapportent l'attitude de patients atteints de maladie de von Hippel Lindau, de polypose adénomateuse familiale, et pour le troisième article qui sont dans un contexte familial de cancers du sein et de l'ovaire héréditaires.

Trente et une personnes atteintes de maladie de von Hippel Lindau et ayant un projet parental ont été interrogées sur leur recours au DPN et, en cas d'atteinte du fœtus, à l'IMG. Il s'agit d'une étude française. Alors que 22 souhaitaient avoir recours au DPN, 11 auraient accepté une IMG, 5 seraient indécises et 6 auraient refusé. Il n'y avait pas de corrélation entre la gravité de la maladie et l'acceptation de l'IMG (Lévy et Richard, 2000).

Vingt personnes atteintes de polypose adénomateuse familiale, vivant aux Etats-Unis, ont été interrogées et ont répondu dans 100% des cas qu'elles étaient prêtes à avoir recours au DPI et dans 75% des cas au DPN et à une éventuelle IMG (Kastrinos et al, 2007). Cet article a rapporté la perception par les patients des avantages et inconvénients du DPI par rapport au DPN. L'avantage principal est de savoir dès le début de la grossesse que l'enfant ne serait pas atteint (94,4% des réponses) et qu'il n'y aura pas de recours à l'IMG (55,6%). Les inconvénients du DPI sont : le coût (50%), le risque du DPI pour le conjoint s'il n'est pas porteur (44,4%), l'échec du DPI (33,3%), le devenir des embryons congelés (22,2%). A la question sur la crainte que le DPI interfère avec la nature, aucune personne interrogée n'a répondu oui.

La troisième étude a interrogé 102 femmes porteuses d'une altération des gènes BRCA1 ou BRCA2 (Menon et al, 2007) et résidant en Grande-Bretagne. La moitié des 102 femmes interrogées (52) ont répondu, la moitié de ces dernières avaient été traitées pour un cancer du sein. Parmi les femmes ayant répondu, 77,6% accepteraient le principe du recours au DPI et 75% à l'IMG. Cependant, si elles devaient considérer pour elle-même ces approches : seulement 32,6% accepteraient le DPI et 15,3% l'IMG. Si on ne prend en

compte que les femmes qui ont un projet parental, seulement 16% d'entre elles auraient recours au DPI et au DPN.

En conclusion, on est frappé dans la troisième étude, de la discordance entre le taux élevé d'acceptation de principe du DPI et de l'IMG et le taux faible d'acceptation à titre individuel. Il s'agit d'une petite étude, réalisée en Grande-Bretagne, qu'il serait nécessaire d'étendre à d'autres populations. Cette attitude pourrait cependant traduire que les couples à risque considèrent que ce sont des décisions individuelles dans lesquelles le législateur ne doit pas intervenir. Il apparaît indispensable de recueillir le point de vue des couples à risque, en particulier en France. On verra que c'est une recommandation du groupe de travail.

V Recevabilité des demandes de DPN, IMG et DPI pour les formes héréditaires de cancers : aspects juridiques et éthiques

A – Introduction

L'état des lieux des pratiques en oncogénétique a montré que des DPN et IMG d'une part et des DPI d'autre part ont déjà été réalisés en France et dans d'autres pays pour des formes héréditaires de cancers graves de l'enfant ou de l'adulte jeune ou pour des maladies associées à un risque de cancer. En revanche, aucun de ces actes n'a été réalisé pour des formes héréditaires de cancers à révélation plus tardive alors qu'une demande, ponctuelle, aujourd'hui limitée, commence à apparaître. Deux questions sont posées :

1 - Les demandes de DPN et de DPI dans le domaine de l'oncogénétique et en particulier celles concernant les formes héréditaires de cancers à révélation tardive sont-elles compatibles avec les dispositions législatives actuelles ? Si non, faudrait-il modifier la loi ?

2 - Si ces demandes étaient recevables avec les dispositions législatives actuelles, convient-il d'aller plus loin et de faciliter l'accès au DPI, *a priori* préféré au DPN par de nombreux couples ?

B – Aspects juridiques

La question est de savoir si le dispositif législatif et réglementaire rappelé plus haut permet de valider l'utilisation du DPN et du DPI pour des prédispositions aux cancers de type mendélien telles qu'elles ont été définies dans l'introduction de ce rapport (§ II.B).

Tout d'abord, il résulte des discussions parlementaires que le législateur n'a pas voulu que des naissances soient empêchées ou des embryons sélectionnés en raison d'un simple risque accru de développer une affection. Les dispositions exposées plus haut démontrent qu'il est nécessaire, tant en matière d'IMG que de DPI, d'arriver à une quasi certitude, sous réserve de ce que la certitude absolue n'existe pas en matière médicale, que

l'enfant, si on le laissait naître, serait atteint d'une affection d'une particulière gravité reconnue comme incurable. Les dispositions actuelles excluent donc *a priori* les diagnostics prénatals pour les situations à risque faible ou moyen de développement d'un cancer telles le fait d'être porteur d'une mutation des gènes *BRCA1* ou *BRCA2*. Cependant le législateur, en ne dressant pas de liste de maladies, a voulu laisser une certaine marge de manœuvre aux CPDPN afin que puisse être prise en compte la singularité de chaque situation. Les critères de gravité et d'incurabilité doivent être appréciés par les praticiens au cas par cas. Bien plus, la pratique démontre que des IMG et des DPI interviennent pour des maladies dont la gravité des manifestations cliniques peut varier d'un individu à l'autre sans qu'on ait toujours les moyens de la prédire [NF1, sclérose tubéreuse de Bourneville, anomalies gonosomiques (45,X) ¹⁰]. Ainsi, certaines IMG sont déjà réalisées pour des maladies qui peuvent être graves mais qui connaissent aussi des formes atténuées chez certains individus.

Dans ce contexte, il apparaît au groupe de travail que, sans modifier la loi, il pourrait être tenté de déterminer, en fonction des caractéristiques des cancers à transmission génétique de forme mendélienne tels qu'ils ont été définis plus haut, et qui constituent des maladies et non des prédispositions, ceux qui présentent les caractères de gravité et d'incurabilité exigés par la loi. C'est ainsi qu'une anomalie qui provoque, dès le plus jeune âge, des cancers multiples, difficiles à localiser et dont le traitement est incertain et mutilant, avec par là des conséquences lourdes en termes de qualité de vie, paraît répondre aux exigences de gravité et d'incurabilité, quand bien même il demeurerait quelque incertitude sur les circonstances d'apparition de la maladie ou sur ses conséquences. De telles recommandations, qui auraient la valeur de bonnes pratiques, permettraient, sans revenir sur le pouvoir d'appréciation des CPDPN de la singularité de chaque situation d'unifier dans la mesure du possible les critères de décision.

Concernant la place du DPI par rapport à celle du DPN, nous avons vu dans le § III.C que la loi prévoit des limites au DPI qui ne sont pas attachées au DPN : l'anomalie recherchée a dû être identifiée préalablement et précisément chez l'un des parents, aucune autre analyse ne pouvant être effectuée sur la cellule prélevée. Ces dispositions traduisent le caractère « exceptionnel » du DPI par rapport au DPN, mais ce caractère exceptionnel, voulu par le législateur, ne doit plus être pris en compte pour un couple et une maladie déterminée. En effet, dès lors que les conditions légales du DPN et du DPI sont remplies et que les deux méthodes sont médicalement réalisables, le groupe de travail estime que le

¹⁰ Concernant l'anomalie 45,X conduisant au syndrome de Turner, la présence d'un hygroma très précoce détecté à l'échographie est cependant un élément de gravité qui conduit à l'acceptation d'une IMG.

couple doit avoir le choix entre l'une et l'autre, en concertation avec les équipes médicales et après une information appropriée sur leurs enjeux et leurs conséquences.

C – Aspects éthiques

1 - Le DPN, l'IMG et le DPI sont-ils acceptables dans le cas de formes héréditaires de cancers ?

Les questions éthiques doivent être abordées indépendamment des questions de droit. En effet, la légalité d'une pratique n'est pas toujours une garantie de sa conformité à la morale même si les lois reflètent un certain consensus sur ce qui est moralement et socialement acceptable dans une société. Ainsi la possibilité pour une femme d'interrompre une grossesse dans un certain nombre de circonstances est acceptée par une majorité dans la plupart des pays européens. Cependant, y compris dans les pays où le DPN, l'IMG et le DPI sont admis par la loi, on trouve des personnes qui refusent catégoriquement les pratiques de l'IMG et du DPI, car elles considèrent que tout embryon (et *a fortiori* tout fœtus) est une personne à part entière et que son élimination est en soi inacceptable, quel qu'en soit le motif. Or, même ceux qui n'ont pas d'objections aux dispositions juridiques qui autorisent le DPN, l'IMG et le DPI peuvent être moralement préoccupés et troublés par l'idée d'étendre ces pratiques aux personnes présentant une forme héréditaire de cancers. Malgré la gravité de ces formes héréditaires de cancers, ce sont souvent des maladies à pénétrance incomplète. C'est donc l'incertitude concernant le risque de maladie et sa gravité pour chaque individu qui constitue la principale objection éthique à la recevabilité de demandes de DPN ou de DPI par des personnes porteuses de ces gènes.

Cette objection, qui concerne tous les gènes dits de prédisposition, peut être nuancée dans le cas de certaines maladies à mode de transmission mendélien, où le risque d'apparition des tumeurs est très élevé, qui concernent surtout l'enfant très jeune, et pour lesquelles les stratégies de prévention et de prise en charge sont largement inefficaces, ou tout au moins suffisamment lourdes et mutilantes pour compromettre sérieusement la qualité de vie. Nous avons vu, dans le bilan des pratiques de DPN et de DPI en oncogénétique, qu'un certain nombre de ces formes héréditaires de cancers sont déjà acceptées par les CPDPN comme étant conformes aux critères définis par la loi. Il s'agit pour l'essentiel de maladies génétiques associées à un risque tumoral et des formes héréditaires de cancers de l'enfant et du jeune adulte. Un examen des données de la pratique dans d'autres pays où DPN et DPI sont autorisées (ou tout au moins ne sont pas interdites) témoigne d'un large consensus sur le caractère recevable de ces indications. Une probabilité élevée de risque tumoral, avec mise en jeu du pronostic vital, est ainsi assimilée à une quasi-certitude de maladie, surtout lorsque ce risque élevé concerne la petite enfance.

En revanche, lorsque le risque tumoral est moins élevé (maladies à pénétrance incomplète), même si le cancer en question est considéré comme grave, le caractère acceptable d'une demande de DPN ou de DPI devient beaucoup plus controversé. De plus, l'apparition tardive de ce risque, même si le risque cumulé de cancer est très élevé, permet – au moins dans certains cas – la mise en place d'une stratégie de prévention et/ou de prise en charge compatible avec une certaine qualité de vie. Cela tend à renforcer l'objection principale à la recevabilité de ces indications au DPN et au DPI, à savoir le risque de détruire un embryon ou un fœtus qui, porteur du gène de prédisposition, pourrait ne jamais développer la maladie. C'est ainsi que la controverse éthique concernant ces indications, en France (*Le Monde*, octobre à décembre 2006) et ailleurs (Hamon, *New York Times*, 2006), s'est focalisée principalement sur les formes héréditaires de cancers d'apparition tardive, notamment les formes héréditaires de cancers du sein et de l'ovaire (*BRCA1*, *BRCA2*), et les formes héréditaires de cancers du côlon (HNPCC ou syndrome de Lynch), deux maladies pour lesquelles les solutions thérapeutiques existantes sont radicales mais relativement efficaces.

En France, le débat éthique sur le caractère recevable de ces indications converge avec la question de leur conformité au cadre légal pour le DPN ou le DPI : en effet, la plupart de ces maladies sont très certainement graves, mais pas toujours « incurables au moment du diagnostic ». De plus, la législation française insiste avant tout sur la caractérisation objective de la gravité et de la curabilité d'une affection, et les médecins du CPDPN doivent, pour ainsi dire, être garants de cette objectivité. Cette objectivité est souvent le résultat de confrontation de points de vue, car même chez les médecins, il existe des différences d'appréciation de la gravité d'une maladie, qui renvoie à une expérience professionnelle et personnelle variable de celle-ci. Dans la pratique, telle qu'elle existe en France, les médecins tiennent compte également de l'expérience qu'ont les couples demandeurs de la maladie qui affecte leur famille. En effet, du fait de la variabilité de l'expression de ces formes héréditaires de cancers, l'expérience familiale de la maladie est une source d'information précieuse. Mais la place qui doit être accordée au point de vue du couple reste encore un sujet de discussion.

Au Royaume-Uni, les directives de la HFEA ne mentionnent pas le critère d'incurabilité de la maladie ; elles insistent, en revanche, sur la gravité et ne limitent pas à une appréciation objective de celle-ci. Elle requiert explicitement que le point de vue des couples demandeurs soit pris en compte, et notamment que « leur perception subjective de la gravité de la maladie soit considérée comme un facteur important dans la prise de décision » (« the perception of the seriousness of the condition by those seeking treatment is an important factor in the decision-making process » HFEA, 1999). La décision de recourir à un DPN ou à un DPI relève dans ce cas d'une responsabilité partagée. Serait-il souhaitable

de suivre l'exemple anglais, surtout dans ces situations complexes et incertaines comme les formes héréditaires de cancers ? Il est apparu souhaitable à plusieurs membres du groupe de travail d'infléchir à l'avenir le droit français pour suivre l'exemple anglais en prenant comme facteur de pondération de la gravité de la situation la perception qu'en ont les couples.

Par ailleurs, si le DPN, l'IMG, la FIV, et le DPI sont actuellement inscrits en France dans le cadre des actes remboursables, la question du bien-fondé d'une extension des indications recevables pourrait se poser en termes du coût que leur remboursement impliquerait pour la société. En effet, le coût de la fécondation *in vitro* et du DPI, associé à la recherche des mutations responsables des formes héréditaires de cancers, est non négligeable. En Europe, les disparités de remboursement de la FIV sont déjà bien connues et répertoriées (Andersen et al, 2007). Le DPI est illégal en Allemagne, et s'il est licite aux Pays-Bas, les indications dont nous discutons ici ne sont toujours pas acceptées. Quelques familles ont déjà traversé les frontières pour chercher ailleurs une solution qui est illégale ou trop chère dans leur propre pays. De plus, dans les pays où ces pratiques ne sont ni réglementées, ni remboursées, et où l'accès à ces techniques est laissé à l'appréciation des praticiens, certains craignent que la médecine prédictive devienne accessible uniquement aux plus fortunés, et que son caractère lucratif inciterait certains praticiens à offrir à ces patients une plus large palette de services (Offit et al, 2006b).

Toutefois, la notion de justice requiert l'égalité de traitement de cas similaires, ce qui suppose une information adéquate pour le public en général et un recours possible pour tous les couples immédiatement concernés par les maladies en question. Décider d'un accès équitable mais raisonnablement limité à une intervention de haute technicité est donc une décision politique, à retentissement économique, dont l'objectif est d'assurer une meilleure maîtrise de l'usage effectif de ces techniques.

2 – Entre DPN et DPI ?

Si certaines demandes d'IMG pour un risque de transmettre une forme héréditaire de cancers sont jugées recevables, leur prise en charge appelle deux types de considérations éthiques. La première, plus immédiate, concerne l'information qui devra être donnée aux couples pour qu'ils puissent prendre une décision éclairée sur la méthode la plus appropriée à leur situation. Nous ferons ici abstraction de la hiérarchie qu'établit le cadre réglementaire français, pour considérer chaque technique du point de vue de l'expérience et des contraintes que chacune impose à la femme et au couple. La deuxième concerne les implications et les conséquences à moyen et long terme du recours à chacune de ces techniques, car celles-ci affecteront les conditions sociales globales dans lesquelles les couples seront amenés à prendre leurs décisions dans l'avenir.

Choisir une méthode de diagnostic : DPN ou DPI ?

D'un point de vue technique, le DPN et le DPI se distinguent d'abord par le fait que le DPI requiert une assistance médicale à la procréation. Cela a des implications pour la prise en charge qui peuvent être diversement appréciées par les couples.

L'avantage principal du DPN est qu'il laisse au seul couple l'initiative de mettre en route une grossesse, préservant ainsi son intimité sexuelle et sa vie privée. De plus, les chances de concevoir une grossesse qui ira à son terme sont en principe meilleures qu'en cas de recours à une fécondation *in vitro*. Cependant, le couple s'engage ainsi dans un projet d'enfant sans avoir pris de décision sur le devenir de cette grossesse, dans la mesure où celle-ci va dépendre du résultat du DPN. De plus, la décision d'interrompre la grossesse intervient lorsque celle-ci est déjà relativement avancée. Sur un plan psychologique, la démarche est lourde et complexe, puisqu'elle implique une suspension de l'investissement du projet d'enfant jusqu'à l'obtention du résultat du DPN. La sociologue Barbara Katz Rothman parle d'une « grossesse à l'essai » (Rothman, 1986). Sur le plan médical, il est nécessaire également d'informer le couple du risque, certes minime, de fausse couche liée à l'acte de diagnostic prénatal. Face à cette épreuve psychologique, le DPI présente un avantage majeur : la possibilité de débiter une grossesse avec la quasi-certitude que l'embryon n'est pas porteur du gène muté associé au forme héréditaire de cancers. Toutefois, cet avantage est assorti de difficultés spécifiques liées à la technique de DPI et à celle de la fécondation *in vitro* (§ III.B).

Pour ce qui concerne les difficultés liées à la technique de DPI, il faut d'abord tenir compte de la possibilité, certes rare, d'une erreur de diagnostic. Certains médecins recommandent le recours à un DPN de contrôle, mais cette recommandation est rarement suivie par les couples, probablement parce qu'elle paraît annuler le principal avantage du DPI : ne pas être confronté à une IMG tardive après DPN. Une autre considération est la possibilité que la démarche de DPI ne conduise pas à un transfert d'embryon, soit parce que la fécondation *in vitro* n'a pas abouti à des embryons, soit parce que tous les embryons conçus sont porteurs du gène muté. Les couples doivent être informés de cette possibilité avant d'engager la démarche, et décider de ce qui sera fait dans ces situations, notamment pour ce qui concerne l'avenir de leurs embryons (transfert, destruction, don à la recherche, etc.). Enfin, il est important de noter que les effets à long terme sur la descendance de cette méthode de diagnostic ne sont pas connus ; un projet de suivi des enfants nés après DPI est en cours d'étude au niveau des sociétés de spécialistes européens.

La réflexion sur le DPI doit tenir compte de la démarche qui lui est nécessairement associée, la fécondation *in vitro* (FIV), car elle n'est pas sans inconvénients. Les différentes étapes de la FIV s'étalent sur au moins trois à quatre semaines et sont particulièrement

perturbatrices pour la vie sexuelle et privée du couple. De plus, la probabilité de mettre en route une grossesse menée à terme est en général moindre que par rapport sexuel, ce qui peut être plus difficile à accepter pour des couples fertiles. Le recours à la FIV suppose que le couple accepte de n'avoir que des rapports sexuels protégés, voire s'abstiendra de rapports sexuels, pendant la durée de la prise en charge médicale, pour éviter que l'enfant né soit issu d'un embryon conçu « naturellement » et donc non diagnostiqué. Enfin, les traitements hormonaux nécessaires à la stimulation de l'ovulation et les méthodes de prélèvement des ovocytes sont des procédés lourds, pénibles et non dénués de risques pour la femme ; ils sont en général contre-indiqués dans les cas de cancers du sein et de l'ovaire héréditaires.

Il importe également de rappeler aux couples que le DPN et le DPI ne sont pas leurs seules options pour devenir parents : d'autres types de solutions existent, tels que l'adoption ou le don de gamètes (qui posent eux-mêmes des problèmes éthiques). L'ensemble de ces éléments doivent être présentés aux couples et discutés avec eux, en leur proposant un soutien psychologique, pour qu'ils puissent être correctement informés des implications de chaque technique et prendre avec leur médecin une décision éclairée.

Quelles implications et conséquences à long terme du recours au DPN et au DPI ?

Le choix de recourir à l'une de ces deux méthodes ne se réduit pas pour autant à une évaluation de leurs avantages et de leurs inconvénients. Mettant à part toute objection catégorique aux techniques diverses de DPN et IMG, la controverse éthique fait état d'une différence entre les techniques de diagnostic *in utero* et celle de diagnostic *in vitro*. Cette différence relève le plus souvent d'une vision « gradualiste » du statut accordé à l'embryon et au fœtus, compromis courant entre les rares extrêmes – ceux qui n'accordent aucun statut à l'embryon et ceux qui lui accordent le statut de personne. En effet, pour beaucoup de patients et leurs médecins, la valeur morale de l'embryon augmente avec sa croissance intra-utérine et avec sa capacité de survivre en dehors de l'utérus de sa mère. Ainsi pour de nombreuses personnes, le DPI serait moralement préférable au DPN : la destruction d'un embryon porteur d'un gène considéré comme délétère interviendrait à un stade très précoce de son développement, stade auquel l'embryon est conçu mais non encore implanté dans l'utérus et auquel on ne peut jamais avoir la certitude qu'il s'implantera et se développera jusqu'à la naissance.

Mais cette préférence morale pour le DPI n'est pas partagée par tous. Sans avoir d'objections morales *a priori* à l'élimination d'embryons, certains estiment que le recours au DPI devrait être limité, voire interdit, du fait même du confort moral et psychologique relatif qu'offrirait cette démarche. La facilité relative avec laquelle peut s'opérer un tri entre embryons sains et embryons porteurs de gènes mutés conduisant à une maladie, occulterait

le potentiel qualifié d'eugénique, sous-jacent à cette technique. De plus, si la possibilité de faire des DPI pour des maladies à pénétrance incomplète était admise par la société, celle-ci avancerait un pas de plus sur la « pente glissante » de la sélection des individus vers la recherche de « l'enfant parfait ». Dans cette perspective, le DPN constituerait un obstacle moral à l'eugénisme par le fait que ce diagnostic ne caractérise pas plusieurs enfants possibles, mais un seul et unique individu dont le développement est déjà bien avancé dans le cadre d'une grossesse désirée, ce qui rend d'autant plus difficile la décision de l'interrompre.

L'argument du DPN et de l'IMG comme barrière morale à l'eugénisme paraît peu convaincant, car bien des couples ayant dans un premier temps choisi de ne pas avoir d'enfant, ont finalement opté pour l'épreuve du diagnostic *in utero*, en acceptant les interruptions tardives de grossesses que celui-ci a parfois impliquées. Mais on constate, en effet, qu'il y a une limite au nombre d'interruptions de grossesses qu'un couple est prêt à accepter : par exemple, si, pour certaines maladies récessives, le risque de concevoir un enfant malade est à chaque fois de 1 sur 4, le fait de concevoir à répétition un fœtus porteur du gène associé à la maladie incitera le couple à renoncer après un certain nombre de tentatives. Plutôt qu'un renoncement à toute procréation, le DPI peut paraître comme une solution alternative, dont les inconvénients liés à la fécondation *in vitro* sont minimisés par l'expérience négative des interruptions de grossesse à répétition.

Cependant, la motivation principale des couples étant identique dans les deux démarches – épargner à leur enfant la malchance d'hériter d'une maladie qui affecte leur famille, parfois depuis plusieurs générations –, les deux méthodes présentent fondamentalement le même risque de « dérapage » à long terme, si cette motivation devait être considérée comme eugénique. D'un point de vue historique, l'eugénisme se réfère à tout projet qui vise une amélioration de l'espèce humaine à long terme par une action directe sur la procréation. Cette action, souvent imposée par un Etat, consistait autant en des politiques destinées à empêcher certains groupes de procréer (ségrégation, stérilisation, avortement forcé, etc.) qu'en des incitations à la procréation pour d'autres jugés comme porteurs de traits désirables. Il faut donc bien distinguer ces actions politiques de la décision informée et non contrainte d'individus qui souhaitent éviter la transmission à leur enfant d'une maladie héréditaire, même si certains auteurs parlent dans ce cas d'eugénisme privé.

Que dire alors de l'argument que le DPN (et l'IMG) et le DPI induisent une forme d'eugénisme, certes différent de l'eugénisme d'État du passé, mais motivée selon certains par la recherche de l'enfant « parfait » ? Tout d'abord, cet argument repose sur l'hypothèse d'un accès sans contrainte à ces techniques par toute la population en âge de procréer, ce qui n'est pas actuellement le cas. Elle fait également abstraction de l'expérience des couples confrontés à une maladie héréditaire grave dans leur famille, expérience qui justifie déjà,

dans de nombreux pays, un accès encadré à ces techniques. En effet, ces couples se positionnent par rapport à une maladie qu'ils connaissent de près, et non pas par rapport à la maladie en général. Cette expérience est parfois si douloureuse, qu'avant l'existence du DPN, de nombreux jeunes couples préféreraient renoncer à la procréation (Modell et Kuliev, 1991). Ces couples ne recherchent donc pas la perfection : ils souhaitent simplement que leur enfant soit épargné des épreuves de la maladie familiale et souvent de la mort prématurée que celle-ci implique. Or, des enquêtes récentes menées auprès de patients susceptibles de transmettre une maladie héréditaire à leur descendance indiquent que la décision de faire un DPN pour une maladie présente dans sa propre famille ne va pas de soi, car ces actes signent une forme de rupture avec le passé familial (Menon et al, 2007).

Quant à l'argument de la « pente glissante », il est récurrent dans les discussions sur le DPN et le DPI. Il prédit que si nous commençons par accepter des interruptions médicales de grossesse pour des maladies héréditaires graves et incurables, nous nous engageons sur une « pente glissante » qui nous conduira à éliminer des embryons et des fœtus porteurs de maladies moins graves, éventuellement curables, et à terme, à une sélection des embryons en fonction de traits considérés comme positifs par les parents (d'où le spectre de cette autre forme d'eugénisme, le positif). Sans nier qu'il faille faire attention à toute utilisation contestable d'une technique dans ce domaine, cette vision d'une série d'événements en cascade pose problème. Tout d'abord, elle suppose que le premier événement est la cause du suivant, et ainsi de suite selon un enchaînement inéluctable. Mais les tenants de cet argument ne précisent jamais comment se produit concrètement cette relation de causalité directe. En fait, elle suppose que la source du dérapage est inhérente à la sophistication et la puissance croissante des techniques elles-mêmes. Rappelons pourtant que les projets eugénistes du passé n'ont pas eu besoin de recourir à des techniques sophistiquées pour leur mise en œuvre. Cet argument suppose également que tout trait humain renvoie à une explication génétique alors que l'on connaît déjà l'influence considérable des facteurs épigénétiques et environnementaux dans le développement humain. En pratique, la plupart des maladies pour lesquelles l'on propose actuellement un DPN sont des maladies monogéniques. Or, de nombreuses maladies sont multifactorielles et il est difficile de penser que l'on puisse maîtriser avec autant de facilité l'identification de tous les facteurs responsables de ces maladies, voire sélectionner des embryons indemnes de tout gène délétère. Même si un jour toutes ces difficultés scientifiques et techniques pouvaient être levées, l'argument de la pente glissante suppose que la société serait incapable de générer un débat public sur un usage moralement et socialement acceptable de ces techniques et d'adopter puis faire respecter un cadre réglementaire et des règles pratiques.

Cependant, ce n'est pas parce que l'argument de la pente glissante est discutable que l'on ne doit pas se soucier des possibles dérapages des techniques de DPN et de DPI.

Or ces dérapages, comme nous l'enseigne l'histoire, peuvent probablement être expliqués plus facilement par des mobiles sociaux et politiques que par une causalité inhérente aux techniques elle-même. Rappelons, par exemple, que les premières amniocentèses impliquaient le diagnostic du sexe de l'enfant dans le cas de maladies liées au chromosome X. La possibilité d'identifier *in utero* le sexe de l'enfant rendait ainsi possible l'usage de l'amniocentèse pour des motifs sociaux et culturels. Or il est assez remarquable que, depuis plusieurs décennies, il existe un assez fort consensus dans de nombreux pays contre le diagnostic du sexe de l'enfant pour des motifs autres que médicaux (non dus à une maladie liée au chromosome X). Certes, dans des pays comme l'Inde, par exemple, où la naissance des femmes est perçue comme un handicap par de nombreuses familles, l'interdiction du recours au DPN pour le diagnostic du sexe du fœtus a longtemps été inopérante face à une pression familiale puissante en faveur de la naissance de garçons et face à l'intérêt financier que trouvent certains praticiens à répondre à la demande de cette clientèle. Cependant, dans ces pays, ce n'est pas la technique du DPN en elle-même qui est la source d'une discrimination contre les femmes : elle n'est qu'un simple outil. Seule une politique intervenant de manière vigoureuse sur la vision du rôle et du statut de la femme pourrait à terme corriger cet usage discriminatoire du DPN.

Le risque de pratique eugénique est donc aussi et surtout à chercher dans l'analyse des conditions sociales et culturelles sous-jacentes à la mise en œuvre de nouvelles techniques. Il s'agit de savoir quelles pressions, directes et indirectes, peuvent compromettre la liberté de choix d'un couple. Cette question a déjà été largement discutée dans le cadre du conseil génétique, insistant sur la nécessité mais aussi la difficulté d'une présentation non-directive de l'information génétique aux consultants. Le jugement des couples peut également être infléchi par des formes de pression sociale indirecte : une présentation tendancieusement positive de ces nouveaux moyens de diagnostic, notamment dans les médias, sans considération des inconvénients de ces techniques ; une offre de prise en charge médicale qui n'est pas assortie d'une discussion des solutions alternatives au dilemme du couple ; des politiques relatives à la prise en charge de personnes malades et handicapées qui sont manifestement insuffisantes ; un aménagement de l'espace et de la vie sociale qui relaient, par des formes d'isolement et de ségrégation, une discrimination de fait contre des personnes malades et/ou handicapées, etc.

Le problème qui préoccupe le groupe de travail ne se limite donc pas à celui de déterminer s'il est acceptable ou non d'offrir à certaines familles, lourdement éprouvées par l'existence d'une maladie héréditaire, les moyens de ne pas transmettre le gène responsable de cette maladie à leur descendance. Il inclut l'obligation de veiller à ce que les conditions dans lesquelles ces familles prendront leurs décisions leur permettent un choix le plus autonome possible face au regard et aux pressions diverses de la société.

VI Recommandations

A – Guider les CPDPN dans leurs décisions

Les objectifs de ces recommandations sont de guider les décisions des CPDPN, sans s'y substituer et dans le respect de la loi actuelle qui leur confère un pouvoir d'appréciation. C'est la garantie que les décisions resteront individuelles, issues de discussions entre les médecins qui ont reçu le couple et le CPDPN. Afin de guider les CPDPN, nous recommandons de prendre en compte les paramètres de gravité et incurabilité énumérés dans le § II.C et rappelés en bas de page¹¹ et de classer les formes héréditaires de cancers dans 3 groupes de situations de gravité décroissante (annexe 2). La prise en compte du groupe dans lequel est classé une forme héréditaire de cancers donnée participe à l'attestation de gravité délivrée par le CPDPN. Les groupes 1 et 2 correspondent à des formes héréditaires de cancers de l'enfant ou de l'adulte jeune dont les possibilités de prise en charge sont limitées ou invalidantes et qui pourraient conduire un CPDPN à donner une attestation de gravité et d'incurabilité. Le groupe 3 correspond à des formes héréditaires de cancers à révélation plus tardive (après 30 à 40 ans), et/ou à des risques plus faibles et pour lesquels une prise en charge thérapeutique ou préventive est possible. Nous mettons à part les situations du groupe 4 qui sont celles de maladies complexes où le risque tumoral n'est pas toujours au devant du tableau. La recevabilité de la demande est alors discutée en fonction des risques tumoraux mais aussi de la gravité et de l'incurabilité de la maladie associée. Des maladies classées dans les groupes 1 et 2 ont déjà conduit des CPDPN à attester de leur gravité et incurabilité pour un couple donné. A titre d'exemple le syndrome de Li et Fraumeni et la neurofibromatose de type 2 sont dans le groupe 1, le rétinoblastome, la polypose adénomateuse familiale dans le groupe 2. En revanche, pour les situations de groupe 3 correspondant à des formes héréditaires de cancers à révélation plus tardive et/ou dont les risques tumoraux sont plus faibles (*BRCA1/2*, syndrome de Lynch, *MEN2*), il n'y a pas eu, ou quasiment pas¹², d'IMG ou DPI réalisés jusqu'à maintenant.

Nous recommandons cependant que cette classification soit pondérée par la gravité de l'histoire du couple demandeur et des apparentés proches. En effet, comme on l'a vu au § II.D, il existe une variabilité de la gravité et de la curabilité d'une même forme héréditaire de cancers. Cette variabilité est difficile à caractériser, car encore peu de facteurs prédictifs ont été identifiés à ce jour. Elle ne peut donc être quantifiée avec quasi-certitude pour une

¹¹ Les paramètres étaient les suivants : risque(s) tumoral(aux), âge moyen de survenue des cancers, localisation(s) tumorale(s), possibilité de diagnostic précoce et impact sur le pronostic de la précocité du diagnostic, possibilité de prévention primaire, possibilité thérapeutique de chaque localisation tumorale et risque de mise en jeu du pronostic vital, pronostic fonctionnel et qualité de vie après traitement ou après acte préventif dont la chirurgie prophylactique.

¹² Il y a eu une attestation de *MEN2* en vue d'un DPI en 2006.

personne donnée. Nous proposons de retenir que l'histoire familiale (correspondant à celle des apparentés proches) en soit cependant un bon indicateur. Ainsi, des situations classées dans le groupe 2 pourraient passer dans le groupe 3 et inversement. A titre d'exemple, il y a quelques formes familiales de rétinoblastome (groupe 2) comportant un certain nombre de sujets indemnes mais porteurs d'une mutation *RB1*. Dans ces familles, les sujets porteurs développent plutôt des formes unilatérales que bilatérales et de façon retardée, voire restent indemnes. Les enfants de ces sujets doivent naturellement être pris en charge dès les premiers jours de vie, mais la recevabilité d'une demande de DPN ou de DPI est alors discutable. Un autre exemple est celui des femmes porteuses d'une altération des gènes *BRCA1* ou *BRCA2* (groupe 3). Elles ont un risque moyen, cumulé à l'âge de 70 ans, de développer un cancer du sein de 70% ; l'âge moyen au diagnostic est de 45 ans ; le taux de survie à 5 ans du diagnostic est de l'ordre de 80%. Il y a cependant des familles dans lesquelles l'âge moyen au diagnostic est plus jeune et le taux de survie des femmes atteintes est plus faible (§ II.D). Nous proposons de retenir que dans de rares cas de formes héréditaires de cancers du sein et de l'ovaire, l'histoire familiale constitue un élément objectif de gravité et d'incurabilité dont pourrait attester un CPDPN, ce qui pourrait ensuite conduire un couple à s'orienter vers un DPN et une IMG si le fœtus était porteur ou vers un DPI.

Nous recommandons qu'une veille sur les progrès de la prise en charge des formes héréditaires de cancers soit exercée afin de réévaluer leur gravité et la curabilité de ces derniers et d'examiner si des demandes de DPN et DPI retenues aujourd'hui comme recevables ne le seraient plus demain.

Nous recommandons que les CPDPN puissent avoir recours à un médecin généticien ou un oncologue prenant en charge les personnes atteintes et connaissant bien par là la forme héréditaire de cancers pour laquelle la demande est faite. Nous recommandons que des liens soient établis entre les consultations d'oncogénétique et les CPDPN. Les consultants en oncogénétique pourraient être membres permanents du CPDPN ou être consultés de façon ponctuelle en fonction des dossiers présentés. Une alternative ou une aide complémentaire est la création d'une commission consultative de l'ABM, qui pourrait être aussi sous l'égide de l'INCa, et qui serait saisie par les CPDPN. Les représentants de Centres de référence pour les maladies rares ou de groupes spécialisés (des membres des réseaux INCa pour les cancers rares) y participeraient.

B – Informer et accompagner les couples dans leur demande et leur décision

Comme pour tout conseil génétique, l'accompagnement est un élément clé de la démarche des couples. L'accompagnement des couples dans leur demande puis, dans leur décision définitive en cas d'attestation de gravité et d'incurabilité délivrée par le CPDPN, est

indispensable. L'accompagnement comprend : des informations claires et compréhensibles, leur reformulation par le couple, une prise en charge psychologique et une disponibilité des équipes dans le temps. En effet, l'assimilation des informations, leur intégration à l'histoire familiale nécessitent du temps pour que le couple prenne une décision, décision qui peut de plus évoluer au cours du temps. Il est alors nécessaire qu'il puisse consulter à nouveau l'équipe l'accompagnant dans sa démarche. La consultation ou les consultations de conseil génétique doivent être dédiées au projet parental, indépendantes et, si possible à distance, de l'annonce du résultat génétique du membre atteint du couple, annonce lors de laquelle sont revues les modalités de prise en charge spécifique. L'information est complexe et dans des champs très divers. C'est pourquoi sa répétition avec un autre interlocuteur en particulier un conseiller en génétique est nécessaire. Soulignons que l'information est au cœur de la décision du couple. Ce sera la seule réponse à apporter lorsque le diagnostic ultraprécoce du fœtus sera un service possible, proposé par Internet, et réalisé à partir de cellules fœtales circulant dans le sang maternel avant la 14^{ème} semaine d'aménorrhée, délai légal limite de l'interruption volontaire de grossesse.

Outre les modalités du déroulement du DPN, de l'IMG éventuelle et du DPI, l'information doit porter sur le risque de 1% de fausse couche secondaire à la choriocentèse ou l'amniocentèse nécessaire au DPN et sur les risques avérés ou suspectés liés au DPI : risque de la FIV (effet de stimulations hormonales fortes, en particulier chez les femmes porteuses d'une mutation *BRCA1* ou *BRCA2*), faible pourcentage de grossesses menées à terme, risques inconnus mais *a priori* faibles de la FIV et de la biopsie embryonnaire sur le développement du fœtus. Enfin, il faut envisager les conséquences psychologiques de l'IMG et des échecs du DPI. On peut, de plus, s'interroger sur le retentissement psychologique sur l'enfant né dans un tel contexte : survivant conceptionnel, héros ou esclave ? (B Bayle, L'embryon sur le divan).

Il faut également rappeler les risques imprévisibles et inhérents à toute conception et grossesse de donner naissance à un enfant atteint d'une maladie autre que celle qui est au cœur de la réflexion du couple : 1% de retard mental, 2 à 3 % d'anomalies du développement. Ainsi, il faut évoquer l'accueil que ferait le couple à un enfant indemne, ici de forme héréditaire de cancers, mais atteint d'une autre maladie.

L'information doit aussi porter sur les autres choix possibles de projet parental : don de gamètes et adoption.

Enfin, et sans que cette recommandation soit spécifique à ce rapport, l'information du public, l'enseignement de la génétique à l'école doivent être renforcés. Ce n'est que bien informés des grands principes de la génétique, des connaissances qu'elle peut apporter mais aussi de ses limites que les citoyens pourront prendre part aux débats de société que

suscitent ses nombreuses applications possibles et aussi prendre des décisions qui les concernent personnellement.

C – Connaître précisément le point de vue des couples et mieux apprécier la demande

Le point de vue des couples est insuffisamment connu aujourd'hui. Celui-ci pourrait l'être grâce à la réalisation d'études quantitatives et qualitatives auprès de couples concernés, recensés dans les consultations de génétique, et/ou participant à des études de suivi (par exemple : cohorte GENEPSO de femmes et d'hommes porteurs d'une mutation *BRCA1/2*), mais aussi auprès de couples et de personnes dans la population générale. Ces études doivent être encouragées et soutenues financièrement.

Comme on l'a vu au § IV.D, nous n'avons pas pu recueillir le point de vue des associations de patients. Nous recommandons d'encourager, voire de guider, les associations à établir un avis. Ce travail pourrait être conduit avec le groupe INSERM-Associations.

Comme on l'a vu au § IV.C lors de l'enquête réalisée par Claire Julian-Reynier auprès des médecins oncogénéticiens et des CPDPN, la demande des couples en DPN et DPI pourrait être plus importante que le nombre d'actes réalisés jusqu'alors. Ainsi, outre l'enregistrement par l'ABM de tous les DPN et DPI réalisés en cas de forme héréditaire de cancers, nous recommandons que les demandes faites auprès des oncogénéticiens et des CPDPN soient systématiquement colligées et quantifiées. Un rapport sur l'évolution des demandes devra être fait dans les deux à trois ans à venir.

VII Estimation des besoins en conseil génétique, DPN et DPI

A – Introduction

L'estimation des besoins est un exercice difficile car nous n'avons pas une idée précise de la demande à venir, demande qui est cependant susceptible d'augmenter du fait en particulier de l'information des couples à risque sur la disponibilité de DPN et DPI.

Nous avons tenté de faire quelques estimations qu'il sera nécessaire de valider dans les deux à trois ans à venir. Il est très difficile de savoir quelles seront les parts respectives du recours au DPN et au DPI. On peut cependant pressentir que le recours au DPI sera progressivement plus important en particulier avec l'augmentation du nombre de sujets porteurs en âge d'avoir un projet parental et avec l'éventuelle optimisation du taux de naissances/cycle de DPI.

Nous avons estimé les besoins maximaux de DPN pour les formes héréditaires de cancers pour lesquels ces examens sont déjà réalisés aujourd'hui ou pourraient l'être du fait des situations de gravité de groupe 1 ou 2. Nous avons également estimé la demande maximale pour les formes héréditaires de cancers à révélation plus tardive (groupe 3) si la

proposition faite par le groupe de travail était acceptée, c'est-à-dire de retenir comme recevables de rares demandes émanant de personnes ayant une histoire familiale dramatique, qui ne soit pas le fait de retard au diagnostic.

Nous avons construit plusieurs scénarios hypothétiques maximalistes en tentant de prendre en compte dans les 5 à 10 années à venir l'avancée des connaissances.

B – Estimation maximale des besoins pour les formes héréditaires de cancers faisant déjà l'objet de DPN ou DPI

Aujourd'hui des DPN, et dans certains cas des DPI, ont été réalisés pour le rétinoblastome, la maladie de von Hippel Lindau, la polypose adénomateuse familiale, la neurofibromatose de type 2, le syndrome de Li et Fraumeni, le syndrome des tumeurs rhabdoïdes, la néoplasie endocrinienne multiple de type 1 (tableaux 1 et 2, annexe 2).

Prenons l'exemple du rétinoblastome : si tous les enfants porteurs d'une mutation du gène *RB1* identifiée avaient, à l'âge adulte, une demande de DPN qui était acceptée par les CPDPN, on attendrait au maximum 72 demandes d'examens par an. Ce nombre maximal a été estimé à partir de données d'incidence du rétinoblastome, de la fréquence des cas héréditaires, du taux moyen de détection des mutations *RB1*, du nombre moyen d'enfants désirés par couple, de la durée du projet parental et du taux moyen de fœtus indemnes¹³. Il faudrait de plus ajouter les couples ayant eu un enfant porteur mais non porteurs eux-mêmes et qui demanderaient un DPN du fait du risque de mosaïque germinale de l'un des deux membres du couple et par là du risque de récurrence de rétinoblastome pour un second enfant. Nous avons estimé à 14 au maximum le nombre de ces demandes¹⁴. Soit au total, de l'ordre de 90 demandes par an. En 2006, 10 DPN ont été réalisés dans le cadre du rétinoblastome. Les besoins théoriques seraient donc au maximum 10 fois supérieurs à la demande observée. Il faut souligner que l'on se place dans une situation où toutes les personnes ayant été atteintes de rétinoblastome dans l'enfance sont en vie et dont la mutation *RB1* a été identifiée.

¹³ Si on retient que : (1) le nombre annuel de cas de rétinoblastome en France est de 50, (2) 40% des adultes ayant eu un rétinoblastome dans l'enfance (10% de formes familiales et 30% de formes bilatérales sporadiques reflète le plus souvent d'une néomutation) ont une mutation *RB1*, (3) la mutation responsable a été identifiée chez 92% des cas prédisposés (pas de mutation identifiée dans 8% des cas de rétinoblastomes bilatéraux sporadiques - dans la majorité de cas, il s'agit de sujets mosaïques) soit 18 nouveaux cas par an ($50 \times 0,4 \times 0,92$), (4) tous les sujets porteurs âgés de 20 à 40 ans, soit 360 personnes, sont susceptibles de faire une demande de DPN ou DPI (18×20), (5) ces 360 personnes ont un le projet d'avoir en moyenne deux enfants sur une période de 20 ans, ainsi 36 personnes auraient annuellement un projet parental ($360 \times 2 / 20$), (6) le taux moyen de fœtus indemnes étant de 0,5, le nombre de recours au DPN pour la naissance d'un enfant serait de 2, alors le nombre maximal de couples susceptibles d'avoir recours à un DPN ou un DPI par an serait de 72 (36×2).

¹⁴ Lorsque l'enfant est porteur d'une mutation et qu'aucun des parents n'en est porteur, le risque de récurrence dans la fratrie de l'enfant existe, bien que difficilement quantifiable et faible mais supérieur à 1/250 (limite pour laquelle le DPN de trisomie 21 est réalisé). Il est le fait de mosaïques germinales, voire de mosaïques somatiques, chez l'un des deux parents. Une demande de DPN par les parents est considérée comme recevable. En revanche, le DPI ne pourrait l'être, du seul fait que la mutation n'a pas été identifiée chez l'un des deux parents. L'estimation du nombre annuel de couples concernés est de ($50 \times 0,3 \times 0,92 = 14$). Il faudrait retenir que tous ont un projet parental dans l'année.

Si on faisait le même type de calcul appliqué au rétinoblastome pour la polypose adénomateuse familiale, dont l'incidence est estimée à 1/8 000, soit 100 nouveaux cas par an en France, le nombre maximal de couples demandeurs annuellement de DPN ou DPI serait estimé à 400¹⁵ Cette estimation n'est cependant pas réaliste, car tous les enfants ou adultes jeunes atteints de PAF n'ont pas eu de test moléculaire, à la différence de ce qui tend à se faire pour le rétinoblastome. L'estimation des besoins est donc plus difficile : elle dépend du nombre de sujets identifiés ayant le trait génétique recherché et en âge d'avoir un projet parental. Cette remarque s'applique aux autres formes héréditaires de cancers de l'enfant ou de l'adulte jeune. On pourrait prendre en compte le nombre de sujets mutés identifiés annuellement et retenir ceux qui seraient en âge d'avoir un projet parental, c'est-à-dire âgés de 20 à 40 ans. Le nombre annuel de sujets porteurs d'une mutation APC est de l'ordre de 170 (déduit du tableau 1 dans le texte) et est plus élevé que l'estimation de 100 cas incidents attendus de PAF. Ceci reflète le caractère rétrospectif des analyses moléculaires ; en d'autres termes, des analyses sont faites aujourd'hui pour des enfants dont le diagnostic a été porté il y a plusieurs années.

Par ailleurs, aux formes héréditaires de cancers faisant déjà l'objet de demandes de DPN et DPI, on peut s'attendre à des demandes pour le syndrome de Peutz-Jeghers, la polypose juvénile en particulier dans sa forme infantile¹⁶ ainsi que pour des maladies dont les manifestations tumorales ne sont pas au devant du tableau clinique (groupe 4) : maladie de Cowden, syndrome de Gorlin, syndrome de Werner. Nous mettons à part le xeroderma pigmentosum dans sa forme classique et l'anémie de Fanconi où quelques DPN ont déjà été réalisés mais avec des approches cytogénétiques. Des tests moléculaires vont remplacer les tests cytogénétiques lorsque les mutations responsables seront identifiées, rendant alors possible le DPI. Il s'agit dans tous les cas de maladies exceptionnelles dont l'incidence est de l'ordre de 1/100 000 à 1/1 000 000.

En résumé, il est très difficile d'obtenir une estimation précise des besoins car on ignore encore le nombre de personnes dont la mutation pour une forme héréditaire de cancers donné a été identifiée et quelles seraient parmi elles celles qui auraient un projet parental et qui feraient une demande de DPN ou de DPI. Cependant, l'enquête préliminaire réalisée dans le cadre du groupe de travail a montré que l'on peut s'attendre à ce que, si tous les couples à risque souhaitent avoir accès à un DPN ou un DPI, les besoins

¹⁵ Un enfant sur 8 000 est porteur d'une altération du gène APC, soit 100 nouveaux cas par an (pour 800 000 naissances). Les enfants sont théoriquement tous porteurs d'une altération du gène APC. En retenant comme pour le rétinoblastome que le nombre d'enfants moyen désirés par couple est de 2, et en retenant que le nombre moyen de fœtus indemne est de 0,5, on attend au maximum 400 demandes d'examens annuels (DPN ou DPI) (200 x 2).

¹⁶ La demande de DPN et de DPI sera a priori très faible car la plupart, si ce n'est tous les cas, de polypose juvénile infantile sont le fait de néomutation et le pronostic actuel de la maladie est péjoratif, rendant peu nombreux les projets parentaux.

augmentent progressivement dans les années à venir, et d'environ un facteur 10. En 2006, c'est à peine une vingtaine de DPN qui ont été réalisés.

C – Formes héréditaires de cancers à révélation tardive

Concernant les formes héréditaires de cancers de l'adulte (sein-ovaire, syndrome de Lynch), en retenant qu'une demande de DPN ou DPI pourrait être recevable dans 5% des cas (§ VI.A) et qu'aujourd'hui 750 nouveaux sujets porteurs de mutation de syndrome sein-ovaire ou Lynch sont identifiés par an¹⁷ et serait en âge d'avoir un projet parental (en moyenne 2 enfants sur 20 ans), et qu'en moyenne un fœtus sur deux serait indemne (deux tentatives de DPN ou DPI par enfant), à terme 150 demandes par an de DPN ou DPI seraient susceptibles d'être acceptées ($750 \times 0,05 \times 2 \times 2$). Cette estimation est très étroitement dépendante du nombre de porteurs identifiés. On pourrait penser que ce nombre augmente dans les années à venir du fait de l'élargissement des indications des études des gènes *BRCA1*, *BRCA2*, et des gènes du syndrome de Lynch. Aujourd'hui les indications de ces études concernent des personnes ayant une histoire familiale importante ; demain les nouvelles indications concerneront des personnes ayant une histoire familiale moins sévère, voire absente car certaines indications reposeront sur des critères individuels. Ainsi, dans ces nouvelles indications, ce ne seront plus 5% des cas testés qui seront susceptibles d'avoir une attestation de gravité mais moins ; ainsi, la demande ne devrait pas augmenter de façon massive.

Enfin, des demandes concernant certains paragangliomes pourraient émerger si les possibilités de suivi et de traitement s'avéraient insuffisantes. On manque aujourd'hui de recul épidémiologique.

D – Equité de l'accès aux examens

Quelle que soit la validité des estimations présentées, et qui sont ici maximalistes, on peut s'attendre à une augmentation des besoins de DPN et DPI dans le domaine de l'oncogénétique. La réponse à l'augmentation des besoins ne devra pas venir en déduction du nombre de DPN et DPI réalisés pour d'autres maladies. Aujourd'hui, les capacités des 3 centres de DPI apparaissent saturées. Leurs moyens doivent être renforcés en termes de capacité de biopsies embryonnaires et d'études moléculaires¹⁸. Les liens entre les centres de DPI et les laboratoires experts d'une maladie donnée devraient être renforcés afin de

¹⁷ Ce chiffre de 750 est une estimation très approximative : 3000 nouveaux sujets porteurs de mutations *BRCA1*, *BRCA2*, *MLH1*, *MSH2* ou *MSH6* sont identifiées actuellement par an. Ce chiffre comporte les cas index et les apparentés. La moitié est constituée des cas index, qui ont déjà été atteints d'un cancer et dont la probabilité d'un projet parental reste faible, voire absente. Nous estimons que sur les 1500 cas restants, seulement la moitié auront un projet parental, soit 750.

¹⁸ Aujourd'hui, l'étude moléculaire du DPI est faite souvent de façon indirecte : utilisation de la ségrégation des marqueurs au locus morbide. Cette approche se heurte à la non informativité de l'analyse dans un certain nombre de cas. L'approche directe, fondée sur la mise en évidence de la ou des mutations parentales, toujours informative, nécessite un long temps de mise au point et ce pour chaque cas, du fait de la diversité des mutations.

faciliter les études moléculaires. L'ouverture de nouveaux centres pourrait être discutée ; cette discussion dépasse cependant l'objectif de ce rapport.

Il est important qu'il y ait au niveau national une équité de l'analyse des demandes des couples, de leur accompagnement et de l'accès aux centres de DPI. Cette harmonisation des pratiques passe par le renforcement des liens entre consultations d'oncogénétique et les CPDPN, l'augmentation du nombre de conseillers en génétique et psychologues dans les consultations d'oncogénétique et de génétique reliées aux CPDPN y compris celles des CPDPN des centres de DPI. Compte tenu du caractère national des 3 centres de DPI, l'accompagnement financier des couples déjà proposé pour le déplacement proprement dit doit être renforcé pour leur prise en charge globale, et en particulier les frais d'hébergement.

Enfin, afin qu'il y ait une homogénéité des réponses des CPDPN aux couples demandeurs, il serait utile que les CPDPN puissent régulièrement mettre en commun les cas pour lesquels des demandes de DPN ou de DPI dans le domaine de l'oncogénétique ont été discutées. Des vignettes présentant les cas difficiles, longuement discutés, pourraient être présentés dans le cadre de la Fédération Française des CPDPN, voire dans le cadre de la commission consultative ABM/INCa évoquée plus haut (§ IV.A). Des moyens devraient être apportés pour permettre la réunion de ces observations.

On s'attend à une augmentation progressive des demandes légitimes en particulier en DPI. Nous recommandons que les besoins socio-économiques soient estimés régulièrement afin d'adapter l'allocation des ressources.

E – Evolution des besoins en fonction de l'avancée des connaissances

L'identification de facteurs génétiques modificateurs des risques tumoraux et du pronostic tumoral devrait permettre d'être plus précis dans l'estimation des risques et de la gravité de la maladie. Ceci est particulièrement important dans le cas des formes héréditaires de cancers du sein et de l'ovaire et en cas de mutation du gène *SUFU* à l'origine de médulloblastome du jeune enfant. L'intégration de nouveaux déterminants génétiques va cependant rendre plus complexe la réalisation des examens en particuliers pour le DPI.

On peut penser que la grande majorité, si ce n'est toutes les formes héréditaires de cancers obéissant à un mode de transmission simple, mendélien, monogénique, a été identifiée. On peut s'attendre en revanche à ce que des cas de formes héréditaires de cancers encore non élucidés soient le fait de situations complexes, combinant plusieurs facteurs génétiques, épigénétiques et environnementaux. Il s'agira de cancers survenant très précocement et plutôt sans histoire familiale et dont le risque de récurrence dans la descendance ou la fratrie sera faible. A notre sens, l'utilisation médicale de ces nouveaux marqueurs de risque ne se fera pas avant plusieurs années, avant que des études

épidémiologiques de grande taille intégrant facteurs génétiques et non génétiques ne soient menées à bien. *A fortiori*, leur utilisation dans une perspective de DPN ou de DPI ne sont pas dans les perspectives à court ou moyen terme. Leur utilisation éventuelle devra faire l'objet d'une nouvelle réflexion.

VIII Conclusions

L'état des lieux a montré qu'un petit nombre de DPN et de DPI sont déjà réalisés en France dans le respect des dispositions législatives actuelles, pour des formes héréditaires de cancers ou dans le cadre de maladies associées à un risque de cancer. On peut s'attendre à ce que les CPDPN soient davantage sollicités dans les années à venir pour ce type d'indication et que l'analyse des situations à examiner soit plus difficile.

Le groupe de travail a retenu qu'il n'était pas nécessaire de modifier les dispositions législatives actuelles mais qu'il était en revanche nécessaire de guider les CPDPN dans leur décision en leur donnant des orientations pour attester de la gravité et de l'incurabilité des différents cas de formes héréditaires de cancers qu'ils auront à examiner. Les différentes formes héréditaires de cancer ont été analysées sur la base d'une combinaison de différents paramètres de gravité et d'incurabilité afin de définir des situations de gravité différente. Cette classification est donnée sur une base générique indicative, mais elle ne suffit pas pour évaluer chaque situation particulière. L'histoire médicale individuelle et familiale du couple demandeur devra également être prise en compte. Les formes héréditaires de cancers de l'enfant ou de l'adulte jeune dont les possibilités de prise en charge sont limitées ou invalidantes font déjà l'objet d'attestation de gravité. Les formes héréditaires de cancers à révélation tardive ne pourront pas faire le plus souvent l'objet d'une attestation conduisant à un DPN (et une éventuelle IMG) ou un DPI, mais cependant de rares situations familiales où les tumeurs sont particulièrement évolutives et les décès nombreux et précoces pourront faire l'objet d'une attestation de gravité.

La discussion juridique et éthique n'a pas conduit le groupe de travail à privilégier le DPN plus que le DPI et inversement. Lorsque ce choix est possible, c'est à dire lorsque le couple remplit les conditions nécessaires à la mise en œuvre d'un DPI, c'est au seul couple de décider après une information appropriée et avec l'aide d'un accompagnement adapté.

Une enquête, menée dans le cadre de cette réflexion, sur les demandes d'information concernant le recours au DPN et au DPI suggère que l'on s'attendre à une augmentation progressive de la demande. Celle-ci devra être suivie et anticipée sur le long terme afin d'adapter les moyens nécessaires en termes de conseil génétique, d'AMP et d'analyses génétiques.

IX Références bibliographiques

A – Références citées dans le rapport

Andersen AN, Goossens V, Gianaroli L, Felberbaum R, de Mouzon J, Nygren KG. Assisted reproductive technology in Europe, 2003. Results generated from European registers by ESHRE. *Human Reproduction* 22: 1513 - 1525, 2007

Bayle B. L'embryon sur le divan, psychopathologie de la conception humaine. Collection Médecine et Psychothérapie, Masson, Paris, 2003

Chenevix-Trench G, Milne RL, Antoniou AC, Couch FJ, Easton DF, Goldgar DE. An international initiative to identify genetic modifiers of cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: the Consortium of Investigators of Modifiers of BRCA1 and BRCA2 (CIMBA). *Breast Cancer Res* 9:104 - 108, 2007

Dommergues M, Aymé S, Janiaud P, Seror V. Diagnostic prénatal : Pratique et Enjeux. Collection : Questions en Santé Publique, Editions INSERM, Paris 2003

Easton DF, Pooley KA, Dunning AM, Pharoah PD, Thompson D, Ballinger DG, Struewing JP, et al. Genome-wide association study identifies novel breast cancer susceptibility loci. *Nature*, 447: 1087-95, 2007

Feyereisen E, Steffann J, Romana S, Lelorc'h M, Ray P, Kerbrat V, Tachdjian G, Frydman R, Frydman N. Five years' experience of preimplantation genetic diagnosis in the Parisian Center: outcome of the first 441 started cycles. *Fertility and Sterility* 87: 60 – 73, 2007

Harmon A. The DNA Age: Couples Cull Embryos to Halt Heritage of Cancer, *New York Times*, September 3, 2006.

Hartman M, Lindstrom L, Dickman PW, Adami HO, Hall P, Czene K. Is breast cancer prognosis inherited? *Breast Cancer Res* 9: R39, 2007

Kastrinos F, Stoffel EM, Balma J, Syngal S. Attitudes towards Prenatal Genetic Testing in Patients with Familial Adenomatous Polyposis. *Am J Gastroenterol* 102: 1-7, 2007

Levy M et Richard S, *J Med Genet*, 37: 476-478, 2000

Menon U, Harper J, Sharma A, Fraser L, Burnell M, ElMasry K, Rodeck C, Jacobs I. Views of BRCA gene mutation carriers on preimplantation genetic diagnosis as a reproductive option for hereditary breast and ovarian cancer, *Hum. Reprod* 22: 1573 – 1577, 2007

Modell B et Kuliev AM. Services for thalassaemia as a model for cost-benefit analysis of genetic services, *J Inher. Metab. Dis* 14: 640-651, 1991

Offit K, Kohut K, Clagett B, Wadsworth EA, Lafaro KJ, Cummings S, White M, Sagi M, Bernstein D, Davis JG. Cancer Genetic Testing and Assisted Reproduction. *J Clin Oncol* 24: 4775-82, 2006a

Offit K, Sagi M, Hurley K. Preimplantation genetic diagnosis for cancer syndromes: A new challenge for preventive medicine. *JAMA* 296: 2727-2730, 2006b

Rothman, Barbara Katz. The Tentative Pregnancy How Amniocentesis Changes the Experience of Motherhood. Viking Press, 1986

Sermon KD, Michiels A, Harton A, Moutou C, Repping S, Scriven PN, SenGupta S, Traeger-Synodinos J, Vesela K, Viville S, Wilton L, Harper JC. ESHRE PGD Consortium data collection VI: cycles from January to December 2003 with pregnancy follow-up to October 2004. *Hum Reprod* 22: 323 – 336, 2007

Spits C, De Rycke M, Van Ranst N, Verpoest W, Lissens W, Van Steirteghem A, Liebaers I, Sermon K. Preimplantation genetic diagnosis for cancer predisposition syndromes. *Prenatal Diagnosis* 27: 447-456, 2007

Udler M, Maia AT, Cebrian A, Brown C, Greenberg D, Shah M, Caldas C, Dunning A, Easton D, Ponder B, Pharoah P. Common germline genetic variation in antioxidant defense genes and survival after diagnosis of breast cancer. *J Clin Oncol* 25: 3015-3023, 2007

B – Références complémentaires

Buchanan A, Brock DW, Daniels N, Wikler D. *From Chance to Choice: Genetics and Justice*. Cambridge University Press, 2000

Gayon J, Jacobi D. *L'éternel retour de l'eugénisme*. Avec la collaboration de Marie-Claude Lorne. Paris : Presses Universitaires de France (Coll. Science, Histoire et Société), 2006

Glover J. *Choosing Children: The Ethical Dilemmas of Genetic Intervention*. Oxford University Press, 2006

Habermas J. *L'avenir de la nature humaine. Vers un eugénisme libéral ?* Paris, Gallimard, 2002

La Controverse sur le DPI

Chemin, Anne. « Polémique dans une éprouvette », *Le Monde*, 8 décembre 2006, p. 3.

Harmon, Amy. « The DNA Age: Couples Cull Embryos to Halt Heritage of Cancer », *New York Times*, September 3, 2006.

Henderson, Mark. « First designer babies to beat breast cancer », *The Times*, April 26, 2007.

Henderson, Mark. « Pioneer tests offer hope to couples plagued by long history of disease », *The Times*, April 26, 2007.

Comment : « Science and Sensibility », *The Times*, April 26, 2007.

Leymarie, Pierre et Leporrier, Nathalie. « L'eugénisme en France, un mythe sans fondement », *Le Monde*, 3 mars 2007.

Nau, Jean-Yves. « Un entretien avec M. Jacques Testart : Il faut interdire à l'échelon mondial le diagnostic génétique sur les embryons humains », *Le Monde*, 17 septembre 1992.

Nau, Jean-Yves. « Ethique et embryons humains », *Le Monde*, 16 novembre, 2006, p. 2.

Nau, Jean-Yves. « Prévention in vitro d'une prédisposition à des cancers », *Le Monde*, 25 juillet 2007.

Nisand, Israël. « Le choix légitime des parents : Assimiler le diagnostique préimplantatoire à l'eugénisme c'est insulter les familles d'enfants malades », *Le Monde*, 20 octobre 2006, p. 18.

Sicard, Didier. « La France au risque de l'eugénisme », Le Monde, 4-5 février 2007.

Testart, Jacques. « Débats bioéthique : Sélection humaine », Le Monde, 26 novembre 1992.

Testart, Jacques. « Point de vue : La génétique, les marchands et l'utopie », Le Monde, 12 décembre 1994.

Testart, Jacques. « IVG et eugénisme », Le Monde, 29 novembre 2000.

Testart, Jacques. « Les apprentis-sorciers sortent de l'éprouvette », Le Monde, 5 juin 2001.

Testart, Jacques. « Glissements progressifs de la bioéthique », Le Monde, 25 janvier 2004.

Testart, Jacques. « A la recherche de l'enfant parfait : le recours sans frein au diagnostic préimplantatoire aboutirait à la formation d'un 'Homo geneticus' universel », Le Monde, 14 octobre 2006, p. 20.

X Annexes

Annexe 1 : Membres du groupe de travail, personnes auditionnées et personnes ayant contribué à l'annexe 2, et remerciements

Groupe de travail

Tal Anahory	Montpellier	PH, Médecine et Biologie de la Reproduction, Hôpital Arnaud de Villeneuve	Médecin coordinateur du réseau DPI de Montpellier
Simone Bateman	Paris	Sociologue, DR CNRS, Centre de Recherche Sens, Ethique, Société. UMR 8137 CNRS-Université Paris Descartes	CCNE 1992-1996 ; Chargé de Mission, Département. Sciences de l'Homme et de la Société, CNRS 2002-2003
Pascaline Berthet	Caen	PH, Consultation d'oncogénétique, CLCC Caen	Comité de suivi oncogénétique INCa
Frédérique Dreifuss-Netter	Paris	Professeur Université Paris Descartes, Faculté de droit	Directrice du Centre de Recherches en droit médical
Thierry Frébourg	Rouen	PU-PH, Service de Génétique CHU Rouen, INSERM U614	Board Oncogénétique INCa
Nelly Frydman	Clamart	PH, Médecine et Biologie de la Reproduction, Hôpital Antoine Bécère	
Pierre Jouannet	Paris	PU-PH, Biologie de la Reproduction, hôpital Cochin, Université Paris Descartes	CMS ABM
Claire Julian-Reynier	Marseille	Directeur de Recherche (DR2 INSERM), Médecin-Epidémiologiste	Responsable Equipe INSERM : Cancer, Biomédecine et Société, UMR 912, Institut Paoli-Calmettes, Marseille
Didier Lemery	Clermont-Ferrand	PU-PH, Hôtel Dieu	
Jacqueline Mandelbaum	Paris	MCU-PH, CECOS Etude et conservation des oeufs et sperme humains, Hôpital Tenon	CCNE
Israel Nisand	Strasbourg	PU-PH, CHU Strasbourg, Département Gynécologie Obstétrique	Conseil Orientation ABM
Sylviane Olschwang	Marseille	Chargé de Recherches, Unité INSERM U599 et Institut Paoli-Calmettes	Bureau GGC (FNCLCC), EMQN, ARCADES
Francis Puech	Lille	PU-PH, Coordonnateur Pôle Obstétrique, Hôpital Jeanne de Flandre	Président de la Commission nationale de la naissance, Président

			honoraire de la Société Française de Médecine Périnatale
Pascal Pujol	Montpellier	PU-PH, Responsable de l'Unité d'Oncogénétique, CHU de Montpellier, Membre de l'Unité INSERM 840	Bureau GGC Groupes de travail INCa en oncogénétique (estimation des besoins, chirurgie prophylactique, comité technique)
Pierre Sarda	Montpellier	PU-PH service de génétique CHU Montpellier	Responsable du laboratoire de DPI cytogénétique CPDDPN Montpellier
Françoise Shenfield	Londres	Médecin de la reproduction	UCLH, Comité éthique de la FIGO, Taskforce droit et éthique de l'ESHRE
Julie Steffann-Nordmann	Paris	PH, service de génétique de l'hôpital Necker-Enfants Malades	
Dominique Stoppa-Lyonnet	Paris	Chef du service de génétique de l'Institut Curie, Unité INSERM U830, PU-PH Université Paris Descartes	Board Oncogénétique de l'INCa, CMS ABM, CCNE
Claude Sureau	Paris	Ancient PU-PH	Ancien Président de l'Académie Nationale de Médecine, CCNE
Stéphane Viville	Strasbourg	PU-PH, CHU de Strasbourg, Chef de service de Biologie de la Reproduction	Président section III du CS de l'AFM, CMS ABM, Groupe ABM «Recherche sur l'embryon humain et les cellules embryonnaires », Groupe ABM « Stratégie en diagnostic », CNU 54-05, HFEA « Horizon scanning panel »

CMS ABM : Comité Scientifique et Médical de l'Agence de la Biomédecine

CCNE : Comité Consultatif National d'Ethique

ESHRE : European Society for Human Reproduction and Embryology

UCLH : University College London Hospital

FIGO : Fédération Internationale de Gynécologie et Obstétrique

GGC : Groupe Génétique et Cancer

FNCLCC : Fédération nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer

EMQN : European Molecular Quality Network

ARCADES ; Association pour la Recherche et le Dépistage des Cancers du Sein, du Col Utérin et des Cancers Colorectaux

HFEA : Human Fertilisation Embryology Agency

Membres permanents de l'ABM ou de l'INCa ayant participé à la réflexion

François Thépot	ABM, St-Denis	PU-PH	Responsable du Pôle Stratégie Procréation, Embryologie et génétique humaine de l'ABM
Frédérique Nowak	INCa, Boulogne-Billancourt	PhD	Chargée de mission INCa Direction de la Qualité des soins

Personnes auditionnées

Laurence Brugières	Villejuif	PH, Service d'Oncologie Pédiatrique, Institut Gustave Roussy
François Doz	Paris	PU-PH, Service d'Oncologie Pédiatrique, Institut Curie
Gerry Evers-Kiebooms	Louvain, Belgique	Psychologue, Psychosocial Genetics - Center for Human Genetics University Hospital - Université de Louvain
Michel Kalamarides	Paris	PU-PH, Service de Neurochirurgie, Hôpital Beaujon
Patricia Niccoli-Sire	Marseille	PU-PH, Service d'Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques ; Hôpital de la Timone, Réseau français MEN
Jean-Christophe Saurin	Lyon	PU-PH, Service de Gastro-entérologie, Hôpital Lyon-Sud

Personnes ayant contribué à l'annexe 2, en dehors des membres du groupe de travail et des personnes auditionnées

Mounira Amor-Guéret	Orsay	DR, CNRS UPRES 2169, Institut Curie
Jérôme Bertherat	Paris	PU-PH, Service d'Endocrinologie, Hôpital Cochin
Franck Bourdeaut	Paris	Médecin Assistant, Service Oncologie pédiatrique, Institut Curie
Brigitte Bressac-de Paillerets	Villejuif	PH Service de génétique, Institut Gustave-Roussy
Bruno Buecher	Paris	PH, Hôpital Européen Georges Pompidou et Institut Curie
Marion Gauthier-Villars	Paris	PH, Service de Génétique, Institut Curie
Anne-Paule Gimenez-Roqueplo	Paris	MCU-PH, Service de Génétique, Hôpital Européen Georges Pompidou, Réseau Français des Paragangliomes
Michel Longy	Bordeaux	PH, Institut Bergonié, CLCC, Réseau français des tumeurs héréditaires rares de la peau (INCa)
Stéphane Richard	Kremlin-Bicêtre, Paris	Pr EPHE, Génétique Oncologique EPHE-CNRS FRE 2939 Centre Pilote Tumeurs rares et Réseau National INCa "Maladie de VHL et prédispositions héréditaires au cancer du rein" Service d'Urologie, Hôpital de Bicêtre et Service de Néphrologie, Hôpital Necker
Alain Sarasin	Villejuif	PU, DR CNRS UPRES 2169, Réseau des maladies cassantes de l'ADN (INCa)
Jean Soulier	Paris	PU-PH, Hôpital St-Louis, Réseau des

		maladies cassantes de l'ADN (INCa)
Nancy Uhrhammer	Clermont-Ferrand	Ingénieur, CLLC Jean Perrin, Réseau des maladies cassantes de l'ADN (INCa)
Pierre Wolkenstein	Créteil	PU-PH, Hôpital Henri Mondor, Réseau NF1 GrandParis

Remerciements

Françoise Chabal	Marseille	Technicienne de Recherche, Inserm UMR 379, Institut Paoli-Calmettes
Véronique Le Bris	ABM, Saint-Denis	Assistante administrative
Baptiste Troude	Paris	Stagiaire conseiller en génétique, Institut Curie

Annexe 2 : Présentation des principales formes de formes héréditaires de cancers

Les fréquences des sujets porteurs sont données à titre indicateur et peuvent varier d'un facteur 2 ou plus.

I – Groupe 1

Risques tumoraux très élevés, âge précoce (enfance, adulte jeune), sites multiples, précocité du diagnostic et capacités thérapeutiques limitées

Maladie	Gène(s) identifié(s)	lés ; âge moyen dg)	Morbidité et mortalité	Modalités de prise en charge	Fréquence estimée des porteurs dans la population générale (G) ; parmi les cas de cancers (C)
Li-Fraumeni	TP53	T cérébrale, sarcome os et tissus mous, T sein, T corticosurrénale (risque de tout cancer cumulé à 16 ans : 15% ; à 46 ans : 41% homme, 84% femmes ; risque T multiples	Mortalité liée aux T cérébrales, sarcome, corticosurrénalome Séquelles des traitements : chirurgie mutilante (sarcomes des membres), retentissement T cérébrale	Examen clinique, imagerie guidée par la clinique IRM mammaire annuelle à partir de 25 ans, voire 20 ans chez les femmes	(G) 1/30 000, (C) 1/100 sarcomes enfant
Maladie de von Hippel-Lindau	VHL	Hémangioblastomes du SNC (75%) Hémangioblastomes de la rétine (50%) Cancers rénaux à cellules claires (50-70%) et kystes rénaux Kystes (70%) et tumeurs endocrines du pancréas (12%) Phéochromocytomes (10-24%) (VHL de type 2) Tumeurs du sac endolymphatique Cystadénomes	Pénétrance quasi complète Causes de mortalité : cancer du rein précoce (50%), hémangioblastomes du SNC (45%), tumeurs pancréatiques, phéochromocytomes malins. Risque d'interventions multiples du SNC (séquelles neurologiques) et des reins (binéphrectomie possible) Phéochromocytomes et hémangioblastomes rétiens possibles dès l'enfance Atteinte sévère de la vision possible avec parfois cécité (hémangioblastomes rétiens)	Suivi à partir de l'âge de 5 ans chez les personnes à risque asymptomatiques <u>Explorations</u> - IRM du SNC (à partir de 15 ans) - Echo abdominale - TDM/ IRM abdominale (à partir de 15 ans) - Examen ophtalmologique - Dosage des métanéphrines <u>Thérapeutiques</u> - Chirurgie - Radiofréquence (tumeurs du rein de petite taille)	(G) 1/36.000 naissances (C) 2-3 % des cancers du rein

		épididymaires <i>Cystadénomes du ligament large</i>		- Laser/cryothérapie (rétine) - Thérapeutiques ciblées si métastases rénales (anti-angiogéniques)	
Neurofibromatose de type 2	NF2	T système nerveux périphérique : schwannome, épéndymome, méningiome (proche de 100% dans les formes classiques - <u>corrélation entre gravité et type de mutation NF2</u>)	Espérance de vie de moins de 30 ans si premières manifestations avant 20 ans (50% de décès); morbidité et séquelles importantes de la chirurgie ;	Audiogramme, IRM annuelle SNC et rachis ; difficulté des indications neurochirurgicales et de radiothérapie (gammaknife) du fait de la localisation des lésions (tronc cérébral, médullaire, nerfs crâniens) et de l'évolutivité imprévisible des tumeurs.	(G) 1/35 000 (C) ½ schwannomes vestibulaires
Xeroderma Pigmentosum classique (à distinguer de la forme variante dans le groupe 3)	7 gènes (XPA à XPG) dans la forme classique ;	T peau (baso et spinocellulaire, mélanome) (risque de 100% enfance en absence de protection UV) ; T SNC, lymphomes, leucémies	Signes neurologiques associés dans certains cas ; En absence de protection des UV, espérance de vie <15 ans ; si protection des UV (enfants ne sortant que la nuit « enfant de la lune », espérance de vie pourrait être > 30 ans.	Protection drastique des UV (pas de sortie diurne), surveillance dermatologique	(G) 1/500 000 (Europe, USA) à 1/100 000 (bassin méditerranéen)
Tumeurs rhabdoïdes	INI1/SNF5/SMARCB1	T cérébrales, rein, tissus mous (proche de 100%) ;	Pas de manifestation en dehors de l'atteinte tumorale	Pas de surveillance spécifique, chimiorésistance des T rhabdoïdes, mortalité majeure, proche de 100%	(G) 1/1 000 000 avant 15 ans ; 15 à 30% des cas ; 30% chez les enfants atteints avant 2 ans

II – Groupe 2

Risques tumoraux très élevés, âge précoce (enfance, adulte jeune), localisations tumorales restreintes, capacités de dépistage précoce ou de prévention mais séquelles invalidantes

Maladie	Gène(s) identifié(s)	Localisations tumorales (risques cumulés ; âge moyen dg)	Morbidité et mortalité	Modalités de prise en charge	Fréquence estimée des porteurs dans la population générale (G) et parmi les cas de cancers (C)
Rétinoblastome	<i>RB1</i>	Rétinoblastome (90%, 12 mois), atteintes multiples, sarcome (10%, plus élevé si radiothérapie externe, 18 ans)	Handicap visuel, mortalité liée aux sarcomes	Examen post-natal du fond d'œil rythme mensuel sous anesthésie générale; thermo, chimio, radiothérapie, énucléation	(G) 1/40 000 (C) >1/3
Médulloblastome	<i>SUFU</i>	Cervelet (variabilité des risques, proche de 20% ; variabilité intrafamiliale)	Pas de manifestation en dehors du médulloblastome : hypertension intracrânienne ; survie à 5 ans du dg médulloblastome : 60%	Pas de surveillance spécifique ; séquelles du traitement de tumeur cérébrale	(G) exceptionnel
Polypose adénomateuse liée à APC	<i>APC</i>	Côlon (proche de 100% à 40 ans en l'absence de chirurgie prophylactique), duodenum (4% à 10% à 80 ans) et tumeurs desmoïdes (20%) principalement. Augmentation significative du risque relatif T pancréas, thyroïde, T cérébrales (médulloblastome ++) et d'hépatoblastome (nourrisson)	Difficultés de prise en charge des tumeurs desmoïdes abdominales et de la polypose duodénale. Séquelles digestives et génito-urinaires de la chirurgie digestive. Pronostic vital engagé en cas de diagnostic à un stade tumoral.	Rectosigmoïdoscopie puis coloscopie annuelle dès l'âge de 10 à 12 ans; colectomie ou colopectomie en cas de polypose profuse et/ou de polypes « avancés ». Fibroscopie oesogastroduodénale et duodénoscopie périodiques. Surveillance morphologique de l'intestin grêle ? Exérèse endoscopique +/- chirurgie prophylactique (ampullectomie ; duodénectomie ; duodénopancréatectomie céphalique). Difficultés prise en charge des tumeurs desmoïdes étendues et/ou	(G) 1/8 000, (C) 1/100 des T côlon

Syndrome de Peutz-Jeghers	<i>LKB1/STK11, + ?</i>	Colon-rectum (40 à 50% à 70 ans) ; Estomac et duodénum (15 à 20% à 70 ans) intestin grêle ; pancréas (11% à 70 ans) ; sein (8% à 40 ans ; 13% à 50 ans ; 45% à 70 ans) ; poumon (17% à 70 ans) ; col utérin (adenoma malignum) ; gonades (tumeurs des cordons sexuels et du stroma principalement ; plus rarement tumeurs épithéliales de l'ovaire) Risque tumoral cumulé à 70 ans : 85 à 93%	Anémie par carence martiale (hémorragie digestive distillante), Occlusions itératives de l'intestin grêle. Séquelles de la chirurgie digestive (résections digestives itératives : troubles du transit ; retentissement nutritionnel ; syndrome de grêle court). Pronostic vital engagé en cas de diagnostic à un stade tumoral	récidivantes Coloscopie et fibroscopie oesogastroduodénale (tous les 2 ans à partir de l'âge de 18 ans (?) ; Surveillance morphologique périodique de l'intestin grêle. Echoendoscopie pancréatique discutée. Surveillance gynéco-mammaire étroite (frottis cervicaux et échographie endovaginale annuels à partir de l'âge de 20 ans discutée mammographies annuelles à partir de 30 ans.	(G) 1/100 000
Néoplasie Endocrine Multiple type 1 ou syndrome de Werner	<i>MEN1</i>	Hyperparathyroïdie (95%, sujet jeune) Pancréas (gastrinome 50%, <40ans, mortalité 50% ; insulinome...) Hypophyse, T carcinoïdes (bronches, tractus digestif, thymus) T Corticosurrénale T cutanées de la face Méningiomes	Risque tumoral élevé. Risque métastatique T digestives. Localisations très diverses et multifocales obligeant à une surveillance précoce et lourde	IRM cérébrale dès 5ans Dosages sériques précoces Imagerie ciblée Chirurgie des tumeurs (chirurgie lourde) Chirurgie préventive (thymus)	(G) 1/100 000
Cancers gastriques à cellules isolées	<i>CDH1/E-cadherine</i>	Estomac (carcinome à cellules isolées <u>invasif</u> : < 1% à 20 ans ; 4% à 30 ans ; 83% à 70 ans chez les femmes ; 67% à 70 ans chez les hommes) Sein (carcinome lobulaire infiltrant : risque cumulé : 39%)	Tumeurs gastriques très évolutives multifocales; diagnostic précoce très difficile ; séquelles fonctionnelles et nutritionnelles de la chirurgie prophylactique. Pronostic vital engagé en cas de diagnostic au stade tumoral.	Gastroscope annuelle avec coloration vitale et biopsies multiples systématiques dès l'âge de 16 ans. Echoendoscopie et PET-scan (?) Gastrectomie totale prophylactique discutée à partir de l'âge de 20 ans. Mammographie et échographie mammaire annuelles à partir de l'âge de 35 ans. (IRM discutée)	(G) 1/10 000 à 1/20 000, (C) 1/100 à 1/200

III – Groupe 3

Risques tumoraux élevés, âge parfois tardif (après 40 ans), localisations tumorales relativement restreintes, capacité de dépistage, possibilités de prévention chirurgicale plus ou moins mutilantes

Maladie	Gène(s) identifié(s)	Localisations tumorales (risques cumulés ; âge moyen dg)	Morbidité et mortalité	Modalités de prise en charge	Fréquence estimée des porteurs dans la population générale (G) et parmi les cas de cancers (C)
Cancer du sein	<i>BRCA1, BRCA2</i>	T Sein (50 à 70% à 70ans), T ovaire (10 à 40% à 70 ans)	20% décès par T sein (mais atteinte multiple), 70% T ovaire en absence chirurgie prophylactique ; risque résiduel T sein et ovaire ~ 5% après chirurgie.	IRM, Mammographie, échographie annuelles dès 30ans, ovariectomie entre 35 et 50 ans ; option mammectomie	(G) 1/500, (C) 1/20 à 30
Syndrome HNPCC / Lynch	<i>MLH1, MSH2, MSH6, PMS2</i>	T colorectal (70-80% à 70 ans chez les hommes ; 50-60% à 70 ans chez les femmes), T endomètre (40-50% à 70 ans), T estomac (10-15% à 70 ans), T ovaires 10-15% à 70 ans), T intestin grêle (5-10% à 70 ans), T voies excrétrices urinaires (5-10% à 70 ans), T voies biliaires (5-10% à 70 ans). A part : T cutanées dans le cadre du syndrome de Muir-	Séquelles fonctionnelles des colectomies (en particulier pour les colectomies subtotaux si indication retenue). Pronostic vital engagé en cas de diagnostic à un stade T tardif	Coloscopie avec coloration vitale (chromoendoscopie) tous les 2 ans dès 20- 25 ans ; surveillance de l'endomètre (au minimum clinique et échographique) annuelle dès 30 ans. Surveillance périodique de l'estomac (fibroscopie) et des voies excrétrices urinaires (examen cytopathologique des urines et échographie) systématique en cas d'antécédents familiaux de ces types tumoraux Surveillance périodique	(G) 1/500, (C) 1/20

		Torre.		systématique de l'intestin grêle discutée Discussion au « cas par cas » de colectomie étendue, subtotale, +/- d'hystérectomie avec annexectomie prophylactique (chez les femmes ménopausées) en cas d'indication de colectomie pour cancer.	
Mélanome	<i>CDKN2</i> <i>CDK4</i>	Mélanome (60%), pancréas (11-17%)	Importance de la précocité du diagnostic pour un bon pronostic	Education prévention exposition solaire et autoexamen ; examen dermatologique dès l'âge de 10 ans : / 6 mois, et photo corps entier/12 mois, exérèse lésions douteuses	(G) 1 :10 000 (C) < 1/50
Cancer papillaire héréditaire	<i>MET</i>	Cancers rénaux papillaires de type 1	Pénétrance incomplète Tumeur rénales habituellement peu agressives mais souvent multiples imposant parfois une binéphrectomie	<u>Explorations</u> Echo/IRM rénale (tumeurs peu visibles en TDM) à partir de 15 ans <u>Thérapeutiques</u> - Tumorectomies si diagnostic précoce, néphrectomie - Radiofréquence (tumeurs du rein de petite taille)	(G) Très rare (<30 familles publiées et 4 connues en France)

Léiomyomatose cutané-utérine héréditaire	<i>FH</i>	Léiomyomes cutanés (75%) et utérins (50-100%), léiomyosarcomes utérins, Cancers rénaux (papillaire de type 2, tubes collecteurs) (10-30%) <i>Cancers du sein et de la vessie ?</i>	Tumeurs rénales de survenue précoce, très agressives, dans certaines familles Hystérectomie précoce souvent nécessaire Risque de léiomyosarcome multiplié par 71	<u>Explorations</u> - Echo/IRM/TDM rénale (à partir de 10 ans) - Echo/IRM pelvienne <u>Thérapeutiques</u> - Néphrectomie - Thérapeutiques ciblées si métastases rénales (anti-angiogéniques)	(G) Rare (une centaine de familles publiées et 10 connues en France)
Syndrome de Birt-Hogg-Dubé	<i>BHD</i>	Fibrofolliculomes cutanés Pneumothorax récidivants et kystes pulmonaires Cancers rénaux de type variés (hybrides, chromophobes, oncocytomes, à cellules claires) <i>Polypes colorectaux ?</i>	Risque de cancer du rein multiplié par 7, souvent bilatéral et multiple Risque de pneumothorax multiplié par 50 Préjudice esthétique possible (fibrofolliculomes)	<u>Explorations</u> - Echo/TDM/IRM abdominale (à partir de 15 ans) - TDM thoracique <u>Thérapeutiques</u> - Chirurgie - Radiofréquence (lésions rénales de petite taille) - Thérapeutiques ciblées si métastases (anti-angiogéniques, inhibiteurs de mTOR)	(G) Rare (± 100 familles publiées et une quinzaine connue en France) mais sans doute sous-estimée

Néoplasie Endocrine Multiple (NEM) type 2	<i>RET</i>	<u>NEM2A</u> : T médullaire thyroïde (100% <5ans) Phéochromocytome 50% Hyperparathyroïdie 30% <u>NEM2B</u> :T médullaire thyroïde néonatal ; très agressive, Dysmorphie, Neuroangliomatose	Risque tumoral très élevé Localisations diverses Surveillance précoce Nécessité de traitements à vie, ajustement posologique difficile	Dosages sériques Imagerie ciblée Chirurgie des tumeurs (surrénale, thyroïde) Chirurgie préventive thyroïdienne, à 2 ans si NEM2A, dès la naissance si NEM2B	(G)NEM2A : 1/25 000, (C) 1/20 000 (G)NEM2B : 1/300 000
Paragangliome Héréditaire	<i>SDHD SDHB SDHC</i>	- Paragangliomes de la tête et du cou (glomus carotidien, vagal, tympano-jugulaire) - Paragangliomes thoraco-abdomino-pelviens - Phéochromocytomes - Tumeurs gastrointestinales sarcomateuses (GIST)	<u>Sujets SDHD</u> : <5% des sujets SDHD atteints ont une forme maligne de la maladie. Nombre moyen de tumeurs~2,4. Forte pénétrance. <u>Sujets SDHB</u> : Environ 40% des sujets SDHB atteints ont une forme maligne de la maladie, médiane de survie après le diagnostic de la 1^{ère} métastase estimée à 42 mois. Nombre moyen de tumeurs~1,3. Pénétrance incomplète.	<u>Explorations</u> : - AngioIRM de la tête et du cou - TDM abdominal - Métanéphrines urinaires - Scintigraphies (¹¹¹In-Indium, ¹²³I-mIBG) <u>Thérapeutiques</u> : - Chirurgie - Radiothérapie externe - Traitement locorégional des métastases (chirurgie, embolisation, radiofréquence...) - Radiothérapie métabolique - Chimiothérapie	(G) 1/60 000 à 1/100 000
Complexe de Carney ^a	<i>PRKAR1A</i>	Myxome cardiaque Adénome surrénalien Tumeur testiculaire Adénome hypophysaire	Risque de mort subite en cas d'atteinte cardiaque justifiant un dépistage dans la petite enfance 10% de tumeurs malignes	<u>Explorations</u> : - Echographie cardiaque - IRM hypophysaire - TDM abdominal - Bilan hormonal	Probablement faible, < 200 patients diagnostiqués dans le monde

		Tumeur thyroïdienne Schwannome mélanocytaire Kyste et adénome ovarien	(tumeurs de la thyroïde, schwannome)	<u>Thérapeutiques :</u> - Chirurgie	
WAGR Denys-Drash Frasier	<u>Locus WT1</u> - Délétion 11p3 - Exon 8 ou 9 <i>WT1</i> - Intron 9 <i>WT1</i>	Néphroblastome 50% 50% 10% + Gonadoblastome	Pronostic si dg précoce Insuffisance rénale, ambiguïtés sexuelles ; atteinte bilatérale	Surveillance échographie rénale tous les 3 mois jusqu'à 7 ans, hépatique selon contexte, conseil génétique ; néphrectomie si T	(G) 1/100 000, (C) 1/50
BWS	11p15 - Région centromérique - Région télomérique	10% dans l'enfance Risque tumoral faible Risque tumoral élevé Néphroblastome +++, hépatoblastome, neuroblastome, rhabdomyosarcome		Qualité de vie s'améliorant à l'âge adulte	(G) 1/13 000, (C) 1/100 à 1/200
Xeroderma Pigmentosum, variant	Gène polymérase translésionnelle <i>POL øta</i>	T peau (baso et spinocellulaire, mélanome) apparaissant à l'âge adulte	Espérance de vie normale si protection des UV, protection compatible avec une vie normale	Protection des UV (vêtements, crèmes), sorties diurnes possibles, surveillance dermatologique	(G) < 1/ 1 000 000

IV – Groupe 4

Maladies associées : les risques tumoraux ne sont pas au devant du tableau. La gravité de la maladie et les risques tumoraux sont à envisager ensemble. Les anomalies de la réparation sont transmises selon le mode récessif (AR), les anomalies du développement selon le mode dominant (AD).

Maladie	Gènes identifiés	Principales manifestations de la maladie	Localisations tumorales (risques cumulés ; âge moyen dg)	Morbidité et mortalité	Fréquence estimée des porteurs dans la population générale (G) et parmi les cas de cancers (C)
Anomalies de la réparation					
Ataxie Télangiectasie	AR - <i>ATM</i> , <i>MRE11</i>	Tr neurologiques, déficit immunitaire	Hémopathies (35% à 20 ans) ; carcinomes (10% après 20 ans)	Handicap neurologique +++ ; et déficit immunitaire ; très mauvais pronostic des cancers	(G) 1/100 000 à 1/200 000
Maladie de Fanconi	AR - 13 gènes identifiés dont <i>FANCD1</i> = <i>BRCA2</i>	Myélodysplasie, petite taille, dysmorphie	Leucémie aiguë myéloïde, carcinome ORL, stomato, autre T (gynéco)	Anémie, nécessitant transfusion et greffe de moëlle	(G) 1/350 000
Maladie de Werner	AR - <i>WRN</i>	Viellissement prématuré, maladie cardiovasculaire	Sarcome, leucémie myéloïde, T cutanée, méningiome, T thyroïde	Espérance de vie de 48 ans	(G) 1/300 000 à 1/1000 000
Maladie de Bloom	AR - <i>BLM</i>	Petite taille, vieillissement prématuré, déficit immunitaire, lésions cutanées, diabète sucré, hypogonadisme	Cancers multiples : leucémies, lymphome, carcinomes (risques majeures, non quantifiés)	Surveillance non spécifique	(G) < 1/1 000 000 1/50 000 dans la population Ashkénaze
Anomalies du développement					
Neurofibromatose	AD - <i>NF1</i>	Signes cutanés, altération de la qualité de vie,	Gliome cérébral (10% à 10 ans) ; T malignes gaines nerveuses (15% au cours de la vie)	Suivi clinique, IRM cérébrale ; chirurgie, radiothérapie	(G) 1/4000 (C) ½ gliomes

		préjudice esthétique, durée de vie diminuée de 10 ans			
Sclérose tubéreuse de Bourneville	AD <i>TSC1</i> , <i>TSC2</i>	- Epilepsie parfois sévère, difficile à traiter (60%), retard mental (50%), lésions cutanées (95% avec parfois préjudice esthétique), atteinte rénale et cardiaque	Astrocytome (5%), T rein (1-3%)	Suivi clinique, surveillance rénale, neurologique par imagerie Traitement symptomatique parfois invalidant : néphrectomie partielle en cas de néphroangiolipomes non embolisables	(G) 1/10 000
Syndrome de Gorlin	AD <i>PTCH1</i>	- Syndrome dysmorphique (macrocéphalie, anomalies osseuses, kystes maxillaires)	Médulloblastome (5%, 5 ans) carcinomes baso cellulaires multiples dès 20 ans - constant fibrome ovarien	Dépistage tumoral: Examen neurologique annuel jusqu'à 7 ans Examen dermatologique annuel (ou + rapproché selon les lésions) à partir de 18 ans Prévention de l'exposition solaire et aux UV	(G) 1/100 000 (C) 1/200
Cowden, Banayan-Zonana	AD - <i>PTEN</i>	Syndrome dysmorphique (macrocéphalie) Patients "multi opérés" (thyroïde, sein, utérus, lipomes, angiomes, T cutanées, cérébrales, intestinales) Syndromes aligues (angio lipomes infiltrants) Déficits neurologiques (angio lipomes infiltrants et T cérébrales).	T sein – peut être précoce, estimé à 30% des patientes T thyroïde- folliculaire- estimé à 10 % patients, complique un goitre préexistant Autres : mélanome malin, T rein, T endomètre Risque T cumulé après 50 ans, toutes localisations confondues : 65%	<u>Dépistage</u> : thyroïde annuel (des 12 ans) ; Sein annuel des 30ans et avant si mastopathie précoce ; Intestinal coloscopie tout les 5 ans dès 30 ans Examen dermatologique, échographie rénale et pelvienne annuelle dès 30 ans <u>Prévention</u> : - chirurgicale Thyroidectomie totale pour goitre Mastectomie précoce pour mastopathie benigne majeure Colectomie non indiquée (sauf si polypose juvénile) - médicamenteuse : en attente inhibiteurs PI3K AKT	(G) Estimation : 1/200 000 (C) sûrement très faible