

« En application de la loi du 11 mars 1957 (art. 41) et du Code de la propriété intellectuelle du 1^{er} juillet 1992, complétés par la loi du 3 janvier 1995, toute reproduction partielle ou totale à usage collectif de la présente publication est strictement interdite sans autorisation expresse de l'éditeur. Il est rappelé à cet égard que l'usage abusif et collectif de la photocopie met en danger l'équilibre économique des circuits du livre. »

© La Documentation française, Paris, 2005.
ISBN : 2-11-005744-0

Ouvrage réalisé avec le soutien financier apporté par l'INSERM
au Comité, conformément aux termes du décret n° 97-555 du 29 mai 1997.

Sommaire

Avant-propos	7
• <i>Décret n° 83-132 du 23 février 1983 portant création d'un Comité consultatif national d'éthique pour les sciences de la vie et de la santé (JO du 25 février 1983)</i>	9
• <i>Loi n° 94-654 du 29 juillet 1994 relative au don et à l'utilisation des éléments et produits du corps humain, à l'assistance médicale à la procréation et au diagnostic prénatal (JO du 30 juillet 1994)</i>	12
• <i>Décret n° 97-555 du 29 mai 1997 relatif au Comité consultatif national d'éthique pour les sciences de la vie et de la santé (JO du 30 mai 1997)</i>	13
• <i>Membres du comité consultatif national d'éthique pour les sciences de la vie et de la santé pour l'année 2002</i>	17
Première partie	21
Les travaux du Comité	21
• <i>Liste des avis du Comité consultatif national d'éthique pour les sciences de la vie et de la santé</i>	23
Avis, recommandations et rapports 2002	29
– Avis sur la neurochirurgie fonctionnelle d'affections psychiatriques sévères	31
– Réflexions sur l'extension du diagnostic préimplantatoire	55
– Avis sur les essais de phase I en cancérologie	81
– Avis sur les banques de sang de cordon ombilical en vue d'une utilisation autologue ou en recherche	93
– Avis sur les questions éthiques soulevées par le développement de l'ICSI	111
Rapport d'activité de la section technique 2002	127
• <i>Activité de la section technique du Comité consultatif national d'éthique en 2002</i>	129
Le Centre de documentation en éthique des sciences de la vie et de la santé de l'Inserm	133
• <i>Le Centre de documentation en éthique des sciences de la vie et de la santé de l'Inserm</i>	135

Deuxième partie

Compte rendu de la Journée annuelle du 27 novembre 2002	139
Programme de la Journée annuelle d'éthique 2002	141
– Mercredi 27 novembre 2002	
Matin.....	145
• <i>Introduction par Didier Sicard, président du Comité consultatif national d'éthique</i>	147
• <i>Discours de Jean-François Mattei, ministre de la Santé, de la Famille et des Personnes handicapées</i>	148
– Neurochirurgie fonctionnelle d'affections psychiatriques sévères . .	153
• <i>Didier Sicard, président du Comité consultatif national d'éthique</i>	155
• <i>Denys Pellerin, membre du Comité consultatif national d'éthique</i>	156
• <i>Sadek Béloucif, membre du Comité consultatif national d'éthique</i>	158
• <i>Alim-Louis Benabid, directeur de l'unité Inserm 318, neurosciences précliniques.</i>	163
• <i>Professeur Yves Agid, Centre d'investigation clinique, IFR 70, groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière</i>	167
• <i>Christophe Demonfaucon, président de l'Association française des personnes souffrant de TOC</i>	170
• <i>Pour le docteur Christian Vasseur, président de l'Association française de psychiatrie Jean-Michel Hivet, secrétaire général de l'Association française de psychiatrie</i>	173
• <i>Discussion.</i>	177
– Essais de phase I en cancérologie	183
• <i>Nicole Questiaux, vice-présidente du Comité consultatif national d'éthique</i>	185
• <i>Maxime Seligmann, membre du Comité consultatif national d'éthique</i>	186
• <i>Laurent Degos, directeur de l'Institut universitaire d'hématologie, hôpital Saint-Louis</i>	190
• <i>Michel Marty, directeur de la recherche clinique de l'Institut Gustave Roussy</i>	193
• <i>Claude Huriet, président de l'Institut Curie</i>	197
• <i>Claire Compagnon, directrice du Développement des actions de lutte, Ligue nationale contre le cancer</i>	201

– Mercredi 27 novembre 2002	
Après-midi	205
– Essais de phase I en cancérologie	205
• <i>Discussion</i>	207
– Extension du diagnostic préimplantatoire	215
• <i>Monique Canto-Sperber, membre du Comité consultatif national d'éthique</i>	217
• <i>Gérard Bréart, membre du Comité consultatif national d'éthique</i>	219
• <i>Éliane Gluckman, chef du service de greffe de moelle, hôpital Saint-Louis</i>	223
• <i>René Frydman, chef du service de gynécologie-obstétrique, hôpital Antoine Béclère</i>	228
• <i>Monique Canto-Sperber, membre du Comité consultatif national d'éthique</i>	232
• <i>Jacques Milliez, chef du service de gynécologie-obstétrique, hôpital Saint-Antoine</i>	233
• <i>Monette Vaquin, psychanalyste</i>	237
• <i>Discussion</i>	242
• <i>Discours de clôture</i>	248
• <i>Discours de clôture</i>	252

Avant-propos

D'après le dictionnaire Petit Robert, la morale cherche un « ensemble des règles de conduite considérées comme bonnes de façon absolue », alors que le but de l'éthique pourrait être « d'établir, par une méthode sûre, les fondements d'un agir et d'une vie (en commun) justes, raisonnables et remplis de sens ». Bien que cette dernière soit ainsi rangée du côté des règles pratiques, son opposition à une démarche morale plus universelle et abstraite semble un peu réductrice. Elle ne peut être envisagée simplement comme une espèce de « forme » par rapport à un « fond » idéal... La recherche d'une solution éthique en médecine est classiquement déclinée en fonction des principes cardinaux de bienfaisance, non-malfaisance, respect de l'autonomie, et justice (équité). La bienfaisance, ou obligation de faire le bien, s'étend à l'obligation de juger des bénéfices et des risques d'une attitude ou d'un traitement en vue de faire le bien. La non-malfaisance représente l'obligation de ne pas intentionnellement causer de mal. Le respect de l'autonomie du patient s'inscrit dans le cadre de son autodétermination. Le médecin doit respecter et garantir la capacité du patient d'être indépendant d'influences extérieures, de pouvoir comprendre les termes et les implications des choix qui lui sont proposés, et enfin de garder la capacité d'agir par lui-même (compétence). La justice, dernier de ces quatre grands principes, impose une attitude juste, honnête, et équitable envers le patient ou les différents acteurs du possible conflit éthique.

Le rapport actuel des travaux du Comité consultatif national d'éthique illustre bien la difficulté commune qui se dégage de saisines apparemment très diverses. Qu'il s'agisse des considérations personnelles liées aux transferts d'informations, d'éléments nationaux particuliers (comme la formation à l'éthique médicale, ou les conséquences de recherches de performance), ou encore des implications éthiques de nouveaux cadres internationaux bousculant nos certitudes françaises (exemple des collections de matériel biologique, des inégalités d'accès aux soins et de recherche à l'échelle mondiale ou encore de la transposition en droit français de la directive européenne relative aux essais cliniques), la recherche attentive de la meilleure solution possible émerge comme dénominateur commun.

Face aux nombreux dilemmes éthiques, la difficulté vient du fait que plus qu'un choix d'ordre binaire entre « le bien » et « le mal », il s'agit le plus souvent de choisir entre plusieurs « biens », qui peuvent, qui plus est, apparaître ou être contradictoires. Les difficultés sont toujours présentes, et le dilemme d'autant plus douloureux que se télescopent des considérations humaines particulières et des impératifs catégoriques moraux plus généraux. Même si l'on peut tenter de s'appuyer, en théorie, pour prendre nos décisions non seulement sur l'acte lui-même mais aussi sur ses conséquences, ses motifs, et la situation (c'est-à-dire le contexte ou les circonstances), lorsqu'il s'agit de tenter de distinguer les « bonnes » des « mauvaises » actions, la tension demeure.

Vivre c'est choisir. Nous sommes tous appelés quotidiennement à effectuer des choix pour le bien, ou pour notre représentation du bien. En pratique, en tentant de déterminer les meilleurs choix à effectuer, l'analyse des données objectives (science, expérience, textes spécifiques législatifs ou déontologiques) est nécessaire, mais dans bon nombre de cas cependant, la quête du bien souhaité, du bien attendu, interroge nos limites et nos devoirs fondamentaux. Mais c'est aussi justement parce que certaines questions sont difficiles que nous devons tenter d'y répondre, avec humilité et en gardant chevillée au corps une « inquiétude morale » (Monique Canto-Sperber). À la suite d'Axel Kahn, reconnaissons que l'éthique c'est le tragique, au sens de la tragédie grecque. Comme Rodrigue « percé jusques au fond du cœur d'une atteinte imprévue aussi bien que mortelle, misérable vengeur d'une juste querelle, malheureux objet d'une injuste rigueur », nous devrons néanmoins choisir...

Entre nos convictions et notre raison, comment maintenir la défense de la personne en sauvegardant les arguments moraux et éthiques ? Si la démocratie représente la « sublimation du conflit en débat », notre responsabilité nous conduit à mettre nos préoccupations humanistes et notre exigence démocratique au centre de nos décisions politiques. Face aux difficiles questions éthiques, cette responsabilité est à la fois la condition et le corollaire de la liberté, qui fonde également notre dignité, objet et « raison » des combats à mener. Entre éthique de conviction et éthique de responsabilité, ou entre éthique du moindre mal et éthique de conviction, la question de la responsabilité individuelle demeure. Cette responsabilité est à la fois la condition et le corollaire de la liberté. Il s'agit là de toute la difficulté, et toute la beauté, de nos interrogations humaines.

Sadek Béloucif

Décret n° 83-132 du 23 février 1983 portant création d'un Comité consultatif national d'éthique pour les sciences de la vie et de la santé¹ (JO du 25 février 1983)

Article 1^{er} – Il est créé auprès du ministre chargé de la Recherche et du ministre chargé de la Santé un Comité consultatif national d'éthique pour les sciences de la vie et de la santé.

Le Comité a pour mission de donner son avis sur les problèmes moraux qui sont soulevés par la recherche dans les domaines de la biologie, de la médecine et de la santé, que ces problèmes concernent l'homme, des groupes sociaux ou la société toute entière.

Art. 2. – Le Comité peut être saisi par le président de l'Assemblée nationale, le président du Sénat, un membre du Gouvernement, un établissement public ou une fondation reconnue d'utilité publique ayant pour activité principale la recherche ou le développement technologique, un établissement d'enseignement supérieur.

Il peut également se saisir de questions posées par des personnes ou groupements autres que ceux qui sont visés à l'alinéa ci-dessus.

Art. 3. – Le président du Comité est nommé par décret du Président de la République pour une durée de deux ans. Ce mandat est renouvelable.

(L. n° 92-501 du 9 juin 1992, art. 1^{er}) Le président du Comité peut, à l'expiration de son mandat, être nommé président d'honneur par décret du Président de la République.

Art. 4. – Le Comité comprend, outre son président :

1) (*D. n° 83-740 du 9 août 1983*) « cinq » personnalités désignées par le Président de la République et appartenant aux principales familles philosophiques et spirituelles.

2) (*D. n° 83-174 du 6 février 1986 ; D. n° 92-501 du 9 juin 1992, art. 2-I ; D. n° 93-134 du 1^{er} février 1993, art. 1^{er}-I*) « dix-neuf » personnalités qualifiées choisies en raison de leur compétence et de leur intérêt pour les problèmes d'éthique, soit :

- un membre de l'Assemblée nationale et un membre du Sénat, désignés par les présidents de ces assemblées ;
- un membre du Conseil d'État, désigné par son vice-président ;
- un magistrat de la Cour de cassation, désigné par son premier président ;
- (*D. n° 92-501 du 9 juin 1992, art. 2-II*) une personnalité désignée par le Premier ministre ;

1. NDLR : modifié par les décrets n^{os} 92-501 du 9 juin 1992 et 93-134 du 1^{er} février 1993.

- une personnalité désignée par le garde des Sceaux, ministre de la Justice ;
 - (*D. n° 93-134 du 1^{er} février 1993, art. 1^{er}-II*) deux personnalités désignées par le ministre chargé de la recherche ;
 - une personnalité désignée par le ministre chargé de l'Industrie ;
 - une personnalité du secteur social désignée par le ministre chargé des Affaires sociales et de la Solidarité nationale ;
 - une personnalité du secteur éducatif désignée par le ministre de l'Éducation nationale ;
 - une personnalité désignée par le ministre chargé du Travail ;
 - (*D. n° 83-740 du 9 août 1983 ; D. n° 92-501 du 9 juin 1992, art. 2-III*) « quatre » personnalités appartenant aux professions de santé désignées par le ministre chargé de la Santé ;
 - une personnalité désignée par le ministre chargé de la Communication ;
 - une personnalité désignée par le ministre chargé de la Famille ;
 - (*D. n° 86-174 du 6 février 1986*) « une personnalité désignée par le ministre des Droits de la femme ».
- 3) (*D. n° 83-740 du 9 août 1983*) « quinze » personnalités appartenant au secteur de la recherche, soit :
- un membre de l'Académie des sciences désigné par son président ;
 - (*D. n° 83-740 du 9 août 1983*) « un membre de l'Académie nationale de médecine désigné par son président » ;
 - un représentant du Collège de France désigné par son administrateur ;
 - un représentant de l'institut Pasteur désigné par son directeur ;
 - quatre chercheurs appartenant au corps des chercheurs titulaires de l'Institut national de la santé et de la recherche médicale ou du Centre national de la recherche scientifique et deux ingénieurs, techniciens ou administratifs de l'Institut national de la santé et de la recherche médicale ou du Centre national de la recherche scientifique, relevant des statuts de personnels de ces établissements, désignés par moitié par le directeur général de l'Institut national de la santé et de la recherche médicale et par moitié par le directeur général du Centre national de la recherche scientifique ;
 - deux universitaires ou hospitalo-universitaires figurant sur les listes électorales de l'Institut national de la santé et de la recherche médicale et désignés par le directeur général de cet institut ;
 - deux universitaires ou hospitalo-universitaires désignés par la conférence des présidents d'université ;
 - un chercheur appartenant aux corps des chercheurs titulaires de l'Institut national de la recherche agronomique désigné par le président directeur général de cet établissement.

Art. 5. – La liste des membres du Comité, désignés dans les conditions prévues à l'article 4, est publiée par arrêté conjoint du ministre chargé de la Recherche et du ministre chargé de la Santé.

Art. 6. – Le Comité est renouvelé par moitié tous les deux ans. La désignation des nouveaux membres intervient dans les conditions fixées à l'article 4 ci-dessus. Il sera procédé, à l'issue de la première période de deux ans suivant l'installation dudit Comité, au tirage au sort de la moitié des membres de chacune des trois catégories définies à l'article 4 du présent décret en vue de leur renouvellement.

Art. 7. – Dans le cadre de sa mission, définie à l'article 1^{er} du présent décret, le Comité est chargé d'organiser une conférence annuelle sur les problèmes d'éthique dans le domaine des sciences de la vie et de la santé, au cours de laquelle les questions importantes qui s'y rapportent sont abordées publiquement.

Art. 8. – Il est créé au sein du Comité consultatif national d'éthique pour les sciences de la vie et de la santé une section technique appelée à instruire les dossiers inscrits à l'ordre du jour du Comité par son président. La section technique a compétence pour traiter les autres demandes d'avis reçues par le Comité.

Art. 9. – La section technique est composée de huit membres choisis parmi les personnalités appartenant aux catégories définies par l'alinéa 3 de l'article 4 et de quatre membres choisis parmi les personnalités appartenant aux catégories définies par l'alinéa 2 de l'article 4. Ils sont désignés par le Comité sur proposition de son président.

La section technique élit son président parmi les huit premières personnalités.

En cas de vote avec partage des voix, le président a voix prépondérante.

Art. 10. – L'Institut national de la santé et de la recherche médicale apporte son soutien technique et administratif au

Comité et à sa section technique, notamment en créant au sein de l’Institut un centre de documentation et d’information sur les problèmes d’éthique dans le domaine des sciences de la vie et de la santé, dont les conditions de fonctionnement sont arrêtées par le directeur général de l’Institut national de la santé et de la recherche médicale.

Art. 11. – Les séances du Comité et de sa section technique ne sont pas publiques. Le vote au scrutin secret est de droit sur décision du président ou sur demande d’un des membres présents.

Le Comité et sa section technique ne peuvent délibérer que si la moitié au moins de leurs membres est présente.

Art. 12. – le Comité et sa section technique peuvent entendre les personnalités qualifiées appelées à fournir un avis ou une expertise relatifs à tout point inscrit à l’ordre du jour.

Art. 13. – L’ensemble des activités du Comité et de sa section technique font l’objet d’un rapport annuel remis au ministre chargé de la Recherche et au ministre chargé de la Santé.

Art. 14. – Le Comité se dote d’un règlement intérieur qui est approuvé par le ministre chargé de la Recherche et le ministre chargé de la Santé et qui définit les modalités de fonctionnement du Comité et de sa section technique.

**Loi n° 94-654 du 29 juillet 1994 relative au don
et à l'utilisation des éléments et produits du corps
humain, à l'assistance médicale à la procréation
et au diagnostic prénatal
(JO du 30 juillet 1994)**

Art. 23. – Le Comité consultatif national d'éthique pour les sciences de la vie et de la santé a pour mission de donner des avis sur les problèmes éthiques soulevés par les progrès de la connaissance dans les domaines de la biologie, de la médecine et de la santé et de publier des recommandations sur ces sujets.

Un décret en Conseil d'État précise la composition et les modalités de saisine, d'organisation et de fonctionnement du Comité.

Décret n° 97-555 du 29 mai 1997 relatif au Comité consultatif national d'éthique pour les sciences de la vie et de la santé (JO du 30 mai 1997)

Le Président de la République,

Sur le rapport du Premier ministre, du ministre de l'Éducation nationale, de l'Enseignement supérieur et de la Recherche et du ministre du Travail et des Affaires sociales.

Vu la loi n° 94-654 du 29 juillet 1994 relative au don et à l'utilisation des éléments et produits du corps humain, à l'assistance médicale à la procréation et au diagnostic prénatal, notamment son article 23 :

Le Conseil d'État (section sociale) entendu ;

Le Conseil des ministres entendu.

Décrète :

Article 1^{er}. – Le président du Comité consultatif national d'éthique pour les sciences de la vie et de la santé est nommé par décret du Président de la République pour une durée de deux ans. Ce mandat est renouvelable.

Le président du Comité peut, à l'expiration de son mandat, être nommé président d'honneur par décret du Président de la République.

Article 2. – Le Comité comprend, outre son président :

1) cinq personnalités désignées par le Président de la République et

appartenant aux principales familles philosophiques et spirituelles.

2) dix-neuf personnalités qualifiées choisies en raison de leur compétence et de leur intérêt pour les problèmes d'éthique, soit :

- un membre de l'Assemblée nationale et un membre du Sénat, désignés par les présidents de ces assemblées ;
- un membre du Conseil d'État, désigné par son vice-président ;
- un magistrat de la Cour de cassation, désigné par son premier président ;
- une personnalité désignée par le Premier ministre ;
- une personnalité désignée par le garde des Sceaux, ministre de la Justice ;
- deux personnalités désignées par le ministre chargé de la Recherche ;
- une personnalité désignée par le ministre chargé de l'Industrie ;
- une personnalité du secteur social désignée par le ministre chargé des Affaires sociales ;
- une personnalité du secteur éducatif désignée par le ministre de l'Éducation nationale ;
- une personnalité désignée par le ministre chargé du Travail ;
- quatre personnalités appartenant aux professions de santé désignées par le ministre chargé de la Santé ;
- une personnalité désignée par le ministre chargé de la Communication ;

- une personnalité désignée par le ministre chargé de la Famille ;
- une personnalité désignée par le ministre des Droits de la femme.

3) quinze personnalités appartenant au secteur de la recherche, soit :

- un membre de l'Académie des sciences, désigné par son président ;
- un membre de l'Académie nationale de médecine, désigné par son président ;
- un représentant du Collège de France, désigné par son administrateur ;
- un représentant de l'institut Pasteur, désigné par son directeur ;
- quatre chercheurs appartenant au corps des chercheurs titulaires de l'Institut national de la santé et de la recherche médicale ou du Centre national de la recherche scientifique et deux ingénieurs, techniciens ou administratifs de l'Institut national de la santé et de la recherche médicale ou du Centre national de la recherche scientifique, relevant des statuts de personnels de ces établissements, désignés pour moitié par le directeur général de l'Institut national de la santé et de la recherche médicale et pour moitié par le directeur général du Centre national de la recherche scientifique ;
- deux enseignants-chercheurs ou membres du personnel enseignant et hospitalier des centres hospitaliers et universitaires figurant sur les listes électorales de l'Institut national de la santé et de la recherche médicale, désignés par le directeur général de cet institut ;
- deux enseignants-chercheurs ou membres du personnel enseignant et hospitalier des centres hospitaliers et universitaires, désignés par la conférence des présidents d'université ;
- un chercheur appartenant aux corps des chercheurs titulaires de l'Institut national de la recherche agronomique, désigné par le président directeur général de cet établissement.

Article 3. – La liste des membres du Comité, désignés dans les conditions prévues à l'article 2, est publiée au *Journal officiel* de la République française par arrêté conjoint du ministre chargé de la Recherche et du ministre chargé de la Santé.

Article 4. – Le Comité désigne en son sein un vice-président appelé à suppléer le président.

Article 5. – Le mandat des membres du Comité est de quatre ans, renouvelable une fois.

En cas de décès, de démission ou de cessation de fonctions pour toute autre cause d'un membre du Comité en cours de mandat, son remplacement s'effectue dans les mêmes conditions que sa nomination et pour la durée du mandat restant à courir.

En cas d'absence prolongée d'un membre du Comité, un collège composé du président du Comité, du vice-président et du président de la section technique peut déclarer le poste vacant ; il est pourvu au remplacement de ce membre dans les conditions prévues à l'article 2 du présent décret et pour la durée du mandat restant à courir.

Le Comité est renouvelé par moitié tous les deux ans. La désignation des nouveaux membres intervient dans les conditions fixées à l'article 2.

Article 6. – Le Comité peut être saisi par le président de l'Assemblée nationale, le président du Sénat ou un membre du Gouvernement, ainsi que par un établissement d'enseignement supérieur, par un établissement public ou une fondation reconnue d'utilité publique. Ces établissements ou fondations doivent avoir pour activité principale la recherche, le développement technologique ou la promotion et la protection de la santé.

Il peut également se saisir de questions posées par des personnes autres que celles qui sont mentionnées à l'alinéa ci-dessus ou par un ou plusieurs de ses membres.

Article 7. – Dans le cadre de sa mission, définie à l'article 23 de la loi du 29 juillet 1994 susvisée, le Comité organise chaque année une conférence publique sur les problèmes d'éthique dans le domaine des sciences de la vie et de la santé.

Article 8. – Il est créé au sein du Comité consultatif national d'éthique pour les sciences de la vie et de la santé une section technique appelée à instruire les dossiers inscrits à l'ordre du jour du Comité par son président. La section technique a compétence, dans les conditions fixées par son règlement intérieur, pour traiter les autres dossiers dont le Comité est saisi.

Article 9. – La section technique est composée de huit membres choisis parmi les personnalités appartenant aux catégories définies au 3^e de l'article 2 et de quatre membres choisis parmi les personnalités appartenant aux catégories définies au 2^e du même article. Ils sont désignés par le Comité sur proposition de son président.

La section technique élit son président parmi les huit membres mentionnés au premier alinéa.

Article 10. – L'Institut national de la santé et de la recherche médicale apporte son soutien technique et administratif au Comité et à sa section technique, notamment en mettant à leur disposition un centre de documentation et d'information sur les problèmes d'éthique dans le domaine des sciences de la vie et de la santé.

Article 11. – Les séances du Comité et de sa section technique ne sont pas publiques. Le vote au scrutin secret est de droit sur décision du président ou sur demande d'un ou de plusieurs membres présents. En cas de vote avec partage égal des voix, le président a voix prépondérante.

Le Comité et sa section technique ne peuvent délibérer que si la moitié au moins de leurs membres est présente.

Article 12. – Le Comité et sa section technique peuvent entendre les personnalités qualifiées appelées à fournir un avis ou une expertise relatifs à tout point inscrit à l'ordre du jour.

Article 13. – Les recommandations du Comité font l'objet d'une publication.

Les avis donnés par le Comité peuvent, sur décision de son président, faire également l'objet d'une publication.

L'ensemble des activités du Comité et de sa section technique font l'objet d'un rapport annuel remis au Président de la République.

Article 14. – Le Comité se dote d'un règlement intérieur qui définit ses modalités de fonctionnement ainsi que celles de sa section technique.

Article 15. – Le président et les membres du Comité nommés en application des dispositions du décret n° 83-132 du

23 février 1983, portant création du Comité consultatif national d'éthique pour les sciences de la vie et de la santé, sont à la date d'entrée en vigueur du présent décret maintenus de plein droit dans leurs fonctions. Leur mandat expire à la date à laquelle il aurait pris fin en application des dispositions du décret précité.

Article 16. – Le décret n° 83-132 du 23 février 1983 modifié portant création d'un Comité consultatif national d'éthique pour les sciences de la vie et de la santé est abrogé.

Article 17. – Le Premier ministre, le garde des Sceaux, ministre de la Justice, le ministre de l'Éducation nationale, de l'Enseignement supérieur et de la Recherche, le ministre du Travail et des Affaires sociales, le ministre de l'Industrie, de la Poste et des Télécommunications, le secrétaire d'État à la Recherche et le secrétaire d'État à la Santé et à la Sécurité sociale sont chargés, chacun en ce qui le concerne, de l'exécution du présent décret, qui sera publié au *Journal officiel* de la République française.

Fait à Paris, le 29 mai 1997

Par le Président de la République,
Jacques Chirac

Le Premier ministre, Alain Juppé

Le ministre du Travail
et des Affaires sociales,
Jacques Barrot

Le garde des Sceaux,
ministre de la Justice,
Jacques Toubon

Le ministre de l'Éducation nationale,
de l'Enseignement supérieur
et de la Recherche,
François Bayrou

Le ministre de l'Industrie, de la Poste
et des Télécommunications,
Franck Borotra

Le secrétaire d'État à la Recherche,
François d'Aubert

Le secrétaire d'État à la Santé,
et à la Sécurité sociale,
Hervé Gaymard

Membres du comité consultatif national d'éthique pour les sciences de la vie et de la santé pour l'année 2002

Président : Didier Sicard

**Présidents d'honneur : Jean Bernard
Jean-Pierre Changeux**

*Personnalités désignées par le Président de la République
et appartenant aux principales familles philosophiques et spirituelles*

Sadek Béloucif, docteur en médecine, docteur ès sciences, professeur d'anesthésie-réanimation, chef de service d'anesthésie-réanimation au centre hospitalier sud à Amiens

Jean-François Collange, professeur d'éthique à la faculté de théologie protestante de l'université Marc-Bloch (Strasbourg II)

Olivier de Dinechin, théologien, jésuite, membre du département d'éthique biomédicale du centre Sèvres, Paris

Michel Gugenheim, grand rabbin, directeur du séminaire israélite de France, président de chambre au tribunal rabbinique de Paris

Blandine Kriegel, philosophe, professeur de philosophie morale et politique à l'université Paris X (Nanterre)

*Personnalités qualifiées choisies en raison de leur compétence
et de leur intérêt pour les problèmes d'éthique*

Jean-François Bloch-Lainé, docteur en médecine, médecin généraliste, directeur médical du centre Méthadone « Émergence Espace Tolbiac »

Joëlle Brunerie-Kauffmann, docteur en médecine, gynécologue, praticien hospitalier contractuel AP-HP, vice-présidente de la Ligue des droits de l'homme

Henri Caillavet, avocat honoraire, docteur d'État ès sciences économiques, licencié ès lettres (mention philosophie), ancien ministre, ancien député européen, membre honoraire du Parlement.

Anne Cambon-Thomsen, docteur en médecine, directrice de recherche au CNRS, responsable d'une équipe de recherche « Diversité génétique humaine : approches multidisciplinaires des enjeux et de la décision en santé » au sein de l'unité Inserm U558

Monique Canto-Sperber, philosophe, directrice de recherche au CNRS

Alain Claeys, député de la Vienne, rapporteur des crédits de l'enseignement supérieur, rapporteur de la mission d'information commune et de la commission nationale sur le projet de loi « bioéthique »

Victor Courtecuisse, docteur en médecine, professeur honoraire de pédiatrie à l'université Paris XI et ancien chef du service de médecine d'adolescents du centre hospitalier universitaire de Bicêtre.

Jean Daniel, écrivain, éditorialiste, fondateur du *Nouvel Observateur*

Chantal Deschamps, infirmière, titulaire d'un DEA de philosophie (option éthique médicale), chargée des droits des usagers à l'Assistance publique des hôpitaux de Paris

Marie-Jeanne Dien, cadre supérieur infirmier honoraire

Hélène Gaumont-Prat, docteur en droit, ancienne avocate au barreau de Paris, universitaire, chercheur en droit des biotechnologies au laboratoire de recherches juridiques Dante à l'université de Versailles-Saint-Quentin, codirecteur du DESS de droit des biotechnologies

Françoise Héritier, anthropologue, professeur honoraire au Collège de France, membre de l'Académie universelle des cultures

Axel Kahn, docteur en médecine, docteur ès sciences, directeur de recherche Inserm, directeur de l'Institut Cochin de génétique moléculaire

Jean-Louis Lorrain, docteur en médecine, sénateur du Haut-Rhin, conseiller général du conseil général du Haut-Rhin, maire de Landser, vice-président de la commission des affaires sociales du Sénat, chargé de la famille

Jean Michaud, conseiller doyen honoraire de la Cour de cassation, président de la commission chargée d'agrérer les personnes habilitées à effectuer des missions d'identification par empreintes génétiques dans le cadre des procédures judiciaires

Jacques Montagut, docteur en médecine, médecin-biologiste de la reproduction, directeur de l'IFREARES (Institut francophone de recherche et

d'études appliquées à la reproduction et à la sexologie), expert à la commission européenne DG XII

Nicole Questiaux, ancien ministre, président de section honoraire au Conseil d'État, membre du Comité international de bioéthique de l'Unesco, présidente de la Conférence permanente européenne des comités nationaux d'éthique organisée par le Conseil de l'Europe

Bernard Pau, ingénieur chimiste, ancien élève de l'Institut Pasteur, docteur ès sciences pharmaceutiques, professeur d'immunologie et de biotechnologie à l'université Montpellier I, directeur de l'unité CNRS UMR 5094 (de 1999 à 2002), cofondateur des sociétés Innodia et Génomia, directeur du département des sciences de la vie du CNRS (depuis le 22 avril 2002)

Mario Stasi, avocat à la cour, ancien bâtonnier du barreau de Paris, secrétaire général de la Conférence internationale des barreaux de tradition juridique commune

Personnalités appartenant au secteur de la recherche

Étienne-Émile Baulieu, docteur en médecine, docteur ès sciences, professeur au Collège de France, directeur de thème à l'unité 488 de l'Inserm, membre de l'Institut (vice-président de l'Académie des sciences), membre de la *National Academy of Sciences of New York* (foreign associate)

Nicole Baumann, docteur en médecine, docteur ès sciences, directrice de recherche Inserm, directrice du laboratoire de neurochimie de l'unité Inserm 495 « Neurobiologie cellulaire, moléculaire et clinique », consultant en neurologie à l'hôpital de la Salpêtrière à Paris

Jacques Bouveresse, agrégé de philosophie, docteur ès lettres et sciences humaines, professeur au Collège de France

Gérard Bréart, professeur à l'université Paris VI, directeur de recherche de l'unité Inserm 149 « Recherches épidémiologiques en santé périnatale et santé des femmes »

Jean-Paul Caverni, professeur à l'université d'Aix-Marseille I

Étienne Landais, docteur vétérinaire, docteur ès sciences, directeur de recherche à l'INRA, directeur de l'ENSAM (École nationale supérieure d'agronomie de Montpellier)

Jean Léonardelli, Professeur des Universités à Lille, Ancien Chef du Service Biologie de la Reproduction du CHU de Lille, Président honoraire de l'Université du Droit et de la Santé de Lille, Président du Comité Régional d'Education à la Santé Nord-Pas-de-Calais

Jean-Antoine Lepesant, docteur ès sciences, directeur de recherche au CNRS, responsable du département Biologie du développement de l'institut Jacques-Monod

Martine Loizeau, ingénieur d'études au CNRS, responsable de la cellule éthique du département des sciences de la vie du CNRS

Françoise Moisand, ingénieur de recherche Inserm, directrice du département de la valorisation et du transfert de technologie de l'Inserm, responsable de la protection industrielle de l'Inserm

Gérard Orth, directeur de recherche au CNRS, professeur à l'Institut Pasteur, membre correspondant de l'Académie des sciences

Denys Pellerin, professeur émérite de l'université Paris V-René Descartes, chirurgien, chef de service honoraire des Hôpitaux de Paris, membre de l'Académie nationale de médecine, ancien président de l'Académie nationale de chirurgie

Jean Rosa, docteur en médecine, professeur honoraire de l'université Paris XII, chef de service honoraire des Hôpitaux de Paris, membre de l'Académie des sciences

Maxime Seligmann, ancien chef de service et directeur d'unité Inserm à l'hôpital Saint-Louis, professeur émérite de l'université Paris VII, ancien président du conseil scientifique de l'Agence nationale de recherche sur le sida (ANRS)

Dominique Wolton, directeur de recherche au CNRS, directeur de la revue *Hermès*

Secrétaire général du Comité consultatif national d'éthique

Marie-Hélène Mouneyrat

Secrétaire de la section technique

Anne Bernard

Rédacteur des Cahiers du CCNE

Responsable du serveur du CCNE

Anne Bernard

Assistante de recherche

Gwen Terrenoire

Secrétariat

Amina Mialet

Djamila Rahmani

Première partie

Les travaux du Comité

Liste des avis du Comité consultatif national d'éthique pour les sciences de la vie et de la santé

- 1 – Avis sur les prélèvements de tissus d'embryons et de fœtus humains morts, à des fins thérapeutiques, diagnostiques et scientifiques. 22 mai 1984.
- 2 – Avis sur les essais de nouveaux traitements chez l'homme. Réflexions et propositions. 9 octobre 1984.
- 3 – Avis sur les problèmes éthiques nés des techniques de reproduction artificielle. 23 octobre 1984.
- 4 – Avis sur les registres médicaux pour études épidémiologiques et de prévention. 6 mai 1985.
- 5 – Avis sur les problèmes posés par le diagnostic prénatal et périnatal. 13 mai 1985.
- 6 – Avis concernant les problèmes éthiques posés par l'appréciation des risques du SIDA par la recherche d'anticorps spécifiques chez les donneurs de sang. 13 mai 1985.
- 7 – Avis sur les expérimentations sur des malades en état végétatif chronique. 24 février 1986.
- 8 – Avis relatif aux recherches et utilisation des embryons humains *in vitro* à des fins médicales et scientifiques. 15 décembre 1986.
- 9 – Avis sur les problèmes posés par le développement des méthodes d'utilisation de cellules humaines et de leurs dérivés. 23 février 1987.
- 10 – Avis sur l'utilisation de la mifépristone (RU486). 16 décembre 1987.
- 11 – Avis sur une demande concernant une étude réalisée sur des sujets volontaires sains au cours d'une expérience de simulation des modifications cardiovasculaires et des tissus de soutien observées chez l'homme en apesanteur. 6 décembre 1987.

- 12 – Avis sur l'expérimentation médicale et scientifique sur des sujets en état de mort cérébrale. 7 novembre 1988.
- 13 – Recommandations sur les comités d'éthique locaux. 7 novembre 1988.
- 14 – Avis sur les problèmes éthiques posés par la lutte contre la diffusion de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH). 16 décembre 1988.
- 15 – Avis sur le dépistage des toxicomanies dans l'entreprise. 16 octobre 1989.
- 16 – Avis sur les greffes de cellules nerveuses dans le traitement de la maladie de Parkinson. 16 octobre 1989.
- 17 – Avis relatif à la diffusion des techniques d'identification par analyse de l'ADN, (techniques des empreintes génétiques). 15 décembre 1989.
- 18 – État des études conduites par le Comité concernant les dons de gamètes et d'embryons. 15 décembre 1989.
- 19 – Avis sur les recherches sur l'embryon soumises à moratoire depuis 1986 et qui visent à permettre la réalisation d'un diagnostic génétique avant transplantation. 18 juillet 1990.
- 20 – Avis sur l'organisation actuelle du don de gamètes et ses conséquences. 18 juillet 1990.
- 21 – Avis sur la non-commercialisation du corps humain. 13 décembre 1990.
- 22 – Avis sur la thérapie génique. 13 décembre 1990.
- 23 – Avis concernant des greffes intracérébrales de tissus mésencéphaliques d'embryons humains chez cinq malades parkinsoniens dans un but d'expérimentation thérapeutique. 13 décembre 1990.
- 24 – Avis sur les réductions embryonnaires et fœtales. 24 juin 1991.
- 25 – Avis sur l'application des tests génétiques aux études individuelles, études familiales et études de population. (Problèmes des « banques » de l'ADN, des « banques » de cellules et de l'informatisation des données). 24 juin 1991.
- 26 – Avis concernant la proposition de résolution sur l'assistance aux mourants, adoptée le 25 avril 1991 au Parlement européen par la Commission de l'environnement, de la santé publique et de la protection des consommateurs. 24 juin 1991.
- 27 – Avis sur la non-commercialisation du génome humain. Réflexions générales sur les problèmes éthiques posés par les recherches sur le génome humain. 2 décembre 1991.
- 28 – Avis sur la transfusion sanguine au regard de la non-commercialisation du corps humain. 2 décembre 1991.

- 29 – Avis relatif aux comités d'éthique. 27 janvier 1992.
- 30 – Questions éthiques posées par l'obligation de tests génétiques pour les concurrentes des jeux d'Albertville. 27 janvier 1992.
- 31 – Avis sur le dépistage de l'infection par le virus du SIDA. 28 mars 1992.
- 32 – Avis sur l'opportunité et le type d'essai à mettre en œuvre pour préciser les indications du centoxin. 10 juillet 1992.
- 33 – Avis sur le recensement des glaucomateux en France et la localisation chromosomique du (ou des) gène (s) responsable (s). 19 janvier 1993.
- 34 – Avis sur l'utilisation de placebo dans les essais thérapeutiques d'antidépresseurs. 9 février 1993.
- 35 – Compensation de déficits hormonaux chez les sportifs de haut niveau. 18 mai 1993.
- 36 – Avis sur l'application des procédés de thérapie génique somatique. 22 juin 1993.
- 37 – Avis sur le dépistage du risque de la trisomie 21 fœtale à l'aide de tests sanguins chez les femmes enceintes. 22 juin 1993.
- 38 – Avis sur l'éthique de la recherche dans les sciences du comportement humain. 14 octobre 1993.
- 39 – Avis sur la prescription de substances antiandrogéniques à des détenus condamnés pour les infractions à caractère sexuel. 7 décembre 1993.
- 40 – Avis sur le transfert d'embryons après décès du conjoint (ou du concubin). 17 décembre 1993.
- 41 – La coopération dans le domaine de la recherche biomédicale entre équipes françaises et équipes de pays en voie de développement économique. 18 décembre 1993.
- 42 – Avis sur l'évolution des pratiques d'assistance médicale à la procréation. 30 mars 1994.
- 43 – Rapports sur les toxicomanies. 23 novembre 1994.
- 44 – Avis sur l'implant cochléaire chez l'enfant sourd prélingual. 1^{er} décembre 1994.
- 45 – Avis sur les questions éthiques posées par la transmission de l'information scientifique relative à la recherche biologique et médicale. 5 juillet 1995.
- 46 – Avis sur « Génétique et médecine : de la prédiction à la prévention ». 30 octobre 1995.
- 47 – Avis sur la prise en charge des personnes autistes en France. 10 janvier 1996.

- 48 – Recommandations sur la mise à disposition d'un traitement antiviral dans le SIDA. 7 mars 1996.
- 49 – Avis sur la contraception chez les personnes handicapées mentales. 3 avril 1996.
- 50 – Rapport sur la stérilisation envisagée comme mode de contraception définitive. 3 avril 1996.
- 51 – Recommandations sur un projet de loi « renforçant la prévention et la répression des atteintes sexuelles contre les mineurs ». 20 décembre 1996.
- 52 – Avis sur la constitution de collections de tissus et organes embryonnaires humains et leur utilisation à des fins scientifiques. 11 mars 1997.
- 53 – Avis sur la constitution de collections de cellules embryonnaires humaines et leur utilisation à des fins thérapeutiques ou scientifiques. 11 mars 1997.
- 54 – Réponse au Président de la République au sujet du clonage reproductive. 22 avril 1997.
- 55 – Avis sur l'information à donner aux patients à propos de la possibilité de transmission de l'agent de la maladie de Creutzfeldt-Jakob par des composants du sang. 1^{er} octobre 1997.
- 56 – Avis sur les problèmes éthiques posés par le désir d'enfant chez des couples où l'homme est séropositif et la femme séronégative. 10 février 1998.
- 57 – « Progrès technique, santé et modèle de société : la dimension éthique des choix collectifs ». 20 mars 1998.
- 58 – « Consentement éclairé et information des personnes qui se prêtent à des actes de soin ou de recherche ». Rapport et recommandations. 12 juin 1998.
- 59 – Rapport sur le vieillissement. 25 mai 1998.
- 60 – Réexamen des lois de bioéthique. 25 juin 1998.
- 61 – Éthique et xénotransplantation. 11 juin 1999.
- 62 – Médicalisation de la sexualité : le cas du Viagra. Réponse au secrétaire d'État à la Santé. 18 novembre 1999.
- 63 – Fin de vie, arrêt de vie, euthanasie. Rapport. 27 janvier 2000.
- 64 – Avis sur l'avant-projet de loi portant transposition, dans le Code de la propriété intellectuelle de la directive 98/44/CE du Parlement européen et du Conseil, en date du 6 juillet 1998, relative à la protection juridique des inventions biotechnologiques. 8 juin 2000.
- 65 – Réflexions éthiques autour de la réanimation néonatale. Rapport. 14 septembre 2000.

- 66 – Réponse du CCNE aux saisines du Président du Sénat et du Président de l'Assemblée nationale sur l'allongement du délai d'IVG. 23 novembre 2000.
- 67 – Avis sur l'avant-projet de révision des lois de bioéthique. 18 janvier 2001.
- 68 – Avis sur handicaps congénitaux et préjudice. 29 mai 2001.
- 69 – Avis sur l'assistance médicale à la procréation chez les couples présentant un risque de transmission virale – réflexions sur les responsabilités. 8 novembre 2001.
- 70 – Avis sur les consentements en faveur d'un tiers. 13 décembre 2001.
- 71 – Avis sur la neurochirurgie fonctionnelle d'affections psychiatriques sévères. 25 avril 2002.
- 72 – Réflexions sur l'extension du diagnostic préimplantatoire. 4 juillet 2002.
- 73 – Avis sur les essais de phase I en cancérologie. 26 septembre 2002.
- 74 – Avis sur les banques de sang de cordon ombilical en vue d'une utilisation autologue ou en recherche. 12 décembre 2002.
- 75 – Avis sur les questions éthiques soulevées par le développement de l'ICSI. 12 décembre 2002.

Avis, recommandations et rapports 2002

Avis sur la neurochirurgie fonctionnelle d'affections psychiatriques sévères

25 avril 2002

Introduction

Le Comité consultatif national d'éthique a été saisi des implications éthiques liées à la pratique de la neurochirurgie fonctionnelle, thérapeutique expérimentale d'affections psychiatriques sévères, par M. Bertrand, président de la Commission départementale des hospitalisations psychiatriques du Haut-Rhin le 12 juin 2001.

La question concerne le cas d'un patient âgé de 20 ans, souffrant de graves troubles psychiatriques (avec agitation, hétéroagressivité, menaces d'automutilation) ayant conduit à une hospitalisation quasi continue depuis 1995. Devant le caractère réfractaire aux traitements médicamenteux psychiatriques classiques, un recours à des méthodes chirurgicales est envisagé afin de tenter de réduire la violence potentielle et la dangerosité de ce patient. L'équipe soignante espère ainsi instaurer un traitement plus humain que la détention quasi carcérale actuelle.

Plus spécifiquement, l'avis demandé portait sur :

- le principe même du recours à la neurochirurgie fonctionnelle (psycho-chirurgie) pour des affections psychiatriques sévères ;
- les modalités d'un tel recours et les garanties à mettre en place notamment pour recueillir un consentement valable de la part du patient.

En effet, bien qu'il semble, dans des cas rares, que la neurochirurgie fonctionnelle puisse encore être un recours nécessaire et utile, son caractère en principe irréversible pose une question majeure de concertation préalable plus que dans n'importe quel autre traitement.

Parallèlement, et dans une autre pathologie (traitement des mouvements anormaux tels qu'ils peuvent être observés dans les cas graves de maladie de Parkinson), le Pr. Benabid, unité Inserm U318 Neurosciences précliniques du CHU de Grenoble, a également saisi le CCNE le 17 octobre 2001 des implications éthiques liées au développement de nouvelles méthodes de stimulation cérébrale à haute fréquence. Ces méthodes nouvelles permettent maintenant de mimer les effets de la neurochirurgie fonctionnelle « classique », mais de manière potentiellement réversible et adaptable, ce qui permettrait d'éviter de nombreux effets secondaires indésirables d'une chirurgie lésionnelle. Les progrès de la neurobiologie et de l'imagerie fonctionnelle cérébrale permettent d'espérer mieux appréhender les processus neuronaux associés à certains désordres mentaux graves. Plusieurs équipes issues de différents pays se

sont engagées dans cette voie de recherche prometteuse. Elles font l'hypothèse que « *si ces nouvelles méthodes moins agressives de stimulation cérébrale permettent de réenvisager avec optimisme le développement d'une psychochirurgie réfléchie, scientifique et prospective* », un réexamen des finalités et des indications de la neurochirurgie fonctionnelle devrait s'imposer, ce d'autant que ces méthodes apparaissent relativement faciles et maintenant bénignes.

Cependant cette démarche ne saurait, aux yeux du Pr. Benabid, se concevoir qu'après avoir évalué les possibles implications éthiques qui ne manqueraient pas d'être soulevées : dans le passé des critiques très fortes (et justifiées) s'étaient élevées devant le caractère initialement « *incertain et peu reproductible des résultats* », accompagné « *d'un dérapage regrettable dans les indications, jusqu'à aboutir à une pratique exagérée, sans discernement et n'obéissant plus aux règles fondamentales de l'éthique* ». C'est dans ce contexte encore chargé des passions de l'histoire médicale que se pose la question de l'éventuel renouveau de la pratique de la neurochirurgie fonctionnelle.

Historique

La psychochirurgie a une histoire longue et controversée, mêlant des considérations médicales, morales, sociales et politiques. Définie comme l'ablation chirurgicale ou la destruction de voies de transmission nerveuses ayant pour but de modifier le comportement, cette chirurgie fonctionnelle a actuellement évolué (en suivant les progrès des nouvelles méthodes d'imagerie médicale ou de neurobiologie) vers une technique moins invasive et plus sélective que la classique « lobotomie » des années quarante et cinquante.

À partir de sa description initiale en 1936, cette technique chirurgicale a connu un essor important, qui ne se limitait pas à une population confinée en hôpital psychiatrique ; ses indications étaient devenues excessives. Le désir de pallier la surpopulation et la sous-médicalisation de nombreux asiles et hôpitaux était fort, et la lobotomie était vue comme un moyen de calmer et même de faire retourner à domicile une partie importante de la population internée¹. Les considérations de « rentabilité économique » n'étaient pas étrangères à cet essor, sans grande attention aux critères de sélection ou de consentement des patients. Cette diffusion non contrôlée de la lobotomie explique la difficulté d'obtenir des éléments objectifs d'évaluation de son efficacité réelle.

À partir des années cinquante, des critiques de plus en plus fortes de la psychochirurgie apparaissent avec la découverte des neuroleptiques et de la chlorpromazine. Les progrès de la pharmacologie vont vite conduire à un déclin de la pratique de la psychochirurgie, sans toutefois la

1. R. P. Feldman & J. T. Goodrich, "Psychosurgery : A historical overview", *Neurosurgery* 2001, 48 : 647-659.

supprimer complètement dans des cas considérés comme rebelles à toute thérapeutique. Parallèlement, la crainte que suscitait cette chirurgie cérébrale définitive et mutilante, encadrée par l'État, responsable d'une modification du comportement, conduisit à une prise de conscience accrue du public, relayée par de forts échos médiatiques. À la suite d'une controverse sociale vive, aux États-Unis une commission fédérale s'est réunie en 1977. Ses conclusions sont surprenantes, avec un rapport favorable discréditant les allégations que la psychochirurgie était utilisée pour contrôler les minorités, restreindre les droits individuels, ou que ses effets indésirables sont non éthiques. Le président du National Committee for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research pouvait même déclarer : « *Nous avons examiné les données et elles ne confortaient pas nos préjugés. Personnellement, je ne pensais pas en venir à me déterminer en faveur de la psychochirurgie. Mais nous avons vu que des personnes gravement atteintes ont pu en tirer bénéfice... L'intervention ne devrait pas être abandonnée.* »¹

Ces considérations historiques expliquent l'intervention des pouvoirs législatifs dans de nombreux pays, conduisant à son interdiction dans de nombreux États américains et certains pays comme l'Allemagne ou le Japon ; sa réalisation est poursuivie de manière étroitement régulée et encadrée dans quelques centres américains, ou en Finlande, Suède, Royaume-Uni, Espagne, Inde, Belgique, et Hollande². En France, un rapport de l'IGAS³ recense, entre 1980 et 1986, 32 lobotomies effectuées chez 30 patients (étude portant sur 7 unités de neurochirurgie pour un total de 72 centres français). Les chiffres actuels de 2001 sont inconnus en France. À l'étranger, une quinzaine de cas par an seraient actuellement effectués au Royaume-Uni, 70 en Belgique, et une quinzaine pour le seul Massachusetts General Hospital de Boston (un des centres de référence américains).

Ces controverses entourant la psychochirurgie apparaissent en fait comme un résumé de l'histoire de la pensée médicale au cours du XX^e siècle. La localisation cérébrale de la pensée humaine et la révolution pastoriennne conduisent à s'affranchir d'une conception multifactorielle de la maladie empreinte de « magie ». Le domaine des neurosciences a donc profité de l'approche « anatomo-clinique » tandis que la découverte prodigieuse du champ de la psychanalyse a ouvert d'autres horizons. Les implications éthiques de la pratique médicale sont devenues plus formelles. Si l'on relit aujourd'hui les principes éthiques fondamentaux énoncés dans le Code de Nuremberg de 1948 (impératif du consentement, nécessité de la recherche, interdiction de toute souffrance ou dommage physique ou mental non nécessaires, valeur de la valence

1. B. J. Cullinton, "Psychosurgery ; National Commission issues surprisingly favorable report-News ans comment", *Science* 1976, 194 : 299-301.

2. R. P. Feldman & J. T. Goodrich, "Psychosurgery : A historical overview", *Neurosurgery* 2001, 48 : 647-659.

3. L. Reyrole & J. P. Talon, « Étude sur la pratique des lobotomies en thérapeutique psychiatrique », *IGAS* 860 I72, novembre 1986.

humanitaire, de l'éthique du scientifique et de la préservation de la liberté du sujet), on comprend à quel point ils peuvent entrer en contradiction avec la pratique de la psychochirurgie.

De fait, après d'immenses espoirs initiaux (qui seront concrétisés par l'attribution controversée du prix Nobel à Egas Moniz en 1949¹) et une grande banalisation, les déviances liées à un élargissement abusif des indications² conduisent à une condamnation nette et un quasi-abandon de la psychochirurgie ; son histoire peut être interprétée comme un paradigme des conceptions éthiques humaines oscillant d'un excès à l'autre. Si la lobotomie des années cinquante (imprécise, compliquée, aux indications confuses) a vécu, les résultats obtenus dans le traitement de la maladie de Parkinson par les techniques de neurostimulation (encadrées par les progrès de l'imagerie fonctionnelle cérébrale) ont bouleversé ce champ en semblant ouvrir une « nouvelle voie ». Dès lors, la question ne peut manquer de se poser en des termes nouveaux chez les patients atteints de troubles obsessionnels compulsifs (TOC) – peut-on considérer que le traitement du tremblement « psychique » puisse être assimilé à un traitement du tremblement moteur de la maladie de Parkinson ? Que les patients atteints de maladies psychiatriques « pures » peuvent être transférés sur le versant organique d'une pathologie cérébrale ?

Les différentes techniques et leurs effets

Les lobotomies « classiques »

Les techniques initialement proposées (leucotomie préfrontale – ou lobotomie préfrontale « standard » – et la leucotomie transorbitaire) visaient à détruire une partie des lobes frontaux ou de leurs connexions avec le système limbique étant donné le rôle joué par ces structures dans les fonctions cognitives et émotionnelles³. Les modifications de personnalité induites par ces anciennes techniques délabrantes étaient fréquentes et souvent déplorables avec apparition de « syndromes frontaux » marqués, faits d'une apathie permanente ou de tendances euphoriques, avec inconsistance, puérilité, manque de tact, troubles du jugement et troubles dans la planification du comportement⁴. À ses effets liés à la mutilation du tissu cérébral, pouvaient également se surajouter des effets secondaires potentiels comme des crises d'épilepsie ou des comporte-

1. Sur la controverse entourant ce prix Nobel, voir B. Jansson « Controversial psychosurgery resulted in a Nobel prize », disponible sur le site officiel de la Fondation Nobel : www.nobel.se/medicine/articles/moniz/index.html

2. L'histoire de la neurochirurgie estime à 60 000 le nombre d'actes de psychochirurgies pratiqués entre 1936 (date de début de la technique) et 1956...

3. M Polosan, « La psychochirurgie dans les troubles obsessionnels compulsifs », mémoire en vue de l'obtention du diplôme d'études spécialisées de psychiatrie, université Joseph-Fourier, faculté de médecine de Grenoble, octobre 2001.

4. J.-N. Missa, « Psychochirurgie », in *Nouvelle Encyclopédie de bioéthique*, sous la direction de Gilbert Hottois et Jean-Noël Missa, DeBœck Université Éditeur, 2001, p. 681-686.

ments agressifs. La violence de ce « traitement », entre autres, explique sa condamnation maintenant unanime qui a pu être résumée ainsi : « *la leçon enfin d'un passé proche qui a vu la psychochirurgie recourir à trois subterfuges : le premier entreprenait des expérimentations sous camouflage thérapeutique ; le deuxième procédait, en des pays où la vigilance est relâchée, c'est-à-dire le tiers-monde, en l'occurrence asiatique, à des essais ensuite utiles aux seules populations privilégiées ; le troisième prenait prétexte de la sécurité publique pour effectuer des exérèses sur des sujets violents* ¹ ».

La neurochirurgie fonctionnelle

Depuis les années soixante, ces anciennes techniques délabrantes ont été abandonnées au profit de techniques chirurgicales beaucoup plus limitées que la lobotomie classique bien qu'elles demeurent encore destructrices. Regroupées sous le terme de psychochirurgie, elles désignent des gestes s'inscrivant dans une approche neurochirurgicale « fonctionnelle ». Les techniques encore utilisées peuvent consister en :

- une capsulotomie antérieure, interrompant les connexions entre cortex préfrontal et thalamus au niveau de la capsule interne ;
- une cingulotomie : la destruction partielle du gyrus cingulaire permet de réduire le vécu affectif des symptômes en altérant certaines connexions au sein du système limbique. Plus récemment, une technique de chirurgie stéréotaxique guidée par IRM a été développée ;
- une tractotomie sous-caudée, intervention à la partie basse du cortex frontal visant à détruire les fibres reliant à l'hypothalamus et la tête du noyau caudé ;
- une leucotomie bilimbique, qui combine cingulotomie et tractotomie sous-caudées.

Plus que d'une chirurgie classique à visée « spatiale », il s'agit en fait d'une nouvelle thérapeutique chirurgicale de symptômes, qui corrige les manifestations fonctionnelles et non la *structure* de l'individu. Comme pour toute chirurgie fonctionnelle, les praticiens qui en sont responsables sont encore plus prudents dans leurs (rares) indications qu'en chirurgie organique « classique » en insistant sur l'absolue nécessité d'une stricte évaluation des patients, réalisée avec une exigence de multidisciplinarité.

Les résultats de ces interventions (évalués à partir de petites séries compte tenu de la rareté des indications retenues) sont habituellement jugés efficaces malgré l'extrême gravité des symptômes des patients acceptant d'y recourir. Les modifications cognitives sérieuses du comportement avec apathie marquée et indifférence des premières lobotomies ne sont plus observées. L'évaluation des résultats de ces nouvelles techniques est renforcée par une analyse d'essence plus scientifique mesurant l'évolution postopératoire à l'aide de scores objectifs. Leurs effets indésirables, rapportés *a priori* de manière exhaustive compte tenu de la « mau-

1. F. Quéré, *Conscience et neurosciences*, Bayard, Paris, 2001, p. 69-70.

vaise presse » de ces gestes et des réticences qu'ils suscitent, ne font pas état de morbidité particulière. Les insuffisances de résultats les plus souvent notées au début de l'expérience des équipes sont le fait d'un « échec initial » d'un geste chirurgical qui a été volontairement « prudent » et limité dans sa section, conduisant à n'entraîner, en raison d'une exérèse trop modeste, qu'une limitation des symptômes de la maladie. Ces constatations ont alors parfois pu conduire à une seconde intervention avant qu'une nouvelle série de patients ne puisse d'emblée bénéficier du geste auparavant effectué par prudence en deux fois.

Plus récemment, l'administration (guidée par des techniques d'imageries cérébrales modernes) très focalisée d'un rayonnement gamma (« gamma-knife ») a permis d'obtenir des résultats cliniques similaires à ces nouvelles techniques neurochirurgicales, mais cette fois de manière quasiment non invasive.

Les techniques de stimulation cérébrale

À côté de ces dernières interventions chirurgicales gardant, par définition, une part de *mutilation*, de nouveaux espoirs sont récemment nés avec l'apparition de nouvelles techniques radicalement différentes, car non destructives, faites de neurostimulations par stéréotaxie. Leurs résultats sont encore en cours d'évaluation, mais ces techniques déjà utilisées dans d'autres indications comme la maladie de Parkinson sévère sont pratiquement dépourvues de complications et n'entraînent pas de destructions cérébrales définitives. Les efforts de recherche clinique sont encore poursuivis afin d'espérer obtenir, grâce aux progrès de l'imagerie cérébrale, une meilleure identification des zones pathologiques et donc des « cibles intracérébrales » de plus en plus limitées.

Ces techniques de psychoélectrophysiologie se proposent de réaliser une *psychomodulation* par l'implantation, dans le parenchyme cérébral, d'électrodes de stimulation dans des localisations précises comme le bras antérieur de la capsule interne. L'équivalent d'une capsulotomie antérieure peut ainsi être effectué, de manière *a priori* réversible, par l'induction d'un courant de radiofréquence. Ces voies de recherche récentes sont développées avec l'espoir d'une réversibilité. Elles sont similaires aux techniques de stimulation ayant démontré leur efficacité dans le traitement des maladies de Parkinson sévères. Dans cette indication particulière, le caractère strictement symptomatique de ce traitement est attesté par la réapparition des symptômes cliniques de la maladie à l'arrêt de la stimulation. Le suivi scientifique de cette population de patients a également permis d'apprendre que certaines manifestations émotionnelles pouvaient être accessibles à une telle stimulation cérébrale.

Si les espoirs thérapeutiques fondés sur les résultats préliminaires des techniques de stimulation cérébrales (et leurs résultats initiaux dans le cadre des maladies de Parkinson sévères) semblent prometteurs, en théorie, la question de la réversibilité promise demeure. Outre la survenue d'une moindre efficacité ou de rechutes en cas de traitement insuffisant,

ces techniques pourraient même être l'objet de complications « paradoxales » voire d'effets délétères de type suicidaire, le patient une fois stimulé reprenant une conscience lucide de son état face à un passé apparaissant maintenant intolérable...

Bien que distinctes des techniques chirurgicales mutilantes pour le parenchyme cérébral, l'acceptation psychologique et sociale de ces techniques de stimulation sera toujours moindre que par exemple celles d'un stimulateur cardiaque. Pourtant, l'action volontaire de la personne traitée demeure : les patients eux-mêmes gardent la capacité d'intervenir sur les modes de stimulation (en pouvant les interrompre), tandis que la nécessité de repositionnement des électrodes à intervalles réguliers oblige s'il en était besoin à un consentement réitéré de la part des patients. De fait, ces nouvelles méthodes de modification de la fonction cérébrale présenteraient de nombreuses similitudes avec les modifications comportementales induites par des traitements pharmacologiques. Dans les deux cas, le but est plus de moduler les conduites et les comportements que les personnes elles-mêmes. Le risque théorique (ou le fantasme) d'assujettissement de la personne devrait être mis en balance avec la volonté de libérer le patient de l'assujettissement réel qu'induit sur lui la maladie...

Les questions éthiques

Les indications actuelles de la psychochirurgie, quoique exceptionnelles, n'ont pas disparu¹. Si cette pratique semble encore légitime, les médecins ont tendance à se priver de cet outil, par crainte éthique de son insuffisance de codification. Sans occulter les difficultés considérables des modalités du recueil du consentement du patient, la question essentielle est bien celle de « l'abord éthique » de la psychochirurgie. Cette réflexion nous renvoie donc sur celles de nos peurs, de nos risques et de nos certitudes, la légitimité éthique des interrogations étant indiscutable.

L'abord éthique de la question de la psychochirurgie ne peut faire l'impasse d'une réflexion épistémologique sur les craintes et fantasmes de toute intervention sur le cerveau, c'est-à-dire sur les risques de modifications plus ou moins définitives du psychisme par une altération extérieure. L'éthique ne peut en effet se satisfaire d'une réponse simplement fondée sur une histoire scientifique qui a fini par interdire tout débat dans ce domaine. Elle exige au contraire qu'à la lumière de nouvelles techniques, ces questions soient reposées en des termes nouveaux. Mais des mots nouveaux apparaissent également pour caractériser ces traitements s'adressant à des soignés d'un genre nouveau. Les évolutions sémanti-

1. « Malgré la pléthore d'agents pharmacologiques disponibles aujourd'hui, persiste une proportion faible mais significative de patients porteurs d'une souffrance horrible liée à une pathologie psychiatrique sévère, invalidante et intraitable. C'est pour ces patients que la chirurgie pourrait rester appropriée si cette intervention était sûre, raisonnablement efficace et sans morbidité significative ». (G.-R. Cosgrove, *Neurosurgery* 2001, 48 : 657-658.)

ques ressemblent alors à autant de tentatives visant à préciser (ou plutôt à dédramatiser) le ressenti des soignants : la lobotomie a fait place à la psychochirurgie, qui s'efface devant la neurochirurgie fonctionnelle, maintenant devenue « neuromodulation par stimulation cérébrale »...

Le traitement neurochirurgical d'exérèse de désordres organiques avérés comme une tumeur cérébrale ne pose pas de problèmes éthiques particuliers en pratique clinique. Même si ce type de pathologie peut entraîner une part de confusion mentale, l'indication est alors habituellement retenue en obtenant le consentement du malade ou de sa famille. En revanche, on peut imaginer « qu'une grande part de l'hésitation et des réticences entourant la question du consentement lors de la psychochirurgie sont basées sur une non-volonté de voir la maladie mentale de la même façon que la maladie physique »¹.

La question se pose avec une acuité nouvelle si l'on intègre encore la connaissance tirée des bons résultats obtenus par les méthodes de stimulation intracérébrale dans le traitement des formes graves de maladie de Parkinson. À l'instar de cette dernière pathologie proprement organique, les techniques de neurostimulation, qui miment les effets de la psychochirurgie fonctionnelle, ont montré des effets prometteurs chez les patients atteints de troubles obsessionnels compulsifs (TOC) sévères. Chez ces patients très demandeurs d'une correction « organique » de leurs troubles, une partie de nos réticences vient-elle de la possibilité, outre la question légitime des modes de consentement, de son élargissement à des désordres psychiatriques graves avec auto et hétéroaggressivité, ou au contraire de sa réduction simpliste à « peut-on couper le cerveau pour sauver l'esprit ? »²

En 1996, l'Association mondiale de psychiatrie a fait à Madrid une déclaration dont le préambule stipulait que « *la psychiatrie est une discipline médicale qui se consacre à la mise en œuvre des meilleurs traitements des troubles mentaux, à la réadaptation des individus souffrant de maladies mentales et à la promotion de la santé mentale. C'est en mettant à la disposition des malades les meilleures thérapeutiques disponibles conformes aux connaissances scientifiques admises et aux principes éthiques que les psychiatres leur rendent le service dû. Les psychiatres doivent donner la préférence aux interventions thérapeutiques qui entravent le moins la liberté du malade et s'entourent de conseil dans les domaines de leur activité dont ils n'ont pas une expérience directe* »³.

1. H. Merskey, "Psychosurgery : Ethical aspects", *Encyclopedia of Bioethics*, 1995, p. 2150-2153.

2. "Psychosurgery and physical brain stimulation : Ethical aspects", *Encyclopedia of Bioethics*, 1995, p. 740-743.

3. Déclaration de Madrid de l'Association mondiale de psychiatrie, approuvée par l'assemblée générale le 25 août 1996.

Texte disponible sur <http://www.wpanet.org/generalinfo/ethic1.html>

Ces premières réflexions montrent que les questions éthiques concernant cette technique nouvelle se regroupent sous trois chefs :

- la validité scientifique de la technique et donc de son évaluation ;
- le consentement du patient ;
- le rapport éventuellement conflictuel entre l'intérêt du patient et celui de la société, notamment en cas de dangerosité ou de violence.

La difficulté centrale est donc celle de la légitimité, de la place d'une nouvelle technique dans l'abord éthique d'une question dont la réponse « éthique » ne serait que technique. Mais de la même façon que l'assistance médicale à la procréation a sans cesse généré de nouvelles questions, il n'y a pas de raison pour que la psychochirurgie ne soit pas réabordée sereinement sur de nouvelles données.

Une série de questions se pose en effet :

- Quelle indication potentielle y a-t-il à la psychochirurgie ?
- S'agit-il encore de l'évaluation d'un acte de recherche, ou ces techniques sont-elles déjà entrées dans le domaine de la thérapeutique ?
- Comment (et par qui) évaluer la pertinence de ses indications ?
- Est-on sûr du caractère réversible ou irréversible de certaines interventions ?
- Peut-on aborder la question du consentement d'un malade qui, par essence, a perdu une part plus ou moins grande de sa liberté de jugement ?
- Quelles sont les limites d'un consentement éclairé dans un tel domaine ?
- Quelle place laisser à la société dans le jugement critique ? Quelle institution peut prendre en charge ces malades, et selon quel standard ? Quel rôle l'Etat peut avoir dans cette thérapeutique ?
- Comme réfléchir à la place du handicapé mental dans notre société ?
- Comment juger de la qualité de vie sous l'angle du sujet ou sous l'angle de la société ?

Indications actuelles

Les experts psychiatres et neurochirurgiens contactés s'accordent pour retenir comme indication essentielle avant tout les troubles obsessionnels compulsifs (TOC). Au cours de ces psychonévroses obsessionnelles invalidantes, résistantes aux traitements conventionnels, la souffrance du patient ayant la conscience douloureuse de son état est réelle, sa vie devient uniquement rythmée par ses rituels. C'est dans cette indication que le recours à la psychochirurgie serait le plus fréquent (*a priori* plus de 70 % de ces interventions) et qu'elle aurait les meilleurs résultats avec une amélioration objective notable. Dans cette indication, l'échec des traitements médicaux laisse au consentement une place bien modeste, les patients étant extrêmement volontaires, suppliant parfois de pouvoir bénéficier de cette technique.

Les autres indications possibles posent des problèmes radicalement différents, que ce soit en termes de pathologies, de fréquence, ou d'implications éthiques et de responsabilité :

- quelques dépressions graves (mélancolies chroniques) résistantes à un traitement important (c'est-à-dire au moins deux cures de chimiothérapies antidépresseuses avec plusieurs antidépresseurs et des cures de sis-mothérapies) ;
- quelques désordres affectifs comme de grandes psychoses schizophréniques résistantes au traitement ;
- enfin, quelques cas d'autoagressivité et d'hétéroagressivité, qui n'appartiennent à chaque fois qu'à des cas particuliers.

L'intrication de la thérapeutique avec les procédures de recherche

En pratique, les modes d'évaluation préchirurgicale permettant la sélection médicale des patients concernent uniquement les patients souffrant de TOC. Les critères objectifs sont dégagés selon une approche multidisciplinaire rigoureuse. Dans cette indication, on a pu retenir¹ : a) des critères diagnostiques existants depuis au moins 5 ans, b) une souffrance significative attestée par des scores cliniques et de fonctionnement social validés, c) la reconnaissance que les traitements utilisés habituellement seuls ou en association pendant au moins 5 ans sont restés sans effet ou bien ont été interrompus pour des effets indésirables intolérables, d) le traitement approprié d'un trouble comorbid associé, e) un pronostic du trouble considéré comme mauvais.

Dans tous les cas, il faudrait :

- s'assurer que la prise en charge globale de l'individu est correctement évaluée ;
- faire état d'une « pharmaco-insuffisance » ;
- documenter le bénéfice par des moyens objectifs (échelles) avec une évaluation interinstitutionnelle ;
- prendre l'avis d'équipes psychiatriques multiples (avec au moins l'avis de deux autres psychiatres) ;
- avoir le consentement du patient. On ne peut demander à la famille, l'acceptation devant être individuelle. La question de l'obtention du consentement se pose certes dans des conditions particulières avec les TOC car elle entre dans le cadre d'une démarche individuelle, et même contractuelle, cette proposition thérapeutique apparaissant comme un dernier recours ;
- informer sur les risques et privilégier le recours à des techniques moins invasives de stéréotaxie ;
- proposer un recueil national des procédures (pour faciliter l'évaluation).

1. B. Millet, « Aspects neurobiologiques dans le TOC et incidences thérapeutiques », *in Séminaire de psychiatrie Biologique*, CH Sainte-Anne, tome 30, 2000.

Dans les autres indications, l'exigence scientifique de la pertinence de la recherche est encore plus marquée, voire prépondérante étant donnée l'incertitude entourant la pathologie et son traitement putatif. Si une tension certaine se fait jour dès qu'une manipulation cérébrale irréversible est envisagée, *a contrario*, la certitude de la réversibilité des nouvelles techniques ne saurait être formellement établie qu'en promouvant les recherches sur le sujet ! Il paraît dès lors difficile sur un plan éthique de s'opposer à un projet dont la finalité est précisément celle de garantir une réversibilité de ses effets induits. Dans un précédent rapport du CCNE centré sur le consentement¹, il était déjà noté que « *l'intrication des actes de soin et des actes de recherche est devenue une caractéristique majeure de la médecine "scientifique". Elle devrait être revendiquée avec fierté. Une médecine qui fait de la recherche est une médecine qui remet en question ses préceptes, qui corrige ses erreurs, qui progresse. Une bonne recherche ne suffit pas à faire des soins de qualité, mais elle y contribue* ».

Le consentement

La notion de consentement peut revêtir un sens très différent selon que l'abord est médical, juridique, philosophique ou éthique², qu'il ne concerne que le sujet³, ou qu'il se fasse dans l'intérêt d'un tiers⁴. À côté des implications générales de la notion de consentement (déjà évoquée à de nombreuses reprises par le CCNE), cette question reste cruciale en psychiatrie, plus que dans toute autre discipline médicale, et particulièrement lorsqu'un recours à la psychochirurgie est envisagé.

Il convient à ce propos de distinguer une nouvelle fois les patients atteints de TOC des autres pathologies psychiatriques parfois violentes (et/ou avec des capacités de jugement amoindries) et pour lesquelles les bénéfices médicaux n'ont pas fait la preuve formelle de leur efficacité.

Dans le cas des psychoses obsessionnelles graves, la question du consentement ne diffère pas des autres spécialités médicales, les patients ne souffrant pas d'un trouble annihilant leur jugement et étant, en pleine conscience de la réalité des souffrances endurées, les premiers à réclamer cette intervention. Cette demande parfois forte, voire revendicative, confère une particularité au consentement dans cette pathologie ; il peut ainsi en fait relever plus du **désir** que de l'affirmation d'un consentement *stricto sensu*. Devant ce désir, il s'agit parfois alors pour toute

1. CCNE : Avis n° 58 : Consentement éclairé et information de personnes qui se prêtent à des actes de soin ou de recherche. 12 juin 1998.
Texte disponible sur <http://www.comite-ethique.fr>

2. A.-V. Tramoni, « Réflexions sur la notion de consentement "libre et éclairé" en psychiatrie », in *Éthique médicale et psychiatrie*, Masson, 1997.

3. CCNE : Avis n° 58 : Consentement éclairé et information de personnes qui se prêtent à des actes de soin ou de recherche. 12 juin 1998.
Texte disponible sur <http://www.comite-ethique.fr>

4. CCNE : Avis n° 70 : Consentements en faveur d'un tiers. 13 décembre 2001.
Texte disponible sur <http://www.comite-ethique.fr>

l'équipe soignante de reconnaître le caractère angoissant pour le sujet de sa pathologie **et de consentir alors à cette demande...**

Le caractère de « dernier recours » de la psychochirurgie oblige néanmoins l'équipe soignante (sans même considérer la problématique du consentement) à envisager les possibles objections d'ordre médical :

- « *Le diagnostic porté et les modalités évolutives de l'affection sont-ils connus, avec une probabilité suffisante, depuis un temps suffisamment long, après avoir utilisé tous les traitements appropriés pour justifier la psychochirurgie ?* »
- *Les indications, le type d'intervention et les résultats sont-ils connus avec assez de précision ? Les causes des échecs ou des succès sont-elles correctement appréciées, sur un nombre suffisant de malades présentant le même type d'affection ? [...]*
- *N'est-il pas préférable, si on se souvient des implications de la découverte des neuroleptiques, d'attendre de nouveaux progrès de la pharmacologie ou de la neurochimie plutôt que d'engager le malade dans un processus chirurgical aboutissant à des effets irréversibles ?* »¹

C'est en étant sensible à la réalité et à l'intensité de la souffrance ressentie qu'il apparaît alors « quasiment non éthique » de refuser à des patients souffrant de pathologies invalidantes, chroniques et intraitables le recours à un tel traitement, d'autant plus que le risque de complications sociales, somatiques et mentales (en incluant le risque suicidaire) ne peut-être écarté. La question peut se poser de la durée pendant laquelle il est éthique de laisser un malade en échec thérapeutique médical avant de lui proposer une neurostimulation.

En revanche, chez les patients atteints d'états délirants agressifs (pour eux-mêmes ou leur entourage), la question du consentement reste problématique. Il est même utopique d'imaginer que la validité du consentement demandé (« libre et éclairé ») soit réelle en cas de troubles graves du jugement. Pourtant, tout doit être fait pour obtenir l'assentiment du patient, même si leur « consentement » peut être juridiquement sujet à caution.

Que ce soit en situation de soin ou de recherche biomédicale, on doit toujours s'efforcer de faire le plus de bien (et le moins de mal) possible, tout en respectant la liberté de décision des personnes que l'on cherche à aider. Bien que l'on doive toujours tendre à concilier ces deux principes, il est cependant des cas où ils entrent en conflit. Si l'on suit la distinction éthique entre une position dite « téléologique », fondée sur le principe de bienfaisance (ou de non-malfaisance), et une position dite « déontologique », fondée sur le principe du respect des personnes dans leur autonomie,

1. J. Talairach, J. Bancaud, R.-P. Issembert, « Psychochirurgie », in *Encyclopédie médico-chirurgicale*, Paris, 37830 A10, 1978.

dans l'avis n° 58 du CCNE sur le consentement¹, primauté est donnée à l'inviolabilité du corps par rapport aux positions d'autres pays prônant la liberté décisionnelle. Dans une telle tradition du consentement à la française, l'évolution des réflexions actuelles sur les modalités du recours à la psychochirurgie participerait là d'une forme d'exception dont les justifications éventuelles ne sauraient émaner du seul corps médical.

Le Code de déontologie des médecins précise bien² que « *le consentement de la personne examinée ou soignée doit être recherché dans tous les cas* », et que « *lorsque le malade, en état d'exprimer sa volonté, refuse les investigations ou le traitement proposés, le médecin doit respecter ce refus après avoir informé le malade de ses conséquences. Si le malade est hors d'état d'exprimer sa volonté, le médecin ne peut intervenir sans que ses proches aient été prévenus et informés, sauf urgence ou impossibilité* ». Cette question de « la capacité ou non de pouvoir exprimer sa volonté » est donc centrale. Les précisions rapportées plus loin dans le Code de déontologie sur cette difficile question sont sans ambiguïté : « *Le consentement du malade mental aux soins qu'on lui propose est tout à fait souhaitable et on insistera si besoin pour l'obtenir ; mais lorsqu'il s'y refuse le médecin et l'entourage familial doivent dans certains cas passer outre. En cas d'aliénation mentale caractérisée, ou d'état dangereux pour la sécurité des personnes, l'hospitalisation s'impose avec ou sans internement administratif. La loi du 27 juin 1990³ sur l'hospitalisation des malades mentaux permet dans certaines conditions de passer outre au consentement du patient, tant pour réaliser l'admission en milieu hospitalier public que pour appliquer le traitement. Lorsqu'il s'agit de troubles névrotiques ou de déséquilibre affectif même spectaculaires, mais n'altérant pas la personnalité et laissant au sujet la possibilité d'un jugement raisonnable, aucun soin ne peut lui être donné sans son assentiment.* »

Cette volonté de transparence est à mettre en balance avec l'existence dans notre pays d'une longue tradition philosophique opposée à un tel courant de pensée. Cependant, si les progrès de la pharmacologie ont fait que les indications de la psychochirurgie ont pratiquement disparu, dans des cas tout à fait exceptionnels, l'indication de la neurostimulation semble devoir être rediscutée. Cette question, aux confins de la recherche et de la thérapeutique bouscule certains de nos modes de pensée classiques comme la distinction entre recherches avec ou sans bénéfice individuel direct, ou suivant la séparation claire et académique entre recherches de phase I, 2 ou 3... S'il est impossible scientifiquement de conduire un plan de recherche sans le préalable d'une phase I bien conduite, la tension éthique demeure, les recherches de phase I n'entrant pas, par essence, dans le domaine de la thérapeutique !

1. CCNE : Avis n° 58 : Consentement éclairé et information de personnes qui se prêtent à des actes de soin ou de recherche. 12 juin 1998.
Texte disponible sur <http://www.comite-ethique.fr>

2. Article 36 du Code de déontologie.

3. Loi n° 90-527 du 27 juin 1990 (*JO* 30 juin 1990) ; art. L. 326 à L. 355 du Code de la santé publique.

Face à ces difficultés, la réponse pourrait être casuistique, relevant d'une délibération au cas par cas... Ainsi, la déclaration de Madrid de l'Association mondiale de psychiatrie précise que « *c'est en se basant sur leur sens individuel de leur responsabilité vis-à-vis du patient et de leur capacité à juger de la conduite correcte et appropriée que les psychiatres se conforment de manière éthique. Les règles extérieures ou l'influence que peuvent avoir les codes déontologiques, l'étude de l'éthique, ou les règles légales ne suffisent pas en elles-mêmes à garantir une pratique éthique de la médecine* »¹.

En l'absence de consensus émanant des sociétés savantes de psychiatrie ou de neurochirurgie, plusieurs initiatives sont actuellement en cours de développement. Cependant, la nécessité d'un recours à des comités spécifiques pouvant établir des règles (comme l'implication de personnels médicaux et extra-médicaux capables d'évaluer le handicap et la souffrance de l'entourage) semble essentielle pour les professionnels. Le personnel hospitalier infirmier pourrait être un « trait d'union » entre le public et les médecins, car ils peuvent voir et estimer le martyre des patients.

Sur un plan pratique, et bien qu'une telle méthode ne fasse pas partie de la tradition philosophique de notre pays, on pourrait imaginer la constitution d'un comité formel établissant des procédures de prises de décision visant à soulager, mais aussi à protéger de tels patients. Dans le cas de psychoses graves, plutôt que « *se contenter d'un pis-aller, le consentement substitué, issu d'une procédure de délibération entre le médecin traitant, l'expert et la famille ou le représentant légal* »², un comité comportant outre ces personnes, des personnels médicaux pluridisciplinaires et extra-médicaux, avec des personnes capables d'évaluer ce qu'est un handicap, la souffrance de la personne, de sa famille et de son entourage, permettrait d'atténuer les souffrances et l'anxiété de la prise de décision.

Que peut recouper la notion de qualité de vie ?

Lier « qualité de vie et psychochirurgie » ne peut se faire sans inquiétude. Identifier l'ensemble du bien du patient avec le seul bien biomédical est abusif avec notamment pour conséquence de rendre le malade victime d'un « impératif médical » ; il est impossible pour la médecine de se représenter la perception qu'à la personne de son propre bien. Il peut être tentant de considérer qu'un malade, qui ne constitue plus une menace pour lui-même ou pour les autres ou dont le comportement n'est plus une gêne, a une qualité de vie plus acceptable qu'avant l'éventuelle intervention ; dans le domaine de la vie psychique, la qualité de vie peut être considérée comme inaccessible au jugement médical et même humain. En effet, la symbolique des symptômes, la signification culturelle

1. Déclaration de Madrid de l'Association mondiale de psychiatrie, approuvée par l'assemblée générale le 25 août 1996.

Texte disponible sur <http://www.wpanet.org/generalinfo/ethic1.html>

2. J.-C. Dupont, « Psychopharmacologie », in *Nouvelle Encyclopédie de bioéthique*, sous la direction de Gilbert Hottois et Jean-Noël Missa, DeBœck Université Éditeur, 2001, p. 686-694.

de la maladie, les significations personnelles et interpersonnelles restent toujours d'une extrême complexité. Cependant cet écheveau émotionnel qui accompagne la maladie psychique ne peut pas non plus aboutir à privilégier une information inexacte médiatique plus fondée sur les mythes franckensteiniens que sur une observation scientifique froide. Comprendre le vécu d'une personne reste une dangereuse désillusion, écouter une souffrance et tenter de venir à l'aide par quelque thérapeutique que ce soit peut être tout à fait légitime.

Quelle est la place du handicapé mental dans la société ?

Si le CCNE s'est, à de multiples reprises, déjà prononcé sur le devoir de solidarité de la société dans son ensemble vis-à-vis des plus faibles et des plus démunis de ses constituants, la question se pose sans doute avec encore plus d'acuité en ce qui concerne le handicap mental. Notre devoir de solidarité ne saurait cependant éclipser la réalité du possible conflit d'intérêt entre société et individu, et la protection particulière que doit prodiguer la société au vulnérable. S'agissant de la question de la dangerosité, il s'agit de mettre en balance la menace sociale par rapport à l'incarcération. Le concept de l'hétéroagressivité est le plus délicat car elle conduit à l'isolation voire à l'internement de l'individu. On ne saurait présenter la problématique entre un choix de type binaire entre « détention » et « neurochirurgie fonctionnelle », ni réintroduire le concept d'administration d'un traitement de force (même de façon marginale), sous peine de revenir 50 ans en arrière, la camisole chirurgicale remplaçant la camisole chimique. Enfin, plus que d'établir une différence entre automutilation et hétéroagressivité, il faudrait considérer les mesures de protection et non de rétorsion pour l'entourage et pour le patient lui-même.

Peut-on agir sur le comportement humain ?

L'éventuelle légitimité de cette question se pose à l'évidence, tout en reconnaissant en fait que ces pratiques sont déjà monnaie courante. Le développement de l'usage des drogues psychotropes (pas seulement utilisées pour « calmer » en urgence des patients en état d'agitation majeure...), la réhabilitation de la sismothérapie (nouvelle appellation d'un geste médical maintenant bien défini et encadré, pratiqué en milieu spécialisé à l'aide d'une anesthésie générale qui a fait oublier les « électro-chocs » de naguère) nous ont accoutumés à dépassionner et dédramatiser le contexte autrefois sulfureux de l'aile de la folie.

Au fur et à mesure du développement humain, les avancées scientifiques conduisent souvent à faire émerger dans le champ de la réflexion des considérations légales ou politiques, voire morales. L'histoire troublée et controversée de la neurochirurgie fonctionnelle a conduit à ce que le réexamen de la question scientifique ne puisse se faire qu'après la réinterrogation successive des aspects moraux, sociaux, politiques, étendus ensuite aux considérations médicolégales et financières. Quelle que soit la réalité des applications pratiques de ces considérations, la crainte de

l'assujettissement des conduites par ces techniques (en ne distinguant pas ici neurochirurgie fonctionnelle et neurostimulation, puisqu'il s'agit d'une chirurgie du *psyché*...) demeure. Cependant, l'examen des faits nous pousse à nous interroger sur la qualité de ce risque d'assujettissement : est-ce un assujettissement des conduites ou des personnes ? Quel est le rapport entre la pensée et les conduites d'une personne ?

Les acquis de la neurologie moderne nous ont appris à envisager le cerveau humain comme trois structures de complexité croissante au fur et à mesure de l'évolution, avec un « châssis central », ou cerveau « reptlien » terminant le tronc cérébral, un paléocortex refermant le système limbique, lui-même entouré du néocortex siège des émotions et des conduites humaines élaborées. En se gardant du risque de dérives pouvant naître d'une vision purement neurobiologique des comportements, la distinction doit être faite entre ce qui relève de la *personne* et ce qui relève de la *personnalité*. Sur un plan utilitariste, la psychiatrie peut être envisagée comme un moyen de libérer le patient de l'assujettissement induit par sa maladie. Mais la crainte demeure de voir la personne s'effacer derrière la personnalité, ou d'imaginer remises en cause les questions des responsabilités d'une personne par rapport à ses actes. Loin de séparer de manière tranchée personne et personnalité, les avancées de la neurologie fonctionnelle nous font nous reposer (pour nous-même et pour l'autre) la question de la sauvegarde du libre arbitre et du déterminisme des actions humaines qui fera l'objet d'un prochain avis du CCNE.

Aspects juridiques de l'évolution récente du droit

La psychiatrie est « *inconfortablement nichée entre les territoires de la loi et de la médecine, entre la coercition et le soin* »¹. Ainsi, deux des considérants d'un texte de l'Assemblée parlementaire du Conseil de l'Europe relatif à la situation des malades mentaux illustrent un tel inconfort : « *Convaincue que le concept de malade mental criminel comporte une contradiction dans les termes du fait qu'un malade mental ne peut être tenu responsable d'actes criminels ; [...] Convaincue que les anomalies de comportement relevant de la morale et de la loi ne sont pas en elles-mêmes assimilables aux maladies mentales.* »²

En France, des modifications récentes des dispositions légales peuvent être rappelées ici car elles éclairent l'évolution de notre vision de ces patients.

– L'arrêt du Conseil d'État du 26 octobre 2001 renforce pour le médecin son obligation de suivre la volonté du malade, fût-ce au prix de son obligation de soins ; ce dilemme devant trouver solution au cas par cas étant donné l'impossibilité de fixer une règle générale intangible.

1. S. Welsh & M. P. Deahl, "Modern psychiatric ethics", *Lancet* 2002 ; 359 : 253-255.

2. Assemblée parlementaire du Conseil de l'Europe. 29^e session ordinaire : Recommandation 818 (1977) relative à la situation des malades mentaux. Texte disponible sur <http://legal.coeint/bioethics/pdf/autres.pdf>

– La révision du Code pénal de 1993 a modifié les règles de l'irresponsabilité pénale. L'article 64 énonçait : « *Il n'y a ni crime ni délit lorsque le prévenu était en état de démence au moment des faits.* » Sa modification actuelle devient : « *N'est pas pénalement responsable la personne qui était atteinte, au moment des faits, d'un trouble psychique ou neuropsychique ayant aboli son discernement ou le contrôle de ses actes.* » Cependant, la personne « demeure punissable » si son discernement n'a été « qu'altéré » et non aboli. Cette distinction repousse donc « la frontière séparant les comportements responsables des névroses ou des psychoses considérées comme aliénantes, jouant parfois sur des concepts plus philosophiques – tels que celui du “libre arbitre” – ou moraux – la perception du bien et du mal – que strictement médicaux »¹. S'il existe donc actuellement une difficulté à juger du degré de responsabilité ou d'irresponsabilité juridique d'une personne souffrant de troubles mentaux, comment ne pas faire le parallèle avec la difficile estimation de la part de la société de la détermination pour cette personne de sa capacité à ressentir ses actes ou consentir à ses traitements ? La difficulté d'appréciation médicale de la compétence de tels patients se retrouve donc dans « l'embarras de la société à juger les malades mentaux criminels »²...

Une réponse institutionnelle est-elle possible ?

On ne peut envisager un développement, même limité de ces techniques, sans que des instances se penchent sur le bien-fondé des indications. Une des propositions récentes d'un groupe de travail du Comité directeur pour la bioéthique du Conseil de l'Europe (publiée initialement à des fins de consultation publique, en vue d'élaborer des lignes directrices) précisait, pour la psychochirurgie, que « *lorsque les États continuent d'approuver son usage, le consentement du patient devrait être un minimum absolu pour son utilisation. De plus, la décision de recourir à la psychochirurgie devrait dans tous les cas être confirmée par un Comité qui ne soit pas composé uniquement d'experts psychiatriques* »³.

L'existence d'un tel comité, qui fonctionne déjà dans certains pays comme la Belgique, quelles que soient les garanties édictées dans son mode d'organisation et sa fonction, décisionnelle ou consultative, n'épuisera jamais les questions éthiques dans ce domaine. La proposition d'un tel comité n'est pas dans les habitudes de la tradition médicale française, attachée à la notion de colloque singulier ; cependant les multiples intervenants et les larges champs éthiques ouverts par la prise en charge de tels patients imposent d'affronter la question de la responsabilité politique, qui sera au mieux résolue par un comité indépendant de toute influence. Le caractère particulier et exceptionnel de ces pathologies et de leurs indications thérapeutiques fait que ce type de comité proposé ne

1. J.-M. Dumay, « Punir les fous ? », *Le Monde*, 4-5 novembre 2001.

2. *Idem*.

3. Livre blanc sur la protection des droits de l'homme et de la dignité des personnes atteintes de troubles mentaux, en particulier de celles placées comme patients involontaires dans un établissement psychiatrique. (Conseil de l'Europe, 3 janvier 2000.)

peut simplement recouper le champ de l'activité des CCPPRB dans leur acception actuelle. Tout en louant l'esprit, les réalisations et l'intérêt de ces derniers, une nouvelle définition avec un mode de fonctionnement particulier semble nécessaire¹.

Le comité proposé, réalisant une évaluation individuelle au cas par cas, devrait pouvoir être le garant de multiples complémentarités. Garant de la rigueur scientifique des indications, il doit également assurer que la décision commune des médecins (et non-médecins) intervenant dans cette discussion soit prise en ayant considéré tous les éléments appropriés, sans omettre la dimension humaine. Cette instance pourrait être unique pour la France, pour un nombre limité de centres agréés (par exemple trois). Cette instance est stratifiée en deux sous-comités, qui devront être saisis successivement par les thérapeutes en charge du patient afin d'instruire puis de décider :

- **un sous-comité d'instruction**, composé des équipes françaises (chacune étant par essence multidisciplinaire) qui seront agréées à pouvoir pratiquer ces techniques et jugeant des indications thérapeutiques. Ce sous-comité fera une large part aux spécialistes scientifiques et devra en particulier inclure des professionnels internationaux, indispensables à l'expertise. Leur présence serait à la fois le témoin d'une volonté d'indépendance clairement affichée mais aussi un élément garant de la pertinence et de la qualité de l'activité de recherche ;
- une fois l'avis scientifique et technique de l'instance précédente établi, ce même comité, élargi à des personnalités compétentes pour les problèmes d'éthique en un **sous-comité décisionnel** comportant des personnes de haute autorité représentant la société civile² serait chargé d'examiner les modalités du recueil du consentement.

Quels que soient les détails de cette composition, l'équilibre et la complémentarité seront recherchés pour que compassion et chaleur humaine interviennent dans la décision. Le caractère si particulier de la question impose bien l'invention d'une nouvelle façon de procéder, ni scientiste, ni antiscientiste, où l'espace social doit pouvoir jouer un rôle et donner un avis. La société civile reste un élément intermédiaire entre le travail de ce comité (dont les décisions nécessitent une unanimité, une seule réponse défavorable étant équivalente de veto) et le praticien auteur du geste (qui demeure confronté à sa propre responsabilité thérapeutique). Elle a vocation à maintenir l'inquiétude de la médecine tout en l'interrogeant et en la poussant dans ses retranchements scientifiques et éthiques.

1. Sa composition pourrait s'inspirer de l'esprit ayant prévalu à la création des CCPPRB. S'agissant cependant de questions relevant d'une thérapeutique expérimentale, la mixité entre soin et recherche devrait être retrouvée, équilibrée entre l'équipe prenant en charge le patient, des spécialistes extérieurs à la discipline et des personnalités de la société civile veillant aux conditions de respect de l'autonomie du sujet et de l'aide objective, effective, à la souffrance qui peut être apportée.

2. Pouvant par exemple inclure usagers, représentants d'associations, juristes, sociologues, philosophes, ou théologiens...

Avis

De nombreuses questions éthiques sont soulevées par l'apparition des techniques nouvelles de neurostimulation. Les progrès de l'imagerie, l'expérience acquise depuis quelques années par la neurostimulation dans les maladies neurologiques doivent encourager à une pratique réclamée par le malade et assumée par une équipe ayant une expérience importante. La prudence avec laquelle ces stimulations doivent être pratiquées justifie, dans ce domaine plus que dans n'importe quel autre, la publication des échecs, des effets secondaires, des effets parallèles, mais aussi des avantages et des succès obtenus. Cette démarche doit s'inscrire dans le cadre de protocoles rigoureux précisant les bases scientifiques et les hypothèses sur lesquelles sont fondés ces traitements ainsi que les informations qui seront à recueillir prospectivement.

L'apparition de nouvelles techniques prometteuses de neurostimulation cérébrale au cours de certaines maladies comme la maladie de Parkinson conduit à s'interroger sur leur extension à d'autres affections, en particulier psychiatriques. Les progrès de l'imagerie, le caractère *a priori* réversible de ces techniques justifient que soit de nouveau reposée la question technique de l'abord chirurgical « du cerveau » pour maladie psychiatrique. Cet abord a en effet été totalement bloqué depuis l'histoire tragique de la chirurgie destructrice en particulier frontale des années cinquante.

Un certain nombre d'observations cliniques témoignent en effet de l'efficacité de ces méthodes nouvelles en particulier dans les troubles obsessionnels compulsifs (psychoSES obsessionnelles invalidantes sources de véritables douleurs morales pour les patients, une part importante de leur vie devenant dévolue à leurs rituels). Il convient donc de réenvisager sous un jour nouveau cette modalité thérapeutique en se posant un certain nombre de questions.

S'agit-il de **recherche ou de soin** ? Incontestablement, il s'agit des deux. Et cette dimension mixte doit rester présente sans cesse à l'esprit des équipes. Il n'existe en effet pas de phase I en chirurgie permettant de tester la tolérance d'une thérapeutique avant son efficacité mais l'esprit doit rester le même c'est-à-dire d'une évaluation encadrée de type recherche pour cet abord thérapeutique. S'assurer de la réversibilité des résultats est essentiel.

Si l'objectif de ces nouvelles techniques est toujours thérapeutique, la démarche doit être celle d'une recherche ; la psychochirurgie doit en effet être vue comme une thérapeutique expérimentale entrant dans le cadre d'un protocole de recherche. Elle nécessite d'autant plus d'attention qu'on ne peut disposer de modèle animal satisfaisant pour ces types de pathologies psychiatriques. Enfin, même si ces modes thérapeutiques nouveaux se trouvaient formellement validés dans le futur, ce domaine toujours évolutif nécessitera toujours la poursuite de la recherche... On pourrait arguer que ce type de distinction entre recherche et soin est une question applicable à une large part des activités chirurgicales ; le CCNE se félicite de voir les professionnels responsables de ces nouvelles techni-

ques de neurostimulation s'interroger et mener une réflexion prospective sur leurs actes eux-mêmes.

Le problème du consentement. Dans cette activité de soin liée à la recherche, le consentement requis prend une dimension nouvelle, le médecin devant éclairer son patient des conséquences des effets thérapeutiques attendus, mais également de l'intérêt de l'activité de recherche. Tout en reconnaissant les failles possibles du consentement chez ces patients atteints de pathologies psychiatriques, tout doit être cependant fait pour tenter de le recueillir. Ainsi, l'existence d'une « plage de clarté », serait-elle très réduite chez le patient, doit être recherchée de manière répétée afin de s'assurer que le patient ait pu, même sommairement dans les cas extrêmes, comprendre la demande médicale et les conséquences attendues de celle-ci.

Si on limite les neurostimulations aux troubles obsessionnels compulsifs, le consentement sera d'autant plus facilement obtenu que la souffrance de certains malades peut conduire à une certaine audace non seulement acceptée mais requise. C'est d'ailleurs précisément cette facilité paradoxale d'obtention du consentement qui pourrait se révéler dangereuse d'un point de vue éthique, d'où la nécessité d'un certain encadrement. Il faut cependant que le malade comprenne bien qu'il s'agit, dans ces phases initiales de la mise au point de ces techniques, d'une part importante de recherche.

Tout protocole doit donc être approuvé par un comité particulier, selon des critères devant définir : a) les conditions du choix des candidats potentiels, b) la validité de leur consentement, c) les critères de sévérité, de chronicité, de gravité et d'échec des traitements médicaux et d) les modalités de l'évaluation des résultats. Les équipes chirurgicales devront témoigner de leur expérience dans ce domaine et s'assurer en l'absence d'expérience majeure de l'aide extérieure de chirurgiens expérimentés. Ce comité unique, garant de la validité scientifique et éthique des indications a une double mission d'instruction et de décision. Devant les questions nouvelles posées par l'émergence d'une **thérapeutique expérimentale**, il aura la charge de préserver l'intégrité de la personne qui souffre, en veillant aux conditions du respect de son autonomie et de l'aide objective qui peut lui être apportée.

L'objectif ne doit pas être économique, destiné à réduire les coûts de santé, ou sous l'effet d'une injonction judiciaire. À partir du moment où le consentement du malade sera validé, que le protocole thérapeutique sera satisfaisant, que l'équipe médicale aura une expérience suffisante, peut-on considérer que les questions éthiques sont épuisées ? Il ne semble pas, car une réouverture des indications ne peut exclure les dérives et l'histoire dans ce domaine est sévère et inquiétante. Intervenir sur le cerveau pour des raisons psychiatriques peut être tentant pour des affections centrées sur l'auto et l'hétéroagressivité. **À partir du moment où le jugement social ou médicolégal est au premier plan, il ne semble pas que des techniques chirurgicales puissent être actuellement utilisées, d'autant plus que les troubles cognitifs empêcheront**

la validité du consentement et l'utilisation réfléchie de la neurostimulation elle-même par le malade.

Sous ces conditions, et en l'état actuel de la science, la psychochirurgie fonctionnelle pourrait être ouverte aux TOC comme dans la maladie de Parkinson. L'ouverture aux troubles psychiatriques en impasse thérapeutique, notamment ceux dans lesquels il existe une **autoagressivité**, pourrait être envisagée mais elle apparaît encore actuellement prématurée. Cette ouverture ne devrait pas inclure les troubles psychiatriques gravissimes avec **hétéroagressivité**. Devant une personne souffrant d'un handicap mental qui peut l'entraîner ou soumettre un autre à des violences, la société se doit, tout en respectant et protégeant cette personne, d'assurer l'impératif de protection particulière qu'elle doit prodiguer au vulnérable. À cet effet, l'interrogation sur la licéité de thérapeutiques visant à modifier le comportement ne peut occulter le possible conflit d'intérêts entre la société elle-même et cette *personne* souffrant de graves troubles de la *personnalité*. Au-delà des développements scientifiques et techniques rappelés, l'interpellation majeure restera celle de savoir s'il est possible, et dans quelles conditions, de modifier l'identité psychique d'une personne atteinte de troubles mentaux. Si « *les psychiatres doivent donner la préférence aux interventions thérapeutiques qui entravent le moins la liberté du malade* »¹, et bien que la priorité doive être gardée pour un geste non définitif, la question éthique n'est pas épuisée, la plus apparente, étant celle de la valeur et de la réalité du consentement d'un patient aux capacités de jugement obscurcies.

Réfléchir sur les possibilités d'intervenir sur des **modifications du comportement** amène à se poser la question du possible, voire certain, **conflit d'intérêts** entre la société elle-même et cette personne souffrant de graves troubles de la personnalité. Ce rapport entre la société et la personne souffrante est ici à son acmé car l'entourage et la société partagent la souffrance avec le malade et peuvent réclamer des mesures chirurgicales sans consentement réel du patient.

De fait, **la dimension de souffrance que revêt la maladie psychiatrique peut conduire à solliciter de nouvelles approches dont le fondement soit avant tout celui d'un accompagnement plus humain plutôt que l'indifférence à l'enfermement, à la contrainte et à la déchéance.**

Le CCNE considère que les nouvelles techniques de neurostimulation cérébrale peuvent trouver dans le domaine psychiatrique un champ d'application réduit à certaines pathologies résistantes aux thérapeutiques habituelles et particulièrement invalidantes telles que les TOC. Cependant, **il ne peut s'agir que d'un soin dont l'intrication avec la recherche implique une notion de consentement très spécifique, validé par un regard extérieur.**

1. Déclaration de Madrid de l'Association mondiale de psychiatrie, approuvée par l'assemblée générale le 25 août 1996.
Texte disponible sur <http://www.wpanet.org/generalinfo/ethic1.html>

La réversibilité de la situation mérite sans cesse d'être évaluée dans sa réalité. Même si elle garantit le caractère non définitif de la thérapeutique ceci peut poser un problème éthique dans la mesure où le malade peut se percevoir instrumentalisé dans son comportement par la stimulation même.

Le CCNE considère que les autres situations psychiatriques même si elles comportent une part importante d'auto ou d'hétéroagressivité ne peuvent pas, dans l'état actuel, être accessibles à des interventions thérapeutiques psychochirurgicales au sens fonctionnel ou neurostimulant du terme.

De nombreuses questions resteront cependant en suspens :

– Certes il s'agit d'un soin, mais qui comporte une part d'inconnu et donc de recherche, comme cela a été le cas lors des premières tentatives d'intervention dans la maladie de Parkinson. Et cette dimension mixte de **thérapeutique expérimentale** doit rester présente sans cesse à l'esprit des équipes.

– Une ouverture des indications peut-elle exclure les **dérives** ? L'histoire dans ce domaine est sévère et inquiétante. Elle justifie que les indications soient particulièrement réduites, dans un premier temps, aux troubles obsessionnels compulsifs.

– Peut-on parler dans ce domaine de **manipulation** c'est-à-dire d'action à l'initiative d'un agent extérieur à la personne dont le résultat est la modification des comportements de la personne. Certes, la manipulation dans ce domaine est faite au bénéfice de la personne mais elle est faite aussi au bénéfice d'un tiers et ce bénéfice est d'emblée problématique.

– Pourra-t-on éviter d'aborder les **questions des rapports du « je » et du « moi »** ? Ces rapports, de la personne, de la personnalité à la société sont par nature toujours difficiles avec une vision privilégiée de la **personnalité** (le « moi ») par la société **au détriment de la personne** (le « je » inaccessible). La notion de souffrance psychiatrique, en fait difficilement accessible à la connaissance, ne pourra jamais faire l'objet d'une évaluation scientifique comparable à celle d'un désordre neurologique organique comme la maladie de Parkinson. Sans même considérer sa valence spirituelle, peut-on réduire l'explication du fonctionnement mental au résultat d'une intervention ?

– La notion de **souffrance psychiatrique et son inaccessibilité** de fait ne pourront jamais faire l'objet d'une évaluation scientifique comparable à celle d'un désordre neurologique organique comme la maladie de Parkinson.

25 avril 2002

Réflexions sur l'extension du diagnostic préimplantatoire

4 juillet 2002

Le diagnostic préimplantatoire (DPI) est autorisé en France depuis 1994, mais il est strictement limité à la situation où un enfant à venir présente « une forte probabilité d'être atteint d'une maladie génétique d'une particulière gravité ».

Le CCNE a été saisi le 5 février et le 18 juillet 2001 de la possibilité d'élargir cette indication et d'effectuer dans le cadre d'un tel diagnostic, pour des familles atteintes de la maladie de Fanconi, un typage HLA afin de permettre le transfert d'un embryon indemne de la maladie, et donneur potentiel à l'intention d'un autre enfant déjà né et malade.

Le CCNE a également été saisi le 27 avril 2001 de la question de la légitimité d'un recours au DPI lorsqu'un couple dont un conjoint appartient à une famille atteinte de la maladie de Huntington, souhaite avoir un enfant indemne, tout en ne voulant pas connaître son propre statut génétique.

Ces deux saisines posent le problème de l'extension du DPI non plus seulement dans l'intérêt de l'enfant à naître mais dans l'intérêt d'un tiers.

Introduction

Le diagnostic préimplantatoire, autorisé en France depuis 1994, consiste à faire un diagnostic génétique sur une ou deux cellules d'un embryon en comportant de 6 à 10, avant son transfert *in utero*. Le DPI ne peut donc être réalisé qu'après fécondation *in vitro*. En outre, il nécessite généralement une ICSI (intracytoplasmic spermatoïd injection) pour éviter au cours de l'analyse la contamination par un ADN d'un autre spermatozoïde. Ce DPI doit être fait sur plusieurs embryons afin d'en sélectionner un qui soit sûrement indemne de l'affection redoutée. Il peut (ou pourrait) être utilisé pour dépister ou éviter trois catégories de maladies :

- les affections liées au sexe lorsqu'il n'est pas possible de faire directement le diagnostic de la maladie : il s'agit de faire le diagnostic du sexe de l'embryon et d'implanter un embryon du sexe indemne de la maladie ;
- les affections génétiques pour lesquelles l'anomalie moléculaire peut être détectée grâce aux techniques de la biologie moléculaire ;
- les anomalies chromosomiques.

Ces diagnostics peuvent aussi être réalisés par un diagnostic pré-natal (DPN) après amniocentèse ou biopsie de trophoblaste, en cas de grossesse « spontanée ». Dans ce cas, la découverte d'une anomalie peut aboutir à la demande par la femme d'une interruption de la grossesse.

État actuel du droit et de la pratique

Le DPI est autorisé par la loi n° 94-654 du 29 juillet 1994, relative au don et à l'utilisation des éléments et produits du corps humain, à l'assistance médicale à la procréation et au diagnostic prénatal.

Selon l'article 14, il est inséré, après l'article L. 2131-1 du Code de la santé publique, un article L. 2131-4 ainsi rédigé : « Le diagnostic biologique effectué à partir de cellules prélevées sur l'embryon *in vitro* n'est autorisé qu'à titre exceptionnel dans les conditions suivantes :

« Un médecin exerçant son activité dans un centre de diagnostic prénatal pluridisciplinaire tel que défini par l'article L. 2131-1 doit attester que le couple, du fait de sa situation familiale, a une forte probabilité de donner naissance à un enfant atteint d'une maladie génétique d'une particulière gravité reconnue comme incurable au moment du diagnostic.

« Le diagnostic ne peut être effectué que lorsque a été préalablement et précisément identifiée, chez l'un des parents, l'anomalie ou les anomalies responsables d'une telle maladie.

« Les deux membres du couple expriment par écrit leur consentement à la réalisation du diagnostic.

« Le diagnostic ne peut avoir d'autre objet que de rechercher cette affection ainsi que les moyens de la prévenir et de la traiter.

« Il ne peut être réalisé que dans un établissement spécifiquement autorisé à cet effet après avis de la Commission nationale de médecine et de biologie de la reproduction et du diagnostic prénatal et dans des conditions définies par décret en Conseil d'État. »

Le législateur n'a donc autorisé le recours au DPI qu'à titre exceptionnel, uniquement pour éviter la naissance d'un enfant gravement malade ou handicapé. Cette autorisation reflète les débats autour du DPI et de la recherche sur l'embryon et le souhait de ne pas banaliser cette activité compte tenu des risques de dérive eugénique. On peut rappeler que le CCNE a publié plusieurs avis autours de ce sujet :

- le 15 décembre 1986, l'avis n° 8 relatif aux recherches et utilisation des embryons humains à des fins médicales et scientifiques, le Comité recommandait qu'aucune indication médicale de la FIV/ETE ne soit proposée en dehors d'une stérilité ou d'une hypofertilité avérées ;
- le 18 juillet 1990, l'avis n° 19 sur les recherches sur l'embryon soumises à moratoire depuis 1986 et qui visent à permettre la réalisation d'un diagnostic génétique avant la transplantation. Cet avis avait conclu alors par la négative à la possibilité même d'entreprendre un DPI en rappelant le risque de déviance d'une AMP chez des couples féconds. Les incertitudes dans le domaine encore balbutiant de l'étude de l'ADN justifiaient que le moratoire soit prolongé ;

– l'avis n° 60 : réexamen des lois de bioéthique, rendu à l'occasion de la révision de la loi de bioéthique, ne donnait pas d'avis spécifique sur l'élargissement du DPI.

Le DPI peut être réalisé en France dans deux centres agréés depuis juillet 1999 (l'un à Strasbourg, l'autre à Paris). Un troisième centre, à Montpellier, a été autorisé en janvier 2000.

Un article publié en 2001 dans *Médecine Sciences* fait le bilan de l'activité des trois centres pour les deux derniers mois de 1999 et l'année 2000.

« Durant la période considérée (novembre 1999 à décembre 2000), 260 dossiers ont été ouverts. La mucoviscidose représente la demande la plus importante (48 %) parmi les maladies autosomiques récessives, devant l'amyotrophie spinale (22 %). Pour les maladies dominantes, on observe une prédominance des maladies à répétitions de trinucléotides comme la myotonie dystrophique de Steinert et la maladie de Huntington. Pour la maladie de Huntington, les dossiers se répartissent pour moitié en demandes provenant de patients qui connaissent leur statut génétique, l'autre moitié sont des demandes de patients refusant le diagnostic pré-symptomatique et pour lesquels un DPI n'est actuellement pas possible légalement. Dans les maladies liées au chromosome X, on note une prédominance de la myopathie de Duchenne et du syndrome de l'X fragile. Les translocations chromosomiques représentent un tiers des demandes. On constate que la majorité des couples (67 %) ont déjà eu une ou plusieurs grossesses antérieures. Quarante-quatre pour cent d'entre eux ont eu au moins une grossesse menée au-delà de 28 semaines, seuls 22 % avaient au moins un enfant sain, 28 % au moins un enfant atteint et 40 % ont subi au moins une interruption médicale de grossesse (IMG). Ces antécédents expliquent les raisons des demandes de DPI, le risque génétique et l'opposition à l'IMG représentant près des deux tiers des demandes. Le dernier tiers concerne des couples présentant un risque génétique et une hypofertilité nécessitant une AMP (assistance médicale à la procréation). »

Une récente publication de René Frydman et coll. à l'Académie nationale de médecine le 14 mai 2002 donne les résultats de l'ensemble des équipes parisiennes en 2000 et 2001.

59 couples ont été pris en charge de janvier 2000 à juillet 2001 au cours de 71 cycles. Parmi les 505 embryons obtenus, 421 ont été biopsiés, un résultat génétique a été obtenu pour 302 (74 % d'entre eux). 127 embryons ont été transférés au cours de 58 transferts. 18 grossesses biologiques et 12 cliniques ont été obtenues (7 uniques, 4 gémellaires et 1 triple). 16 enfants sont nés. La répartition des affections pour lesquelles le DPI a été réalisé, montre que 25 couples présentaient un risque de déséquilibre chromosomal et 34 couples un risque de transmission de maladie monogénique. Parmi ces affections géniques, la plupart étaient liées à une maladie autosomique récessive (mucoviscidose) ou domi-

nante (myopathie de Steinert). Parmi les maladies liées à l'X, la myopathie de Duchenne ou le retard mental lié à l'X dominaient les indications.

Ces deux études montrent que l'utilisation du DPI reste limitée et son taux de succès relativement réduit.

Si l'extension des indications génétiques du DPI pour l'enfant lui-même ne pose pas de problème juridique ou éthique en soi, elle soulève des questions juridiques et éthiques majeures lorsqu'elle concerne l'intérêt d'un tiers (cf. avis n° 70). N'y a-t-il pas alors contradiction avec le principe selon lequel l'enfant doit venir au monde d'abord pour lui-même ?

Diagnostic préimplantatoire pour recherche de compatibilité HLA dans un cas familial de maladie de Fanconi

Adjonction d'un motif de dépistage second

Mettre en route une grossesse dans le seul but d'avoir un enfant HLA compatible, quelle que soit l'indication justifiée par la gravité de l'état d'un membre de la fratrie, apparaîtrait contradictoire avec le principe selon lequel l'enfant ne devrait jamais n'être qu'un moyen aux fins d'autrui, fût-ce pour le sauver. Cependant, dans le cas particulier posé au CCNE, il s'agit de l'adjonction de ce dépistage de compatibilité immunologique à celui qui devrait rester prioritaire ; faire naître un enfant indemne de cette maladie.

L'objectif de ce dépistage supplémentaire est de venir en aide à un enfant, et gravement malade en lui greffant par transfusion des cellules souches provenant du sang du cordon¹ lors de la naissance d'un frère ou d'une sœur. Or, comme on l'a vu, la loi dans son état actuel ne permet pas un tel dépistage. La fonction du DPI, selon la loi, est de choisir un embryon qui ne soit pas affecté par une maladie génétique grave, à l'exclusion de toute autre caractéristique non pathologique. Si le DPI devait aboutir à ce que, parmi des embryons indemnes de la maladie, soient choisis ceux qui, en raison de leur compatibilité immunologique, procureraient un avantage thérapeutique pour un enfant malade déjà né, on serait alors en dehors des indications de la loi.

Certes il est compréhensible que le couple parental en détresse et l'équipe médicale, confrontés à la maladie grave et mortelle d'un enfant, souhaitent mettre en œuvre tous les moyens possibles pour le traiter. D'un point de vue strictement thérapeutique la greffe de cellules souches provenant du cordon ombilical du deuxième enfant semble pour l'instant la meilleure solution, dans la mesure où la compatibilité immunologique conditionne évidemment les chances de succès.

1. Sang de cordon appelé aussi communément sang placentaire.

L'offre médicale

La maladie de Fanconi est une maladie héréditaire monogénique autosomique et récessive qui peut résulter de la mutation de plusieurs gènes. Elle se traduit par une aplasie médullaire qui se développe progressivement à partir de l'âge de 6 ans. La mort survient avant l'âge de 15 à 20 ans par infection ou hémorragie, parfois par leucémie aiguë, ou plus tard par des cancers plus spécialement de la zone oropharyngée. Une étude de suivi d'enfants atteints montre en effet que 40 % sont susceptibles de développer une leucémie ou un cancer.

Le traitement comprend des prescriptions d'androgènes associés ou non à des stéroïdes. En l'absence de greffes de cellules du sang du cordon, il est surtout fondé sur des greffes de moelle.

Pour l'enfant malade, le bénéfice médical de greffes de cellules du sang du cordon, prélevé lors de la naissance d'un frère ou d'une sœur HLA compatible, est apparu très encourageant d'après quelques résultats de travaux effectués en France ou à l'étranger, à partir d'enfants HLA compatibles déjà nés. La technique est facile, le préjudice immédiat pour l'enfant donneur inexistant. Cependant on peut être conduit à proposer ultérieurement des greffes de moelle en cas de nouvelle atteinte hématologique. Cette nouvelle situation pose des problèmes différents puisqu'elle amènera à envisager de nouveaux « dons » à partir de l'enfant compatible HLA ; cela pose d'ailleurs la question du caractère généralement fictif du « don » d'un jeune enfant.

La greffe de cellules du sang du cordon, provenant d'un donneur compatible né après DPI, est porteuse d'espoir dans la mesure où elle permet de traiter les aspects hématologiques de la maladie ; elle ne permet toutefois pas d'en prévenir d'autres manifestations (anomalies morphologiques et viscérales diverses).

Les interrogations éthiques

Ce cas particulier pose donc plusieurs problèmes sur le plan de l'éthique :

- les contraintes de la procédure ;
- la différence entre DPN et DPI ;
- la question du changement du sens originel de l'AMP ;
- la nécessité et le (s) critère (s) du choix de l'embryon à transférer ;
- la question de l'instrumentalisation de l'enfant ;
- les problèmes relationnels au sein de la famille.

Les contraintes médicales de la procédure

Pour la mère, il faut recourir à une fécondation *in vitro*, de toute façon nécessaire pour le dépistage de la maladie de Fanconi. Pour obtenir un nombre élevé d'ovocytes, une stimulation ovarienne est indispensable. Cette stimulation, en particulier parce qu'elle est réalisée chez une femme non stérile, fait courir le risque d'hyperstimulation. Plusieurs cycles sont le

plus souvent requis pour obtenir une dizaine d'embryons. Or, il faut rappeler que si cette obtention est relativement aisée avant l'âge de 30 ans, elle devient beaucoup plus difficile au fur et à mesure que les années passent.

Pour l'embryon : plusieurs embryons devront être créés et testés. Au maximum, deux d'entre eux seront transférés avec une probabilité d'aboutir à une grossesse de l'ordre de 12 à 15 %. Ces techniques sont donc loin d'avoir démontré leur fiabilité absolue. Le dépistage HLA lui-même, sur une ou deux cellules, peut se heurter à des difficultés méthodologiques.

Pour l'équipe médicale, l'attente de ce nouvel enfant, comme seul projet thérapeutique, la place dans la situation équivoque de faire de cette naissance attendue plus une possibilité thérapeutique que l'avènement d'un enfant.

La grossesse nouvelle peut être vécue comme une attente difficile à accepter pour sauver un enfant malade. Tout échec de cette grossesse, hypermédicalisée, peut être à l'origine d'une angoisse particulière voire d'un sentiment de culpabilité de la part de la mère et de son entourage. De plus, la finalité thérapeutique de sauvetage de l'enfant malade risque de l'emporter sur l'attente spécifique du second enfant. Il n'est pas interdit de penser que l'aggravation de l'état de l'enfant malade pourrait éventuellement amener à envisager une naissance prématurée, à temps, comme cela a déjà été constaté dans certaines circonstances afin d'obtenir en temps utile les cellules souches du cordon.

Diagnostic prénatal (DPN) ou diagnostic préimplantatoire (DPI)

Il existe une grande différence entre diagnostic **prénatal** et diagnostic **préimplantatoire**. Le DPI n'est pas un diagnostic prénatal précoce. Rendu possible par l'AMP dans le cadre des maladies génétiques particulièrement graves, il évite une éventuelle interruption thérapeutique de grossesse et permet donc de choisir un moindre mal. Il n'est pas concevable que le DPN puisse être destiné à la recherche d'une compatibilité immunologique HLA, même seconde. Interrompre une grossesse pour ce seul motif d'incompatibilité apparaîtrait en effet comme une violence insupportable. Le diagnostic prénatal n'est pas de ce fait adapté à cette recherche de compatibilité HLA.

La question du changement de sens originel de l'AMP et les risques de dérive

Initialement l'AMP est destinée à pallier la stérilité. L'adjonction du DPI à l'AMP cherche à éviter la naissance d'enfants atteints de maladie génétique, et donc les souffrances qui en résultent ; en l'absence d'un encadrement extrêmement strict du DPI, le risque existe qu'il soit étendu au diagnostic de maladies moins graves, d'apparition retardée, et puisse être utilisé dans la perspective d'une médecine de réparation. Le sang du cordon, riche en cellules souches, est en effet un des moyens les plus simples d'obtenir le matériel cellulaire nécessaire à la réalisation d'une greffe chez des enfants atteints de leucémie ou de maladie génétique hématolo-

gique, en particulier, les hémoglobinopathies. La congélation de ces cellules souches offre des possibilités supplémentaires. Dans ce cas, l'assistance médicale à la procréation est déviée de sa finalité initiale et devient une aide à la thérapeutique d'un tiers. Par ailleurs, le risque (déjà fréquent dans certaines cultures) serait de vouloir éventuellement choisir le sexe pour des raisons de convenance et non de maladie liée au sexe.

Le choix et les critères de choix d'un embryon

Le but du DPI est de fournir les informations permettant de faire un choix. Dans la situation faisant l'objet de cette saisine, le DPI est destiné à donner la certitude que l'embryon n'est pas affecté par une mutation génétique (choix négatif), et en outre qu'il est compatible pour les groupes tissulaires HLA avec un receveur atteint, déjà né (choix positif). Les embryons sains, devenus surnuméraires, non transférés dans l'utérus, sont congelés en vue d'un transfert ou d'un don ultérieur. Il n'est pas impossible que parmi les embryons indemnes obtenus, aucun ne soit compatible, comme il est possible que plusieurs le soient.

Si plusieurs embryons indemnes de la mutation génétique sont compatibles, le choix de l'un d'entre eux ne pose pas de difficulté particulière. L'objectif est toujours de réduire au maximum le nombre d'embryons transférés. Si au contraire parmi les embryons non atteints de la maladie de Fanconi, aucun n'est compatible, quel sera leur sort ? Leur destruction ou leur simple congélation sans aucun projet parental ultérieur ne témoigneraient-ils pas d'une instrumentalisation de l'embryon inacceptable ?

Existe-t-il des objections décisives à opposer à un choix d'embryon guidé par le critère de compatibilité HLA ? Dans la mesure où le choix d'embryons est inhérent à la FIV, on peut se demander s'il devient condamnable du seul fait d'être guidé par la recherche d'une information précise sur une caractéristique particulière des embryons, à supposer que la finalité poursuivie soit recevable. Si l'on ne choisit pas, on laisse faire le hasard. Or en quoi laisser faire le hasard serait-il plus moral qu'un choix délibéré ? La question est plutôt celle des critères du choix. S'agit-il de critères à réprover moralement comme tels ? En fait, le choix serait inacceptable s'il était guidé par des considérations raciales, ou des éléments valorisés socialement. Mais dans le cas présent il ne s'agit en rien d'un désir de normalisation de la reproduction humaine. Le choix porte sur une caractéristique très générale et relationnelle (la compatibilité). D'ailleurs, si on constate une compatibilité après fécondation spontanée, chacun admettra aisément que c'est la meilleure chose qui pouvait arriver. Ceci montre que la situation qu'on espère obtenir (celle de l'embryon sain compatible) peut être considérée sans réserve comme un bien.

La question de l'instrumentalisation de l'enfant

La mise au monde d'un enfant qui viendra en aide à un autre à partir d'un choix adapté pose la question majeure du risque d'instrumentalisation de l'enfant à naître. Ce fait mérite d'être examiné. En effet, pour

reprendre la maxime kantienne, tout être humain doit aussi être considéré comme une fin en soi, et jamais uniquement comme un moyen.

S'agit-il ici d'une véritable instrumentalisation ? L'enfant naîtra pour lui-même. Il aura sa vie à lui. Il ne sera pas devenu uniquement un moyen. Si son existence est liée à une compatibilité HLA, elle est bien loin de n'être liée qu'à cela. Le choix de la compatibilité immunologique pourrait être mis en rapport avec la solidarité qu'implique le lien fraternel. L'enfant restera de toute façon un être singulier et c'est même cette singularité qui le constitue en tant qu'être humain unique ; le lien biologique, en passant au premier plan ne l'atténue en rien. Le don de cellules du sang du cordon en raison de son caractère non invasif, est un geste simple. La question se pose beaucoup plus à moyen et à long terme si d'autres greffes s'avèrent nécessaires. Ainsi la perspective d'une contrainte et donc d'une sujétion lors de dons itératifs, ne peut être éludée.

Dès lors est-il possible de considérer que le choix de l'embryon a pour conséquence un risque d'instrumentalisation ? Si, le DPI devait révéler qu'un ou plusieurs embryons sont indemnes, tout en n'étant pas HLA compatibles, le fait de les rejeter tous indiquerait que l'enfant à venir n'était pas d'abord voulu pour lui-même, mais bien pour un autre. Comment alors ne pas en déduire qu'il était avant tout considéré comme l'instrument de l'intervention thérapeutique que l'on appellait de ses vœux ? Les parents doivent être avertis de cette éventualité avant d'entreprendre toute tentative. Les professionnels de santé s'engageraient à transférer en priorité les embryons indemnes et immunocompatibles, s'il en existe. Sinon, ils proposeraient de transférer des embryons non affectés disponibles, même s'ils ne sont pas parfaitement concordants avec un receveur éventuel pour les antigènes d'histocompatibilité. Toutefois, il n'est pas question de contraindre une femme à accepter un transfert d'embryons qu'elle récuse. La médecine, sollicitée ici pour intervenir, se doit d'anticiper cette situation, d'expliquer sa complexité morale pour ne pas se retrouver dans ce dilemme qui privilégierait de fait les intérêts de l'enfant malade plutôt que l'enfant à naître.

Les problèmes relationnels au sein de la famille

Comment ne pas imaginer l'instauration de liens de dépendance pour un enfant né à la suite d'un choix d'embryon par DPI et dont l'identité immunologique aura été choisie en fonction du projet de sauver un frère ou une sœur ? Peut-on éviter de s'interroger sur le risque psychologique pour l'enfant à naître et pour la construction de sa personnalité ?

On peut à l'inverse envisager que cet enfant se sente valorisé en apprenant à connaître le problème vital de son aîné et les enjeux de cette situation et il jugera des efforts de ses parents ; il pourra dans cette perspective comprendre qu'il est au cœur de la solidarité intrafamiliale, dont il aurait été bénéficiaire s'il s'était trouvé dans la situation de son aîné. Il s'agit là d'une réciprocité directe sans aucun doute virtuelle, mais qui a cependant son poids.

Entre ces deux possibilités théoriques concernant l'enfant né après un choix lié au DPI, le raisonnement ne permet guère de trancher. La comparaison avec les situations de prélèvements et de greffes dans une fratrie, lesquelles sont mieux connues, permet cependant d'examiner les situations des personnes directement en cause.

Sont ici à considérer tout à la fois la faiblesse de l'enfant malade durant la période cruciale où l'on cherche à protéger sa vie, et la faiblesse ultérieure prolongée, peut-être durant toute la vie, incertaine mais possible, de l'enfant né avec l'objectif du sauvetage de son aîné. Selon P. Ricœur, il y a ici « affrontement de la situation d'un enfant qui va mourir à celle d'un enfant qui risque d'être assujetti à vie ».

Le **receveur** lui-même est-il menacé dans son identité ? Les témoignages d'enfants greffés et d'enfants donneurs révèlent l'importance et la complexité des phénomènes symboliques en cause, qu'ils soient à la source de liens très forts ou de haines insupportables au sein de la fratrie, justifiant des études à venir qui devraient être réalisées dans des conditions toujours difficiles de non-discrimination.

Les **parents** aussi peuvent éprouver des difficultés à s'adapter à cette situation, en particulier en cas d'échec. Comment surmonter un sentiment de culpabilité en cas d'impossibilité de venir en aide à un enfant malade, en cas d'échec réitéré de ces grossesses toujours difficiles (il ne faut en effet pas oublier que les chances de succès restent faibles), ou en cas d'échec de la greffe ?

Quelques repères

Les principes

Les progrès technologiques font entrevoir une possibilité de maîtrise de plus en plus importante de la vie. Cependant, on peut aussi considérer que la « vraie » maîtrise consiste à savoir où s'arrêter, à réfléchir aux limites dans les moyens susceptibles d'être mis en œuvre pour le traitement d'un enfant malade.

Certains des principes qui se dégagent des rapports et avis du CCNE peuvent être rappelés :

- non instrumentalisation des individus, nés ou à naître ;
- respect de l'intégrité de la personne,
- choix du moindre mal lorsque des objections peuvent être opposées à toutes les solutions proposées.

Il faut avoir conscience que ce dernier principe, de l'ordre d'une pondération inhérente au processus de décision médicale, peut parfois entrer en conflit avec des principes généralement acceptés et reconnus comme justes.

Les risques de l'extension de la recherche de compatibilité HLA

La solidarité envers un autre être humain est un des principes forts de notre humanité. La greffe à partir d'un donneur vivant en est la plus par-

faite illustration. Mais on voit bien les limites de ce raisonnement confronté au trafic d'organes et à la marchandisation du vivant. L'ouverture du DPI à la recherche d'une compatibilité immunologique comporte le risque d'élargissement à des maladies génétiques et hématologiques fréquentes, pouvant toucher des millions de personnes, mais aussi aux cousins, voire aux parents eux-mêmes qui pourraient un jour demander à bénéficier d'une greffe de cellules du cordon, pour d'autres raisons à des fins de médecine de réparation. Il est clair qu'aucune objection à une telle extension ne pourra alors être avancée pour opposer un refus à ces demandes qui deviendraient alors ingérables. Ainsi la solidarité comme valeur se heurte-t-elle ici au caractère utopique d'une telle pratique.

Un véritable danger d'une autre nature résulte de la probable simplification à venir de la technique d'identification du HLA ; la tentation pourrait alors être de constituer des fratries systématiquement HLA compatibles dans le but d'une réparation mutuelle infinie.

Toute technique, tout outil, peuvent être mis au service de finalités opposées, les unes bonnes, les autres mauvaises. Il peut paraître illégitime de s'opposer, au nom de risques toujours possibles (même si leur évocation ne repose parfois sur aucun fondement empirique), aux espoirs suscités par l'utilisation de techniques nouvelles lorsque celles-ci sont reconnues comme efficaces. Ces promesses se heurtent néanmoins à des limites, sur lesquelles la société doit sans cesse interroger.

Les limites et les précautions

Face à cette demande, peut-on interdire, admettre des exceptions ou admettre l'extension ?

Inquiétante est la perspective d'une banalisation du recours à une extension du DPI, telle qu'elle est envisagée ici pour l'anémie de Fanconi, pour un grand nombre de maladies innées ou acquises, en pensant que le simple prélèvement de cellules souches du cordon ombilical est un geste si peu traumatisant qu'il ne pose aucun problème de fond pour notre société. Il en irait de même si on oubliait que l'extension du DPI dans cette situation peut aboutir à des contraintes de « dons » ultérieurs de moelle.

Incertaine reste la question des conséquences psychologiques pour un enfant, apprenant que la particularité de son existence est d'avoir fait l'objet d'un choix pour en sauver un autre et, risquant ensuite d'être soumis à d'éventuels « dons » itératifs. Il est essentiel que les parents soient avertis de la dimension profonde de ce geste par ses implications potentielles, pour ne pas le considérer simplement comme salvateur. Il est cependant difficile de se substituer à la famille elle-même. Il est tout à fait compréhensible qu'un couple parental en détresse, qu'une équipe médicale, confrontés à la maladie grave et mortelle d'un enfant, souhaitent mettre en œuvre tous les moyens possibles pour le traiter ; dans la mesure où la greffe de cellules souches et plus tard de moelle, apparaît pour l'instant la seule possibilité thérapeutique du fait d'une compatibilité immunologique, opposer un refus absolu paraît difficile. Ce recours à la

problématique du moindre mal, se comprend dans ces situations, mais il ouvre sur une nouvelle médecine de la réparation qui continue de poser la question de la limite entre un effort thérapeutique raisonnable et un acharnement démesuré.

Tout repose sur la prise de conscience de cette problématique par l'équipe médicale et, surtout, par la famille. Il doit y avoir avant tout un projet parental effectif. La justification première du DPI est la naissance d'un enfant indemne d'une affection génétique grave qui le menace. La recherche, d'une compatibilité immunologique avec un (e) aîné (e) malade doit toujours venir en seconde position pour que le don du sang du cordon ne signifie par un assujettissement à vie. Cet impératif est la seule sauvegarde pour toute la famille. Il faudra donc considérer que l'information et l'accompagnement psychologique fondent une relation familiale forte, en préservant l'autonomie et l'intégrité de l'enfant né après DPI. Il ne s'agit pas d'un simple choix d'embryons ; seul le respect résolu de l'altérité peut, dans cette situation, justifier le choix d'un objectif thérapeutique.

Diagnostic d'exclusion pour la chorée de Huntington

Le CCNE a été saisi le 27 avril 2001 des problèmes posés par un DPI pour la chorée de Huntington, lorsque les parents ne désirent pas savoir s'ils risquent eux-mêmes d'être affectés par cette redoutable maladie. La loi n'autorise pas, aujourd'hui, une telle pratique puisque le DPI doit se limiter à la recherche d'une mutation génétique connue chez les parents et transmise aux embryons. Cette personne veut procréer un enfant non atteint en revendiquant pour elle-même le droit de ne pas savoir.

Plusieurs problèmes sont ainsi posés par cette saisine :

- l'ignorance du statut parental comme droit de ne pas savoir ;
- la question du diagnostic d'exclusion dans son rapport avec les choix collectifs de santé ;
- la disparité des situations selon le sexe du parent ;
- le statut de l'enfant sain à naître ;
- l'élargissement éventuel à d'autres situations génétiques ;
- le droit de l'enfant et le droit à l'enfant.

L'ignorance du statut parental comme droit de ne pas savoir

Le droit de ne pas savoir est un *droit reconnu*. La maladie de Huntington en est même un des exemples les plus significatifs dans la mesure où sa forte pénétrance aboutit à une conclusion binaire : le risque de survenue de l'affection est en effet nul ou de 100 %, sous une forme neurologique et psychiatrique, à un âge, inconnu, entre 30 et 60 ans. Il n'y a pas de signe annonciateur de la future maladie permettant au sujet, en dehors du test, de décider s'il peut procréer sans risque ou non. La question s'est donc posée depuis les années soixante-dix de la possibilité d'informer, à la demande des sujets, de la présence ou non de la mutation. Depuis lors, des équipes multidisciplinaires associant neurologues, psychiatres, psy-

chologues, ont permis de donner à ceux qui le veulent une information délivrée dans un cadre protecteur. Celle-ci, quelle que soit sa nature rassurante ou non, est toujours bouleversante. Même si le sujet ne veut pas savoir, il peut tout à fait procréer, car l'âge de survenue de la maladie est souvent tardif par rapport à l'âge de la procréation.

S'il veut procréer sans transmettre la maladie, plusieurs possibilités s'ouvrent à lui :

- la plus simple, consiste à faire le diagnostic de la mutation elle-même, mais cela implique qu'il connaisse ou qu'il découvre son statut. Si celle-ci n'est pas retrouvée, la personne peut procréer en toute sécurité. Si la mutation l'est, elle peut demander un diagnostic prénatal direct. Si l'anomalie est retrouvée chez le fœtus, une interruption de grossesse peut être proposée ;
- si la personne née d'un parent atteint, et qui est donc à risque, ne souhaite pas connaître son propre statut, elle peut recourir à un test prénatal d'exclusion indirect¹. Celui-ci vérifie que le fœtus a hérité ou non d'un chromosome 4 du grand parent atteint. Si ce chromosome est présent, le risque est le même que celui de son parent. (50 %.) Deux solutions s'ouvrent alors : soit recourir à l'avortement de ce fœtus « à 50 % de risques », avec comme conséquence l'élimination d'un fœtus sain dans la moitié des cas, soit la poursuite de la grossesse lorsque le fœtus a hérité d'un chromosome 4 de l'aïeul non atteint, donc dans une situation de risque très faible. Les directives qui régissent les protocoles de diagnostics présymptomatiques de cette maladie acceptent de fait que le test d'exclusion prénatal soit une exception possible à la règle générale selon laquelle le diagnostic prénatal est effectué seulement si le sujet à risque accepte de connaître son propre statut. Mais ce test d'exclusion est aussi refusé par certains, parce qu'il conduit à éliminer tous les fœtus à 50 % de risque, alors que théoriquement la moitié sont sains. Des études ont montré par ailleurs qu'un nombre significatif de parents, qui avaient demandé ce test et qui avaient d'abord envisagé un avortement à 50 % de risque, ont changé d'avis et ont maintenu la grossesse.

Il est clair toutefois que le **diagnostic prénatal** constitue une souffrance pour la mère, soumise à une interruption éventuelle de grossesse, et ainsi peut-on comprendre le recours au diagnostic **préimplantatoire**. Ici encore, deux possibilités s'offrent lorsque le parent à risque ne veut pas connaître son propre statut à l'égard de la maladie :

- la première est le **diagnostic direct** qui permet de choisir un embryon, dont on est sûr qu'il est indemne de la maladie. Les résultats concernant le parent à risque ne sont pas communiqués au couple à sa demande, mais l'équipe médicale peut être extrêmement embarrassée par le secret. Si l'ensemble des embryons est atteint, l'absence de transfert suggérera que le parent l'est aussi, et on ne peut concevoir qu'un médecin s'associe à des

1. Test d'exclusion indirect signifie que ce n'est pas la mutation qui est exclue en elle-même, mais l'origine du chromosome. Si le fœtus n'a aucun des chromosomes 4 du grand-parent atteint, il ne peut avoir hérité de la mutation. S'il l'a reçu, il a 50 % de chances d'être atteint.

simulacres de transfert ou à un mensonge sur leur caractère *a priori* non transférable, pour préserver l'ignorance du couple. Si tous les embryons sont indemnes, cela pourrait être interprété à tort comme un signe que le parent à risque n'est pas porteur, ce qui pourrait se révéler faux ;

– une autre possibilité renvoie au **test indirect** d'exclusion. Celui-ci utilise la même méthode que le diagnostic prénatal d'exclusion. On ne conserve en effet que les embryons qui n'ont pas hérité du chromosome 4 du grand-parent atteint. On accepte, là encore, d'éliminer des embryons dont la moitié sont, de fait, sains. Ce test réduit encore les chances de réussite de la FIV qui sont déjà faibles.

Ainsi, dans une telle situation de procréation la volonté de ne pas savoir n'est pas aussi simple à respecter qu'on pourrait l'imaginer. Le diagnostic direct donne un diagnostic en boomerang pour le parent mais évite d'éliminer un embryon indemne ; le diagnostic indirect protège le désir du parent à risque mais, dans un cas sur deux, élimine un fœtus sain.

En outre le DPI n'est justifié dans cette situation que par le désir du parent d'ignorer son statut. En effet s'il n'est pas porteur de la mutation, le DPI n'est bien sûr pas nécessaire. S'il est porteur de la mutation, seul le diagnostic direct d'élimination d'un embryon atteint aurait du sens. Le diagnostic indirect n'a pas lieu d'être.

Se pose alors la question des ressources utilisées dans le seul but de protéger l'angoisse d'un sujet. Pourtant, le droit de ne pas savoir n'est en aucune façon condamnable et doit être respecté en raison de la solidarité vis-à-vis des plus vulnérables.

La situation de l'enfant sain à naître

Les membres d'une famille atteinte de la maladie de Huntington vivent dans une atmosphère d'incertitude et d'angoisse très particulière. Il y a donc de fortes chances, si le père est atteint, pour que l'enfant devienne un jour le soutien de son parent en proie à cette redoutable affection neurodégénérative. La gravité de la situation dépendra de la qualité du réseau familial et social de soutien. La maladie du parent surviendra en effet généralement au moment de l'adolescence de l'enfant qui souffrira alors toujours d'une image parentale pathologique. Mais appartient-il à la médecine de s'ériger en juge moral de ces situations familiales dont l'appréciation n'appartient peut-être qu'aux familles ? La question de la responsabilité de la médecine dans une procédure qui pourrait avoir de lourdes conséquences pour le futur enfant ne doit pas être éludée. Il est important que l'information la plus complète soit donnée à la famille. De toute façon il convient de prendre conscience du drame familial des parents et de tenter de leur venir en aide sans les culpabiliser.

L'élargissement éventuel

Le risque d'élargir le diagnostic préimplantatoire à la plupart des maladies à révélation tardive est grand. Il n'y a pas de raison de privilégier la maladie de Huntington au détriment des formes génétiques de la maladie d'Alzheimer, éventuellement de maladies tumorales génétiquement déterminées, etc.

Conclusion/Avis

L'examen attentif des deux cas évoqués conduit le CCNE à souhaiter que ne soit pas remis en cause le principe fondamental sous-jacent à la loi : tout acte ou tout processus médical affectant un embryon, destiné à être implanté doit avoir pour fin première son bien propre et constituer un bénéfice direct pour l'enfant à naître. La loi actuelle n'offre d'ailleurs pas de solution aux deux questions étudiées.

Le Comité constate que si les deux questions qui lui sont posées sont liées, car toutes deux supposent que soit pris en compte, lors d'un DPI, l'intérêt d'un tiers, elles diffèrent néanmoins très sensiblement dans la mesure où cet intérêt n'est pas du même degré. Cette différence met en jeu des valeurs éthiques singulières et conduit donc à des prises de position distinctes.

Dans l'hypothèse du test de compatibilité HLA dans le cas familial de maladie de Fanconi le problème essentiel est celui de la réalité du projet parental et donc du risque d'instrumentalisation de l'enfant.

Le désir légitime d'enfant n'est pas le droit à l'enfant-objet. Pas plus que l'on ne doit fabriquer des embryons pour la recherche et le soin, il n'est légitime d'envisager d'entreprendre une grossesse dans un autre but que le bien de l'enfant lui-même. L'enfant « réparateur » a sans doute toujours existé, mais dans le cas qui nous occupe la médecine intervient de façon décisive. *A fortiori*, la sélection d'un embryon et la mise en route d'un enfant conçu **seulement comme un donneur potentiel**, et non d'abord pour lui-même, n'est pas pensable au regard des valeurs qu'a toujours défendues le CCNE. En revanche, permettre qu'un enfant désiré représente, de plus, un espoir de guérison pour son aîné, est un objectif acceptable, s'il est second.

Ces questions sont graves. La science médicale contemporaine offre en effet des choix nouveaux inédits pour la naissance d'un enfant. Mais l'extension de cette possibilité aux diverses situations prédictives risque d'entraîner à l'avenir une dérive vers une véritable instrumentalisation de la procréation et de l'enfant.

Toutefois cette position de principe n'exclut pas que d'éventuels bienfaits secondaires, touchant d'autres personnes, liés à une extension du DPI, puissent être pris en compte et se révéler légitimes, dès lors que le principe de la primauté du bien de l'enfant à venir n'est pas remis en cause.

En effet, si le désir d'enfant doit rester au premier plan, il est difficile de faire comme si on ignorait la gravité de la situation. Mais le risque majeur tient à une grossesse dont l'objectif serait plus thérapeutique que réellement centré sur l'enfant à venir. On peut d'ailleurs se demander où est le véritable avantage, lorsque l'on surestime le bénéfice thérapeutique au détriment de principes fondamentaux assurant la protection de l'enfant à venir.

Tant que l'intérêt de l'enfant à venir lui-même est assuré, de façon absolue et prioritaire, la connaissance médicale de l'intérêt que cet enfant peut avoir de surcroît pour un tiers identifié, permet de faire face avec générosité à des situations de particulière détresse.

Dans le cas de la maladie de Fanconi en tout état de cause, les praticiens en charge du traitement de l'enfant malade doivent donner au cas par cas, dès le début, et tout au long du traitement, une information claire et précise aux parents sur les avantages et les inconvénients d'une telle recherche de compatibilité. Cette information doit conduire les parents à prendre conscience, bien avant les situations émotionnelles et d'angoisse qu'engendrent inévitablement les étapes progressives de la maladie, du fait que s'ils avaient un jour le désir de concevoir un autre enfant, un DPI serait en mesure de leur apporter la certitude que l'enfant ne serait pas atteint de la maladie à laquelle ils sont confrontés ; dans la sérénité et comme conséquence seconde, il pourrait être envisagé que cet enfant soit un donneur privilégié et contribue ainsi au traitement de son frère ou de sa sœur.

Les parents doivent aussi être clairement informés de l'éventualité que des embryons HLA compatibles ne soient pas obtenus. Cette information donnée par la médecine doit anticiper une éventuelle décision de refus de transfert d'embryons sains mais non compatibles, pour permettre aux parents de réfléchir à ce que serait leur décision dans une situation de ce type. La médecine qui se préterait avant tout à la sélection de l'enfant remède plutôt qu'à la mise au monde d'un enfant pour lui-même perdrat alors une référence éthique majeure.

Il est au sens du Comité inacceptable, par exemple, qu'un enfant chez lequel on ne cherche pas une maladie génétique particulièrement grave fasse l'objet d'un choix simplement en fonction de son typage HLA à des fins de réparation de son aîné.

Afin d'inciter les parents à ne pas renoncer définitivement à des embryons sains, sous le motif qu'ils ne sont pas HLA compatibles, le praticien doit s'efforcer de leur faire prendre conscience que la mise au monde d'un enfant ne peut se réduire, même pour sauver leur enfant malade, à l'obtention d'un enfant « remède ».

En dépit de la compassion et de la solidarité que l'on peut exprimer vis-à-vis d'une famille éprouvée par la maladie d'un être cher, une telle instrumentalisation d'un enfant ne semble pas acceptable. Telle est la position majoritaire des membres du Comité plénier, qui considèrent que le caractère second du dépistage ne doit jamais, et sous aucun prétexte que ce soit, venir au premier plan. Un embryon sain mais HLA incompatible ne

peut être écarté sous ce seul prétexte. Un enfant ne vient pas au monde pour sa seule compatibilité.

Cependant certains membres du CCNE, par souci de solidarité, estiment impossible de s'opposer au désir des parents de réitérer une procédure de DPI dans le but d'obtenir des embryons à la fois sains et compatibles.

Dans le cas de la maladie de Huntington, les embryons sont choisis parce qu'ils ne sont pas héritiers d'un chromosome risquant d'être porteur de la mutation. Aucun doute ne pèse sur la réalité du projet parental et la primauté du désir d'enfant. Si l'intérêt même de l'enfant à naître, est préservé, plusieurs questions éthiques se posent cependant.

– Des embryons sains sont éliminés dans l'intérêt d'un parent de ne pas savoir s'il est ou non héritier d'une maladie génétique lourde. Mais si l'élimination d'embryons est naturellement inhérente au DPI et à la FIV, et en fait à toute procréation humaine, son caractère délibéré est toutefois problématique et doit être apprécié en fonction de la finalité poursuivie.

– La responsabilité envers les enfants à naître au sein d'une famille menacée par ce risque d'une redoutable maladie génétique, ne peut être éludée.

– La protection absolue du droit individuel de ne pas savoir n'est pas sans conséquences sur les choix collectifs de santé dans un contexte de ressources nécessairement limitées. Le CCNE considère toutefois que cette préoccupation de coût doit rester seconde par rapport au devoir de solidarité, surtout envers les populations les plus vulnérables. Le CCNE insiste sur la nécessité de bien expliquer les contraintes et les implications de ce DPI par l'information génétique donnée aux parents.

Cependant, l'inquiétude demeure d'avoir ouvert des champs de possibilités inconnus. L'humanité pourrait tendre à se considérer elle-même comme un moyen plutôt qu'une fin. L'acharnement prédictif dans le domaine des maladies à révélation tardive dans l'autre cas peut devenir une tentation excessive. Passer de la possible efficacité d'une technique médicale à une injonction à la médecine, peut poser des problèmes éthiques paradoxaux majeurs.

Il n'est pas dans les intentions du CCNE d'ériger dans ce domaine une doctrine censurante ou permissive qui pourrait toujours être remise en question par les données scientifiques nouvelles, mais plutôt de faire prendre conscience de la gravité des enjeux majeurs que constitue toujours une décision dans ce domaine vis-à-vis d'un enfant. L'intérêt du tiers ne doit jamais empêcher de penser l'intérêt de l'enfant lui-même.

4 juillet 2002

La réglementation du diagnostic génétique préimplantatoire (DPI) en Europe

Gwen Terrenoire, CNRS

En l'absence d'une réglementation européenne globale concernant le DPI¹, l'autorisation de la pratique est de la responsabilité de chaque état. Certains l'autorisent ou l'interdisent par une loi spécifique et dans certains cas cette loi est actuellement en discussion. Dans d'autres pays, la pratique est autorisée indirectement par une autorité de régulation de la PMA ou de la recherche sur l'embryon ou par une loi sur la recherche médicale.

Un point de vue négatif sur le DPI a été exprimé récemment au niveau européen par la commission temporaire sur la génétique humaine et les autres technologies nouvelles de la médecine moderne dans le rapport qu'elle a présenté le 8 novembre 2001 au Parlement européen². La commission craignait qu'un recours abusif aux tests génétiques, notamment le DPI et le diagnostic prénatal ne conduisent à des pratiques eugéniques. Mais ce rapport a été refusé en bloc par le Parlement européen.

États autorisant le DPI par une loi spécifique³

Danemark : loi n° 460 du 10 juin 1997 relative à la fécondation artificielle en rapport avec le traitement, le diagnostic et la recherche d'ordre médical, et arrêté n° 758 du 30 septembre 1997 relatif au rapport sur les traitements en matière de fécondation in vitro, etc., ainsi que sur le diagnostic préimplantatoire

Le DPI est autorisé, mais son champ d'application est limité aux « cas où l'enfant risque d'être affecté d'une maladie héréditaire grave ou d'une anomalie chromosomique importante ».

Chapitre 2. Interdiction de traitement

Article 7. 1. « L'examen génétique d'un ovocyte fécondé ne peut être effectué que dans les cas où il existe un risque connu et important que l'enfant soit atteint d'une maladie héréditaire grave. »

Article 7. 2. L'examen génétique peut en outre être effectué en rapport avec la fécondation artificielle réalisée hors du corps de l'intéressée pour cause d'infertilité, lorsqu'un tel examen peut « confirmer ou exclure la présence d'une aberration chromosomique importante ».

1. Mais la Convention européenne sur les droits de l'homme et la biomédecine d'Oviedo (1997) stipule dans son article 14 que « *L'utilisation des techniques d'assistance médicale à la procréation n'est pas admise pour choisir le sexe de l'enfant à naître, sauf en vue d'éviter une maladie héréditaire grave liée au sexe* ».

2. Parlement européen, *Rapport sur les incidences éthiques, juridiques, économiques et sociales de la génétique humaine*, rapporteur F. Fiori, 8 novembre 2001 (CDEI 14418).

3. Sources de données : Eurogapp Project 1999-2000, European Society of Human Genetics, Public and Professional Policy Committee, Provision of Genetic Services in Europe – Current Practices and Issues, Background Document, 3 May 2001, (CDEI 6484), et Sénat, Documents de travail du Sénat, L'Assistance médicale à la procréation et la recherche sur l'embryon, 2000 (CDEI 14307).

Article 8. La fécondation artificielle impliquant une sélection des spermatozoïdes ou des ovocytes fécondés préalablement à leur implantation dans l'utérus d'une femme dans le but de *sélectionner le sexe de l'enfant à naître est interdite, à moins que cette pratique n'ait pour objet de prévenir une maladie héréditaire grave liée au sexe de l'enfant à naître.*

Espagne : loi n° 35 du 22 novembre 1988 relative aux techniques de procréation médicalement assistée

Le DPI est autorisé mais son champ d'application est limité. Les articles 12 et 13 traitent des diagnostics et traitements par le diagnostic prénatal et préimplantatoire.

« 12.1. Aucune intervention portant sur un préembryon vivant, *in vitro*, à des fins diagnostiques ne peut avoir d'autre but que l'évaluation de sa viabilité ou la détection de maladies héréditaires aux fins de les traiter, si cela est possible, ou de déconseiller le transfert aux fins de procréation.

13.1. Aucune intervention portant sur un préembryon vivant, *in utero*, à des fins thérapeutiques ne peut avoir d'autre but que de traiter une maladie ou d'en prévenir la transmission, avec des garanties raisonnables et contrôlées.

13.3. Un traitement ne peut être pratiqué sur des préembryons *in vitro* ou sur des préembryons... que si les conditions suivantes sont remplies : [...]

d) le traitement n'a pas d'influence sur les caractères héréditaires non pathologiques et ne vise pas l'amélioration [selección] des individus ou de la race... «

France : article L. 2131-4 (CSP) issu de la loi 94-654 du 29 juillet 1994, et décret n° 98-216 du 24 mars 1998

« Le diagnostic biologique effectué à partir de cellules prélevées sur l'embryon *in vitro* n'est autorisé qu'à titre exceptionnel dans les conditions suivantes :

Un médecin exerçant son activité dans un centre de diagnostic pré-natal pluridisciplinaire tel que défini par l'article L. 2131-1 doit attester que le couple, du fait de sa situation familiale, a une forte probabilité de donner naissance à un enfant atteint d'une maladie génétique d'une particulière gravité reconnue comme incurable au moment du diagnostic.

Le diagnostic ne peut être effectué que lorsqu'il a été préalablement et précisément identifiée, chez l'un des parents, l'anomalie ou les anomalies responsables d'une telle maladie.

Les deux membres du couple expriment par écrit leur consentement à la réalisation du diagnostic.

Le diagnostic ne peut avoir d'autre objet que de rechercher cette affection ainsi que les moyens de la prévenir et de la traiter.

Il ne peut être réalisé, à certaines conditions, que dans un établissement spécifiquement autorisé à cet effet après avis de la Commission nationale de médecine et de biologie de la reproduction et du diagnostic prénatal. «

Norvège : loi n° 56 du 5 août 1994 relative à l'utilisation médicale de la biotechnologie

La loi contient un chapitre 4 : *Diagnostic préimplantatoire*.

« 4.1. Le diagnostic préimplantatoire s'entend de l'examen génétique d'un ovocyte fécondé avant implantation dans l'utérus.

4.2. Un ovocyte fécondé ne peut être soumis à un examen génétique que dans des cas spéciaux impliquant une maladie héréditaire grave sans aucune possibilité de traitement, telle que visée à l'article 2-10, 2^e alinéa : selon des dispositions plus détaillées prises par le ministère de la Santé et des Affaires sociales, la fécondation extra-corporelle peut également être pratiquée dans le cas d'une maladie héréditaire grave, telle que visée à l'article 4-2. L'autorité royale est habilitée à arrêter des conditions détaillées régissant l'accès au diagnostic préimplantatoire.

4.3. Il est interdit de procéder à un examen de l'ovocyte fécondé aux fins de sélection du sexe de l'enfant, sauf dans les cas particuliers impliquant une maladie héréditaire grave liée au sexe. »

Suède : loi n° 115 du 14 mars 1991, et directives du ministère de la Santé et des Affaires sociales sur le diagnostic prénatal et le diagnostic préimplantatoire, 1995

Le DPI peut être pratiqué seulement pour diagnostiquer de « graves maladies héréditaires et progressives qui conduisent à une mort préma-turée et pour lesquelles il n'y a ni traitement ni possibilité de guérir ».

États qui interdisent le DPI par une loi spécifique

Allemagne : loi sur la protection des embryons, 1990

Deux articles sont concernés. L'article 2-1 sanctionne toute personne « qui utilise un embryon humain dans un autre but que d'assurer sa survie ». L'article 8-1 définit l'embryon comme « un ovule humain fécondé capable de se développer dès l'instant où la fusion des noyaux a eu lieu ». Selon cet article chaque cellule totipotente prélevée sur un embryon est aussi un embryon qui doit être protégé.

Un débat est en cours au sujet de l'acceptabilité du DPI s'il était réalisé sur des cellules non totipotentes.

Des organisations professionnelles (Deutsche Forschungsmeinschaft, Gesellschaft für Humangenetik, Bundesärztekammer – Association médicale allemande) et des associations sont favorables à une modification de la loi qui permettrait de pratiquer le DPI dans des conditions d'encadrement extrêmement sévère. L'Association médicale allemande a présenté un projet de directives en 2000 à la suite d'un symposium sur la médecine de la reproduction organisé par le ministère allemand de la Santé. Le ministère a clairement fait entendre son opposition mais il a dit qu'il pourrait consentir à une loi permettant l'application de cette technique sous réserve de la définition de certaines conditions très restrictives. La Conférence des évêques allemands a publié une déclaration dans laquelle elle exprime son opposition au DPI en se fondant sur deux arguments, – le droit de l'embryon à une protection et le risque d'encourager des tendances eugéniques.

Le 14 mai 2002 la commission « Loi et éthique dans la médecine moderne », auprès du parlement a rendu les conclusions de son enquête concernant la médecine. Elle s'est prononcée par un vote de 16 voix contre 3 contre la levée de l'interdiction du DPI¹. Le principal argument tourne autour de l'impossibilité de garantir la protection de l'embryon prévue par la loi puisque la technique a pour but de sélectionner certains embryons. Les tenants de la levée avaient proposé de dériminaliser le DPI dans des situations exceptionnelles, qui auraient été appréciées au cas par cas.

Autriche : loi n° 275 sur la médecine reproductive, 1992

Article 9 (1) : « *Les cellules susceptibles de développement ne peuvent pas être utilisées à d'autres fins qu'une PMA. Elles ne peuvent faire l'objet d'un examen et d'un traitement que dans la mesure où cela est nécessaire, compte tenu de l'état de la science et de la pratique médicales, pour provoquer une grossesse.* »

Irlande : loi constitutionnelle

8^e amendement (1983) : « *L'État reconnaît le droit à la vie de l'enfant à naître et, tout en tenant compte du même droit à la vie de la mère, garantit dans ses lois le respect et, dans la mesure du possible, défend ce droit (c'est-à-dire de l'embryon) par ses lois.* »

Un comité du département de la Santé étudie actuellement la possibilité d'établir des directives pour les pratiques de PMA, qui pourraient inclure le DPI.

Suisse : loi fédérale sur la procréation médicalement assistée, 18 décembre 1998

Article 5-3 : « *Le prélèvement d'une ou plusieurs cellules sur un embryon in vitro et leur analyse sont interdits.* »

1. Deutscher Bundestag, Schlussbericht der Enquete-Kommission « Rechet und Ethik der modernen Medizin » (CDEI 6914).

En 2001, la Commission de la science, de l'éducation et de la culture du Conseil national a proposé de réexaminer cette interdiction, en rappelant que le vote de l'interdiction avait été obtenu uniquement grâce à la voix prépondérante du président.

États où le DPI est autorisé en l'absence d'une loi spécifique

Belgique

Un avant-projet de loi « concernant la protection des embryons *in vitro* » daté décembre 1998 envisage de légiférer sur la recherche sur l'embryon, dont fait partie le DPI, considéré comme une activité de recherche scientifique et non d'application clinique : « *Le diagnostic génétique préimplantatoire [...] peut mener à la détection de maladies douloureuses incurables et dont les enfants meurent en bas âge. Il prévient les interruptions de grossesse thérapeutiques, celles-ci ayant lieu lorsqu'une telle maladie n'est découverte que lors du diagnostic prénatal.*

En attendant, le DPI est régi par la réglementation concernant la génétique humaine. Un décret royal du 14 décembre 1987 énonce les standards que doivent satisfaire les centres d'hérité humaine pour être autorisés à pratiquer des tests diagnostiques et le conseil génétique. Les centres agréés sont financés par des fonds publics et les services sont accessibles à toute personne qui estime en avoir besoin. Deux arrêtés royaux du 15 février 1999 fixent les critères de programmation applicables au programme de soins « médecine de la reproduction » et réglementent les centres FIV. Dans un centre autorisé à pratiquer la FIV, il faut obtenir l'approbation de la commission de bioéthique de l'institution concernée.

Finlande, Medical Research Act, Statute N° 488/1999

Cette loi définit la recherche médicale dans les termes suivants : « *L'intervention dans l'intégrité d'une personne, d'un embryon ou d'un fœtus humain dans le but d'améliorer la connaissance des causes, symptômes, diagnostic, traitement et prévention de maladies ou de la nature de la maladie au sens large.*

Le chapitre 3 traite de la recherche concernant les embryons et les fœtus. Il interdit spécifiquement certaines interventions : la recherche sur un embryon de plus de 14 jours et sans le consentement de la femme, la production d'embryons pour la recherche, la recherche visant la modification de caractères héréditaires, le clonage d'un être humain... Les techniques d'AMP et le DPI ne sont pas mentionnés en tant que tels, mais on considère que n'étant pas interdits, ils sont autorisés, à condition de respecter certaines conditions (approbation d'un comité d'éthique, consentement, agrément par l'autorité nationale des affaires médicolégales...).

Une loi sur la PMA était en préparation début 2002. Elle devrait autoriser le DPI dans un cadre clinique.

Grèce

Avant 2000 il n'existait aucune réglementation en matière de recherche sur les embryons. Le domaine était couvert par une déclaration du Conseil général pour la santé datée de 1988. La recherche nécessite l'approbation du comité d'éthique compétent. En 2000 un décret présidentiel a interdit la recherche sur l'embryon.

Italie

Pendant longtemps aucune loi ne réglementait les pratiques d'assistance médicale à la procréation. Un projet de loi, votée à la Chambre des députés en juin 2002 est actuellement examiné par le Sénat. Son article 3, bien que ne mentionnant pas explicitement le DPI, semble l'interdire lorsqu'il prohibe « *le recours aux PMA à des fins eugéniques ou de sélection visant à prédéterminer les caractères de l'enfant à naître* ».

Pays-Bas¹

Le DPI est considéré comme une procédure de recherche et doit se conformer à la loi sur la recherche médicale avec des sujets humains, entrée en vigueur fin 1999. Les projets doivent être approuvés par le Comité central de la recherche créé en rapport avec cette loi. Le DPI est approuvé parce que son but est d'empêcher la souffrance des futurs enfants et leurs parents. Les centres devront être agréés. Un projet de loi actuellement en discussion propose des règles pour l'utilisation des gamètes et embryons, notamment pour la recherche, mais ne traite pas spécifiquement le DPI.

Royaume-Uni

La pratique du DPI est admise implicitement par la loi de 1990 relative à la fécondation et à l'embryologie humaines² qui régit l'assistance médicale à la procréation et définit les conditions dans lesquelles la recherche sur l'embryon est possible. Le développement de méthodes de détection d'anomalies génétiques ou chromosomiques de l'embryon avant son implantation fait partie des objectifs justifiant la recherche sur l'embryon.

En 1999-2000 la Human Genetics Commission et la HFEA ont voulu connaître l'opinion du public sur une éventuelle extension des critères d'application du DPI. À la suite de cette consultation, un groupe de travail a élaboré des recommandations parmi lesquelles la suivante : « *Le diagnostic préimplantatoire doit être disponible seulement lorsqu'il y a un risque important qu'une anomalie génétique grave se trouve chez l'embryon*³. »

1. Source : Health Council of the Netherlands, Committee on in vitro fertilization, 1998 (CDEI 5138).

2. Human Fertilisation and Embryology Act.

3. HGC and HFEA, Outcome of The Public Consultation on Preimplantation Genetic Diagnosis.

Le comité d'éthique de la HFEA a rendu public en décembre 2001 sa position favorable à une demande d'associer le typage HLA au DPI pour venir en aide à un enfant gravement malade¹. Le comité d'éthique a déclaré notamment : « [...] nous pouvons comprendre que l'utilisation du typage pour sauver la vie d'un frère ou une sœur pourrait être justifiée. Selon l'opinion du Comité, cette situation se présentera seulement dans de très rares circonstances et devrait être soumise à de sévères contrôles. »

1. Ethical Issues in the creation and selection of preimplantation embryos to produce tissue donors.

Avis sur les essais de phase I en cancérologie

26 septembre 2002

Le CCNE a été saisi le 17 septembre 2001 par le professeur Laurent Degos des questions éthiques soulevées par les essais de phase I chez les malades atteints de cancer. Le médecin, doit en effet apaiser la souffrance et la douleur de son patient, respecter sa dignité et prendre en compte ses intérêts, tout en assurant le développement du progrès thérapeutique ; or ces deux impératifs peuvent être en conflit. En effet, l'objectif de ces essais, préliminaires mais nécessaires, est d'évaluer la tolérance et la toxicité d'un nouveau médicament sans rechercher directement un bénéfice thérapeutique chez le malade qui y participe. De ce fait, l'information qui est donnée au malade sur l'incertitude de tout bénéfice, la possibilité d'effets indésirables et leurs risques éventuels prête souvent à confusion. Elle cherche plus ou moins consciemment à minimiser le problème posé, et ne permet donc pas d'obtenir un consentement réellement éclairé. Il y a ainsi pour le médecin un conflit de devoirs entre l'obligation de soin et le souci de la recherche médicale.

Ces questions font l'objet d'un débat qui intéresse l'ensemble des médecins travaillant en cancérologie, mais aussi la société tout entière, dans la mesure où la véritable finalité de tels essais est l'intérêt collectif.

État actuel de la question

Éléments scientifiques

- Les essais de phase I sont définis comme étant les premiers essais réalisés chez l'homme à la suite des expérimentations animales ; ils constituent une étape indispensable pour l'utilisation de toute nouvelle molécule. Leur objectif principal n'est pas de rechercher un effet thérapeutique, mais d'apprécier la toxicité en déterminant la dose maximale tolérée. Ils recherchent ainsi d'éventuels effets indésirables en termes qualitatifs et quantitatifs, leur durée, leur réversibilité potentielle, et leur relation possible avec les données pharmacocinétiques. Les données recueillies sont nécessaires pour réaliser ensuite la première étude d'efficacité de ce médicament (essais de phase II). Les essais de phase I sont réalisés selon des protocoles scientifiques très contraignants (compétence de l'équipe reconnue, locaux agréés). Ils impliquent un processus d'escalade des doses qui sont administrées à de petits groupes distincts. Ils sont en général effectués chez des volontaires sains. En France, ils sont soumis à une

législation spécifique (loi Huriet-Sérusclat n° 88-1138 du 20 décembre 1988) et sont qualifiés comme étant « sans bénéfice individuel direct ».

En effet, en cancérologie, les molécules anticancéreuses étant en général très cytotoxiques, les essais de phase I ne peuvent pas être réalisés sur des volontaires sains. Ils sont effectués chez des patients atteints de cancer qui sont en impasse thérapeutique, et de fait parfois en fin de vie. L'Agence européenne du médicament (EMEA) dans son document 2001 recommande que les essais de phase I ne soient pas réalisés chez les patients qui ont une chance raisonnable d'avoir une survie prolongée sans symptôme ou qui restent susceptibles de bénéficier des traitements classiques. Cependant, parmi les critères d'éligibilité, il est indiqué que la probabilité de survie doit être supérieure à 8-12 semaines. Mais ces évaluations pronostiques sont toujours beaucoup plus incertaines qu'on ne l'imagine et peuvent être démenties dans un sens ou dans un autre.

- L'effet thérapeutique escompté de la molécule en essai n'est pas un élément déterminant du choix des patients pour ces essais. La plus forte dose tolérée est celle qui, avec une marge étroite entre toxicité et efficacité, a le plus de chance d'être efficace.

Les essais de phase I comportent obligatoirement l'administration de doses croissantes (escalade de doses). La méthodologie classique, qui implique que trois patients au minimum reçoivent la molécule à chaque palier, est rarement utilisée depuis quelques années. De nouveaux schémas d'escalade de doses ont été proposés, à partir de nouveaux modèles statistiques et de nouvelles méthodes pharmacocinétiques. Ces modifications ont pour but de déterminer plus rapidement la dose toxique, d'éviter un risque excessif de toxicité et de limiter le nombre de malades à qui on administre une dose très basse et donc *a priori* totalement dénuée de toute efficacité. Toutefois l'expérience actuelle montre que, malgré les progrès accomplis il est difficile d'atteindre simultanément ces trois objectifs. En outre, la difficile extrapolation de l'animal à l'homme des données toxicologiques et pharmacocinétiques, la variabilité d'un malade à l'autre des effets toxiques d'une même dose dépendant de ses altérations physiologiques, représentent des obstacles importants pour définir la meilleure méthodologie.

- Même si le but de ces essais de phase I n'est pas de rechercher un effet thérapeutique, l'étude de la littérature dans le domaine de la cancérologie montre qu'un bénéfice thérapeutique peut survenir. Les spécialistes sont partagés sur sa fréquence et son importance. Quelques investigateurs considèrent qu'un bénéfice pourrait parfois être obtenu chez près de 15 % des malades aux doses les plus élevées. Mais la plupart notent qu'un bénéfice peut intervenir pour seulement moins de 5 % des malades et un bénéfice réel pour seulement moins de 1 %. La mort peut survenir chez près de 1 % d'entre eux.

- Les impératifs de la recherche en oncologie pédiatrique imposent de mener des essais de phase I chez des enfants atteints de cancers spécifiques, ou pour adapter la dose maximale tolérée déjà déterminée chez l'adulte.

- Depuis quelques années, des molécules non cytotoxiques, cherchant à modifier la biologie de la tumeur ou à moduler la réponse de l'hôte, sont de plus en plus fréquemment testées. Ici la dose maximale tolérée a moins de sens que la dose biologiquement efficace. Bien que la dose efficace et la dose toxique soient le plus souvent très éloignées, ces essais continuent à être considérés, peut-être abusivement, par l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS) comme des essais de phase I classiques.

- Un cas particulier mérite d'être souligné. Pour obtenir une autorisation européenne de mise sur le marché, un essai de phase I doit être mené, en raison d'une législation peut-être contestable, même lorsque la dose toxique de la molécule a déjà été établie et son efficacité reconnue aux États-Unis. L'argument de première administration à l'homme justifiant le principe même d'un essai de phase I n'est en effet ici plus recevable ; on peut considérer alors que le malade (chez qui pourront être évités des effets indésirables graves) est plus soumis à des règles administratives que scientifiques.

- Les essais consistant à évaluer principalement la tolérance d'une nouvelle association de deux ou plusieurs médicaments cytotoxiques reconnus actifs dans l'indication et commercialisés, sont considérés par l'AFSSAPS comme des essais « avec bénéfice individuel direct » à condition bien sûr d'étudier simultanément l'efficacité de leur association, c'est pourquoi ils sont dits de phase I/II. En revanche, les études de tolérance associant une nouvelle molécule et un médicament cytotoxique déjà commercialisé sont considérés comme des essais de phase I.

- On constate que des essais de phase I et, en particulier ces derniers essais d'association, sont parfois abusivement présentés au patient comme des essais « compassionnels » ou déclarés comme des essais de phase I/II. Cela permet, grâce à une confusion sémantique, aux investigateurs d'éviter les contraintes liées aux recherches « sans bénéfice individuel direct ».

Consentement

- Comme pour toute recherche biomédicale impliquant la participation de personnes, le recueil de leur consentement est obligatoire. Celui-ci est fondé sur une note d'information rédigée par le promoteur (académique ou industriel) et une information orale donnée par le médecin investigator pour la compléter et l'expliciter. Selon les termes de la loi Huriet-Sérusclat de 1988, les malades doivent obligatoirement être informés de l'objectif de la recherche, de sa durée, des bénéfices attendus, des contraintes et des risques prévisibles.

• Dans les essais de phase I en cancérologie, l'Agence européenne du médicament (EMEA) se limite à exiger que « l'information donnée précise qu'il s'agit d'une recherche et que le patient soit averti du fait qu'aucun bénéfice clinique ¹ n'est prévu ». L'exigence formelle du consentement ne doit en rien limiter le dialogue entre l'investigateur et le patient et ne dispense en rien de l'interrogation sur le sens que peut prendre cette information pour ce malade dans ces circonstances.

• La qualité et la véracité de l'information donnée au malade sont extrêmement variables, ce qui peut affecter la nécessaire loyauté de la relation médecin-malade. Il n'existe, ni en France ni dans la plupart des autres pays européens, de formulaire type de ce que devrait être la note d'information pour ce type d'essais. Certains protocoles étrangers (Canada, États-Unis) donnent une information très claire et doivent amener à réfléchir sur la situation française qui pourrait être considérée aujourd'hui, comme pour le moins ambiguë.

Comité consultatif de protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales (CCPPRB)

• En France, c'est à un CCPPRB que reviennent trois tâches : vérifier que la recherche présente une rigueur suffisante ; garantir les droits des personnes qui s'y prêtent et apprécier la validité de la note d'information et du formulaire de consentement. Avant la mise en œuvre du protocole, le promoteur transmet à l'AFSSAPS une lettre d'intention décrivant les données essentielles de la recherche, accompagnée de l'avis du CCPPRB consulté.

• Les différents CCPPRB paraissent avoir une approche et une attitude qui varient dans l'évaluation de la note d'information, ce qui révèle l'embarras suscité par cette question. Certains CCPPRB soulignent l'ambiguïté des essais baptisés phase I/II par les investigateurs, afin d'éviter de donner une information dont la clarté pourrait justifier un refus. Une meilleure harmonisation des avis rendus par les CCPPRB dans ce domaine serait souhaitable. Ceci pourrait aisément être réalisé par la création d'une base de données, selon la recommandation contenue dans le rapport du sénateur Huriet. (*Rapport d'information sur le fonctionnement des CCPPRB*, Commission des affaires sociales du Sénat, avril 2001.)

Problèmes soulevés

Le rapport bénéfice/risque

Les données de la littérature montrent qu'au cours des essais de phase I en cancérologie qui demeurent indispensables, le rapport bénéfice/risque penche très nettement du côté du risque. Ces essais sont donc en contradiction avec la déclaration d'Helsinki à laquelle pourtant le rédac-

1. Le mot clinique est ambigu, peut-être pourrait-on lui substituer l'adjectif thérapeutique.

teur du protocole doit indiquer qu'il s'est conformé. Dans sa version d'octobre 2000, cette déclaration indique en effet que « *dans la recherche médicale sur les sujets humains, les intérêts de la science et de la société ne doivent jamais prévaloir sur l'intérêt du sujet* ». Dans le cadre précis des essais de phase I en cancérologie, le terme « intérêt du sujet » est abstrait et n'attire pas suffisamment l'attention sur les atteintes possibles à la qualité de la vie des patients. Cette déclaration précise enfin qu'une recherche ne serait justifiée que si la population étudiée est à même de pouvoir en tirer bénéfice.

La distinction entre essais « avec » et « sans bénéfice direct » n'existe qu'en France. Elle devra être supprimée après adaptation et publication par la France, avant le 1^{er} mai 2003, des dispositions nécessaires pour se conformer à la directive européenne 2001.20. CE du 4 avril 2001. La suppression de la notion de « sans bénéfice individuel direct » est une simplification souhaitable mais pourrait amener à une dérive des essais de phase I en faisant courir des risques accrus aux patients. La rédaction actuelle de cette directive européenne est ambiguë et pourrait interdire tout essai de phase I en cancérologie, car elle précise au paragraphe 2a de l'article 3 qu'*« un essai clinique ne peut être entrepris que si, notamment, des risques et inconvénients prévisibles ont été pesés au regard du bénéfice attendu pour le sujet participant à l'essai et pour d'autres patients actuels et futurs »*.

Le choix des malades en vue des essais

Les essais de phase I sont généralement proposés à des malades qui sont au-delà de toute ressource thérapeutique, souvent en fin de vie. Le choix de malades particulièrement vulnérables, parfois âgés, toujours anxieux, et parfois mal informés de la gravité même de la maladie, pose un problème éthique dans la mesure où la plupart acceptent de participer à ces essais sans en avoir compris clairement le but, la portée et en gardant l'espoir d'en tirer un certain bénéfice. En réalité, ces patients sont prêts à consentir à toute intervention qui leur donnerait, ne serait-ce qu'une parcelle d'espérance. La situation est particulièrement douloureuse en oncopédiatrie où les parents, placés devant la possibilité d'un essai de phase I pour leur enfant, doivent donner un consentement à sa place. Ils ne peuvent que se résigner à un présent angoissant ou s'accrocher à un espoir très tenu d'amélioration, pour lequel ils sont demandeurs d'un protocole en ignorant les éventuelles souffrances que leur enfant devra parfois supporter.

Il est en effet essentiel d'observer que chez des patients en phase terminale, la tolérance clinique et biologique et les données pharmacocinétiques d'une molécule cytotoxique peuvent être différentes de ce qu'elles sont chez un patient moins atteint, voire vierge de toute chimiothérapie, posant ainsi la question même de l'évaluation scientifique du protocole proposé.

Il ne faut pas se faire d'illusion sur les difficultés de recrutement propres à la phase I en cancérologie. L'allongement de la période d'inclusion peut être en lui-même, en raison de la possible détérioration de l'état des premiers malades inclus, à l'origine de difficultés d'évaluation et de situations non éthiques chez des patients en fin de vie ; en outre les difficultés de recrutement d'un nombre suffisant de patients peuvent rendre leur participation éventuellement inutile, ce qui en soi pose un problème éthique.

Consentement éclairé et note d'information préalable

La littérature anglo-saxonne récente sur ce problème est assez abondante. Tous les auteurs considèrent qu'il est inacceptable de donner des informations (écrites ou orales) mensongères, volontairement lacunaires, déformées ou inintelligibles.

Les documents français d'information et les formulaires de consentement, dont le CCNE a eu connaissance, sont très hétérogènes, qu'il s'agisse de protocoles d'origine industrielle ou académique. Cette inégalité reflète en partie, comme dans le cas des CCRPRB, l'extrême embarras des investigateurs. En effet, il existe un conflit d'intérêt majeur entre la nécessité de trouver des malades atteints de cancer pour explorer en phase I la tolérance de nouvelles molécules et le devoir de « prendre soin » d'un malade. On a pu évoquer un véritable dilemme moral du médecin, tantôt soignant, tantôt investigator, cherchant à améliorer les traitements des futurs malades. D'ailleurs, l'investigateur doit-il être en même temps le médecin traitant ? Il paraît inconcevable pour certains qu'un médecin puisse inclure un patient en phase terminale s'il n'espère pas que celui-ci en tire un certain effet bénéfique. Placés devant ce dilemme, certains cancérologues refusent de faire des essais de phase I. D'autres sont amenés à qualifier leur recherche comme un essai de phase I/II.

Une information franche du malade pressenti pour un essai de phase I, indiquant qu'il existe un risque de toxicité importante, qu'il ne doit attendre aucun bénéfice et que les soins palliatifs représentent pour lui la seule alternative, est une attitude difficile à tenir. Elle pourrait conduire à donner une information incomplète afin d'éviter un refus d'inclusion, et donc à biaiser la relation de confiance réciproque. Cette relation peut également être pervertie par une forme de pression morale venant du souhait du patient de garder de bonnes relations avec son médecin. L'information orale, plus difficile que dans n'importe quelle autre situation, doit prendre la forme d'une approche, d'un échange.

L'interrogation sur l'autonomie réelle de ce consentement doit toujours être présente. La motivation essentielle des malades n'est en général pas l'altruisme mais l'espoir d'une nouvelle approche thérapeutique qui évite la désespérance. Consentir à être utile pour la recherche n'épuisera jamais l'espérance intime de pouvoir en tirer un bénéfice personnel. La difficulté la plus grande est de ne pas éteindre cet espoir ni de le faire naître de façon injustifiée. La notion d'utilité collective, dont beaucoup de malades ont conscience, ne peut prendre corps que s'il y a une explication

franche sur les essais de phase I et s'il existe une chance même modeste que les molécules en essai soient efficaces pour la pathologie dont souffre le malade. Ce dernier doit, dans la mesure du possible, se voir conférer un rôle non pas seulement passif mais de participation plus active à la recherche.

Le problème éthique essentiel posé par les essais de phase I est de s'assurer que la décision d'inclusion du patient résulte d'un réel partage du processus entre le médecin et le patient. La situation est dans ce domaine toujours asymétrique et il est utopique de penser que malade et médecin puissent se retrouver sur une même ligne de pensée. C'est pourquoi il est important qu'intervienne dans le dialogue la notion importante du tiers qu'est la recherche médicale.

Enfin on ne peut éluder la question de l'indemnisation sans pouvoir la résoudre. En effet les phases I sur volontaires sains font généralement l'objet d'une indemnisation. Son absence chez les malades atteints de cancer est liée à leur statut de malade et est donc à l'origine d'une forte ambiguïté. Cependant toute tentative d'assimilation des deux situations poserait des problèmes éthiques probablement insurmontables.

Les problèmes posés rejoignent des préoccupations déjà anciennes du CCNE.

Dès son avis n° 2 du 9 octobre 1984 (Avis sur les essais de nouveaux traitements chez l'homme. Réflexions et propositions), le CCNE notait que le médecin se trouvait « *ainsi confronté, sur le plan de l'éthique, à deux impératifs : le souci de l'intérêt de son patient lui enjoint de lui administrer le traitement considéré comme le meilleur dans l'état actuel des connaissances ; le souci du bien collectif, de la santé publique, lui dicte de faire en sorte que le traitement de son patient puisse contribuer au progrès de la thérapeutique*

Un rapport de la Commission européenne sur les principes bioéthiques de base indique que « *les vulnérables sont ceux pour qui les principes d'autonomie, de dignité ou d'intégrité, sont à même d'être menacés* ». Si l'on considère la fragilité potentielle de patients en fin de vie à qui l'on va proposer une étude de phase I, tout devrait être fait selon ce texte pour maintenir à la fois « *une non-interférence avec les principes de dignité, d'intégrité, d'autonomie d'autrui mais aussi le devoir d'assistance envers ceux qui sont incapables de réaliser leur potentiel humain* ».

Conclusions

Le CCNE ne remet pas en cause la notion même d'essai de phase I en général, indispensable pour apprécier la tolérance de toute nouvelle molécule dont on espère qu'elle pourra devenir un médicament. Cependant son application en cancérologie, chez des malades en impasse thérapeutique et particulièrement vulnérables, pose des problèmes majeurs d'information et de consentement.

Le médecin doit éviter l'ambiguïté et dire clairement que le but de ces essais de phase I *n'est pas d'apporter un bénéfice au malade*, mais un bénéfice collectif, même si la première éventualité ne peut être exclue. L'objectif n'est ni de mentir ni d'anéantir tout espoir. Toutefois une telle transparence rigoureuse doit prendre en compte la capacité de discernement du malade. Dans son avis n° 58, le CCNE a souligné que « *le devoir d'informer n'implique pas le droit de le faire sans ménagement ni de manière abrupte* ». La confiance doit reposer sur le sentiment que le malade n'est jamais devenu un simple moyen pour un médecin qui serait seulement préoccupé par la recherche clinique. Le contrat réciproque de confiance constitue l'unique manière de réduire la tension éthique légititamment suscitée par ces essais de phase I.

Le principe des essais de phase I, consistant à détacher la tolérance de l'efficacité pour l'évaluation d'une nouvelle molécule, ne peut laisser personne indifférent et surtout pas l'investigateur. Afin d'augmenter les chances d'obtenir un quelconque bénéfice thérapeutique pour le malade, certaines modifications de procédures et de réglementations, indiquées ci-dessous, devraient être envisagées. Le recueil du consentement ne doit pas cacher la difficulté de savoir préserver l'intérêt du malade sans nuire à la rigueur et à l'intérêt scientifique des essais de phase I. Une recherche clinique ne doit jamais conduire à oublier que l'être humain auquel elle s'adresse a droit non seulement au respect de son intégrité mais aussi à celui de sa dignité et surtout à la considération due à une personne dont l'autonomie de jugement est menacée par la situation de fragilité dans laquelle elle se trouve.

Le progrès médical s'est souvent fondé sur des rapports bénéfices/risques initialement asymétriques au détriment des bénéfices. La gestion de cette contradiction ne peut se faire que si la nécessité absolue et permanente de disposer de nouvelles molécules, concept partagé par les malades, leur famille et la société, s'accompagne de la conscience de cette asymétrie. Chaque malade doit pouvoir comprendre que toute thérapeutique innovante s'est toujours fondée sur de tels essais chez d'autres malades et n'est jamais issue de la seule expérimentation animale. En cette circonstance, le droit de la personne ne peut pas être mis en opposition avec le devoir de solidarité. La société dans son ensemble doit être consciente que l'exigence de la recherche peut conduire à privilégier parfois les intérêts de la communauté. Cependant cette conscience même n'abolit jamais l'impératif majeur de respecter totalement cette personne qui, par sa maladie même, peut en effet venir en aide à l'humanité.

Recommendations

1. Sur le plan scientifique, les pouvoirs publics devraient encourager et considérer comme prioritaire le développement des recherches permettant de modifier les modalités méthodologiques des essais de phase I en cancérologie en cherchant, en dépit des difficultés soulignées plus haut, à diminuer le risque de toxicité et à rechercher conjointement toxicité et efficacité.

2. Sur le plan réglementaire, il conviendrait pour des raisons scientifiques et éthiques de ne pas exiger la recherche systématique de la dose toxique pour les nouvelles molécules non cytotoxiques qui pourraient peut-être être initialement administrées à des volontaires sains.

3. Les procédures d'enregistrement à l'échelon européen de molécules déjà testées et utilisées à l'étranger devraient être simplifiées, et prendre en compte les phases I déjà effectuées pour ne pas les recomencer inutilement.

4. Un modèle national, voire européen de notes d'information et de formulaires de consentement, contenant les éléments obligatoirement inclus, devrait être établi et remis aux investigateurs pour les aider à promouvoir les bonnes pratiques. Dans la note écrite comme dans l'entretien avec le malade, le médecin devrait indiquer la nature des manifestations toxiques recherchées ; l'espoir modeste évoqué d'un bénéfice ne doit pas cacher son incertitude en rappelant que l'objectif majeur de l'essai est une recherche sur la tolérance d'une nouvelle substance. Le mot traitement devrait être évité. La signature du formulaire de consentement ne devrait intervenir que plusieurs jours après la remise de la note d'information, après que l'investigateur eut éventuellement répondu à des questions nouvelles ou réitérées.

En pédiatrie, les modalités de propositions et de recueil du consentement soulèvent naturellement des questions d'une extraordinaire acuité. Tout doit être mis en œuvre pour que les parents ne se sentent jamais culpabilisés quelle que soit leur décision.

L'amélioration de l'information ne devrait pas se borner aux documents cités et aux patients concernés par les essais. Le CCNE a déjà reconnu le rôle essentiel d'intermédiaire des associations de malades qui, en l'occurrence, devraient être incitées à s'intéresser plus à ce difficile problème. La société dans son ensemble doit être avertie de la réalité et de la nécessité des essais médicamenteux en général et plus particulièrement de ceux qui apprécient la tolérance d'une nouvelle molécule.

5. Le choix des malades est un enjeu éthique de première importance. Il serait souhaitable de s'adresser à des malades qui sont certes en impasse thérapeutique mais sans être réellement en fin de vie, afin de ne pas inclure dans ce type d'essais des personnes, particulièrement vulnérables, souvent prêtes à se soumettre à tout essai de phase I sans en avoir bien compris le but et la portée. Le choix de malades dont la tumeur a, d'après les données expérimentales, quelque chance d'être sensible à la nouvelle molécule, est souhaitable. Il serait aussi souhaitable, dans la mesure du possible que les malades qui participeraient à des essais de phase I puissent secondairement en bénéficier. Il faudrait pour cela que les essais de phase I soient menés avec la plus grande rapidité possible, pour qu'un essai de phase II recherchant l'efficacité, leur soit proposé dans les plus brefs délais.

6. L'entrée dans un essai confère une responsabilité particulière non seulement au praticien mais également à l'équipe soignante qui doit dans son ensemble être impliquée dans l'essai et s'assurer que le malade a compris l'importance des enjeux. Le rôle de la famille dans cette situation est difficile, et ne doit pas être négligé. Cette situation atteint son acmé en oncopédiatrie ; le consentement demandé à la famille dans une telle situation revêt une dimension particulièrement cruelle.

7. La qualité de vie du malade doit toujours être prise en compte, et en aucun cas ne doit être compromise pas un défaut de soins d'accompagnement qui lui sont dus. En effet la logique même de ces essais implique que cette qualité de vie risque d'être sensiblement dégradée par une série de manifestations secondaires, pénibles pour le patient, auxquelles il faudra remédier avec vigilance et efficacité. Le CCNE rappelle, qu'à l'évidence, les interférences éventuellement suscitées par une interaction médicamenteuse où la place des antalgiques est majeure à cette phase de la maladie, ne doivent jamais faire primer les exigences de la pratique des essais de phase I sur l'approche palliative adaptée à l'état du malade, qui reste toujours prioritaire.

26 septembre 2002

Avis sur les banques de sang de cordon ombilical en vue d'une utilisation autologue ou en recherche

12 décembre 2002

Le CCNE a été saisi par le directeur général de la Santé le 22 avril 2002 de la question de la conservation de sang de cordon (ombilical ou placentaire) autologue, c'est-à-dire dans une finalité thérapeutique essentiellement personnelle ou dans le cadre de recherches sur les cellules souches.

Ces banques de sang de cordon autologue s'inscrivent en effet dans les promesses d'une médecine qui pourrait substituer les cellules souches du cordon à celles de la moelle et qui utiliserait les propriétés éventuellement multipotentes de ces cellules souches dans l'objectif d'une médecine de réparation. Cette conservation autologue se distingue de la conservation pour utilisation « allogénique » c'est-à-dire pour autrui, par conservation par dépôt anonyme dans un lieu accessible à tous.

Données scientifiques

État des lieux

La greffe de moelle

La greffe de moelle par la greffe de cellules souches hématopoïétiques, a permis depuis les années soixante-dix de soigner un grand nombre de malades. La greffe autologue est pratiquée dans certaines indications surtout chez l'adulte. Dans ce cas le groupage HLA¹ n'est évidemment pas nécessaire. En 2000, 62,5 % des 40 000 greffes rapportées par l'IBMTR (Registre international de greffes de cellules souches hématopoïétiques : <http://www.ibmtr.org/newsletter/pdf/2002Feb.pdf>) ont été des greffes de cellules autologues, provenant du sang périphérique dans 95 % des cas chez les adultes et dans 80 % des cas chez les enfants. Elles sont alors obtenues par stimulation par des facteurs de croissance. Les patients

1. HLA : système majeur impliqué dans la compatibilité immunogénétique importante pour diminuer le rejet de greffe et, pour la greffe de cellules souches hématopoïétiques, la réaction du greffon contre l'hôte (HLA : Human Leucocyte Antigen). Ce système est extrêmement polymorphe, certains groupes étant fréquents, d'autres très rares.

âgés de plus de 50 ans représentent 50 % des greffes autologues, les moins de 20 ans, moins de 10 %. Les indications cliniques des greffes autologues sont différentes de celles des greffes allogéniques¹.

La greffe de moelle allogénique (non autologue) a d'abord été pratiquée exclusivement dans le cadre familial, entre personnes HLA identiques, puis a été étendue aux situations non apparentées surtout depuis les années quatre-vingt, avec le développement de Registres de donneurs potentiels, dont les groupes HLA sont effectués lors de leur inscription volontaire sur ces registres. Le nombre de donneurs inscrits (~110 000 en France en 2002, ~8 millions dans le monde) reste faible au regard du grand nombre de combinaisons HLA possibles à prendre en compte. Mais les conditions de prélèvements justifiant l'anesthésie du donneur, le faible nombre de donneurs inscrits au regard de la grande diversité nécessaire limitent l'emploi de la greffe allogénique, même si les traitements du donneur par des facteurs de croissance rendent de plus en plus possible le recueil de cellules souches par prise de sang comme dans le cas des greffes autologues et non plus par une ponction dans la moelle osseuse. Le risque associé à cette stimulation n'est pas encore évalué actuellement, compte tenu du faible recul disponible mais sa pratique chez des donneurs volontaires sains reste très probablement sans conséquence.

Greffé de sang placentaire

Vers la fin des années quatre-vingt, le sang provenant du sang placentaire (prélevé sur le cordon ombilical) à la naissance est devenu une alternative intéressante. Sa simplicité d'obtention, sa congélation, et surtout les premiers succès de transplantation en 1988 pour un enfant atteint d'une maladie de Fanconi à partir du sang de cordon de son frère, ont permis au sang placentaire d'être considéré comme un substitut au don de moelle, au moins pour l'enfant.

L'avantage des cellules de sang de cordon dans le cadre des greffes allogéniques sur les cellules souches de moelle osseuse repose sur leur jeunesse, leur caractère immature qui diminue le risque de rejet immuno-logique, même en cas de compatibilité HLA imparfaite et réduit aussi la réaction du greffon contre l'hôte. Cependant, le nombre de cellules est beaucoup plus faible que dans un don de moelle (à peu près 10 fois inférieur) et ne constitue donc pas actuellement un équivalent au don de moelle.

Ces promesses des cellules souches provenant du sang placentaire s'inscrivent essentiellement dans le cadre des greffes dites allogéniques. À ce titre depuis quelques années se sont constituées en France, en Europe, aux États-Unis des banques de sang placentaire destinées à ces

1. Les indications les plus fréquentes des allogreffes sont les leucémies aiguës et chroniques, les myélodysplasies et les maladies non malignes (déficits immunitaires, aplasies, désordres métaboliques d'origine génétique) ; celles de la greffe autologue sont principalement les lymphomes non Hodgkiens, le myélome multiple, les lymphomes de Hodgkin et les tumeurs solides.

greffes (<http://WWW.BMDW.ORG>) permettant la tenue d'un registre et donc des échanges nationaux et internationaux.

Les succès cliniques obtenus grâce à l'utilisation de telles banques sont déjà prometteurs et concernent essentiellement l'enfant. L'adulte, si les cellules souches sont en nombre suffisant, pourrait être une indication croissante dans le futur d'autant plus que la compatibilité immunologique absolue est moins rigoureusement nécessaire.

Les biais du recrutement observés dans le cas des Registres de donneurs de moelle volontaires adultes aboutissent au fait que l'ensemble de la diversité génétique HLA d'une population n'est pas représentée dans ces registres ; les banques de sang placentaire augmenteraient cette diversité. On compte donc sur ces banques pour résoudre deux niveaux de problèmes liés à l'immunogénétique : 1) une compatibilité moins rigoureuse étant nécessaire, les enfants à groupe HLA rare pourraient bénéficier avec efficacité d'une greffe à partir d'un donneur imparfaitement compatible et 2) les groupes HLA peu représentés dans les registres, parce que fréquents dans des ethnies ou populations qui ne viennent que peu abonder les registres volontaires, mais font partie de la population concernée par les greffes, peuvent se trouver représentés plus facilement dans les banques de sang placentaire.

De ce fait depuis le début des années quatre-vingt-dix les banques d'unités de sang placentaire sont rentrées dans le champ de la médecine avec des indications qui vont probablement s'accroître.

Ces banques se sont développées en France dans des hôpitaux publics, sous le contrôle triple de l'Établissement français des greffes, l'Établissement français du sang et l'AFSSAPS dans des sites en nombre restreint, organisés en conséquence et bien contrôlés.

Dans le cadre des banques de sang placentaire en vue d'utilisation allogénique, la correspondance entre l'identité de l'enfant et son unité de sang placentaire congelé est assurée par une traçabilité ; la mention de cette conservation est indiquée, en France, sur le carnet de santé de l'enfant. Le don est anonyme ; mais la banque est ainsi constituée d'échantillons traçables. Cette situation présente l'avantage de pouvoir recourir éventuellement à l'utilisation de ce sang placentaire pour l'enfant dont le sang de cordon a été conservé.

Le recueil du sang placentaire au moment de la naissance d'un enfant en vue d'une greffe destinée à un membre de la famille connu au moment de cette naissance comme malade pouvant bénéficier de cette thérapeutique (voir avis n° 72) entre dans le cadre de la greffe allogénique intrafamiliale.

Se développent actuellement dans un certain nombre de pays – notamment aux États-Unis – des banques de sang de cordon privées pour une utilisation autologue. Leur but est de recueillir et de conserver par congélation, contre paiement, lors de la naissance d'un enfant, du sang de cordon en vue du traitement de pathologies éventuelles et hypothétiques,

pour lesquelles il y a (ou il y aurait) un intérêt thérapeutique futur à l'utilisation des cellules souches issues de ce sang pour cet enfant (ou éventuellement un membre de sa famille, non désigné au moment de cette conservation).

Si l'organisation liée à la conservation de sang de cordon en vue d'une utilisation autologue se doit d'être comparable sur le plan de la rigueur et de la sécurité, à celle des banques allogéniques, *les indications thérapeutiques autologues ne sont pas du tout comparables à celles des utilisations allogéniques et sont, dans l'état actuel des connaissances, quasi virtuelles.*

Les indications de la greffe de sang de cordon autologue

Les indications actuelles dans ce domaine sont à peu près inexistantes. Les plus optimistes estiment infinitésimales les chances réelles pour que survienne l'indication clinique de transfusion à un enfant d'une unité de sang provenant de son cordon ombilical avec un objectif d'efficacité thérapeutique.

En cas de maladie génétique on ne voit pas comment les cellules pourraient venir en aide à la personne dans la mesure où elles sont porteuses de la même mutation, en dehors d'une thérapie génique actuellement non opérationnelle et non envisagée. Pour certaines de ces maladies c'est la greffe **allogénique** dans le cadre familial ou en situation non apparentée qui peut être indiquée.

Pour de nombreuses pathologies hématologiques, la rémission ou la guérison reposent également beaucoup plus sur le concept d'allogreffe que d'autogreffe. Ainsi dans de nombreux cas de leucémies les capacités de réaction immunologique de cellules allogéniques vis-à-vis de facteurs portés par des cellules leucémiques, ont un effet bénéfique : on parle de réaction du greffon contre les cellules leucémiques. Un tel mécanisme ne peut actuellement être mis en œuvre par des cellules autologues.

Les indications de greffe autologue sont plus souvent portées chez l'adulte que chez l'enfant : ainsi le Registre international de greffe de cellules souches hématopoïétiques (IBMTR/ABMTR <http://www.ibmtr.org/newsletter/newsletter.asp>) rapporte que de 1997 à 2000 ~ 5 % des autogreffes concernaient des malades de moins de 20 ans alors que plus de 50 % étaient pratiquées chez des malades de plus de 50 ans. De plus dans une proportion croissante des cas¹, les cellules souches autologues greffées sont issues du sang périphérique (prise de sang après stimulation par facteur de croissance).

1. 95 % des greffes autologues chez l'adulte et plus de 80 % chez les enfants en 2000 sont pratiquées à partir de cellules souches du sang périphérique, le reste étant soit de la moelle osseuse soit un mélange de cellules provenant du sang et de la moelle.

On voit donc qu'il n'y a pas d'indication actuelle de transfusion à un enfant, de cellules souches provenant du sang placentaire conservé à partir de son propre cordon ombilical. Les publicités pour la constitution de telles banques créent à dessein une ambiguïté entre cette absence d'indication et l'utilisation potentielle future des propriétés des cellules souches.

Il faut aussi souligner que, comme on l'a vu, les cellules souches hématopoïétiques utilisées en situation autologue sont issues dans la majorité des cas du sang périphérique des patients et que l'indication autologue concerne plus souvent les adultes que les enfants. Il apparaît plausible que si l'avancée des connaissances sur les propriétés des cellules souches du sang placentaire permettait dans le futur leur utilisation en thérapeutique dans des indications autres que celles retenues actuellement, la maîtrise des manipulations sur les cellules souches du sang périphérique ou éventuellement d'autres tissus adultes aura évolué parallèlement. Ainsi on peut très bien imaginer que l'on préférerait utiliser des cellules souches du patient que des cellules de sang placentaire conservées depuis de nombreuses années (on ignore tout de la survie par congélation des cellules souches à plus de 10 ans). En tout cas il semble raisonnable d'attendre une argumentation scientifique convaincante pour se lancer dans une conservation de sang placentaire pour utilisation autologue dans le cadre d'une médecine réparatrice.

Peut-il y avoir malgré tout des indications à ce recueil à finalité autologue ?

Certains cas particuliers peuvent être imaginés : par exemple une conservation de sang placentaire en présence de groupes HLA rares qui entraînerait une difficulté particulière à trouver un donneur allogénique en cas de besoin. Mais les groupes HLA ne sont généralement *pas connus en dehors des situations médicales dans lesquelles ils sont pratiqués* par les laboratoires du secteur public accrédités pour de tels examens (le plus souvent dans le cadre d'indication de greffe allogénique). Ce n'est donc que dans l'hypothèse d'une connaissance préalable de ces groupes dans la famille et plus probablement alors pour une utilisation allogénique intra-familiale, que la conservation pourrait être envisagée. Dans ce cas on est dans la situation habituelle d'une greffe allogénique intrafamiliale, la source de cellules variant seulement. Une conservation pour utilisation autologue dans le cas de groupes HLA rares semble du domaine de l'exceptionnel.

En effet, si un groupe rare est précieux dans le cadre allogénique, il a une probabilité faible d'être « appelé », ce qui laisse une assez grande chance d'utilisation dans la famille d'origine si le besoin médical survient. Ainsi la conservation de sang placentaire pourrait être proposée à certaines familles sans être systématique ; cette procédure pourrait être mise en œuvre dans le cadre de la prise en charge médicale publique. Il s'agirait dans de tels cas de variantes ou d'aménagements des indications de conservation de sang placentaire existantes, dans la logique de la diversi-

fication immunogénétique de ces banques ; de telles indications permettant également l'utilisation autologue et familiale ne sauraient être comparées à la mise en place d'une proposition systématique de conservation en vue d'utilisation autologue exclusive.

Ainsi, si la greffe allogénique est porteuse aujourd'hui d'une grande espérance, la greffe autologue de sang placentaire ne repose actuellement que sur des données, caractérisées d'une part par la rareté de son indication actuelle à l'échelle de la population, d'autre part par l'incertitude liée à l'état des connaissances d'une utilisation mettant en jeu la maîtrise de la différentiation s'appuyant sur la multipotence de telles cellules.

Il ne faut donc pas qu'il y ait de confusion entre les deux concepts allogénique et autologue, d'autant plus que le caractère autologue implique d'emblée un caractère de proposition systématique, c'est-à-dire faisant du recueil de sang de cordon ombilical un acte para-obstétrical.

En conclusion, le recueil et la conservation du sang du cordon peuvent être effectués en vue d'une triple utilisation :

- 1) La greffe allogénique pour la collectivité dont l'intérêt est prouvé et qui justifie la collection la plus large possible dans des banques publiques.
- 2) L'utilisation allogénique intrafamiliale dont les indications sont réelles mais exceptionnelles, en particulier dans les groupes HLA rares.
- 3) L'utilisation *exclusivement* autologue dont les indications éventuelles et reconnues sont rares, aléatoires ; en effet elles se posent surtout chez l'adulte pour qui le recueil de cellules souches autologues de la moelle ou du sang périphérique est peut-être préférable ; les indications dans le cadre d'une médecine de réparation sont à ce jour totalement hypothétiques et du domaine de la recherche. La proposition d'un recueil systématique du sang de cordon ombilical n'est donc nullement justifiée du point de vue scientifique.

Notre avis ne portera pas tellement sur les indications en elles-mêmes toujours sujettes à révision en fonction de l'évolution des connaissances que sur les conditions et les implications d'un recueil dans cette finalité autologue.

Les recherches sur les cellules souches du sang placentaire

Elles sont évidemment utiles et nécessaires et sont déjà pratiquées. Les banques existantes permettent d'utiliser en recherche des unités de sang conservé qui ne présentent pas tous les critères requis pour une utilisation thérapeutique (par exemple volume ou quantité de cellules insuffisants). Cette possibilité d'utilisation par la recherche doit être mentionnée dans le consentement recueilli auprès de la mère, qui peut s'y opposer. Le contexte des banques à destination autologue n'est pas adapté à la recherche.

La question de transfert de cellules souches dans le cadre d'une médecine de réparation de divers tissus, autres que le sang, reste pour le moment totalement du domaine de la recherche et la maîtrise de ces

lignées cellulaires ne repose que sur une espérance. Le risque d'oncogénicité est considéré actuellement comme important mais n'est pas précisément évalué. S'il apparaît primordial de favoriser la recherche sur les propriétés des cellules souches et les conditions du contrôle de l'orientation de leur différenciation, une utilisation de telles propriétés en thérapeutique n'est pas à l'ordre du jour. Elle ne saurait aujourd'hui justifier la mise en place de dispositifs dans ce but.

Il semble que les cellules du sang placentaire utiles pour la recherche puissent être obtenues en nombre suffisant à partir des sources existantes.

L'avis portera donc sur les conditions et conséquences de la conservation d'unités de sang placentaire en vue d'une utilisation thérapeutique autologue.

Les aspects techniques

La notion d'un bénéfice annoncé de ce prélèvement de sang placentaire implique une structure, une organisation rigoureuse et adaptée à son but de thérapeutique éventuelle.

La conservation

– Le sang du cordon recueilli doit être conservé congelé dans de bonnes conditions de sécurité. L'absence d'identification immunogénétique qui serait la règle dans les utilisations autologues le rend en tout cas totalement inutile pour la collectivité. Son identification immunogénétique (groupe HLA) serait d'un coût certain¹, ce type d'examen n'est effectué en effet que lorsque ce critère immunologique est un des éléments de choix des cellules souches à utiliser (cas de la greffe allogénique), lorsque ces cellules sont mises à disposition de la collectivité.

Les critères de qualité d'un laboratoire de conservation devraient être les mêmes que pour un établissement de transfusion sanguine dans le domaine de la préparation et de la conservation.

– La mise en œuvre d'un recueil systématique présenté comme une nécessité ou un bénéfice certain pour l'enfant, pourrait avoir un retentissement sur le lieu d'accouchement, voire sur les conditions et la technique d'accouchement. L'acte d'accouchement se doublerait d'un acte thérapeutique pour le futur de l'enfant et ne représenterait plus seulement une mise au monde. Cette composante risque d'être perturbante pour l'acte lui-même. Dans le cas des banques en vue d'utilisation allogénique en revanche, seuls les accouchements non compliqués sont choisis pour ce recueil et le grand nombre de naissances permet de ne

1. Les examens nécessaires à l'inscription d'un nouveau donneur dans le cadre du fichier de donneurs volontaires sont tarifés par France Greffe de Moelle à 170 €. Ce tarif se décompose en 18 € pour l'entretien médical et les examens sérologiques, 71,4 € pour le typage sérologique HLA-A, B et 80,6 € pour le typage moléculaire générique HLA-DR, DQ.

pratiquer ce geste que lorsqu'il ne présente aucun danger pour le déroulement de la naissance.

L'attention extrême portée à ce cordon, les conditions de sa ligature, la préoccupation de la quantité de sang recueillie peuvent détourner l'attention de l'acte d'accouchement lui-même : ces préoccupations peuvent devenir importantes dans le contexte d'une meilleure garantie d'efficacité thérapeutique future pour l'enfant. On estime en effet qu'il faut 80 ml et $0,37 \times 10^8$ cellules/kg pour qu'une unité de sang placentaire soit utilisable dans un objectif thérapeutique. Le retentissement sur l'enfant risque d'être plus important que prévu car la quantité de sang nécessaire, le nombre maximum de cellules souches recueillies pourraient, si l'on n'y prête attention, favoriser une hypoxie chez le nouveau-né au motif d'une meilleure conservation du sang placentaire.

À l'extrême, une césarienne pourrait, être ainsi proposée dans ce but sans que l'indication ne soit obstétricale.

En cas de non obtention d'une unité de sang placentaire suffisante pour une utilisation thérapeutique, l'angoisse ou le sentiment de culpabilité de la mère de ne pas avoir été capable par son accouchement de protéger son enfant d'un futur menaçant, doit aussi être pris en compte.

Certes il faut se garder de dramatiser ce prélèvement de sang placentaire, geste le plus souvent sans conséquence et d'une extrême banalité. La question porte avant tout sur la finalité de ce geste. Il passerait en effet d'un geste de ligature sans importance à un geste médical à finalité thérapeutique, risquant de détourner l'attention exclusive qui doit être portée à l'enfant.

Aspects juridiques

En France, le recueil du sang du cordon n'entre pas dans le cadre de la loi. Son recueil actuel à des fins allogéniques est fait comme on l'a vu, sous la triple tutelle de l'Établissement français des greffes, de l'Établissement français du sang et de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Cependant, son statut juridique est celui d'un déchet et son recueil est donc susceptible de donner lieu à toutes les interprétations et à toutes les déviations.

– *L'assimilation à du sang* en ferait un produit dont le don ne pourrait être qu'anonyme, gratuit et bénévole. Certes les *autotransfusions* ont-elles tenté de contourner un hypothétique risque viral, mais les conditions de prélèvement sont aussi draconiennes que celles qui président à un don du sang. On sait par exemple qu'un malade ne peut pas recevoir son propre sang si celui-ci est porteur de marqueurs pathogènes. Le sang conservé à des fins personnelles ne peut jamais, sous quelque prétexte que ce soit, être donné à une autre personne. Sa gestion reste entièrement sous le contrôle public de l'Établissement français du sang.

– *L'assimilation à un don de moelle* ferait passer le sang du cordon, constitué uniquement dans un but autologue sous le contrôle exclusif de l'Établissement français des greffes avec les contraintes scientifiques et éthiques du don d'organes.

Considérations éthiques

La conservation du sang placentaire pour l'enfant lui-même apparaît comme une destination solitaire et restrictive en regard de la pratique solidaire du don. Il s'agit d'une mise en banque de précaution, d'une capitalisation biologique préventive, d'une assurance biologique dont l'utilité effective, dans l'état actuel de la science apparaît bien modeste.

La position du CCNE n'est pas de considérer la conservation orientée de sang placentaire (autologue ou familiale) comme moralement condamnable en elle-même. Elle pourrait être proposée, de façon exceptionnelle, et non systématique, en cas de groupe HLA rare connu. Il n'est pas non plus légitime de s'opposer de parti pris à une volonté affirmée de parents qui désireraient préserver toutes les chances d'une potentialité thérapeutique de cellules souches autologues pour leur enfant dans le futur, même si, dans l'état actuel des connaissances, cette précaution n'est qu'une utopie. Cependant le CCNE attire l'attention sur certains points qui l'amènent à adopter une position pour le moins extrêmement réservée.

1) Il y a une grande tension entre la notion de conservation pour l'enfant décidée par les parents et la notion de solidarité au niveau de la société.

Une autoconservation systématique, en dehors d'une justification médicale exceptionnelle, nie le don et constitue un obstacle à la constitution de banques pour les autres, qui supposerait une identification immunogénétique préalable au coût très important. En outre, la probabilité d'utilisation autologue avant l'âge de 20 ans est très largement inférieure à celle d'une indication allogénique : les enfants dont le sang du cordon aurait été conservé restent des utilisateurs potentiels des banques allogéniques. Ainsi, ils tireraient *a priori* un bénéfice des autres sans réciprocité si leur groupe HLA est inconnu.

Les quantités de sang placentaire recueillies ne permettent pas la séparation en deux aliquotes : l'un pour utilisation autologue et l'autre pour utilisation allogénique. Il convient de remarquer que, comme indiqué plus haut, les banques actuelles et publiques de sang placentaire en vue d'utilisation allogénique sont constituées d'échantillons traçables qui permettent de pouvoir éventuellement recourir à leurs utilisations pour l'enfant dont le sang de cordon a été conservé, si cet échantillon n'a pas entre temps été utilisé pour autrui.

Le don du sang n'a pu se développer que dans la mesure où il est anonyme et où le « fléchage » du don était totalement interdit. La récente

pratique de l'autotransfusion dans un but de précaution virologique, constitue une brèche dans la logique du don du sang. La conservation du sang placentaire à but exclusivement autologue nierait paradoxalement les bénéfices liés aux banques de sang placentaire à utilisation anonyme et allogénique.

Il semble que la conservation systématique de sang placentaire pour utilisation *exclusivement* autologue soit dans l'état actuel de la science, une illusion thérapeutique qui réponde davantage à des objectifs de marché.

2) La greffe d'organe s'est toujours constituée en un *acte non lucratif* fondé sur des principes de *gratuité*, de transparence et des règles éthiques.

Comment accepter cette entame de la greffe d'organes en encourageant contre paiement la conservation pour une durée indéterminée de ce sang placentaire dans des conditions de sécurité aléatoires en fonction du temps, avec une utilisation probablement si réduite qu'elle en ferait plus un produit conservé selon un usage déraisonnable du principe de précaution ?

La volonté de confier à des banques privées la conservation du sang placentaire peut être considérée comme relevant de la liberté de chacun et de la libre entreprise. Mais il est important de rester conscient que ces banques ne pourront pas s'intégrer dans un système allogénique et resteront donc dans le domaine du commerce et de la promesse douteuse.

3) Serait-il plus éthique de confier la gestion de banques de sang autologue à un organisme public ?

L'éthique implique que, dans le cadre des ressources disponibles de santé, l'intérêt des personnes et donc de la collectivité l'emporte.

Sur le plan de la solidarité et de l'efficacité, il y a ici une disproportion flagrante entre l'importance de l'engagement financier de l'État et le bénéfice que les personnes peuvent en retirer. Il serait donc peu justifiable sur le plan moral que l'État engage les deniers publics dans une telle aventure. Il est en effet garant du choix éclairé en matière de décision de santé publique. Des fonds importants destinés à l'encouragement de l'égoïsme individuel seraient nécessairement indisponibles pour la prise en charge de problèmes collectifs touchant des pathologies avérées.

Ainsi, si faire payer par l'État n'a actuellement pas de sens, faire payer les personnes repose sur une dangereuse illusion de promesse thérapeutique dans le futur qui n'est pas aujourd'hui étayée scientifiquement.

4) Le recours à l'allogreffe maintient pour le monde entier la promesse d'un futur riche avec l'échange des banques, il n'en serait pas de même avec les banques de sang autologues simplement destinées aux pays les plus riches.

Conclusion

En conclusion le CCNE s'inquiète d'une vision excessivement utilitariste, utopiste et commerciale de la conservation autologue du sang placentaire.

Les incertitudes sur le plan scientifique, en l'absence d'indications actuelles, sur le plan juridique liées à l'état de non-droit, ne sont cependant pas à elles seules des motifs suffisants pour adopter une attitude réservée à l'égard des banques de sang de cordon autologue. En effet, la science est toujours incertaine, et le droit, toujours adaptable.

En revanche, les difficultés éthiques viennent du fait que la notion de banques de sang de cordon pour une utilisation exclusivement autologue recèle en elle-même un certain nombre de dangers :

- 1) Le danger le plus grave est pour la *société* dans la mesure où l'instauration de telles banques est de nature à s'opposer au principe de solidarité, sans lequel il n'y a pas de survie possible pour une société quelle qu'elle soit.
- 2) De telles banques suscitent des utopies et déguisent un but mercantile sous le prétexte de rendre service à l'enfant.
- 3) Elles mettent en cause la justice et l'équité. Si des indications raisonnables existaient, il conviendrait que la proposition devînt systématique et soit organisée, prise en charge, contrôlée sous la responsabilité publique ; là intervient le coût et la notion de grande échelle. Le coût démesuré et actuellement inutile d'une conservation autologue généralisée est totalement contradictoire avec les impératifs d'une santé publique fondée sur la solidarité et consciente des priorités.
- 4) La gestion par le secteur privé peut apparaître comme une discrimination par l'argent mais cette pratique serait loin d'être seule en médecine et on ne peut stigmatiser la naïveté des personnes qui y ont recours.
- 5) L'inutilité des banques autologues et leur coût constituerait une provocation pour les plus démunis et en particulier pour les pays du Sud.

À côté de ces éléments majeurs, d'autres dangers peuvent être signalés : pour l'enfant, pour les parents :

- dangers pour *l'enfant* dans les conditions même du recueil, ne faisant plus de lui et de sa mère la seule préoccupation des médecins au moment de l'accouchement ; la nécessité de recueillir dans de bonnes conditions une quantité suffisante de sang de cordon, pourrait accaparer une partie de l'attention du corps médical qui aurait reçu une mission (éventuellement rémunérée ?) pour cela, attention captée au détriment de l'enfant et de sa mère ;
- dangers pour les *parents*. Dans un contexte d'activité commerciale privée, et avec les conditions actuelles, on peut estimer que ces parents sont victimes d'une publicité abusive. Cette offre privée pourrait leur donner le sentiment, s'ils refusent, de ne pas avoir fait tout ce qu'il y a de mieux pour leur enfant. Ce dilemme peut être vécu très cruellement par les parents.

On peut penser aussi que, paradoxalement, la situation ainsi créée pour répondre à une angoisse peut être elle-même génératrice d'une nouvelle angoisse pour les parents. En focalisant l'attention sur les pathologies possibles, l'angoisse, la culpabilité des parents pourrait être accrue à l'idée d'un échec, d'un défaut ou d'un accident dans la conservation de l'échantillon.

Les parents devraient être informés de l'absence actuelle de justification scientifique ou médicale d'un recueil systématique du sang du cordon pour une utilisation exclusivement autologue. Ils devraient être encouragés à participer au développement nécessaire des banques publiques de sang placentaire à destinée allogénique et anonyme en leur indiquant que la traçabilité de l'échantillon recueilli permettrait éventuellement de l'utiliser pour leur enfant si cela s'avérait nécessaire et si le prélèvement restait disponible.

Si la gestion d'une banque autologue était confiée à l'État, le coût très élevé de la prise en charge d'une technique inutile, dans un contexte de budget de santé publique nécessairement limité, n'apparaîtrait pas légitime du point de vue éthique. L'encouragement à des banques de sang de cordon à destinée allogénique ne doit pas créer de confusion entre autologue et allogénique.

Dans l'hypothèse où l'évolution scientifique apporterait des éléments encourageants dans le futur, mais inexistant dans le présent, il appartiendrait au politique d'organiser les conditions d'égal accès aux soins, de sorte que la tension entre l'égoïsme et la solidarité soit réduite au maximum. La solidarité est en effet constamment à inventer.

En conclusion, le CCNE recommande aux pouvoirs publics de promouvoir un important développement des banques publiques de sang du cordon à destinée essentiellement allogénique, plutôt que de souscrire à la constitution de banques privées pour un usage strictement autologue dont l'éventuel intérêt thérapeutique n'est nullement établi.

12 décembre 2002

Annexe : Banques de sang de cordon autologue : aspects internationaux

Situation

Les banques commerciales de sang de cordon à usage autologue existent depuis environ dix ans. Les premières, parmi lesquelles *Cryo-Cell*, *Viacord* et *Cord Blood Registry*, ont été créées aux États-Unis. Elles peuvent toutes être consultées par internet. À la date de décembre 2001 il existait onze banques de ce type aux États-Unis.

Les sociétés les plus entreprenantes ont créé des filiales dans d'autres pays (Mexique, Vénézuéla, Pologne, Nouvelle-Zélande, Corée du Sud, pour citer quelques pays en dehors de l'Europe). *Cryo-Cell* est présente dans la majorité des pays de l'Europe de l'Ouest. Le coût pour les parents est d'environ 1 500 dollars à l'inscription, puis 95 dollars par an pour une durée de conservation de 20 ans.

Allemagne : Une banque privée propose ce service à Leipzig contre 1 800 euros pour 20 ans de conservation.

Royaume-Uni : la *UK Cord Blood Bank*, créée en 1995, est la première banque privée créée au Royaume-Uni. Il s'agit d'une filiale de la *New England Cord Blood Bank*. La société dit conserver des prélèvements de plusieurs pays en Amérique, en Afrique, en Asie et au Moyen-Orient, sans oublier les pays européens suivants : Autriche, Chypre, Allemagne, Grèce, Norvège. Prix : traitement, envoi, et conservation la première année : 395 livres, par la suite le tarif annuel est de 50 livres. Deux autres banques privées sont présentes au Royaume-Uni : www.cordblood.com et www.cryoc.com/cryo-care/.

Mexique, Vénézuéla : les banques privées sont des filiales de la *New England Cord Blood Bank*.

Pologne : la banque publique de sang de cordon à usage allogénique collabore avec une compagnie privée *Acti Vision-Life SA* pour conserver le sang du cordon d'enfants pour un usage autologue.

Nouvelle-Zélande : ce pays ne dispose pas d'une banque publique à usage allogénique. La banque privée *Cordblood*, a commencé à fonctionner en juin 2002.

Corée du Sud : *Lifecord*.

Législation et réglementation en Europe

Très peu de pays ont statué sur les banques commerciales. Seule l'**Italie** dispose, depuis janvier 2002, d'une ordonnance interdisant la constitution par des sociétés privées de banques de sang de cordon. En **Belgique** le parlement doit examiner une proposition de loi déposée le 13 mars 2001 et un projet d'arrêté royal qui devraient aboutir à l'interdiction de telles banques. En **Espagne** un décret royal relatif à l'utilisation de tis-

sus humains énonce un certain nombre de critères devant être respectés, notamment celui de but non lucratif, ce qui laisse penser qu'une banque commerciale ne pourrait pas s'établir.

Quelques détails relatifs à ces pays :

Espagne : Toutes les banques de sang du cordon doivent respecter le décret royal 411/1996 relative à l'utilisation de tissus humains, ainsi que la directive spécifique que la Région autonome elle-même doit développer prochainement à ce sujet. Il n'existe dans le décret royal aucun argument à l'encontre de la création de banques de sang du cordon autologue. Mais elles devront respecter les conditions et les réquisits inclus dans le décret royal (infrastructures, personnel, protocoles, contrôles de qualité...). À noter que l'article 16.3 du décret royal spécifie le caractère non lucratif des banques.

Italie : l'ordonnance du 11 janvier 2002 prohibe les banques privées. « *Art I. Il est interdit de créer des banques de conservation du sang prélevé du cordon ombilical au sein de structures de santé du secteur privé, y compris dans celles accréditées à l'exception des structures visées par l'art. 18 de la loi n. 107/1990.* »

Belgique : deux propositions concernent deux lois distinctes sont en discussion.

1) Suite à l'implantation d'une première banque commerciale, probablement *Cryo-Cell*, une proposition de loi déposée le 13 mars 2001 vise à prohiber de telles banques. Dans l'exposé des motifs, les parlementaires insistent sur le fait que le statut particulier du sang provenant du cordon ombilical n'est pas défini dans la loi du 5 juillet 1994 relative au sang et aux dérivés du sang d'origine humaine, ce qui peut permettre de conclure que ce sang n'est pas visé par la loi. D'où la nécessité d'un nouvel article instaurant une exception dans la loi, à savoir l'article 11bis, qui confère un statut particulier au sang du cordon ombilical. L'article 6 de la même loi dispose que le ministre fixe le prix auquel le sang et les dérivés du sang sont dispensés et délivrés, de manière à exclure tout profit. Cette proposition de loi n'a toujours pas été votée.

2) On dispose également d'une proposition d'arrêté royal modifiant l'arrêté royal du 14 avril 1988 relatif aux banques de tissus. Le sang du cordon y est considéré comme un tissu. Cette proposition précise dans son article 2, l'interdiction de « *3° l'utilisation de tissus à des fins préventives d'intention différée* ». Elle apporte des précisions relatives à l'agrément et l'autorisation des banques.

On peut aussi consulter à ce sujet l'*avis n° 11* du Comité consultatif national d'éthique du 20 décembre 1999 *relatif au prélèvement d'organes et de tissus chez des sujets sains vivants en vue de transplantation*. Cet avis souligne bien l'enjeu du statut juridique du sang de cordon.

À notre connaissance, aucune instance européenne supranationale n'a encore pris position sur ces banques, mais on attend un avis du Groupe européen d'éthique (GEE) dans les mois à venir. La réflexion en

cours porte plutôt sur les banques de tissus destinés à des greffes allogéniques. On peut consulter à ce sujet un avis du GEE de 1998 sur les *Aspects éthiques des banques de tissus humains* (avis n° 11) et une *Proposition de directive européenne relative à l'établissement de normes de qualité et de sécurité pour le don, l'obtention, le contrôle, la transformation, le stockage et la distribution des tissus et cellules humains*, en septembre 2002. Ces organismes classent le sang du cordon parmi les tissus (pour la directive européenne, consulter le *Journal officiel des Communautés européennes*, 24 septembre 2002, C 227 E, p. 505-521).

Aux États-Unis toutes les banques de sang de cordon doivent être accréditées auprès de la Food and Drug Administration et fournir des données relatives à la sécurité et l'efficacité de leurs procédures. L'accréditation par l'*American Association of Blood Banks* (AABB) est mentionnée par les associations de consommateurs comme offrant une certaine garantie de la qualité des procédures.

Prises de position professionnelles

Si très peu de pays ont pris position dans leur législation à ce jour, de nombreuses instances médicales professionnelles et des groupes impliqués dans les banques publiques ont très majoritairement exprimé une position très réservée.

France : Académie nationale de médecine, *Avis sur les banques de sang de cordon autologue*, 19 novembre 2002 : « *Dans l'état actuel des connaissances : aucune indication thérapeutique. Dans l'avenir, il n'est pas impossible que des indications puissent se faire jour [...]. Il n'est pas démontré aujourd'hui que les cellules souches cryoconservées plusieurs décennies gardent leur longévité fonctionnelle. Par ailleurs, le coût de la constitution de telles banques serait exorbitant. Néanmoins, pour ne pas être privé d'un matériel éventuellement intéressant, une solution serait de réserver la cryoconservation de sang de cordon dans un but de greffe autologue à des populations ciblées [...].* »

L'Académie souhaite par ailleurs « *interdire l'implantation de banques commerciales privées ayant pour objet le prélèvement et le stockage de sang de cordon pour un usage strictement autologue et interdire, en conséquence, toute démarche publicitaire dans les maternités proposant, contre paiement, le recueil et la conservation du sang placentaire pour les besoins éventuels futurs de l'enfant* ».

Espagne : la Commission nationale de l'organisation assurant les greffes s'est prononcée en 1997 contre la création de telles banques.

Belgique : le Conseil supérieur d'hygiène s'est prononcé fin 2001 pour une interdiction des « *usages thérapeutiques autologues à des fins préventives différencées* ». D'après les responsables de la banque publique de sang de cordon (www.ordomedic.be/braf/sangcordon.html), « *Il n'y a à ce jour eu aucune utilisation de sang de cordon autologue. Les indications en seraient très limitées [...]. Le coût d'un programme de congélation auto-*

logue du sang de cordon est tout à fait prohibitif par rapport à la probabilité d'utilisation de ce sang de cordon [...] l'utilisation de sang de cordon autologue ne présente aucun intérêt si ce n'est l'intérêt de firmes privées qui y voient bien entendu une possibilité de faire des profits financiers ».

États-Unis : le National Marrow Donor Program a approuvé la position de l'American Academy of Pediatrics (1999) selon laquelle « *la difficulté d'estimer de manière précise les besoins en matière de greffes autologues et la disponibilité actuelle des greffes allogéniques font que la conservation privée de sang du cordon en tant qu'"assurance biologique" est malavisée. Néanmoins on doit envisager la conservation si un membre de la famille a un besoin immédiat ou potentiel de subir une greffe de cellules souches* ».

La Cord Blood Donor Foundation met les éventuels clients en garde contre les sociétés privées, mais ne les condamne pas.

American Medical Association, Working Group on Ethical Issues in Umbilical Cord Blood Banking, 1997. Ce groupe considère que le recours au sang de cordon constitue un traitement non encore validé (« *unproven treatment* »). [Jama, vol. 278 (11), p. 938-943].

Australie : L'Australian Cord Blood Bank (service public) « *n'offre pas ce service parce que son utilité n'a pas été démontrée et il est peu probable que ce sang du cordon soit utilisé* » (<http://www.sch.edu.au/departments/acbb/donate.asp>).

Royaume-Uni : Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (www.rcog.org.uk) : « *Nous ne préconisons pas à l'heure actuelle le prélèvement et la conservation en routine de sang de cordon par des sociétés commerciales en raison de l'insuffisance des fondements scientifiques d'une telle pratique et des problèmes logistiques afférentes pour les médecins du service national de santé.* »

Suisse : la Commission centrale d'éthique de l'Académie suisse des sciences médicales, a une position réservée concernant le prélèvement et l'usage des cellules souches humaines pour la recherche scientifique (*Bulletin des médecins suisses*, 2002 ; 83 : Nr 3, p. 85-88). « *L'un de ces problèmes réside dans la conservation en banque du sang issu du cordon ombilical. On dispose, d'une part, de la possibilité d'un entreposage privé – à titre exclusif pour les besoins personnels et moyennant contribution financière – et, de l'autre, de la mise en place de banques de sang publiques à la disposition de tous. Les femmes resp. (sic) les parents devraient être informés de ces deux possibilités.* » Mais dans l'*avis d'experts* n° 10 de la Société de gynécologie et obstétrique, cette société s'est déclarée opposée aux banques commerciales (10 mai 2002).

Japon : les experts médicaux ont prononcé un avis défavorable.

Gwen Terrenoire, CNRS
Assistante de recherche auprès du CCNE

Avis sur les questions éthiques soulevées par le développement de l'ICSI

12 décembre 2002

Le CCNE a été saisi par Claire Brisset, Défenseure des enfants, des risques potentiels que pouvait présenter dans le cadre de la fécondation *in vitro* le recours à la micro-injection d'un spermatozoïde dans le cytoplasme de l'ovocyte (ICSI : Intra Cytoplasmic Sperm Injection).

Cinq questions précises sont posées :

1. Peut-on accepter le recours aux spermatides pour assurer une fécondation ?
2. Comment considérer la mise en place de stratégie associant ICSI et diagnostic préimplantatoire ?
3. Existe-t-il un risque d'injection en même temps que les spermatozoïdes d'une partie de son milieu de conservation préalable ?
4. Quels sont les risques de transmission d'anomalie génique à l'enfant en particulier la stérilité ?
5. Comment assurer un suivi spécifique des enfants nés d'ICSI sans les stigmatiser ?

Ces questions importantes n'ont pas trouvé jusqu'ici de réponse claire. L'ICSI n'a jamais fait l'objet d'un débat parlementaire dans les lois de bioéthique de 1994. Un décret du 6 mai 1995 évoque simplement à deux reprises la micromanipulation d'ovocytes parmi les techniques d'assistance médicale à la procréation (AMP). Ce n'est que dans une circulaire encadrant les bonnes pratiques cliniques en 1999 que l'ICSI a été véritablement mentionnée en tant que technique d'AMP sans qu'aucune disposition ne soit prise quant à l'évaluation d'un éventuel risque encouru par les enfants qui en sont issus.

Dans la mise au point et le développement clinique de l'ICSI, la nouvelle possibilité d'obtenir des embryons, en cas de déficit spermatique majeur, a servi de validation sans qu'une expérimentation animale suffisante normalement requise pour l'adoption d'une thérapeutique nouvelle ait réellement eu lieu. Le succès même de la technique, initialement proposé dans les cas de stérilité masculine pour ne pas avoir recours à un tiers donneur¹, pose de nouvelles questions, telles que l'élargissement possible à d'autres indications étrangères à la stérilité et ou la transmission éventuelle de mutations génétiques à la descendance.

1. 21 000 dons de sperme en 1988, 8 000 actuellement.

Les aspects médicaux¹

La technique de l'ICSI

L'ICSI, injection intracytoplasmique de spermatozoïde, est une technique de fécondation in vitro utilisée depuis 1992.

Elle consiste en une fécondation réalisée par l'injection directe d'un seul spermatozoïde dans le cytoplasme de l'ovocyte. Celui-ci peut provenir d'un éjaculat frais ou congelé mais aussi être prélevé chirurgicalement dans le testicule à partir de spermatozoïdes immatures ou dans l'épididyme.

Elle nécessite que l'ovocyte soit « préparé » pour faciliter la pénétration du spermatozoïde. Cette préparation comporte un traitement enzymatique et une microdissection des cellules entourant l'ovocyte.

L'injection de spermatozoïde court-circuite donc le processus normal d'interaction avec l'ovocyte par le choix délibéré d'un spermatozoïde pour cette fécondation assistée.

Cette sélection est faite sur la taille, la forme et la mobilité du spermatozoïde. Si ces caractéristiques ont effectivement une valeur pronostique, elles ne peuvent bien sûr garantir, comme d'ailleurs dans tout processus de fécondation naturelle ou *in vitro*, que le spermatozoïde sélectionné soit « normal ».

Données françaises sur la FIV et l'ICSI

Le réseau FIVNAT a publié des résultats comparatifs sur les grossesses obtenues après FIV classique ou l'ICSI (tableau année 2001).

Le tableau suivant, montre selon les auteurs, que les grossesses après ICSI aboutissent un peu plus fréquemment (sans que cela n'ait de signification statistique) à un accouchement que celles obtenues après FIV conventionnelle. En effet, le taux d'avortements spontanés est légèrement inférieur, reflet possible du plus jeune âge des mères, et de l'absence de stérilité féminine ; il en est de même pour les grossesses extra-utérines, probable conséquence du moins grand nombre d'indications tubaires. En revanche, la fréquence des grossesses multiples est très proche, la politique de transfert d'embryons étant très voisine. Ceci peut s'expliquer par une réceptivité utérine globalement supérieure dans une population relevant d'ICSI pour stérilité masculine pure par rapport à une population traitée par FIV sans ICSI, englobant des facteurs implantatoires d'infertilité.

1. Cette partie est largement basée sur deux articles dans lesquels figurent de nombreuses autres références, il s'agit de l'article de F. Olivennes et al., « La fécondation in vitro, aujourd'hui et demain », Médecine-Sciences 2000, 16 : 316-323, et de l'article de M. L. Guénédal et al., « Les risques liés à l'injection intracytoplasmique de spermatozoïde (ICSI) », Médecine-Sciences 2001, 17 : 44-53.

	FIV classique	ICSI
Nombre de grossesses	7 062	5 224
Avortements spontanés (%)	18,4	17,8
Grossesses extra-utérines (%)	3,4	1,6
Interruptions médicales de grossesse (%)	0,6	0,7
Accouchements (%)	77,8	80
Nombre	5 492	4 178
Simples (%)	72,1	73,7
Multiples (%)	30,9	28,7
Jumeaux (%)	26,3	24,8
Triples (%)	1,6	1,5
Quadruplés et plus (%)	0	0
Réductions embryonnaires (%)	3	2,4
Triples ou quadruplés (avant réduction) (%)	4,1	3,7

Ces données montrent bien qu'il est difficile d'étudier l'ICSI sans la replacer dans le contexte général de l'AMP.

Les indications de l'ICSI

L'ICSI, on l'a vu, a pour objectif initial de prendre en charge les *stérilités masculines*. L'absence ou le déficit très sévère de spermatozoïdes dans l'éjaculat peut être d'origine sécrétoire par défaut de production testiculaire, d'origine excrétoire par obstacle à la sortie des spermatozoïdes ou d'origine mixte. L'évolution de l'origine des spermatozoïdes micro-injectés dans l'ovocyte s'est faite vers l'utilisation non seulement de spermatozoïdes matures issus du liquide séminal ou de l'épididyme ou du testicule, mais aussi par de rares équipes, à partir de précurseurs des spermatozoïdes. Cette dernière pratique n'a été acceptée par la Commission nationale de la médecine et de la biologie de la reproduction et du diagnostic prénatal (CNMBRDP) que dans le cadre strict d'un protocole de recherche.

Le taux de succès apparaît de toute évidence important en cas de stérilité masculine pour laquelle la FIV sans ICSI ne permet pas d'obtenir d'embryon (sauf pour les injections avec spermatozoïdes immatures qui restent trop peu nombreuses, pour être évaluées). En dehors de l'indication masculine, ce taux de succès par rapport à la fécondation *in vitro* classique, n'est pas confirmé par l'ensemble des études récentes : ces chiffres sont en effet respectivement de 24,2 % et 27,7 % pour la FIV et 26,1 % et 27,9 %¹ pour l'ICSI. Un essai randomisé comparant la FIV classique et l'ICSI ne met pas en évidence de différence en faveur de l'ICSI². Les auteurs concluent : « *L'ICSI n'offre pas d'avantages sur la FIV classique en termes de résultats en l'absence d'infertilité masculine. Nos résultats sont en faveur de la pratique actuelle qui consiste à réservé l'ICSI aux cas d'infertilité masculine sévère.* »

1. Selon que l'on comptabilise les fécondations par ponction ou par transfert.

2. S. Bhattacharya et al., “Conventional IVF versus ICSI for the treatment of non-male-factor infertility : a randomised controlled trial”, *Lancet* 2001, 357 : 2075-2079.

Cette impression de succès est peut-être responsable de l'augmentation considérable des indications à laquelle on a assisté ces dernières années, et a abouti à en faire une pratique devenue routinière permettant par l'ICSI de répondre à une population jusqu'alors non traitée ou ayant recours au tiers donneur de sperme. En effet, dans le dernier rapport FIVNAT, en 2000, 50,6 % des fécondations *in vitro* avaient été réalisées avec ICSI, contre 35,1 % en 1996. Ceci traduit à la fois la relative facilité de réalisation et la conviction des centres de FIV de l'intérêt et de la sécurité de l'ICSI. Mais il est difficile d'imaginer que cette augmentation soit seulement due à la seule infertilité masculine, même si on sait qu'elle est très hétérogène. En effet à côté des mutations chromosomiques, l'infertilité masculine peut être liée à des anomalies *endocrinianes* et surtout à un *taux de fécondation très faible*, observé *in vitro*, c'est-à-dire une difficulté du ou des spermatozoïdes à franchir la pellicule ovocytaire.

À l'origine réservé à la stérilité masculine par déficit numérique ou fonctionnel extrêmement sévère du spermatozoïde, l'ICSI est aussi proposée pour répondre à des stérilités dans le cadre de maladies génétiques telles que la mucoviscidose (agénésie déférentielle) ou le syndrome de Kartagener (akinésie flagellaire du spermatozoïde).

Au-delà, l'ICSI semble pouvoir relever de tout un champ d'indications potentielles. Le risque de contamination du matériel à analyser par diagnostic préimplantatoire (DPI) avec de l'ADN spermatique présent dans le milieu ou attaché à la zone pellucide, peut justifier l'utilisation systématique de l'ICSI lors du DPI. La réduction du risque de transmission d'une maladie virale dans le cadre d'une FIV par l'apport systématisé de l'ICSI préconisé par certains comme technique de choix, n'est pas sans faire l'objet de discussions. De même, dans un futur proche, la congélation de l'ovocyte perturbant probablement les chances de fécondation nécessiterait le recours à l'ICSI.

Des indications actuellement inexistantes sur le choix d'un spermatozoïde X ou Y après tri préalable pourraient imposer le recours à l'ICSI, et poseraient naturellement un problème éthique même si l'existence de maladies génétiques liées au sexe pourraient justifier un tel recours à l'ICSI. Mais on voit bien le risque considérable sur le plan éthique d'un tel élargissement d'indications à des fins opportunistes du choix du sexe pour lui-même.

Ainsi l'ICSI tend à répondre à des indications plus larges que celles prévues initialement. Cette extension renforce les incertitudes en ce qui concerne l'enfant à venir. Autant le risque de la transmission d'une maladie génétique ne peut que nous interroger dans le cadre d'une stérilité masculine, autant la banalisation de son emploi soulève peut-être des problèmes autant économiques qu'éthiques. La société en effet n'a pas eu à se prononcer sur la légitimité de ces choix.

Le retentissement sur l'enfant

Du fait qu'elle « court-circuite » la fécondation, l'ICSI a soulevé beaucoup de craintes concernant les enfants ainsi conçus.

Une revue complète de la littérature a été faite en 2001 par les équipes de Strasbourg (ML Guénédal et al.) montrant que la plupart des études proviennent de l'importante activité du groupe de Van Steirteghem, qui a le mérite d'avoir établi précocement et de façon régulière le suivi des grossesses issues d'ICSI en Belgique.

Elle donnent les informations suivantes à propos des risques évoqués qui peuvent relever de deux grandes catégories.

Ceux qui sont liés à la méthode elle-même

Il s'agit par exemple du risque d'introduction de matériel étranger dans l'ovocyte (toxine, virus, ADN, particules, etc.) ou encore du traumatisme ovocytaire causé par la perforation, qui pourrait retentir sur l'embryon et le fœtus. Il n'existe jusqu'à présent dans la littérature aucune publication confirmant ou infirmant ces craintes chez l'homme. Une étude chez le singe a cependant récemment évoqué la possibilité de lésions du fuseau méiotique. Une autre a pu démontrer l'incorporation d'un fragment d'ADN étranger dans le génome embryonnaire après ICSI.

Le deuxième grand groupe de risques est celui de la nature du matériel biologique injecté

L'infertilité masculine diffère de l'infertilité féminine par une responsabilité plus importante des aberrations chromosomiques dans sa genèse, même si, dans le cas d'une stérilité d'un couple attribuée à l'homme, la présence d'anomalies chromosomiques chez la femme peut être parfois la véritable cause de l'infertilité du couple.

On sait que les hommes infertiles sont plus fréquemment porteurs d'anomalies chromosomiques et géniques. La transmission possible à l'enfant d'une stérilité ou d'une malformation congénitale est un risque de nature différente.

Les anomalies chromosomiques

On sait que leur fréquence est inversement proportionnelle au niveau de production spermatique

Elle est dans la population masculine générale de 0,6 % à 1 %. Elle est d'environ 5 % pour les hommes oligozoospermiques et de 10 % pour les azoospermiques. Ces anomalies chromosomiques peuvent porter sur le nombre (syndrome de Klinefelter, XXY) ou sur la macrostructure des chromosomes (translocations, inversions, etc.). Le syndrome de Klinefelter se caractérise par une atrophie testiculaire accompagnée d'une stérilité, d'éventuels troubles à la puberté (gynécomastie) et, dans certains cas, de légers troubles du comportement. Ce tableau clinique sans handicap majeur n'implique généralement pas le recours à une interruption de grossesse selon les centres pluridisciplinaires de diagnostic pré-natal également chargés de proposer une éventuelle interruption de grossesse.

Des corrélations entre les délétions du chromosome Y et l'infertilité masculine ont été décrites dès 1976. Les grandes délétions observées qui peuvent entraîner un trouble de la spermatogenèse appartiennent à une région nommée AZF (Azoospermic Factor). Ces délétions ne sont pas spécifiques des azoospermies, mais également retrouvées en cas d'OAT (oligoasthénotératospermie) sévères. La fréquence des microdélétions chez les hommes infertiles varie, selon les publications, entre 3 % et 19 %. Il est donc impératif d'informer les couples de la possibilité de transmettre cette pathologie à leur descendance masculine. Le dépistage de ces microdélétions chez les hommes candidats à l'ICSI pour une atteinte « inexplicable » de la spermatogenèse est réalisé systématiquement dans de nombreuses équipes. Il est à noter que l'équipe belge, pionnière de l'ICSI, a récemment pratiqué un DPI à la recherche de la microdélétion de l'Y portée par le père pour ne replacer que des embryons « sains ». Cette sélection ne pourrait pas être réalisée en France car les indications d'un DPI, encadrées par la loi, impliquent l'existence d'une « maladie d'une exceptionnelle gravité et reconnue comme incurable au moment du diagnostic », définition qui ne correspond aucunement à ces anomalies des gonesomes. Cette nécessité de faire suivre l'ICSI d'un DPI constitue incontestablement une dérive qui doit nous interroger.

La transmission de ces anomalies chromosomiques

En 1995, In't Veld et al. furent les premiers, dans une étude très alarmante, à attirer l'attention sur l'augmentation des aberrations chromosomiques sexuelles au cours de l'ICSI (30 %). Il faut cependant nuancer les conclusions de cette étude biaisée par un âge maternel avancé et surtout par un trop faible nombre de cas rapportés.

Nous présentons ici les données cumulatives d'études menées de 1991 à 1998, principalement européennes, relevant le taux d'anomalies chromosomiques chez les fœtus issus d'ICSI. L'incidence des anomalies chromosomiques se situe entre 0,04 % et 3,3 %. Le pourcentage des aberrations *chromosomiques de novo* (autosomiques et sexuelles) varie de 0 à 2,9 %, celui des aberrations chromosomiques héréditaires (équilibrées et déséquilibrées) de 0,04 à 1,3 %.

Dans le bilan de leurs sept années de pratique, Bonduelle et al. ont relevé 2,6 % d'anomalies autosomiques (28/1082) et 0,8 % d'anomalies portant sur un chromosome sexuel. Ces taux sont globalement supérieurs aux normes le plus souvent citées, soit 0,92 % pour les anomalies autosomiques et 0,19 % pour les anomalies sexuelles. Cependant, l'interprétation de cette augmentation, particulièrement celle des anomalies chromosomiques sexuelles, observée principalement par ces auteurs, doit être prudente, avant tout parce que les normes de référence concernent des nouveau-nés témoins et non des fœtus. Cette mise en garde s'applique également à la situation française évaluée annuellement par le bilan FIVNAT : le chiffre de 0,7 % d'anomalies chromosomiques (16/2332) s'inscrit dans les normes ci-dessus, mais il est au moins doublé par rapport à la valeur de référence citée par les auteurs. De plus les facteurs de risque

ne sont pas toujours appariés entre les populations ICSI et celles des registres contrôles utilisés (FIVNAT, Bilan de l'année 1997).

Une étude danoise récente n'a, quant à elle, pas relevé d'anomalies sur les chromosomes sexuels, alors qu'un taux élevé d'anomalies chromosomiques totales a été observé chez les 209 fœtus analysés.

Testart et al. ont le mérite d'avoir réalisé la seule étude française de cohorte, de laquelle il ressort que les seules anomalies chromosomiques chez les fœtus issus d'ICSI sont celles héritées des parents. Enfin, la corrélation entre l'origine des spermatozoïdes injectés, épидidymaire ou testiculaire, associée au fait que des spermatozoïdes puis des embryons issus d'ICSI soient congelés, et le taux d'anomalies chromosomiques fœtales n'est pas clairement établie (FIVNAT, Bilan de l'année 1998).

Les malformations congénitales

Les données concernant l'incidence des malformations congénitales observées chez les enfants nés d'ICSI sont également peu nombreuses, et ces études ne sont pas toujours menées en parallèle avec celles mettant en évidence des anomalies chromosomiques. Le pourcentage des malformations majeures relevées à l'âge de deux mois est très variable (1,6 % et 3,9 %).

Bonduelle et al. ont observé une augmentation du pourcentage de malformations majeures à 1 an (3,4 %), alors que leurs chiffres à deux mois de vie (2,3 %) s'inscrivent dans les normes précédentes.

En France, le pourcentage de malformations congénitales observées dans le cadre de la FIV en général¹ est de 2,4 %, soit presque deux fois supérieur à celui observé pour des grossesses spontanées (FIVNAT, Bilan de l'année 1997).

Les centres australien et anglais n'ont pas noté d'augmentation des malformations majeures à un an (4,5 % et 4,9 % respectivement) par rapport à leur population témoin (5 % et 4,1 %), contrairement au pourcentage d'anomalies mineures.

Enfin, là encore aucune corrélation ne semble pouvoir être établie entre l'origine des spermatozoïdes injectés et le pourcentage de malformations congénitales (FIVNAT, Bilan de l'année 1998).

La difficulté d'interprétation de ces résultats, accentuée par la grande disparité des normes, est liée en grande partie à la controverse sur la classification des malformations congénitales. Par exemple, la classification utilisée par Bonduelle et al. – les malformations congénitales sont majeures quand elles ont des conséquences fonctionnelles et/ou qu'elles requièrent une correction chirurgicale, toutes les autres sont mineures – est plus laxiste que celle des Australiens. La classification des malformations, observées par ces mêmes auteurs par rapport à une population

1. Il n'y a pas de données spécifiques à l'ICSI.

témoin, a en effet permis à Kurinczuk et Bower, selon leurs propres critères, de contredire les résultats plutôt rassurants de l'équipe belge. L'intérêt de cette étude particulièrement démonstrative est cependant d'encourager la recherche d'un consensus et la poursuite de telles études.

Depuis cette date, d'autres articles sont parus, en particulier dans le *New England Journal of Medicine* de mars 2002¹.

L'article de Schieve et al. concluait : « *L'utilisation de l'assistance médicale à la procréation a entraîné la naissance d'un nombre disproportionné d'enfants de faible poids et de très faible poids de naissance, en partie du fait de l'augmentation des grossesses multiples et en partie du fait de l'augmentation de ces pathologies en cas de grossesses uniques.* »

L'article de Hansen et al. concluait : « *Les enfants conçus après ICSI ou FIV ont deux fois plus de risques de malformations congénitales majeures que les enfants conçus naturellement.* »

L'ensemble de ces articles va probablement dans le sens d'une augmentation de risque pour l'enfant. Il faut en outre noter qu'en raison du développement relativement récent de la technique, les conséquences à long terme n'ont pu être explorées. Des articles récents (*Journal of Medical Genetics*, janvier 2003 ; *Lancet*, janvier 2003) font état d'une multiplication par quatre d'un rare désordre génétique, le syndrome de Beckwitt-Widemann, et par sept de l'augmentation du risque de rétino-blastome, même si la responsabilité de l'ICSI n'est pas clairement indiquée. Ces études méritent cependant confirmation. Des études croisant les registres FIV et cancer en Australie n'ont pas permis de retrouver plus de cancer chez les enfants nés après FIV².

Ainsi, le doublement des malformations congénitales, la transmission d'anomalies chromosomiques sexuelles responsables de stérilités potentielles, même si elles restent difficiles à estimer et vraisemblablement faibles, font de la FIV doublée de l'ICSI une technique qui n'est pas totalement dénuée de risque pour l'enfant. L'individualisation de l'ICSI au sein de la FIV ne peut toutefois être trop stigmatisée puisque la FIV sans ICSI augmente le risque de prématurité et donc d'un développement psychomoteur retardé surtout par les grossesses et les naissances multiples, ainsi que le taux de morbidité et de mortalité très élevés en cas de grande prématurité. Mais l'ICSI par elle-même ne peut pas être considérée comme responsable de ces conséquences délétères.

Le conseil génétique

La transmission de ces anomalies chromosomiques et génétiques justifie qu'un entretien et un conseil génétique avec le couple s'imposent avant le consentement à l'ICSI, même si le désir d'enfant peut prévaloir. Un

1. L. Schieve et al., "Low and very low birthweight in infants conceived with use of assisted reproductive technology", *NEJM* 2002, 346 : 731-737 et M. Hansen et al., "The risk of major birth defects after ICSI and IVF", *NEJM* 2002, 346 : 725-730.

2. Klip H. et coll., "Risks of cancer in offspring of women who underwent ovarian stimulation for IVF", *Human Reprod* 2001, novembre ; 16 (11) : 2451-8.

couple ayant recours à l'ICSI devrait toujours bénéficier d'un caryotype avant la première tentative. D'une façon générale, bien qu'il soit proposé par certains, le recours au diagnostic cytogénétique préimplantatoire après ICSI, en cas d'anomalies génétiques est actuellement exclu.

Le risque de la transmission à la descendance masculine, dès maintenant avéré mais sans certitude quantitative avant une dizaine d'années, pose le problème éthique majeur de l'incertitude reportée au temps futur mais cette incertitude est sous-jacente de façon permanente derrière toute technique d'AMP : congélation de gamètes et d'embryons, FIV et particulièrement l'ICSI, comme elle l'est aussi derrière toute thérapeutique susceptible de toucher les lignées germinales et les cellules reproductrices. Il est important tout de même de noter que des publications récentes de Sutcliffe et Bonduelle, même si elles ne concernent que de petites séries et si elles s'arrêtent à deux ans, ne révèlent pas dans des études cas-témoins d'anomalies du développement chez des enfants âgés de deux ans nés après ICSI¹.

La question du matériel spermatique

La diversité des moyens d'obtention des spermatozoïdes révèle une dérive vers l'utilisation de matériel spermatique de plus en plus immature. Il paraît donc important d'emblée de séparer les problèmes scientifiques et éthiques à partir d'une micro-injection à partir de sperme frais ou congelé et ceux à partir de matériel plus ou moins mature recueilli directement au niveau testiculaire. L'étude des conséquences de l'ICSI de spermatozoïdes testiculaires devrait faire l'objet d'une expérimentation animale d'envergure avant qu'elle ne soit appliquée à l'homme, légitime justification ici du principe de précaution. Recourir aux spermatozoïdes immatures, dans l'état actuel des connaissances, pour assurer une fécondation *in vitro* soulève de telles incertitudes pour le futur de l'enfant que cette pratique n'est probablement pas éthiquement acceptable.

DPI et ICSI

DPI et ICSI sont intimement liés. Tout DPI implique une ICSI pour des raisons techniques de contamination d'ADN. Certains préconisent d'associer à l'ICSI un diagnostic préimplantatoire afin de s'assurer que la maladie génétique n'a pas été transmise à l'embryon. Toute ICSI impliquerait-elle dans le futur un DPI dans la mesure où la recherche d'une anomalie du chromosome sexuel devrait être considéré comme systématique dans les situations paternelles à risque ? Cette pratique ajouterait alors aux problèmes éthiques soulevés par l'ICSI ceux du DPI récemment abordés par le CCNE dans son avis n° 72.

1. Sutcliffe AG. et coll. « Outcome in the 2nd year of life after in vitro fertilization by ICSI : UK Case-Control study », *Lancet* 2001, June 30 ; 357 (92-74) : 20.80 -4.

B) Les aspects juridiques

Les lois sur la bioéthique, depuis 1994 on l'a vu, ne font pas de mention spécifique de l'ICSI alors que sa pratique en France précède l'adoption de la première loi. Ce silence surprend aussi dans les décrets d'application concernant le DPI (parus cinq ans après la loi et donc sept ans après le début de l'ICSI). Ceux-ci n'évoquent pas l'ICSI dont sont systématiquement issus les embryons préimplantatoires à analyser. Seule une circulaire sur les bonnes pratiques de l'AMP en 1999 évoque réellement cette technique.

Le DPI par screening embryonnaire du fait d'un recours à l'ICSI, sortirait du cadre aujourd'hui autorisé par la loi.

Les aspects éthiques

Dans la découverte et la mise en œuvre des différentes techniques d'AMP, l'espérance des couples est renforcée par une offre médicale croissante qui peut privilégier l'efficacité de la technique, reléguant au second rang les incertitudes et les risques qu'elle fait courir. C'est ainsi que le Comité national dans son avis n° 42 du 30 mars 1994 sur l'évolution des pratiques d'AMP invitait à des protocoles prudents. Cet avis pointait notamment l'ICSI et, eu égard au développement déjà très rapide de cette pratique, énonçait un certain nombre de recommandations : des efforts devaient être entrepris pour trouver un modèle animal et développer des protocoles expérimentaux, pour informer les couples sur le caractère encore expérimental de la méthode, pour éviter l'association avec des techniques de cocultures intracellulaires, et enfin entreprendre des protocoles d'évaluation prospective.

Le droit à la procréation, jusqu'où ?

On assiste incontestablement à une dérive progressive de l'aide à la procréation, quelles que soient les circonstances, même si elle reste marginale. La médecine ne doit pas répondre à un désir d'enfant à n'importe quel prix, particulièrement si le prix à payer peut être celui d'une existence délibérément amputée de certaines de ses potentialités. Vouloir un enfant est le désir le plus légitime du monde. Cette légitimité n'existe et ne doit être prise en compte que si l'enfant est voulu pour lui-même et si son intérêt prime sur le seul désir de s'assurer une filiation génétique. Les questions de droit à l'enfant et droit de l'enfant ont déjà été évoquées dans un rapport du CCNE déjà cité à propos du diagnostic préimplantatoire (avis n° 72).

Les risques éventuellement encourus par l'enfant et la décision d'engager une ICSI

La stérilité

Peut-on faire courir à un enfant le risque encore non évalué d'une stérilité ou de son traitement palliatif ? La médecine de la reproduction peut-elle favoriser la transmission à la descendance d'une stérilité ? Com-

ment annoncer à un enfant qu'il devra peut-être envisager sa vie future comme celle d'un adulte stérile ? Sa présence au monde implique peut-être sa stérilité. L'information est en effet essentielle pour que son engagement vis-à-vis de sa future compagne, qui devra peut-être elle-même se prêter à une ICSI, soit le plus informé possible. Si la plupart des parents se refusent à envisager cette éventualité et la reportent à vingt ans et plus, une double question éthique demeure vis-à-vis de l'enfant : celle du secret entourant les conditions de sa conception et les conséquences éventuelles que cela peut avoir pour lui-même dans sa filiation.

Transmission d'une maladie chromosomique ou génétique

La question ne se pose pas simplement en terme de FIV avec ICSI ; le progrès de la médecine permet à des couples atteints de maladie chronique (diabète, etc.) de procréer sans que la société ne trouve, à juste titre, de motif à protester. Mais transmettre potentiellement, en toute connaissance de cause, une maladie, pose légitimement une question éthique ; même si la transmission de l'anomalie en cause n'est pas le fait de l'ensemble des spermatozoïdes. De plus, cette transmission ne se limite pas aux seules maladies génétiques avec mutation. Les progrès de la prise en charge de la grossesse permettent à des mères atteintes de maladie chronique de procréer dans des conditions satisfaisantes et peut-être de transmettre des facteurs de risque jusqu'ici intransmissibles.

L'absence d'évaluation à moyen et long terme de techniques nouvelles

La fécondation d'un ovocyte avec des spermatocytes ou des spermatides immatures s'apparente à de l'expérimentation humaine. Les résultats sont aléatoires et non évalués, le devenir de l'embryon et de l'enfant est totalement imprévisible.

Un premier prérequis par l'expérimentation animale s'impose aujourd'hui avant tout essai thérapeutique sur l'humain. Le contournement de la fécondation par des spermatogones immatures pourrait un jour bénéficier de protocoles de recherche faisant appel à des autogreffes voire à des greffes de cellules germinales souches. Le risque de manipulations germinales est alors au premier rang.

L'introduction de protéines ou de matériel étranger aux spermatozoïdes ne semble pas jusqu'ici avoir démontré être à la source de conséquences délétères.

Le suivi des enfants

Les risques liés à la FIV, et à l'ICSI en particulier, rendent indispensable la réalisation de suivi épidémiologique à long terme des enfants nés après l'utilisation de ces techniques, ce qui soulève cependant de nombreuses difficultés.

En dehors des difficultés matérielles liées au coût et à l'organisation d'un tel suivi, deux arguments d'ordre éthiques sont avancés.

Le premier est lié aux risques de stigmatisation. Le fait d'être l'objet d'un suivi peut être considéré comme témoignant d'une anomalie ou, en tout cas, d'une différence par rapport aux autres enfants alors que les parents et l'entourage souhaitent en général que les enfants nés après FIV ne soient en rien distingués des autres. La révélation des conditions de sa conception à un enfant est une question difficile, d'autant plus qu'on ignore le bénéfice ou le maléfice qu'il peut en tirer. La qualité des données recueillies, courantes ou spécifiées, ne devrait pas poser de problème particulier dans la mesure où il y aurait nécessairement des groupes témoins. Il convient tout autant de suivre les individus « normaux » que les individus présentant une particularité. Personne n'a à se percevoir comme particulier au motif du suivi.

Le deuxième argument est lié à la liberté individuelle. En effet, il peut y avoir contradiction entre les exigences d'ordre épidémiologique qui, pour éviter les erreurs d'interprétation, nécessitent d'avoir des informations sur tous les individus d'une cohorte, et la liberté individuelle qui amène à ne faire porter ces études que sur des volontaires.

Il n'existe pas de réponse facile à ces arguments. La société confrontée au développement de pratiques plus ou moins risquées, prises en charge par la sécurité sociale, a le devoir d'en assurer le suivi. Cette acceptation de principe par les parents devrait d'ailleurs être encouragées par les conditions d'entrée dans un programme de FIV.

Par ailleurs, il pourrait être en effet reproché aux pouvoirs publics d'avoir accepté que se développent des techniques de FIV sans s'assurer de leur innocuité. Ce qui est fait par les pouvoirs publics dans le cadre de médicaments tels que les vaccins, devrait pouvoir l'être pour d'autres pratiques.

Le risque de stigmatisation pourrait être limité si la récolte d'informations épidémiologiques sur la santé des enfants était systématique, intégrée dans le système d'informations sanitaire général et non pas uniquement réalisée à la demande, en fonction d'un problème précis.

Un dernier problème potentiellement plus sérieux pourrait surgir selon les résultats du suivi. Faudrait-il informer d'un risque particulier les personnes nées par cette technique ? Même si la réponse est difficile, la responsabilité d'une société est d'évaluer sans cesse le sens de sa pratique, même s'il n'y pas jusqu'ici d'alarme majeure qui soit survenue.

L'information

L'information vraie et complète à donner aux parents est la première des exigences éthiques. Elle n'exonère pas pour autant la médecine de sa responsabilité.

Cette information doit concerner plusieurs points :

- l'infertilité masculine s'associe à un nombre non négligeable d'anomalies chromosomiques, certaines transmissibles, d'autres non transmissibles. Le couple doit donc être informé de ce risque ;
- la transmission génétique d'anomalies chromosomiques et non chromosomiques pourrait justifier un diagnostic prénatal ou un diagnostic préimplantatoire. Là encore, la dérive vers l'élargissement du diagnostic préimplantatoire doit être évoquée ;
- un diagnostic prénatal et un dépistage génétique qui concrètement s'articulent avec une ICSI posent en eux-mêmes des problèmes éthiques et économiques de santé publique. Imposer un diagnostic prénatal est critiquable, le refuser ou ne pas le proposer peut l'être aussi ;
- l'homme doit être informé qu'en cas de stérilité masculine, la recherche systématique d'une anomalie chromosomique avant ICSI doit être faite même si elle alourdit la procédure ;
- la réalisation d'un livret destiné à l'information des femmes devrait être systématiquement distribué pour permettre une approche pluridisciplinaire intégrant spécialistes de l'AMP, pédiatres généticiens et psychologues.

Conclusion

Le principe de précaution est un principe à géométrie variable ; s'il est sans cesse sollicité dans les cas de maladies liées à l'environnement ou de maladies infectieuses, il n'est quasiment jamais évoqué dans le cadre de l'assistance médicale à la procréation alors même que le destin d'un enfant est en jeu. C'est précisément dans une telle situation où les données sont entachées d'incertitude, que l'intérêt de l'enfant doit l'emporter sur celui des parents. La transmission prévisible et acceptée d'une maladie est en soi un problème éthique. Cependant, la légitimité d'une attitude visant à privilégier la transmission d'un caractère – surtout négatif – à un enfant, mérite d'être contestée comme doit aussi nous interroger le rôle de la médecine dans ces circonstances.

Le coût de cette technique n'est pas négligeable et on peut considérer que privilégier l'efficacité au détriment de l'indication initiale (c'est-à-dire une azoo ou une oligozoospermie forte) n'est peut-être pas compatible avec les ressources disponibles.

La difficulté d'un vrai suivi des enfants est réelle et en dehors des études sur quelques dizaines, voire quelques centaines d'enfants, il est difficile d'établir un suivi qui ne concerne que les enfants nés après ICSI en raison du risque de stigmatisation. La complexité de ces études rend difficile l'évaluation réelle du risque de transmission de maladies génétiques à court, moyen et long terme. Cependant une étude européenne est en cours comparant FIV, ICSI et naissance naturelle.

C'est pourquoi, il semble bien qu'il faille garder actuellement à l'ICSI sa qualité de technique en dernier ressort et non pas en première instance en cas d'autre alternative raisonnable. Le lien entre DPI et ICSI doit être

strictement encadré et ne peut être laissé à l'initiative individuelle, ceci pour des raisons tant éthiques que de santé publique. Il relève actuellement du contrôle vigilant de la CNMBRDp et devra rester soumis à l'avenir au contrôle de l'Agence prévue par la loi.

Vouloir à tout prix procréer, quelles que soient les anomalies chromosomiques ou géniques dont est porteur au moins l'un des deux parents, engage l'avenir des enfants et donc privilégie à l'excès le désir d'une filiation biologique par rapport au droit d'un enfant à naître dans des conditions lui donnant toutes ses chances.

Il peut sembler naïf de ne se poser la question éthique de l'ICSI qu'après plusieurs dizaines de milliers de naissances d'enfants. La société semble découvrir que, dans ce domaine, l'innovation scientifique n'a été à l'abri d'un regard critique que par son efficacité reconnue.

Il serait cependant hasardeux de faire de cette technique un danger excessif pour le futur. Mais c'est justement ce silence et cette relative indifférence à l'élargissement des indications, à la transmission de certaines anomalies qui soulèvent un problème éthique.

Le propos du CCNE n'est pas de susciter une inquiétude qui ne soit pas fondée sur des éléments scientifiques objectifs ni de réclamer quelque moratoire que ce soit à propos de l'ICSI. Mais c'est justement l'existence de certains faits, la discréption qui entoure cette activité, l'élargissement croissant de ses indications qui ne peuvent que contraindre à mettre en avant quelques repères forts. Il serait en effet désinvolte de ne confier qu'au futur la mission d'établir un état critique de cette technique, d'autant plus que le caractère spectaculaire des avancées de l'AMP peut faire parfois placer au second plan le destin de l'enfant.

La faiblesse des données de santé publique en France dans ce domaine n'est pas en rapport avec l'importance de la part de l'AMP dans les naissances françaises. Il est du devoir d'une société de ne pas limiter la prudence aux situations médicales non concernées par l'AMP, et de se donner les moyens permanents de pouvoir apporter la réponse la plus claire possible pour être à même d'assumer sa responsabilité vis-à-vis des générations futures.

12 décembre 2002

Rapport d'activité de la section technique 2002

Activité de la section technique du Comité consultatif national d'éthique en 2002

Selon les termes du décret du 29 mai 1997, la section technique est appelée à instruire les dossiers inscrits à l'ordre du jour du Comité par son président ; elle a compétence pour traiter les autres dossiers dont le Comité est saisi. Elle est composée de douze membres désignés par le Comité sur proposition de son président : huit parmi les personnalités appartenant au secteur de la recherche et quatre parmi les personnalités désignées en raison de leur compétence et de leur intérêt pour les problèmes d'éthique. Elle élit son président.

Parmi les dossiers traités en 2002

Saisine de madame Claire Brisset, Défenseure des enfants, à propos des questions éthiques soulevées par l'ICSI (23 mai 2001).

La section technique a désigné un groupe de travail et adopté en session plénière le 12 décembre 2002 l'avis n° 75 sur les questions éthiques soulevées par le développement de l'ICSI (avis publié dans le n° 35 des Cahiers du CCNE).

Saisine concernant les pratiques de fourniture de pièces anatomiques pour l'enseignement (30 mai 2001).

La section technique rappelle les exigences de la loi n° 94-654 du 29 juillet 1994, concernant notamment le principe du consentement du donneur, celui de l'indisponibilité du corps humain qui le met hors commerce, mais qui ne s'oppose pas au legs à un institut de recherche. Elle rappelle que, bien que ne figurant plus au premier plan des disciplines scientifiques modernes, l'enseignement de l'anatomie demeure indispensable à la formation médicale. Pour éviter tout manquement au respect de la volonté des donneurs, il conviendrait de préciser que les pièces préparées ne seront fournies qu'à des organismes d'enseignement et de recherche.

Enfin il convient de respecter la transparence et le caractère non commercial du travail accompli, dans le respect des règles éthiques qui s'imposent.

Saisine concernant les informations à transmettre à un médecin pour une patiente qui a été traitée par des produits dérivés du sang alors que le donneur a développé ultérieurement une maladie de Creutzfeldt-Jakob, et à inscrire dans le dossier médical de la patiente dans la perspective de l'accès direct du malade à son dossier (25 septembre 2001).

La section technique rappelle les termes de l'avis n° 55 (octobre 1997) sur l'information à donner aux patients à propos de la possibilité de transmission de l'agent de la maladie de Creutzfeldt-Jakob, par des composants du sang, et estime que cet avis reste valable.

Elle souligne que le dossier médical doit indiquer la nature, le numéro de lot des produits administrés, la notion de traçabilité enregistrée, sans faire mention de la maladie du donneur qui, en l'état actuel des connaissances, est sans conséquences sur le plan médical pour la personne transfusée. En revanche, lui faire connaître le statut du donneur peut être la cause de troubles psychologiques importants.

Elle propose enfin que seul le médecin hospitalier d'un autre centre puisse être informé de cette situation particulière.

Saisine de monsieur Charpy, président de l'Établissement français du sang, sur les questions posées par l'exclusion du don du sang des homosexuels comme mesure de sécurité sanitaire (25 septembre 2001).

Dans sa réponse la section technique estime que le don du sang doit être considéré avant tout comme un devoir d'aide et d'assistance, et non comme un droit, et que ce devoir implique une responsabilité de sécurité envers autrui. Pour éviter que le souci de sécurité transfusionnelle n'amène à des mesures discriminatoires, il conviendrait que le futur questionnaire de l'EFS permette d'évaluer les risques pour chaque individu en fonction de ses conduites, sans pour autant stigmatiser un groupe à risques.

Le questionnaire devrait souligner le fait que la bienfaisance et la solidarité peuvent s'exprimer, avec autant de force, dans le fait de donner son sang que dans celui de s'en exclure.

Saisine à propos de la neurochirurgie fonctionnelle d'affections psychiatriques sévères (18 juin 2001).

Un groupe de travail est constitué et le CCNE adopte en session plénière le 25 avril 2002 l'avis n° 71 sur la neurochirurgie fonctionnelle d'affections psychiatriques sévères (publié dans le n° 32 des Cahiers du CCNE).

Saisine des professeurs Frydman, Vekemans et Munnich (13 mars 2001), du professeur Philippe (23 juillet 2001) et des professeurs Gerlinger et Viville (27 avril 2001) à propos de l'extension du DPI.

Le CCNE adopte en session plénière le 4 juillet 2002 son avis n° 72 : réflexions sur l'extension du DPI (publié dans le n° 33 des Cahiers du CCNE).

Saisine du professeur Laurent Degos, Institut universitaire d'hématologie de l'hôpital Saint-Louis, concernant les objectifs de la phase I des essais médicamenteux en cancérologie.

La section technique procède à des auditions dans le cadre de cette saisine.

Le comité plénier adoptera le 26 septembre 2002 sur l'avis n° 73 sur les essais de phase I en cancérologie (publié dans le n° 34 des Cahiers du CCNE).

Saisine du directeur général de la Santé, sur l'opportunité de constituer des banques de sang de cordon autologue (22 avril 2002).

Le CCNE adopte le 12 décembre 2002 en session plénière l'avis n° 74 sur les banques de sang de cordon ombilical en vue d'une utilisation autologue ou de recherche (publié dans le n° 35 des Cahiers du CCNE).

**Le Centre de documentation
en éthique des sciences de la vie
et de la santé de l'Inserm**

Le Centre de documentation en éthique des sciences de la vie et de la santé de l'Inserm

Le Centre de documentation en éthique (CDEI) a été créé par l'Inserm, lors de la mise en place du Comité consultatif national d'éthique pour les sciences de la vie et de la santé (CCNE), essentiellement pour apporter un soutien documentaire à ce dernier. Destiné d'abord aux seuls membres du CCNE, il a été ouvert au public en 1989 et assure également un appui documentaire au Comité d'éthique de l'Inserm depuis 2000. Il a poursuivi sa mission durant l'année 2002, qui consiste avant tout à assurer une veille documentaire afin de recueillir l'information dès sa parution, aussi bien en France qu'à l'étranger et à en faciliter largement la connaissance.

Une part importante du travail réalisé au CDEI l'est pour le CCNE : réponses aux demandes émanant du président ou de la secrétaire générale, de la section technique, des groupes de travail ou de membres à titre individuel. Au CCNE une assistante de recherche prépare le travail des membres à partir des documents sélectionnés par le CDEI.

Il est aussi ouvert à l'ensemble des personnes intéressées par les problèmes suscités par l'avancée des sciences et des techniques dans le domaine biomédical. Ainsi, en 2002, la bibliothèque a compté 520 entrées d'utilisateurs (pour environ la moitié des étudiants, l'autre moitié se composant de professeurs des universités, chercheurs, médecins, journalistes, infirmiers, juristes, documentalistes, enseignants, pharmaciens). Ces utilisateurs viennent de Paris, de province et assez souvent de l'étranger. Un utilisateur vient en moyenne trois fois dans l'année.

Le CDEI est installé dans les mêmes locaux que le CCNE (locaux mis à sa disposition par celui-ci), ce qui permet une grande collaboration entre le CCNE et le CDEI.

La **bibliothèque** offre en consultation un ensemble de documents dans le domaine de l'éthique biomédicale : 4 500 ouvrages, principaux tex-

tes de lois dans le domaine de la santé et de la recherche biomédicale, projets et propositions de lois, 250 thèses ou mémoires, des rapports, ainsi qu'une collection d'une centaine de revues spécialisées en éthique, philosophie, droit, sociologie.

La politique d'acquisition des documents est déterminée en fonction des thématiques de travail du CCNE, des recherches des utilisateurs, des manifestations (congrès, colloques, conférences) et des questions émergentes.

L'acquisition des documents se fait par :

- des achats ;
- des services de presse, en échange d'un signalement dans les *Cahiers du Comité consultatif national d'éthique* ;
- l'obtention de rapports et de littérature grise grâce principalement à une veille documentaire sur internet ;
- des thèses ou mémoires remis par leurs auteurs.

Outils de la bibliothèque :

- la **base de données bibliographique** est réalisée à partir du fonds documentaire de la bibliothèque. Elle contient 11 650 références d'ouvrages, de périodiques et d'articles de périodiques. Elle est mise à jour quotidiennement. Les documents signalés sont majoritairement en français (70 %) et en anglais (30 %). Les recherches documentaires sont effectuées à la demande des lecteurs à partir de cette base de données. Elle est également accessible sur internet : <http://disc.vjf.inserm.fr> : 2010 ;
- le **thesaurus d'éthique des sciences de la vie et de la santé** permet l'indexation et l'interrogation de la base de donnée. Il se compose de plus de 1 300 mots-clés, présentés avec des synonymes, des notes explicatives et leur traduction en anglais (les équivalents Bioethics ou Mesh lorsqu'ils existent). Ce thesaurus sert également à indexer les avis du CCNE, accessibles sur son serveur : <http://www.ccne-ethique.fr>.

Produits documentaires :

- une **revue de presse hebdomadaire** réalisée à partir des principaux quotidiens nationaux envoyée aux membres du CCNE et mise en ligne sur les serveurs du CCNE : <http://www.ccne-ethique.fr> et de l'Inserm : <http://www.inserm.fr/ethique> ;
- un **bulletin bibliographique** bimestriel signalant les derniers documents entrés au CDEI est envoyé aux membres du CCNE ;
- des **dossiers documentaires** constitués en fonction des travaux du CCNE et des questions d'actualité. Ils présentent, sur chacun des sujets, un ensemble de textes législatifs et normatifs, d'articles scientifiques, médicaux et philosophiques, des réflexions éthiques.

Le CDEI collabore aux *Cahiers du Comité consultatif national d'éthique* en signalant un certain nombre d'ouvrages importants entrés au CDEI, en particulier en service de presse, les enseignements et conférences dans le domaine de l'éthique biomédicale, et par un panorama récapitulatif de la presse.

Le CDEI fait partie du projet européen « Eurethnet » pour la mise en commun par les principaux pays européens des ressources documentaires en éthique, en particulier par la réalisation d'une base de données commune « Euroethics ».

Bénédicte de Boischevalier et Martine Pelpel-Dagorne sont les documentalistes du centre de documentation, et Anne Bernard réalise la revue de presse.

Deuxième partie

Compte rendu de la Journée annuelle du 27 novembre 2002

Programme de la Journée annuelle d'éthique 2002

Mercredi 27 novembre 2002**Matin**

Introduction Didier Sicard, président du CCNE

Ouverture solennelle par Jean-François Mattei, ministre de la Santé, de la Famille et des Personnes handicapées

Neurochirurgie fonctionnelle d'affections psychiatriques sévères**Modérateur : Denys Pellerin, membre du CCNE**

Sadek Béloucif, présentation de l'avis du CCNE, membre du CCNE
Alim-Louis Benabid, Inserm unité 318-Neurosciences précliniques
Yves Agid, Centre d'investigation clinique, groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière

Christophe Demonfaucon, secrétaire de l'Association française de personnes souffrant de troubles obsessionnels et compulsifs

Christian Vasseur, président de l'Association française de psychiatrie

Discussion

Essais de phase I en cancérologie**Modérateur : Nicole Questiaux, vice-présidente du CCNE**

Présentation de l'avis du CCNE, Maxime Seligmann, membre du CCNE

Laurent Degos, directeur de l'Institut universitaire d'hématologie, hôpital Saint-Louis

Michel Marty, directeur de l'Institut Gustave-Roussy

Claude Huriet, président de l'Institut Curie

Claire Compagnon, directrice du développement des actions de lutte, la Ligue contre les cancers

Mercredi 27 novembre 2002

Après-Midi

Discussion sur les essais de phase I en cancérologie
animée par Nicole Questiaux, vice-présidente du CCNE

Extension du diagnostic préimplantatoire

Modérateur : Monique Canto-Sperber, membre du CCNE

Présentation de l'avis du CCNE, Gérard Bréart, membre du CCNE
Éliane Gluckman, service de greffe de moelle, hôpital Saint-Louis
René Frydman, service de gynécologie-obstétrique, hôpital
Antoine-Béclère
Jacques Milliez, service de gynécologie-obstétrique, hôpital
Saint-Antoine
Monette Vacquin, psychanalyste

Discussion

Synthèse des débats de la journée, Didier Sicard, président du
CCNE

Clôture par Luc Ferry, ministre de la Jeunesse, de l'Éducation nationale et de la Recherche

Mercredi 27 novembre 2002

Matin

**Introduction par Didier Sicard,
président du Comité consultatif national d'éthique**

Les trois avis livrés à la discussion publique aujourd’hui entrent dans le champ de compétence du CCNE. Ils expriment une tension très forte entre le respect, l’autonomie de la personne, l’intérêt de la recherche scientifique et l’intérêt de la société. Cette tension, qui n’est jamais épuisée, permet à chacun de se repérer.

Je laisse la parole à Monsieur le Professeur Jean-François Mattei, ministre de la Santé, de la Famille et des Personnes handicapées pour l’ouverture de cette Journée annuelle d’éthique.

Discours de Jean-François Mattei, ministre de la Santé, de la Famille et des Personnes handicapées

Monsieur le Président,
Chers Collègues,
Chers Amis,
Mesdames, Messieurs,

Les Journées annuelles d'éthique, organisées par le CCNE pour répondre à sa mission d'information et de sensibilisation, sont un rendez-vous important auquel participe chaque année un public nombreux et fidèle.

À quelques semaines de la reprise du débat parlementaire sur les lois bioéthiques, ces journées prennent un relief tout particulier.

Je suis heureux de pouvoir aujourd'hui faire le constat d'un succès qui ne se dément pas.

Oui, je suis heureux, et je vous le dis très sincèrement, d'être aujourd'hui parmi vous.

Ma sensibilité à l'éthique, vous le savez ne date pas d'hier. Elle a bien 20 ans, 20 ans comme bientôt les aura le Comité consultatif national d'éthique qui en début d'année prochaine fêtera cet anniversaire.
Ce comité, j'en ai, depuis sa création, suivi avec attention le **cheminement et**, systématiquement, lu et annoté les **recommandations**.
Ce comité, j'ai eu le privilège d'en être **membre**.
Ce comité, j'ai la fierté d'avoir porté les lois qui en ont consacré **l'existence législative**.
Ce comité national, enfin **n'est pas « un, parmi d'autres » mais bien « Le » Comité consultatif national d'éthique**.

Je tiens solennellement à le féliciter, à vous féliciter, pour la qualité du travail accompli.

Ce travail remarquable, lourd et difficile, le Comité peut le mener à bien en raison de sa **structure** qui allie **pluridisciplinarité des compétences et pluralité des opinions**.

Le CCNE est saisi et se saisit en effet, de **questions auxquelles il est difficile d'apporter une réponse simple** et qui nécessitent en premier lieu de bien comprendre ce qui est en cause. Faire une description aussi précise et complète que possible des faits et, acquérir une vision claire de la réalité, font partie intégrante de la réflexion éthique.

C'est un travail considérable et nécessaire à la mise en perspective, au débat, à l'élaboration progressive d'un avis.

Les avis n'ont pas vocation à constituer une réponse toute prête à appliquer, pas plus qu'ils ne lient ceux qui ont pu les solliciter, mais ils sont **une aide pour un mieux agir**.

La contribution du Comité, dont le seul pouvoir « est celui que lui donne la sagesse de ses avis » pour reprendre les mots du professeur Jean Bernard, est de ce fait devenue une **composante importante dans la gestation de décisions marquantes** pour le devenir de nos sociétés.

Face à la difficulté d'effectuer un choix, le politique, le décideur trouvera dans tel avis des raisons d'être conforté, encouragé à faire. L'attention attirée par l'éventail mis à jour des conséquences, il sera parfois au contraire, retenu ou amené au moins à reconSIDérer l'option envisagée.

La structure du Comité apparaît tout à fait **essentielle pour garantir la pertinence d'avis qui marquent pour certains profondément notre société**. Lors des nominations, une attention particulière est donc portée au respect de la représentativité tant en termes de compétences disciplinaires que de pluralisme des opinions. Cette exigence a, on le sait conduit à augmenter le nombre de ses membres qui est passé progressivement de 33 à 41.

Si la structure a une telle importance, on doit alors se méfier des succédanés.

Face à la prolifération de comités dont ni les règles de composition ni les missions n'apparaissent clairement définies, on doit, me semble-t-il, s'interroger.

Bien sûr, le travail de compréhension, le travail d'évaluation de nos actions, qui caractérise la pensée éthique ne peut se transmettre par le seul biais des avis émis par le comité national.

La prolifération des comités locaux, observatoires, espaces de réflexion et ateliers éthiques, peut être vue comme **la marque de la volonté du plus grand nombre d'être acteur de la réflexion éthique**. On peut **s'en féliciter dès lors qu'il n'y a pas confusion des genres**. Mais comment s'assurer qu'ainsi s'effectue au mieux **la transmission de la réflexion éthique ne relève pas de l'évidence**. Je tiens, Monsieur le Président, à ce que vous engagiez une réflexion sur cette importante question.

Le Comité consultatif joue au niveau national un rôle qui, je l'ai dit, le rend indispensable et dont je me félicite. **J'aîmerais toutefois voir renforcée son action internationale.** Je sais, Monsieur le Président, que c'est bien l'un de vos objectifs. Les échanges avec d'autres comités nationaux ne cessent, sous votre impulsion, de s'amplifier. Ces échanges avec d'autres comités nationaux ne cessent, sous votre impulsion, de s'amplifier. Ces échanges sont, à n'en point douter, de nature à enrichir vos débats.

Mais je pense qu'il faut oser aller plus loin. Par exemple, **le regroupement en un réseau des comités d'éthiques nationaux** pourrait, au niveau européen, donner poids à la défense de valeurs que nous savons communes mais qui peinent parfois à se faire entendre.

Deux exemples récents montrent qu'en l'absence d'un tel dispositif nous perdons en efficacité pour défendre des valeurs qui nous sont communes.

Premier exemple : le clonage reproductif. En dépit de positions convergentes, nous ne sommes pas encore parvenus, avec nos amis allemands, à faire adopter au niveau international une déclaration commune d'interdiction du clonage reproductif. Ce retard est en partie lié à des démarches insuffisamment concertées entre des pays européens qui pourtant se retrouvent pleinement sur l'objectif de fond.

Deuxième exemple : la brevetabilité des gènes humains. Nous sommes, à ce sujet, restés dans l'ambiguïté la plus totale sur la définition de ce qui relève de l'invention et de la découverte, et cela dans le texte même de la directive européenne censée harmoniser les pratiques entre les États membres dans le domaine des inventions biotechnologiques.

Partageant les mêmes motivations, les mêmes valeurs, et les mêmes exigences, nous sommes là confrontés à des situations qui auraient manifestement pu bénéficier d'un travail plus approfondi de réflexion au sein d'un réseau des comités d'éthiques nationaux.

Pour terminer, je souhaiterais insister sur ce qui m'apparaît être **une exigence pour nos sociétés, à savoir l'éducation à l'éthique.**

En 1989, le CCNE s'était avec prudence penché sur la question de l'enseignement de l'éthique. Cette question était considérée alors comme délicate parce que l'éthique implique la référence à des valeurs morales ; elle est également une question délicate parce que **l'éthique n'est pas une science : l'éthique est un questionnement** et il n'est donc pas simple d'imaginer comment l'enseigner.

Nous nous devons d'aborder à nouveau cette question.

Les futurs citoyens doivent pouvoir comprendre les enjeux soulevés par la recherche scientifique.

Troisième révolution sociale des temps modernes après les révolutions agraires et industrielles, la révolution scientifique donne à la vitesse

de déplacement de la frontière des connaissances une telle accélération qu'à peine esquissées, les limites semblent dépassées.

Les repères s'effacent faisant émerger un besoin accru de sens et de délibération éthique, un besoin croissant d'une philosophie de l'action. L'accélération qui est à l'œuvre impose que nous trouvions les moyens les plus adaptés pour rester maître de nos choix. Il y va de notre liberté.

L'émergence de l'éthique traduit cette quête d'une recherche des comportements les plus conformes à l'idée que l'homme se fait de sa dignité.

L'éducation ne peut ignorer cette exigence.

Au collège, au lycée, à l'université, à tous les niveaux de la formation nous devons avoir présent à l'esprit **un impératif : ne pas laisser s'endormir les consciences. À chaque instant, il faut les nourrir, les éveiller, les sensibiliser aux droits** mais aussi aux **devoirs de l'homme**, à la nécessaire **prise en compte de l'autre, aujourd'hui et demain, ici et ailleurs**. Le défi du monde moderne n'est-il pas de prendre en compte ce **changement d'échelle spatio-temporelle d'une altérité** qui n'en reste pas moins ontologique et qui fonde notre dignité.

Pour les professionnels de santé, qui sont, vous le savez, confrontés à une évolution rapide des techniques d'investigation et des thérapeutiques, aux attentes nées du progrès médical, l'éducation à l'éthique revêt une importance toute particulière. Les professions de santé doivent trouver les organisations facilitant l'exercice de la réflexion et le développement de la formation à l'éthique. Je viens précisément de confier à monsieur Alain Cordier, que je remercie, la présidence d'une mission chargée de me faire des propositions spécifiques à ce secteur.

Mesdames, Messieurs, ces journées sont l'occasion, si ce n'est d'entrer directement au cœur de la gestation des avis, au moins d'en expliciter l'argumentaire. Je vous souhaite de profiter pleinement de cette journée en gardant à l'esprit que l'histoire de l'homme, depuis son apparition sur terre, est faite d'une succession de transgression des limites imposées, pour un temps, à la pensée et à l'action et qu'il n'y a pas de choix éthiques sans tension morale.

Didier Sicard, Président du CCNE

Avec le Comité d'éthique allemand, nous nous battons pour que le clonage reproductif soit interdit. Nous avons eu un échange très vif avec le représentant du Président Bush au Brésil, il y a quelques semaines. Mais le travail continu, et nous avons prévu de nous réunir au mois de janvier avec le professeur Kass, qui préside l'équivalent du Comité national américain, afin d'approfondir et probablement de réunir une conférence des comités d'éthique européens pour que, sans affrontement avec l'Amérique, on débouche sur une position très pratique et pragmatique.

Neurochirurgie fonctionnelle d'affections psychiatriques sévères

**Didier Sicard,
président du Comité consultatif national d'éthique**

Les trois avis dont nous allons débattre pourraient apparaître comme étranges et présenter un visage du CCNE assez transgressif. Le premier sujet admettrait que les maladies psychiatriques sont accessibles au bistouri, à la neurochirurgie, le deuxième sujet que des embryons peuvent naître pour réparer un autre embryon, et le troisième sujet que la personne atteinte d'un cancer peut être l'objet d'une recherche, beaucoup plus que d'un soin.

On pourrait donner ainsi une vision caricaturale du Comité, parce que celui-ci n'a pas mission d'être censeur ou de permettre quelque stratégie que ce soit. Sa mission est sans cesse d'éclaircir, d'ouvrir les débats, de ne jamais les refermer, les pousser dans des retranchements, de tout faire pour que notre contemporanéité soit sans cesse bousculée.

Nous ne disons pas que la chirurgie est l'avenir de la psychiatrie, ni que l'embryon humain est devenu un matériau, ni non plus que la recherche sur la personne malade en fait une victime du progrès médical. Notre volonté est de dire : « Arrêtons-nous sur ces sujets, posons les armes de chaque côté et tentons de construire de la cohérence, du sens. »

Cette journée est l'occasion d'un débat contradictoire. Ce n'est pas une grande messe éthique. Nous y exposerons de la façon la plus ouverte les positions qui ont surgi après des semaines, des mois, voire des années de discussion. Lorsque monsieur Luc Ferry clôturera cette journée, peut-être serons-nous ébranlés et que nous remettrons sur le champ du travail les sujets qui seront évoqués aujourd'hui.

**Denys Pellerin,
membre du Comité consultatif national d'éthique**

Modérateur

En juin 2001, le CCNE a été saisi par le Président d'une Commission départementale de psychiatrie des implications éthiques liées à la pratique de la neurochirurgie fonctionnelle, thérapeutique expérimentale, d'affections psychiatriques sévères. À l'appui de cette saisine était rapporté le cas d'un patient âgé de vingt ans souffrant de graves troubles psychiatriques avec agitation et hétéro-agressivité, menaces d'automutilations ayant conduit à une hospitalisation quasi continue depuis 1995. Devant le caractère réfractaire aux traitements médicamenteux psychiatriques classiques, la question d'un recours à des méthodes chirurgicales a été envisagée, afin de tenter de réduire la violence potentielle et la dangerosité de ce patient. L'espoir exprimé par l'équipe soignante consistait en l'instauration d'un traitement plus humain que la détention quasi carcérale et prolongée de ce jeune homme.

Plus spécifiquement, l'avis demandé au CCNE portait sur le principe même du recours à la neurochirurgie fonctionnelle (psychochirurgie) pour des affections psychiatriques sévères, ainsi que sur les modalités d'un tel recours et les garanties à mettre en place, notamment pour recueillir un consentement valable de la part du patient.

En effet, bien que dans de rares cas, la neurochirurgie fonctionnelle puisse être un recours nécessaire et utile, son caractère irréversible pose une question majeure de concertation préalable, plus que dans n'importe quel autre traitement.

Peu après que le CCNE ait été saisi de ce difficile problème, celui-ci a été interrogé par le professeur Benabid, soucieux des implications éthiques liées au développement des nouvelles méthodes de stimulation cérébrales à hautes fréquences. On en connaît les effets bénéfiques sur la sédation des mouvements anormaux tels qu'observés dans les cas graves de maladie de Parkinson. Ces méthodes nouvelles permettent maintenant

de mimer les effets de la neurochirurgie fonctionnelle classique de manière potentiellement réversible et adaptable, ce qui permet d'éviter de nombreux effets secondaires indésirables d'une chirurgie lésionnelle.

Les progrès de la neurobiologie, de l'imagerie fonctionnelle cérébrale permettent d'espérer aujourd'hui de mieux appréhender les processus neuronaux associés à certains désordres mentaux graves. Plusieurs équipes de différents pays se sont engagées dans cette voie de recherche prometteuse. Elles font l'hypothèse que, si ces nouvelles méthodes moins agressives de stimulation cérébrales permettent de réenvisager avec optimisme le développement d'une psychochirurgie réfléchie, scientifique et prospective, un réexamen des finalités des indications de la neurochirurgie fonctionnelle s'impose, d'autant que ces méthodes peuvent apparaître relativement faciles, pratiquement bénignes.

Cette démarche ne saurait se concevoir qu'après avoir évalué les possibles implications qui ne manqueraient pas d'être soulevées. Dans le passé, de fortes critiques, justifiées, s'étaient élevées à propos du caractère initialement incertain et peu reproductible des résultats, accompagné parfois d'un dérapage regrettable dans les indications, jusqu'à aboutir à une pratique exagérée et sans discernement, n'obéissant plus aux règles fondamentales de l'éthique.

C'est dans ce contexte encore chargé des passions de l'histoire médicale que se pose la question de l'éventuel renouveau de la pratique neurochirurgicale.

**Sadek Béloucif,
membre du Comité consultatif national d'éthique**

Présentation de l'avis

Lorsqu'on est saisi d'une question telle que celle qui nous préoccupe aujourd'hui, on sent une tension très forte, le désespoir des familles et, par-delà elles, des gens qui souffrent. En cela, il a été significatif d'être saisis, en perspective, d'un côté par des praticiens qui se demandaient comment améliorer les conditions de détention quasi carcérales du cas cité par M. Pellerin et, de l'autre côté par les perspectives scientifiques. Malgré tout, les détenteurs de ces technologies gardent leur propre éthique, et les termes de la lettre de M. Benabid formulent bien « la crainte d'un dérapage regrettable de ces indications ». Il faut envisager avec optimisme un développement réfléchi, scientifique et prospectif. Face à ces deux implications, notre tâche a été d'essayer d'en poser les différentes perspectives.

La psychochirurgie (ancienne lobotomie des années 1940) apparaît à première vue complètement folle, irréaliste d'autant qu'elle avait entraîné des dérapages au nom de la rentabilité économique, et conduisait à un asservissement pur et simple de l'individu. Dans les années 1950, ces indications avaient diminué avec la découverte des neuroleptiques, mais sans les supprimer complètement.

Une commission fédérale américaine s'était réunie en 1977 pour tenter de condamner cette psychochirurgie. La conclusion du président de cette commission a été surprenante. Il y était dit : « Nous avons examiné les données, qui ne confortaient pas nos préjugés. Personnellement, je ne pensais pas en venir à me déterminer en faveur de la psychochirurgie. Mais, nous avons vu que les personnes gravement atteintes ont pu en tirer bénéfice. L'intervention ne devrait pas être abandonnée. » De fait, cette intervention n'a pas été abandonnée. Les seules données disponibles pour notre pays étaient contenues dans le rapport de l'IGAS (années 1980) recensant 32 interventions pratiquées sur six ans.

Avec les progrès de la science, la lobotomie classique, chirurgie mutilante, destructrice, a disparu pour faire place à ce qu'on appelle maintenant la neurochirurgie fonctionnelle, technique chirurgicale beaucoup plus limitée, mais encore destructrice. L'idée était de pouvoir limiter son caractère invasif en une thérapeutique chirurgicale des symptômes, afin de corriger les manifestations fonctionnelles, et non la structure de l'individu. Ce sont des progrès par rapport aux lobotomies anciennes car, en termes de modifications cognitives, l'apathie généralement marquée par l'indifférence de la personne lobotomisée n'était plus observée avec cette technique.

Puis, de nouvelles techniques radicalement différentes sont apparues, car non destructrices, potentiellement réversibles (neurostimulations par stéréotaxie), dont on connaît les résultats bénéfiques lors de traitement de parkinsoniens sévères.

Ces nouvelles techniques se proposent d'implanter dans le parenchyme cérébral des électrodes de stimulation, dans des zones précises, afin d'obtenir l'équivalent d'un geste chirurgical limité, de manière non destructrice. Il ne s'agit que d'un stimulateur. Le parallèle peut être fait avec les stimulateurs cardiaques, mais en sachant que l'acceptation psychologique, sociale de cette technique de stimulation sera toujours moindre, car on touche là au cerveau. Dès lors apparaissent des craintes, des fantasmes de toute intervention : comment voir, imaginer la maladie mentale par rapport à la maladie psychique ? Pourtant, les patients sont là : ceux souffrant de TOC, ceux ayant la conscience douloureuse de leur état, dont 50 à 70 % de l'activité diurne passent dans l'accomplissement de rituels dououreux.

Nous devons donc nous interroger sur plusieurs plans :

- Quelle est la validité scientifique et technique de ces nouvelles techniques ?
- S'agit-il d'un acte de recherche ?
- S'agit-il d'un acte de soin ?
- Comment évaluer la pertinence de ces indications ?
- Comment régler la question du consentement ? Peut-on aborder la question du consentement si on déborde le cadre des TOC pour aller vers celui de patients souffrant d'une hétéro ou d'une autoagressivité manifeste ? Comment peut-on aborder cette question du consentement pour un sujet qui, à l'évidence, a perdu une partie plus ou moins grande de sa liberté de jugement ? Quelles sont les limites de ce consentement éclairé ?
- Quelle est la part de la société, avec ce conflit entre l'intérêt du patient et celui de la société, notamment dans ces cas d'extrême dangerosité ?

Nous avons donc effectué un travail pas à pas, quasiment casuistique sur ces différents points, très intriqués. L'avis du CCNE sur le consentement avait déjà mentionné l'intrication des actes de soins et des actes de recherche, qui est devenue une des caractéristiques majeures de la médecine scientifique. Elle devrait être revendiquée avec fierté : une médecine qui fait de la recherche est une médecine qui remet en question ses pré-

ceptes, qui corrige ses erreurs, qui progresse. Une bonne recherche ne suffit pas à faire des soins de qualité, mais elle y contribue.

Au moins à trois reprises, le CCNE s'est penché sur cette notion de consentement, qui a un sens différent selon que l'abord soit médical, juridique, philosophique ou éthique, qu'il concerne le sujet, ou qu'il se fasse dans l'intérêt d'un tiers.

Dans les psychoses obsessionnelles graves chez des patients ne souffrant pas de troubles annihilant leur jugement, qui sont en pleine conscience de la réalité des souffrances endurées, on pourrait imaginer que l'action du consentement ne va pas différer des autres spécialités médicales. Cependant ce consentement se place plutôt du côté du soignant qui va consentir ou non à effectuer cette technique, par exemple en étant sûr qu'un temps suffisamment long s'est passé, que le diagnostic a été porté avec suffisamment de précisions, et que tous les autres aspects thérapeutiques médicamenteux, comportementaux et autres ont déjà été appliqués.

En revanche, chez des patients en état délirant agressif pour eux-mêmes ou pour leur entourage, cette question du consentement reste problématique. Il est même utopique que la validité du consentement demandé soit réelle dans le cas de ces troubles.

Le précédent avis du Comité sur le consentement avait donné une primauté sur l'inviolabilité du corps, par rapport à d'autres pays qui pouvait en prôner la liberté décisionnelle. Mais, nous nous attaquons là à des patients atteints de pathologie psychiatriques sévères. Sur ces questions, le Code de déontologie précise que « le consentement de la personne examinée ou soignée doit être recherché dans tous les cas, et que le consentement du malade mental aux soins qu'on lui propose est souhaitable », quitte à insister. Mais lorsqu'il s'y refuse, le médecin et l'entourage familial doivent dans certains cas passer outre en cas d'aliénation mentale caractérisée ou d'état dangereux pour la sécurité des personnes, où l'hospitalisation s'impose alors, avec ou sans internement administratif (la loi de juin 1990 permet, dans certaines conditions, de passer outre au consentement du patient, tant pour l'admission en milieu hospitalier public que pour appliquer le traitement).

On voit bien que ce qui pouvait être appliqué et proposé par la loi pour ces hospitalisations d'urgence et d'office de malades mentaux ne peut pas rentrer dans notre cadre, d'autant que nous sommes dans une thérapeutique expérimentale, nichée aux confins de la recherche et du soin. Cette question bouscule certains de nos modes de pensée classiques, telle la distinction entre recherche avec ou sans bénéfice individuel direct.

Face à ces difficultés, l'Association mondiale de psychiatrie avait proposé une espèce de délibération au cas par cas, une casuistique. Cette association indique que « c'est en se basant sur le sens individuel de leur responsabilité vis-à-vis du patient, ou de leur capacité à juger de la

conduite correcte et appropriée, que les psychiatres se conforment de manière éthique. Les règles extérieures ou l'influence que peuvent avoir les codes déontologiques, l'étude de l'éthique ou les règles légales ne suffisent pas en elles-mêmes à garantir une pratique éthique de la médecine ».

Cependant, l'éthique c'est aussi se mettre des garde-fous. La question se pose d'agir sur le comportement humain (comment le peut-on ?) en se gardant du risque de dérive que peut faire naître une vision neurobiologique de ces comportements. Nous avons dû faire une distinction entre ce qui relève de la personne et ce qui relève de la personnalité.

Sur un plan utilitariste, la psychiatrie peut être envisagée comme un moyen de libérer le patient de l'assujettissement induit par la maladie. Mais la crainte demeure de voir la *personne* s'effacer derrière la *personnalité*, ou d'imaginer une remise en cause des questions de responsabilité d'une personne par rapport à ses actes.

Loin de séparer de manière tranchée « personne » et « personnalité », les avancées de la neurologie fonctionnelle nous font nous reposer la question de la sauvegarde du libre arbitre et du déterminisme des actions humaines. Questions capitales qui feront prochainement l'objet d'un avis du CCNE.

Le Comité directeur de bioéthique du Conseil de l'Europe avait proposé la création d'un livre blanc à des fins de consultation publique sur cette question de psychochirurgie, tout en indiquant : « Lorsque des États continuent d'approuver son usage, le consentement du patient devrait être un minimum absolu pour son utilisation. De plus, la décision de recourir à la psychochirurgie devrait, dans tous les cas, être confirmée par un comité qui ne soit pas uniquement composé d'experts psychiatres. » Nous en revenons à la première partie de la saisine de la DDASS du Bas-Rhin disant : « Nous n'avons pas connaissance d'un tel comité en France, c'est au CCNE de se déterminer. » L'une des conclusions de ce rapport était de proposer un tel comité.

Certes, cette proposition n'est pas dans la tradition médicale française, attachée à la notion de colloque singulier. Cependant, il nous est apparu que les multiples intervenants et les larges champs éthiques ouverts par la prise en charge de tels patients imposent d'affronter la question de la responsabilité politique, qui sera résolue par un comité indépendant de toute influence. Le caractère particulier et exceptionnel de ces pathologies et de leur médication thérapeutique fait que ce type de comité proposé ne peut pas simplement regrouper le champ d'activité des CPPRB dans leur acceptation nouvelle, essentiellement définies à des termes de recherche. Une nouvelle définition, avec un mode de fonctionnement particulier, semble nécessaire.

Cela rejoint les propos de M. Mattei, qui nous incitait à (re) réfléchir à cette articulation entre les différents comités. On ne sait pas très bien ce qu'un comité d'éthique doit être, mais on peut imaginer une vision assez

claire de ce qu'il ne doit pas être. Nous avons donc proposé un comité constitué de deux sous-sections :

- un comité d'instruction avec des équipes multidisciplinaires (spécialistes scientifiques français, professionnels internationaux, indispensables à l'expertise et à la garantie d'une volonté d'indépendance) ayant agrément pour la pratique de ces techniques ;
- un comité décisionnel qui comporterait des personnes de haute autorité morale, qui représenteraient la société civile (citoyens, représentants d'associations, juristes, sociologues, philosophes, théologiens...)

L'idée essentielle étant que si l'objet de ces nouvelles techniques est toujours thérapeutique, la démarche doit être celle d'une recherche avec une forte évaluation, dans le sens où cette thérapeutique expérimentale doit prendre en compte en premier plan l'intégrité de la personne en souffrance. Ainsi, sous ces conditions, en l'état actuel de la science, on pourrait imaginer une ouverture aux TOC, comme cela a pu se faire pour la maladie de Parkinson.

En revanche, l'ouverture aux troubles psychiatriques en impasse thérapeutique, notamment dans le cas d'autoagressivité, apparaît encore prématurée.

Face à ces questions déchirantes, il ne peut s'agir que d'un soin dont l'intrication avec la recherche implique que la notion de consentement soit très spécifique, qu'elle puisse être validée par un regard extérieur, tout en sachant que cette notion de souffrance psychiatrique est, par essence, inaccessible, et qu'elle ne pourra jamais vraiment faire l'objet d'une évaluation scientifique comparable à celle d'un désordre neurologique organique comme celui de la maladie de Parkinson.

**Alim-Louis Benabid,
directeur de l'unité Inserm 318,
neurosciences précliniques**

[La présentation du Pr. Benabid était accompagnée de diapositives et de vidéos associées qu'il ne nous a pas été possible, pour des impératifs techniques, de reproduire dans ce rapport.]

Si j'ai envoyé au Comité d'éthique la lettre que vous avez mentionnée, c'est pour deux raisons. De par mon expérience, j'ai eu le privilège d'être un des acteurs (modeste) de la psychochirurgie, ce qui m'a toujours laissé dans une situation conflictuelle entre l'intérêt scientifique et le sentiment que nous agissions en aveugles, dans la mesure où les bases scientifiques et les moyens techniques que nous avions alors rendaient cet exercice pour le moins périlleux et pas nécessairement rationnel.

Aux alentours des années 1978-1980, nous avons assisté à la quasi-disparition de cette activité, ce qui a constitué pour ma part un événement douloureux au sens où cela a remis en question les activités que j'avais pu exercer. Puis, au cours de congrès auxquels j'ai eu l'occasion d'assister ou d'intervenir, j'ai senti renaître un frémissement annonciateur d'un retour de ces méthodes, sans que pour autant nous ayons évolué dans le sens d'une réflexion scientifique et éthique.

Étant en partie responsable de l'évolution de ces méthodes, notamment par l'introduction des stimulations cérébrales à haute fréquence, je me suis senti plus particulièrement responsable, sous prétexte de la relative innocuité de ces méthodes et de leur réversibilité (ce qui en est l'intérêt, mais ce qui pourrait en être la faiblesse) du risque d'un nouveau dérapage qui donnerait un deuxième coup de poignard, non pas à la discipline et à la méthode, mais aux possibilités thérapeutiques données à ces malades dont on vient de rappeler la gravité de leur état.

C'est la raison pour laquelle j'avais exprimé dans ma lettre que nous n'envisagions pas de remettre les pieds dans ce domaine si trois conditions préalables n'étaient pas réunies :

- l'obtention d'un avis, pour ne pas dire d'un blanc seing du CCNE ;
- la véritable insertion dans une démarche de recherche sur les mécanismes et les circuits sous-tendant ces mécanismes ;
- le soutien du ministère de la Santé, de façon à ce que ces méthodes soient reconnues et prises en charge.

J'avais exprimé également le fait que si on devait de nouveau envisager la (ré) introduction des techniques chirurgicales dans le domaine des stimulations à haute fréquence et celui des TOC, il me paraissait illusoire, voire dangereux, de vouloir s'attaquer au vaste champ de la psychiatrie, avec toute l'étendue de sa souffrance, et qu'il faudrait se limiter à une affection, les TOC, dont le profil répondait le mieux aux critères des approches chirurgicales, affection qui se trouverait aux confins de la psychiatrie et de la neurologie, ce qui permettait au moins en partie de s'affranchir d'une altération trop importante du libre arbitre du malade.

À propos de ce traitement chirurgical lésionnel, ablation par électrocoagulation, qui avait obtenu des succès et dont on pouvait se dire qu'on pourrait les reproduire à l'aide des stimulations à haute fréquence, il fallait se souvenir, et cela a été une des causes de la déchéance de cette technique, de l'irréversibilité de ces effets. Quand ils étaient ceux souhaités, tout le monde s'en réjouissait, mais les complications étaient également irréversibles. En son temps, cette pratique a donc été critiquable ou très justement critiquée, ce qui a participé à son extinction, sans doute aussi grâce à l'avènement et à l'efficacité de méthodes chimiques, notamment les neuroleptiques, mais dont il faut bien dire qu'elles ont introduit une dimension carcérale au niveau des individus, et c'est ce que l'on pourrait souhaiter voir disparaître.

La stimulation cérébrale à haute fréquence mise au point dans le cadre des mouvements anormaux, et qui a fait ses preuves dans ce domaine, a pour caractéristique de mimer les effets des lésions (méthode ablative), d'une manière réversible. Un de ses intérêts, qui peut aussi être un de ses dangers, c'est la réversibilité dans le temps (ce qui constitue un élément important lorsqu'on atteint ou que l'on s'approche du comportement d'un individu), mais également dans l'espace dans la mesure où il est possible d'envisager d'aborder certaines cibles, sans leur faire subir de lésions chirurgicales à caractère définitif, et d'en évaluer le résultat.

Je donnerai quelques exemples de cette réversibilité.

Diapositive n° 1

Voici une personne touchée par la maladie de Parkinson, qui tremble des deux côtés. On interrompt la stimulation du côté contrôlatéral et on voit la main droite être à nouveau agitée. Lorsqu'on remet en marche la stimulation, ce tremblement disparaît quasi instantanément. C'est un élément important, dans la mesure où on peut se demander si on bénéfi-

ciera de ce retour clinique peropératoire, si utile pour localiser la cible, dans d'autres applications. Il est en effet peu probable que nous puissions observer, dans le cas des TOC, un effet aussi net, aigu, et réversible, sur leurs symptômes en cours d'intervention.

Diapositive n° 2

Voici un malade parkinsonien victime de dystonie dite de la période « off » (sans médicaments), avec une position anormale du bras. La stimulation la fait disparaître, ce qui montre encore une fois une rapide efficacité. Le schéma de l'enregistrement électro-accélérométrique montre que le tremblement est très rapidement aboli lorsqu'on stimule.

Diapositive n° 3

La chirurgie ablative notamment à travers la thalamotomie pour la maladie de Parkinson a longtemps été la base, voire l'exclusivité de la chirurgie neurologique fonctionnelle. Ces pratiques ont disparu grâce à l'avènement du traitement médical par la levodopa, très efficace, mais également à cause des complications propres à cette chirurgie ablative. Par exemple, en ce qui concerne la thalamotomie visible sur cette image, il se trouve qu'elle est mal placée et qu'elle ne résout pas le problème posé, au vu de sa proximité du faisceau pyramidal.

Dans le cas de la maladie de Parkinson, les techniques ablatives ont disparu au profit de la stimulation à haute fréquence qui s'avère reproduire sur toute cible utilisée les mêmes effets que ceux de la destruction, à ceci près qu'elle est réversible et qu'elle peut éventuellement être abandonnée si les résultats ne sont pas satisfaisants.

Diapositive n° 4

On a retrouvé quelques illustrations de ces techniques anciennes chez des malades qui avaient subi une lobotomie. On voit sur cette image qu'elle crée une dégénérescence antérograde et rétrograde de toutes les connexions nerveuses de la substance blanche. L'irréversibilité de ces pratiques les rendait difficilement acceptables.

Quelle cible choisir actuellement ? Le problème est loin d'être réglé. Nos collègues belges et hollandais, en se fondant sur la constatation que les stimulations imitent les lésions, ont stimulé la capsule interne où ils avaient pratiqué des capsulotomies. Ces stimulations ne se sont révélées que partiellement efficaces. Se pose la question du noyau Accumbens qui pourrait être un autre site. D'autres sites seraient possibles comme la cible pallidale, quand on sait que certains dystoniques présentant des éléments de TOC ont vécu des améliorations. Par ailleurs, les récents travaux publiés dans *Lancet* par l'équipe de Luc Mallet et Yves Agid ont montré que le noyau sous-thalamique, considéré dans sa partie dorsolatérale comme un noyau somatomoteur, semblerait avoir une efficacité importante chez des malades porteurs de TOC.

Diapositive n° 5

Il est également intéressant d'associer d'autres cibles. On peut par exemple mettre plusieurs électrodes dans une même cible. Pour une même maladie (la dystonie), on peut planter à la fois la cible classique « pallidale », ainsi que la cible subthalamique. Cette méthode présente donc une grande souplesse.

Quelle cible utiliser ? Celle qui a été utilisée par l'équipe de Nuttin (la capsule interne) n'est pas véritablement satisfaisante, dans la mesure où on doit stimuler tellement fort qu'on se demande si la cible se situe bien à cet endroit ou à plus grande distance.

La neurochirurgie fonctionnelle soit se faire dans le cadre d'une concertation multidisciplinaire. Il ne s'agit pas d'ouvrir ici un nouveau champ d'application à la neurochirurgie. Il faut que les psychiatres, les neurologues, les neuropsychologues y participent. Il faut que ce soit un programme prospectif contrôlé, avec un comité d'éthique, avec une stratégie d'inclusion des malades, tout cela dans une démarche scientifique réelle. En dehors de cela, nous ne pourrions que courir le risque de faire perdre à ces malades une possibilité de traitement. Comme dans le cas des mouvements anormaux, ce ne saurait être qu'une thérapeutique complémentaire venant au terme ou en complément d'une thérapeutique pharmacologique et de psychothérapies comportementales correctement conduites, tant il est vrai que l'objectif de la neurochirurgie fonctionnelle n'est pas de remplacer les autres traitements, mais d'élargir l'éventail thérapeutique quand ceux-ci échouent ou sont insuffisants.

Au-delà des caractéristiques spécifiques de la stimulation, sa réversibilité et sa relative innocuité, n'oublions pas qu'il s'agit quand même de chirurgie et que l'on ne peut pas s'assurer d'un risque zéro dans ce domaine.

**Professeur Yves Agid,
Centre d'investigation clinique, IFR 70,
groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière**

Je souhaiterais, ici, dégager deux idées : la stimulation électrique neurochirurgicale dont nous parlons s'applique à un organe particulier, le cerveau, qui est d'une extraordinaire complexité ; en dehors du traitement de la maladie de Parkinson, de nouvelles pistes thérapeutiques pourraient s'ouvrir.

Lorsque le neurochirurgien fait l'exérèse d'une lésion cérébrale, par exemple une tumeur, il effectue un acte totalement ou partiellement délabrant, peu ou pas réversible. C'est tout le drame de la « psychochirurgie » des temps passés, un mot qu'on n'ose à peine prononcer de nos jours tant il évoque la démesure. Tout différent est l'acte du praticien de ville qui prescrit un médicament qui ne provoque pas de lésion cérébrale avec la possibilité d'adapter la posologie pour obtenir un effet thérapeutique adapté. C'est particulièrement important pour le psychiatre, médecin des comportements, parfois amené à prescrire un anxiolytique ou un neuroleptique antipsychotique pour tenter d'atténuer ou de supprimer un comportement anormal. Tel est presque le cas pour la stimulation électrique à haute fréquence à haute fréquence appliquée aux structures cérébrales profondes : il n'y a pas de lésion, la morbidité est faible, la méthode est réversible et adaptable. Ce traitement a quelque chose du pacemaker cardiaque à ceci près qu'il est appliqué au cerveau humain.

Lorsqu'une électrode est implantée dans la profondeur du cerveau, par exemple dans le noyau subthalamique pour le traitement de la maladie de Parkinson, elle est introduite dans une toute petite structure de la taille d'une lentille aplatie, d'environ 3 mm d'épaisseur sur 8 mm de large. C'est peu pour le cerveau de l'homme qui pèse près de 3 livres... Cependant, cette petite structure cérébrale est néanmoins d'une complexité dont nous ignorons les limites. Il faut se rappeler que nous commençons à comprendre comment fonctionne cette petite structure, aussi l'ensemble du cerveau dans lequel elle est située. Le cerveau humain comporte environ

100 milliards de cellules nerveuses. Il y a 2 500 types différents de cellules. Chaque cellule nerveuse comprend de nombreux prolongements qui permettent d'établir en moyenne 10 000 contacts par cellule. Si vous songez que chacune de ces cellules émet environ 1 000 signaux par seconde, vous pouvez vous rendre compte, Monsieur le Président, que, au moment où je vous parle, environ 10^{18} signaux sont passés dans mon système nerveux en une seconde ! C'est dire la complexité infinie du cerveau. Or, les sciences biologiques, maillées avec d'autres sciences comme la psychologie ou les sciences de l'ingénieur, permettent de commencer à comprendre les grandes lois du fonctionnement cérébral. On commence, en effet, à connaître la nature et le fonctionnement des circuits de cellules nerveuses qui sous-tendent les grandes fonctions cérébrales. On commence à savoir pourquoi je peux bouger la main, comment je perçois une information. On commence même à évoquer la possibilité de comprendre les fonctions supérieures comme la mémoire, l'attention, la motivation.

L'amélioration, éventuellement spectaculaire, d'un malade parkinsonien par l'impulsion d'une électrode dans le noyau subthalamique peut être interprétée comme une modulation de certaines fonctions motrices spécifiques qui vont justement corriger très exactement les symptômes de la maladie. Mais, puisque le cerveau comprend aussi d'innombrables circuits de cellules nerveuses contribuant au contrôle des fonctions intellectuelles (les voies dites associatives) ou émotionnelles (les voies dites limbiques), la question peut se poser de savoir s'il ne serait pas possible d'utiliser cette technique de modulation des structures cérébrales pour traiter des maladies psychiatriques.

Est-ce à dire qu'il faille revenir à la classique « psychochirurgie » des temps anciens ? Certainement pas, puisque, rappelons-le, la méthode de stimulation électrique à haute fréquence qui permet la modulation du circuit de cellules nerveuses de façon extrêmement sélective, sans lésion, réversible et adaptable. Deux observations récentes, l'une inattendue, l'autre scientifique, nous amènent à évoquer cette possibilité. La première observation est celle de deux patients atteints de la maladie de Parkinson traités avec succès par stimulation bilatérale du noyau subthalamique. Ces deux malades ne nous avaient pas révélé qu'ils étaient aussi atteints de troubles obsessionnels compulsifs (TOC), l'un passait 3 heures par jour à ranger des bouteilles sur une étagère de sa salle de bains, l'autre passait plus d'une heure par jour à se laver les mains. Au décours de l'intervention, il est apparu que les compulsions de ces deux malades avaient disparu et que les idées obsédantes avaient été améliorées de 70 %. Il s'agit là d'une observation recueillie par hasard, mais qui inviterait à vérifier si cette cible thérapeutique ne pourrait pas être utilisée dans le traitement de TOC sévères résistant à tout traitement. La seconde observation entre dans le cadre d'un protocole de recherche qui était subventionné par l'Inserm, après accord du Comité d'éthique, et en respectant soigneusement les principes de la loi Huriet. Pour des raisons scientifiques dans le détail duquel je n'ai pas le temps d'entrer, nous avons pensé que la stimulation d'autres structures profondes du cerveau humain, en l'occurrence

rence la partie médicale du thalamus et la partie limbique du pallidum, pourrait être utile pour atténuer les tics. Non pas les tics banals mais ceux de la maladie de Gilles de la Tourette, dont certaines formes sont particulièrement dramatiques en raison des vocalises et des autostimulations. À partir de plusieurs dizaines de malades volontaires examinés, l'un d'entre eux a été sélectionné. Au décours d'un suivi de plusieurs mois comportant des tests psychologiques, plusieurs entretiens psychiatriques, 4 électrodes ont été placées dans le cerveau du malade puis l'évaluation des tics et des symptômes associés a été effectuée pendant 10 mois en double aveugle (ni le malade ni le médecin ne savait si la stimulation était en route). Une amélioration d'environ 70 % des tics a été observée pour les deux cibles, permettant à ce malade de reprendre une activité à peu près normale. Ceci montre, du reste, qu'un protocole de recherche d'une grande rigueur est absolument nécessaire pour initier une thérapeutique nouvelle.

La question qui se pose aujourd'hui est de savoir si la méthode de stimulation électrique à haute fréquence ne pourrait pas être appliquée à certaines maladies psychiatriques sévères résistant à tout traitement. Ainsi certains TOC, certains cas de maladie de Gilles de la Tourette. Nous pensons que cela est possible, à condition de définir et respecter un certain nombre de critères éthiques et juridiques. En effet, d'un côté cette catégorie, limitée, de malades vit dans la détresse (même avec une « camisole chimique »), de l'autre nous avons la possibilité d'appliquer une thérapeutique qui, rappelons-le, est sélective (sur un circuit de cellules nerveuses données à la différence des traitements médicamenteux), peu dangereuse (en sachant tout de même qu'il s'agit d'une intervention neurochirurgicale), réversible (s'il y a un échec, il est toujours possible de retirer l'électrode), n'entraînant pas de lésion cérébrale (comme démontré sur des cas d'autopsie), adaptable enfin (puisque l'intensité du courant électrique délivré peut être modifiée au gré, comme pour un traitement médicamenteux).

**Christophe Demonfaucon,
président de l'Association française des personnes
souffrant de TOC**

À chaque fois que je parle du TOC en public, je tremble. Est-ce de l'émotion ou un tremblement de terre quotidien que vivent des enfants, des adolescents, des adultes souffrant de TOC, ce qui ne date pas d'hier. Ce sont des souffrances infinies, de même pour les ROC, qui résistent aux traitements, aux thérapies et aux médecins à force de vivre échec sur échec thérapeutique, qui résistent à l'entourage à force d'être réassurés pour éviter les compulsions et les crises de colère, qui résistent par peur des médicaments, des thérapies... Une résistance dure comme un « roc ». Et, du TOC au ROC, les coulées de lave ne sont pas un long fleuve tranquille. Ce sont des coulées de larmes qui dévalent et dévorent tout sur leur passage, des familles et des couples brisés, des vies brûlées par les deux côtés de la maladie : les obsessions et les compulsions. Il s'agit bien d'une maladie.

Le ROC confine à l'insupportable. Il induit malheureusement des suicides, et le suicide d'une personne souffrant de ROC est le suicide de toute une profession. En effet, le ROC est souvent stratifié par des années de traitement à côté de la plaque. Heureusement, certains géologues de l'âme colmatent *in extremis* les brèches aggravées par des situations personnelles médicales difficiles. Ces géologues sont malheureusement trop peu nombreux, et il suffirait que les professionnels de la santé soient solidaires, fassent mieux que certains médias autour des bases de la médecine pour être attentifs et faire tout simplement œuvre de soins en portant un diagnostic correct, engager un traitement efficace.

Cela ne doit pas être une utopie, c'est un besoin vital. Les outils et les expériences existent. Encore faut-il les utiliser.

Aujourd'hui, parmi les psychiatres et les neurochirurgiens qui œuvrent à connaître et à soigner le TOC, au même titre que bien d'autres maladies, un Jules Verne de la neurochirurgie a voulu voyager au centre

du cerveau avec les fils d'Ariane de la neurostimulation. Cela constitue une percée scientifique et, avec les équipes concernées, il a réussi à neutraliser certains tremblements. Tout cela est formidable, d'autant que la neurostimulation pourrait également anéantir également le ROC. À ce titre, le CCNE a émis un avis favorable à la neurostimulation dans le cadre des TOC sévères. Au nom de l'AFTOC, je déclare que nous y sommes également favorables.

Je voudrais ici donner l'essentiel, le fondamental, apporter la chaleur tempérée de la dimension humaine nécessaire à toute approche de soins. Ce n'est pas une dimension comme les autres, elle ne peut vivre sans l'existence des métissages, des rapports entre les différences et de l'ouverture aux autres, avec le respect du patient et de son entourage, en informant sur leur maladie, diagnostiquer (il faut au moins douze ans pour qu'un patient obtienne un diagnostic de TOC), en avançant avec eux dans un combat dont ils sortiront gagnants, riches de la connaissance et des moyens nécessaires et adéquats pour soigner le TOC. Si cette dimension est apportée rapidement, le TOC ne deviendra pas un ROC, et il sera guéri. Si elle est apportée tardivement, il sera encore temps de traiter un TOC mal soigné, devenu ROC. Je pense plus particulièrement à un de nos adhérents (Marcelle) qui a vécu des années de souffrance et à qui on a enfin trouvé un bon traitement. Je pense à Claire-Cécile, qui a passé des années d'hôpitaux en hôpitaux, et qui a bénéficié à temps d'un diagnostic et d'un traitement efficace avant que cela ne tourne mal. Je pense à Alexandre, intoxiqué pendant des mois par un traitement inadapté. Enfin, je pense également à Charlotte, traitée d'incurable, et qui a aujourd'hui repris sa vie en main.

Lorsque le ROC atteint un point de non retour, que tout flambe depuis des années, sans amélioration malgré de nombreuses tentatives de soins, avec les meilleurs experts consultés, la neurostimulation pourrait être envisagée.

En termes d'ouverture aux autres, l'AFTOC doit tenir un rôle important (le professeur Béloucif parlait tout à l'heure de comités et de sous-comités. J'aimerais enlever le « sous » comité) dans le soutien aux personnes souffrantes et à leur entourage, ainsi qu'à la réflexion et aux connaissances qu'elle peut apporter à l'élaboration des consensus et protocoles qui définiront les inclusions ou les exclusions des personnes souffrant de ROC par rapport à la neurostimulation.

Toujours en termes d'ouverture aux autres, j'évoquerai un article paru dans un magazine indiquant une attente de quatre années pour être opéré des formes de la maladie de Parkinson pouvant bénéficier de la neurostimulation. Combien de temps faudra-t-il attendre pour le ROC ? À ce jour, ces malades frappent à la porte de la neurostimulation. J'en rapporterais un exemple par un de ces courriers que l'on reçoit tous les jours :

« Nous lisons avec une joie incomparable l'article paru dans l'hebdomadaire Femme actuelle sur un possible traitement des TOC par chirurgie. Notre fille, Marie-Pierre, née en 1962 en souffre lourdement depuis

une vingtaine d'années et a vécu tout ce que provoquent les TOC (boulimie, anorexie, tentative de suicide, nettoyage trop méticuleux, vérifications qui l'éreintent dès le matin...). Elle est actuellement suivie par le docteur A. Cette espérance de solution chirurgicale est réconfortante et éclaire son avenir. Pouvez-vous nous indiquer dès maintenant la marche à suivre pour participer aux essais de traitement prévus en 2003 à Grenoble. Marie-Pierre se porte candidate pour bénéficier de ce traitement et nous vous remercions pour l'aide que vous pourrez lui apporter afin d'y parvenir. »

Enfin, ultime ouverture, qui nous concerne tous : la considération des malades et de leur famille, l'attention portée à leurs souffrances, sans rejet ni tabou, les moyens avancés pour la connaissance et le traitement des TOC et des ROC, le respect de la connaissance du travail de tous les prédécesseurs, l'altruisme et la passion des professionnels pour soigner et guérir, l'altruisme et la passion des malades pour leur entourage, pour aimer et soutenir. La dimension humaine ne peut tenir qu'avec ces quatre ouvertures.

Je conclurai par cette notion : la maladie de Parkinson n'est pas un TOC, soyons attentifs ; le ROC n'est pas la maladie de Parkinson, soyons cliniciens. Le psychiatre est l'élève de son malade et de son entourage, il est aussi le maître de la clinique, de ses traitements. La « psychochirurgie » actuelle peut obtenir de bons résultats. C'est un fait. La neurostimulation, nouvelle branche de la psychochirurgie, est prometteuse et, *a priori*, réversible. C'est très encourageant, et il serait cruel et inhumain de n'être pas favorable, dans un cadre approuvé par le CCNE, les experts, les malades et leur entourage, à ce qui peut soigner, soulager dans l'extrême sévérité de certains ROC.

À celles et ceux qui sauvent des vies, vous avez la plus belle des reconnaissances, celle du cœur. Soyez éthiquement à la hauteur, soyez humains.

Pour le docteur Christian Vasseur, président de l'Association française de psychiatrie

**Jean-Michel Havet,
secrétaire général de l'Association française
de psychiatrie**

Nous pensions que l'usage de la neurochirurgie en psychiatrie était devenu désuet, et nous nous trompons. Les médias l'ont tirée de l'oubli où elle était tombée, en révélant qu'elle avait été utilisée récemment en Russie pour le traitement des toxicomanes. Interpellé sur cette pratique par une journaliste d'Antenne 2, le professeur Jean-Pol Tassin lui répondit qu'il y avait autre chose à faire avant d'y avoir recours.

Il m'a semblé qu'il fallait être encore plus catégorique et j'ai donc rédigé un éditorial pour le numéro de janvier-février 2002 de la revue *Actualités en psychiatrie* que j'ai intitulé « La lobotomie en psychiatrie, du prix Nobel à l'interdiction ? ».

Est ensuite paru l'avis n° 71 du CCNE, dont les conclusions furent reprises avec des formules choc par des journalistes de la presse grand public et la presse médicale. À partir de là, d'autres associations de psychiatres (psychiatres privés et psychiatres des hôpitaux) ont emboîté le pas de notre association sur les réserves à apporter à cette proposition. La question fut également débattue au sein du bureau de la Fédération française de psychiatrie, et ce n'est donc pas seulement en tant que secrétaire général de l'AFP que je m'adresse à vous, mais au nom d'une grande majorité de psychiatres français.

Mes propos ne se veulent pas polémiques, mais introductifs à un dialogue sur une question à forte charge émotionnelle. Nous croyons que les termes « scientifique » et « humaniste » ne sont pas inconciliables et que cette ruine de l'âme qu'est la science sans conscience n'est pas notre inéluctable condition.

Les problèmes posés par les maladies mentales sont extrêmement complexes et ne sauraient se satisfaire de réponses simples, à l'emporte-pièce. Les questions théoriques quant à l'origine et à la nature de ces troubles particuliers sont multiples et restent ouvertes. Il n'y a pas actuellement de réponses définitives. Les maladies mentales sont des pathologies concernant l'individu dans sa globalité, et pas seulement un organe. Ce sont des pathologies de la personne, du sujet, pas seulement des maladies du cerveau. La caractérisation même de la pensée et des comportements, ainsi que de leurs liens réciproques, reste délicate. Le cerveau ne secrète pas la pensée comme le pancréas secrète l'insuline ou le foie la bile. Si le cerveau demeure un organe indispensable et fondamental pour l'élaboration de l'expression de la pensée, on peut dire sans hésiter qu'il en va de même du cœur, des poumons, des reins, de l'ensemble de l'organisme. Que l'un de ces organes cesse de fonctionner et la pensée disparaît. On ne pense plus de la même façon si l'on a une jambe en moins, si l'on est insuffisant cardiaque ou astreint à une dialyse régulière. La pensée et l'action sont des phénomènes globaux qui engagent l'être humain dans sa totalité.

Tout symptôme, qu'il soit psychique ou organique, concerne non seulement l'individu mais également son entourage. Le symptôme psychiatrique est très certainement le plus relationnel de tous. Qu'est-ce que le « moi », sinon ce qui se constitue et qui n'existe que dans la relation à l'autre : j'ai un absolu besoin de l'autre pour me définir en tant que « moi », c'est-à-dire différent de l'autre. C'est ce que nous ont appris les systémiciens autour de la pensée constructiviste et du constructionisme social qui se développe actuellement. L'homme ne vit pas seulement à l'intérieur de lui-même, et encore moins uniquement dans son système nerveux central.

La pathologie psychiatrique n'est pas une sorte de tumeur psychologique qui aurait poussé sur un psychisme sain. Aussi loin que l'on se reporte dans le temps, on constate que l'on a toujours traité les malades mentaux, et parfois (mal) traités. À ce sujet, l'histoire de la psychiatrie est édifiante et nous montre comment, à partir de théories parfois farfelues et souvent fausses, les psychiatres ont élaboré des méthodes thérapeutiques qui ont pourtant pu se révéler efficaces à soulager certains patients.

Sur quelle théorie repose donc l'utilisation de la neurochirurgie en matière de pathologie mentale ? Il me semble qu'il s'agit d'une théorie localisatrice, même si les localisations sont encore incertaines. L'idée que la maladie mentale consiste en un mal qu'il faut à tout prix extirper du cerveau qui l'héberge n'est pas récente. Au XVI^e siècle déjà, les gravures des écoles hollandaises et flamandes mettaient en scène l'extraction de la pierre de la folie. En 1888, le Suisse Gottlieb Burckhardt fit l'ablation d'une partie du lobe temporal à une délirante hallucinée, ce qui a amené Someaigne à demander si on allait enlever le centre moteur à un malade qui donne des coups de pieds ! Il n'y eut aucune réponse à cette question pertinente. En 1936, le professeur Egas Moniz fit réaliser la première lobotomie au Portugal. La poursuite de ses travaux lui valut de recevoir le prix Nobel de médecine en 1949. Forte de cette reconnaissance, cette théra-

peutique allait connaître un grand succès jusqu'à ce qu'elle soit progressivement abandonnée en France dans les années 1970, essentiellement en raison de considérations éthiques, mais aussi peut-être quant à son inefficacité.

Quelles considérations font que l'on tente actuellement de la remettre au goût du jour ? Certainement le désir de venir à bout des pathologies les plus rebelles, ce qui est tout à fait louable. Mais, cela peut-il suffire à justifier son emploi ?

D'inévitables questions se posent lorsqu'il s'agit d'employer la neurochirurgie pour traiter les pathologies mentales.

– À qui se propose-t-on de l'appliquer ? : à peine la possibilité de traiter ainsi les TOC se dessine-t-elle que je lis dans le *Concours médical* qu'on se propose d'en étendre les indications aux troubles alimentaires (obésité maligne). La méthode serait-elle en passe de devenir une panacée ?

– Si on se propose de réserver cette technique à des pathologies résistantes aux autres thérapeutiques, comment s'assurera-t-on de l'échec des autres modalités de prise en charge ?

– Sur quels critères, sur quelles bases sera obtenu le consentement du patient ?

Des éclaircissements nous semblent nécessaires, comme il nous paraît indispensable que soit établie la théorie physiopathologique qui justifie de telles méthodes pour le traitement des maladies mentales.

Nous en concluons provisoirement sur :

- l'abandon du vocable « psychochirurgie » qui représente pour nous une aberration sémantique : qui peut prétendre opérer la psyché, avec quel bistouri fantasmatique ou imaginaire ? Isidore Ducasse, comte de Lautréamont, disait : « les idées s'améliorent, le sens des mots y participe ». Pour la clarté du débat, il nous semble que toute intervention concernant le cerveau doit être précisément qualifiée de geste neurochirurgical ;
- en l'état actuel de nos connaissances scientifiques, la neurochirurgie en tant qu'acte à finalité thérapeutique doit être réservée à des pathologies clairement identifiées, tant dans leur anatomopathologie que dans leur physiopathologie et leur clinique. Rien de tout cela ne peut être affirmé dans le champ de la psychiatrie où les conceptions neurobiologiques ne sont que des hypothèses, ni plus ni moins valides que celles avancées par d'autres conceptions, et qui ne peuvent donc en aucune façon justifier d'interventions, si peu mutilantes qu'elles soient et aux résultats encore incertains.

Nous ne sommes pas du tout opposés à ce que des recherches soient entreprises, mais :

- a) il nous semble que la première tâche des chercheurs doit être de s'enquérir du devenir de dizaines de milliers de sujets lobotomisés par le passé sur lesquels un silence, un couvercle de plomb s'est abattu. Aucune re-

cherche n'a été entreprise sur ce « silence ». La connaissance de l'histoire doit nous permettre d'éviter de répéter les erreurs de nos prédecesseurs. Il y va de notre responsabilité face aux générations à venir ;

b) toute recherche nouvelle doit être précédée d'un large débat dont les garants institutionnels sur le plan scientifique, déontologique et éthique ne peuvent être que l'Académie de médecine, l'Ordre national des médecins et le CCNE. Ce débat se devra d'être ouvert sur le grand public, car il s'agit d'une question qui concerne la société dans son ensemble, et pas seulement des experts, dans la mesure où elle est sous-tendue par une certaine conception de l'humain, au même titre que d'autres questions comme l'IVG, la procréation médicalement assistée, le clonage et l'euthanasie. L'humanisme médical fondateur de nos pratiques en sortira fortifié et la société également. Le débat devrait porter entre autres :

- sur le modèle neurobiologique qui sous-tend les troubles présentés justifiant l'approche neurochirurgicale ;
- sur la question du consentement : en quoi est-il particulier, différent en psychiatrie et en médecine organique ?
- sur les protocoles expérimentaux ;
- sur les limites de l'application de la méthode.

Nous avons le plus grand respect pour nos patients dont nous entendons quotidiennement la souffrance et que nous désespérons parfois de ne pouvoir soulager. Mais on ne saurait laisser croire qu'à des problèmes complexes il existe des solutions simples, et que le rêve du film « Paradis pour tous » (flashage d'une zone particulière du cerveau pour supprimer toute angoisse à l'être humain) est en passe d'être réalisé. Je vous laisse à penser ce que deviennent des êtres humains à qui on a supprimé toute forme d'angoisse !

Je terminerai sur un impératif éthique édicté par Heinz Vonföerster (US), père de la cybernétique de deuxième génération : « Agissez toujours de manière à augmenter le nombre de choix possibles ».

Discussion

Professeur Benabid

Souvent, les partenaires d'une polémique sont fondamentalement d'accord. Simplement, la présentation des faits et l'utilisation des mots font que l'apparente polémique se prolonge. Dans un contexte de polémique, le problème se situe au niveau des procès d'intention, dont on doit se défendre. Dans mes propos, il est clair que nous n'avons pas du tout la prétention de relancer et de mettre sur pied une thérapeutique ayant pour objectif de remplacer quoi que ce soit. Cette thérapeutique doit venir en complément d'une nécessité qui doit d'abord être exprimée par le couple malade/psychiatre. Cela répond en particulier aux inquiétudes, aux questions telles que : « qui doit-on opérer ? », « comment ? », « quels problèmes sont liés à la validité du consentement ? ».

De plus, nous ne souhaitons pas nous impliquer dans une guerre, dans une polémique. J'ai indiqué que s'il y avait la moindre réticence dans le paysage médical et social français à la proposition de l'utilisation de ces méthodes à des fins thérapeutiques, je souhaiterai alors ne pas faire partie de cette démarche, ce qui ne veut pas dire que je ne sois pas ouvert à la discussion. Mais je ne me battrai pas contre une option qui soulèverait des questions éthiques et morales importantes qui ne seraient pas propices à ce genre de développement. En ce qui concerne nos intentions, nous en sommes simplement au stade d'une probable possibilité de réintroduire les résultats positifs obtenus par certaines méthodes grâce au développement technologique, ce qui change un peu les données précédentes.

Personnellement, je ne suis pas favorable au changement du terme « psychochirurgie ». Il faut avoir le courage des mots. J'ai été impliqué un temps dans la recherche en résonance magnétique nucléaire et il avait été proposé de supprimer le mot « nucléaire » parce qu'il avait des connotations « militaires ». C'est faire insulte à la population, à la nation que de lui cacher les choses en changeant les mots. La psychochirurgie n'est peut-être pas un terme parfait, mais cela signifie bien qu'il concerne le champ de la neurochirurgie, qui s'adresse à ce qui n'est pas du domaine de la neurologie, mais à celui de la psychiatrie (non pas de la psyché).

Je ne pense pas non plus que ce soit une panacée. Par ailleurs, nous n'avons pas non plus d'approche localisatrice. Avec les progrès en psychobiologie, les éléments localisateurs d'autan n'existent plus : il n'y a plus la bosse des maths, le lobe de la parole ou celui du mouvement du pied. Il y a un vaste réseau dans lequel certains points sont, par essence ou par construction, plus acteurs. La place du noyau subthalamique, qui s'avère apporter des réponses à des situations, n'est qu'une conséquence structurale : il y a des endroits où en bloquant des fonctionnements, on intervient plus ou moins sur certaines fonctions. Si on bloque la place de la Concorde, cela va perturber fortement la circulation parisienne. Alors que certains autres carrefours seront obstruables d'une manière ou d'une autre sans que cela n'introduise de perturbations notables. Je ne pense pas qu'il y ait de théorisation localisatrice. La chirurgie d'extirpation, quand il s'agit de troubles du comportement, n'a pas pour perspective de trouver la pierre de la folie et de l'extraire.

Nous sommes parfaitement conscients des limites, des causes, des circonstances qui ont conduit à la désuétude, au désaveu de la psychochirurgie il y a environ trente ans. Je ne souhaite pas que l'on en répète les erreurs. Néanmoins, en ce qui concerne la recherche, quand enfin nous aurons compris comment ces systèmes fonctionnent ou dysfonctionnent, alors nous aurons les bases pour envisager d'autres approches, d'ailleurs pas forcément neurochirurgicales. Par exemple, dans le cas de la maladie de Parkinson, on obtient des résultats sur les mouvements anormaux par une action sur le noyau subthalamique, mais nous ne savons pas du tout comment cela marche. Il n'empêche que nous en tirons tous un bénéfice, que nous nous devons de continuer à analyser, à contrôler.

Ce n'est sûrement pas une « panacée » universelle. Je ne souhaite pas que l'on qualifie ainsi un jour la stimulation cérébrale profonde, car cela signifierait le fait qu'on en aura fait un usage débridé et anormal. Par contre, sa possible utilisation dans le domaine des obésités malignes fait actuellement l'objet de recherches sur des bases plus faciles à maîtriser que celles des maladies psychiatriques, car on connaît beaucoup mieux les bases neurophysiologiques du comportement alimentaire, qui n'implique pas la psyché, même si le plaisir alimentaire est certain. Il s'agit là d'une maladie ayant des causes biologiques connues, qui se différencie de la boulimie, de la gourmandise ou de la libération alimentaire dans certains pays. Ces problèmes-là sont envisageables dans la mesure où les obésités malignes auxquelles nous pensons correspondent à des malformations ou à des atteintes pathologiques de l'hypothalamus qui entraînent des obésités de 300 kg. Il s'agit donc de domaines bien précis, et non pas de transformer des individus un peu rondouillards, parce que les sociétés leur permettent ce gaspillage, en silhouettes de couverture de journaux de mode.

Il ne s'agit pas d'autre chose : il existe des éléments de preuve que l'on peut, dans des circonstances très particulières, apporter à travers la chirurgie des compléments thérapeutiques éventuellement utiles. Par ailleurs, le développement des technologies nous permet de revoir ces élé-

ments sous un meilleur angle, moins offensif, moins lésant, réversible, adaptable, plus sage, plus « propre ». Nos objectifs sont limités à ce domaine.

M^{me} Évelyne Lorot, psychiatre de formation analytique

[À l'adresse de J. F. Havet.]

Il se trouve que j'ai été en son temps élue à l'AFP, et je m'en suis finalement tenue très éloignée. Il est choquant de vous voir aujourd'hui attaquer, d'une manière qui évoque les vieilles dissensions neurologues versus psychiatres, des personnes qui essayent de réfléchir et de traiter des patients, en lançant des cris d'alarme dans la presse, en s'interrogeant sur la validité des indications, en ayant sûrement à se protéger, qui tiennent compte de ce qui dit la presse, des associations de familles... Je trouve très regrettable que vous ayez attaqué d'emblée sur un historique très dépassé, obsolète de la psychochirurgie. Tout ce que vous avez relaté est très intéressant, mais nous en sommes déjà tellement loin. Il me semble que vous auriez pu ou eu intérêt à reprendre quelques mots du manifeste de M. Vasseur, ainsi que rendre compte de l'ensemble des interrogations qui agitent les psychiatres. Il me semble également que vous auriez pu reprendre les réflexions générales, prudentes sur d'autres méthodes utilisées, sauf à stigmatiser l'ex-Union soviétique quant au traitement des toxicomanies. De même, par des indications extrêmement larges, vous auriez pu évoquer la dépression, maladie la plus répandue dans le monde (rapport de l'OMS)...

Docteur Latouche

Depuis 1985, je m'occupe des TOC et j'ai suivi plus de 700 malades obsessionnels. Cela me gêne de voir d'éminentes personnes se justifier parce qu'elles veulent soigner des cas résistants. Je peux vous confirmer que des dizaines de malades attendent des solutions nouvelles.

J'ai entendu dire que la neurostimulation est adaptable, qu'elle entraîne une innocuité comme pour les médicaments. Je peux vous affirmer que des malades ont été massacrés par des médicaments mal indiqués, même par les médicaments les plus sélectifs que l'on met à la portée des généralistes (enfants obsessionnels massacrés par les ISRS). En ajustant le diagnostic et les médicaments, ce sont des dizaines de malades qui ont été sauvés d'un comportement ROC.

[À l'adresse du docteur Havet.]

En tant que représentant de l'AFP, vous avez évoqué une chose capitale, à savoir ce qui a été fait avant l'indication pour une psychochirurgie. Le fait même d'évoquer une indication en psychochirurgie est une preuve toute simple que l'on a échoué, que tout ce qu'on sait faire n'a pas marché. C'est la preuve de notre échec.

Est-ce que l'AFP pourrait codifier ce qu'il faut faire devant les TOC, car on n'a pas codifié le dépistage, le traitement optimal, les stratégies

pour les TOC résistants ? Pour le moment, j'entends un discours de « sociologues », de « philosophes » qui ne font que des commentaires. Je n'ai pas entendu le verdict de l'AFP, de messages clairs, ce qui nous laisse dans le flou. Quand je suis des cas de « critère 5 », sur 100 malades, pas un ne répond aux critères de l'AFP. Il serait temps, en termes de neurochirurgie fonctionnelle, que l'on codifie une fois pour toutes nos méthodes et que l'on nous donne des recommandations.

Professeur Yves Agid

Je souhaiterais insister sur trois points :

1) Le traitement des TOC doit être effectué par des psychiatres. Le neurologue et le neurochirurgien peuvent apporter leur savoir-faire, mais c'est le psychiatre qui doit décider et prendre en charge les malades. Pour répondre à la question de la neurochirurgie fonctionnelle dans le traitement de certains troubles du comportement, la question me paraît pour le psychiatre être la suivante : pour ces cas extrêmes de souffrance psychologique, dispose-t-on ou pense-t-on pouvoir disposer dans les années qui viennent de médicaments qui permettraient d'éviter ces interventions ?

2) Nos amis psychiatres doivent garder à l'esprit que les progrès scientifiques sont tels que la compréhension du fonctionnement cérébral se fait jour et qu'il est donc désormais possible d'identifier et de comprendre la nature des dysfonctionnements cérébraux qui sont à l'origine de certains symptômes psychiatriques. Dès lors, ne peut-on pas dissocier les problèmes de « personnalité » de ceux de la « personne », soit de soigner les symptômes sans toucher à l'esprit... ?

3) Dans ce domaine qui est celui d'une recherche clinique débutante, y a-t-il vraiment un danger pour notre société de tenter ce type d'intervention chez des malades très graves à la situation personnelle, familiale, professionnelle et sociale devenue abominable ? Tel est certainement le cas pour certains TOC. Prend-on vraiment un risque à effectuer cette recherche à la condition qu'elle s'effectue par des équipes compétentes, avec des règles éthiques et juridiques bien établies ?

Emmanuel Cuny, neurochirurgien fonctionnel à Bordeaux

En aucun cas il n'est question de substituer le psychiatre au psychochirurgien. De la même façon, il n'est pas question de substituer la chirurgie à la thérapeutique. Il est ici question d'apporter quelque chose en plus, sans substituer la prise en charge psychiatrique ni médicamenteuse.

Professeur Havet, AFP

Nous sommes pour un débat, pour un dialogue, pas pour une polémique. Nous avons essayé de poser les termes du débat, de sorte qu'il soit à la fois scientifique, mais également éthique.

Ce qui est frappant, c'est qu'à partir du moment où on commence à réfléchir sur ces questions, on se trouve très vite dans la position de celui qui serait contre. Nous ne sommes pas contre. Nous avons émis des résér-

ves, nous essayons d'établir des garanties par rapport aux pratiques et aux recherches qui doivent se mettre en place. Nous souhaitons que ces recherches se fassent dans la clarté des mots : la neurochirurgie est la neurochirurgie, ce n'est pas de la psychochirurgie. Le sens des mots est important.

[À l'adresse de M. Antouche.]

L'AFP se préoccupe de toutes les pathologies mentales, y compris des TOC, et nous n'avons pas encore de réponses totalement opératoires. Mais nous sommes ouverts au débat, et il est hors de question pour nous à l'heure actuelle de prendre une position pour ou contre d'un point de vue purement idéologique.

Un membre du CCNE

Vous n'ignorez pas que le geste neurochirurgical est réduit à sa plus simple expression, au point que certains neurochirurgiens ne trouvent pas même très valorisant d'avoir leur simple rôle limité à enfonce une minime fibre dans un endroit repéré préalablement par les imagiers, les mathématiciens, etc. Le neurochirurgien apporte à un moment donné un geste minime alors qu'avant, dans la neurochirurgie, c'était le maître d'ouvrage d'une intervention chirurgicale complète.

Professeur Benabid

La stéréotaxie est une opération neurochirurgicale faisant appel à la convergence de compétences, que les neurochirurgiens doivent acquérir et apprendre à coordonner avec leurs collègues dans la salle d'opération. Le fait de l'appeler psychochirurgie, c'est simplement pour définir des orientations. Je ne suis pas psychochirurgien ni neurochirurgien « fonctionnel », je suis un neurochirurgien qui a un intérêt particulier pour les usagers et les familles.

M. Demonfaucon

Psychochirurgie, neurochirurgie ! On s'en fiche un peu. Dans le mot « psychochirurgie », je vois des psychiatres travailler avec des neurochirurgiens, ce qui fait partie de l'ouverture aux autres, du métissage dont je parlais tout à l'heure. C'est un mot fédérateur. Maintenant, il faut des débats et pas des déballages. Il y a des débats depuis des siècles et des siècles, et pendant ce temps-là des gens souffrent, qui meurent de douleur. Mais il faut les soigner.

En termes de consentement, il peut être très lucide chez les personnes souffrant de ROC. Des gens peuvent passer des heures à faire des choses extrêmement pénibles, il n'en est pas moins vrai qu'ils ont une très grande sensibilité, une très grande lucidité. Ces consentements sont donc possibles, entre autres au sein d'un groupe, d'une association, c'est-à-dire que l'on ne peut pas demander un consentement à une personne seule dans son coin. Il faut rattacher cette personne à un groupe pour partager son expérience avec d'autres, afin que ce consentement soit « efficace ».

Essais de phase I en cancérologie

**Nicole Questiaux,
vice-présidente du Comité consultatif national
d'éthique**

Modérateur

La réflexion sur les « essais de phase I en cancérologie » est illustrative des responsabilités que le CCNE exerce. Elle intéresse largement la population, très angoissée devant le cancer, dans la mesure où soi-même ou l'un de ses proches risque de se trouver un jour confronté à cette maladie et de faire partie du nombre non négligeable des cancers que l'on n'arrive pas encore à guérir.

Cette question des « essais cliniques » a fait l'objet d'interventions législatives depuis bon nombre d'années, et la loi Huriet avait doté notre pays d'un cadre éthique sur ces essais en recherche médicale. D'où l'intérêt de discuter aujourd'hui sur la position du CCNE par rapport à la question dont le professeur Degos nous a saisis, qui n'a pas été sans nous embarrasser.

**Maxime Seligmann,
membre du Comité consultatif national d'éthique**

Présentation de l'avis

Les essais dits de phase I représentent la première administration à l'homme de nouvelles molécules dont on espère, en fonction de données expérimentales chez l'animal, qu'elles pourront devenir des médicaments. Leur objectif principal n'est pas de rechercher un effet thérapeutique, mais d'apprécier la toxicité de la molécule afin d'en évaluer la dose maximale tolérée. Les données recueillies au cours de cette étape préliminaire, mais indispensable à notre sens, permettront de réaliser les premières études d'efficacité.

Les essais de phase I sont soumis à une législation contraignante et sont habituellement effectués chez des volontaires sains. Tel ne peut pas être le cas pour les molécules anticancéreuses, en général très cytotoxiques. C'est la raison pour laquelle ces essais sont réalisés chez des malades atteints de cancer et en impasse thérapeutique. Ces essais comprennent obligatoirement l'administration de doses croissantes à différents patients, la plus forte dose tolérée étant celle qui a le plus de chance d'être efficace.

De nouveaux schémas méthodologiques établis à partir de modèles statistiques et d'études pharmacocinétiques s'efforcent de déterminer plus rapidement la dose toxique, en évitant un risque excessif de toxicité et en limitant l'administration de doses très faibles qui seraient dénuées de toute efficacité. Mais, malgré les progrès accomplis, il est actuellement difficile d'atteindre simultanément ces objectifs, et le CCNE a été amené à recommander aux pouvoirs publics d'encourager le développement des recherches méthodologiques visant à apprécier conjointement toxicité et efficacité.

Toujours est-il qu'au cours de ces essais de phase I en cancérologie, le rapport bénéfice/risque penche nettement du côté du risque, ce qui est en contradiction avec la déclaration d'Helsinki, à laquelle cepen-

dant les rédacteurs de tout protocole d'essai thérapeutique doivent indiquer qu'ils se sont conformés. Cette déclaration (version 2000) stipule en effet que, dans la recherche médicale, les intérêts de la science et de la société ne doivent jamais prévaloir sur l'intérêt du patient.

Bien que le but de ces essais ne soit pas de rechercher une efficacité, on peut parfois observer un bénéfice thérapeutique. Mais, les spécialistes sont très partagés sur sa fréquence et son importance. La plupart d'entre eux considèrent qu'un bénéfice peut intervenir chez moins de 5 % des malades et qu'il est réel chez moins de 1 % d'entre eux. À l'inverse, une toxicité grave et irréversible peut survenir chez près de 1 % des patients. D'autres investigateurs sont moins pessimistes. Il faut reconnaître que le progrès médical s'est souvent fondé sur des rapports bénéfice/risque initialement asymétriques au détriment des bénéfices. La nécessité absolue de disposer de thérapeutiques innovantes, reconnue par les malades et la société, implique de prendre conscience de cette asymétrie. Dans le cadre des essais de phase I en cancérologie, le droit de la personne ne peut pas être mis en opposition avec le devoir de solidarité.

Le choix des malades à qui l'on propose de participer à ces essais représente un problème essentiel. Bien que l'extrapolation de l'animal à l'homme soit hasardeuse, le choix de malades (en impasse thérapeutique) dont la tumeur a quelque chance d'être sensible à la molécule est souhaitable et pourra devenir réalité lorsque de nouvelles méthodes permettront d'identifier la cible. Le CCNE considère qu'il convient, pour des raisons scientifiques et éthiques, de ne pas s'adresser à des malades en phase terminale, chez qui la tolérance clinique et biologique d'une molécule cytotoxique peut être très différente de ce qu'elle serait chez un patient moins atteint, ce qui amène à biaiser l'évaluation scientifique du protocole. À notre sens, il faut surtout éviter d'inclure dans les essais de phase I des patients en fin de vie, particulièrement vulnérables et prêts à se soumettre à toute intervention, sans en avoir compris le but et la portée, et gardant avant tout l'espoir d'en tirer bénéfice.

Dans ces circonstances, on conçoit aisément que se posent des problèmes majeurs d'information et de consentement, sur lesquels la littérature anglo-saxonne récente est abondante. Comme pour toute recherche biomédicale, le recueil du consentement du patient est obligatoire. Il est fondé sur une note d'information rédigée par le promoteur de l'essai et sur une information orale donnée par le médecin investigator pour la compléter et l'expliciter.

Selon les termes de la loi Huriet, le malade doit être informé :

- de l'objectif de la recherche ;
- des bénéfices attendus ;
- des contraintes et des risques prévisibles.

Mais cette exigence formelle en terme de consentement ne dispense en rien de l'interrogation sur le sens que peut prendre cette information pour un malade donné, dans des circonstances définies et, en

particulier, celles qui nous préoccupent aujourd’hui. On ne doit en rien limiter le dialogue entre l’investigateur et le patient.

Pour les essais de phase I en cancérologie, on conçoit aisément l’extrême embarras des investigateurs et des CCPRB, comités ayant pour mission d’apprécier la validité de la note d’information et du formulaire de consentement. En effet, il existe un conflit d’intérêt majeur entre la nécessité de trouver des malades pour explorer la tolérance des nouvelles molécules et le devoir de tout soignant chez qui peut se poser un véritable dilemme moral.

Il est inacceptable de donner des informations mensongères, volontairement lacunaires, déformées ou inintelligibles. La qualité des documents d’information dont le CCNE a eu connaissance est très inégale, qu’ils émanent de promoteurs académiques ou industriels. Beaucoup de ces documents cherchent plus ou moins consciemment à minimiser le problème posé pour éviter un refus d’inclusion et ne permettent donc pas d’obtenir un consentement réellement éclairé.

Une information abrupte et sans nuances indiquant qu’il existe un risque important de toxicité, que le patient ne doit attendre aucun bénéfice et que les soins palliatifs représentent pour lui la seule alternative, est une attitude difficile à tenir. La motivation essentielle des malades n’est en général pas l’altruisme, mais l’espoir d’une nouvelle approche thérapeutique. La difficulté la plus grande est de ne pas anéantir cet espoir ni de le faire naître de façon injustifiée.

Le CCNE considère que le médecin doit éviter l’ambiguïté et dire clairement que l’objectif majeur de ces essais est une recherche sur la tolérance, tout en évoquant l’espoir modeste et incertain d’un bénéfice pour le malade et l’intérêt majeur d’un bénéfice collectif. Cette notion d’utilité collective, dont beaucoup de malades ont conscience, ne peut prendre corps que si, dans le cadre d’un contrat de confiance réciproque, il y a une explication loyale sous forme d’un dialogue où doit intervenir la notion de recherche médicale. La décision d’inclusion du patient doit donc résulter d’un réel partage du processus entre le médecin et son malade.

Le CCNE recommande qu’un modèle national ou européen de notes d’information spécifiques pour les essais de phase I en cancérologie soit établi, avec indication des éléments obligatoirement inclus et en veillant à ce que le mot « traitement » soit évité. En outre, la signature du formulaire de consentement ne devrait intervenir que plusieurs jours après la remise de la note d’information. Dans son ensemble, l’équipe soignante devrait être impliquée dans l’essai et s’assurer que le malade a compris l’importance des enjeux. Le rôle de la famille, difficile, ne doit pas être négligé. Sa situation est particulièrement douloureuse en oncopédiatrie où tout doit être mis en œuvre pour que les parents qui doivent signer le consentement pour leur enfant ne se sentent jamais culpabilisés, quelle que soit leur décision.

La qualité de vie du malade ne doit en aucun cas être compromise par un défaut des soins d'accompagnement qui lui sont dus, d'autant que l'objectif même des essais de phase I implique la possible survenue de manifestations secondaires pénibles auxquelles il conviendra de remédier avec vigilance et efficacité.

Enfin, le CCNE recommande des modifications réglementaires dans deux cas particuliers :

- des molécules non cytotoxiques cherchant à modifier la biologie de la tumeur ou à moduler la réponse de l'hôte, sont de plus en plus testées en cancérologie. Dans ce cas, la dose efficace et la dose toxique sont souvent très éloignées, et la dose maximale tolérée a moins de sens que la dose biologiquement efficace. Il conviendrait donc, pour des raisons tant scientifiques qu'éthiques, de ne pas exiger la recherche systématique de la dose toxique ;
- au niveau européen, les procédures d'enregistrement de molécules déjà approuvées et parfois commercialisées à l'étranger (USA) devraient prendre en compte les phases I déjà effectuées, afin de ne pas contraindre des patients à les recommencer inutilement.

En conclusion, le CCNE ne remet pas en cause la notion même d'essais de phase I, indispensables pour apprécier la tolérance de toute nouvelle molécule. Mais son application en cancérologie auprès de malades très vulnérables soulève des problèmes majeurs parfois difficiles à résoudre. Le débat suscité par l'avis n° 73 intéresse non seulement les médecins cancérologues pour qui il existe un conflit de devoir entre obligation de soins et souci de progrès thérapeutique, mais également la société tout entière qui devrait être mieux informée, en particulier par l'intermédiaire des associations de malades, dans la mesure où la finalité véritable de ces essais est l'intérêt collectif. La nécessité de privilégier cet intérêt communautaire ne doit jamais, à notre sens, abolir l'impératif majeur de respecter la dignité du malade.

**Laurent Degos,
directeur de l’Institut universitaire d’hématologie,
hôpital Saint-Louis**

Je vais vous lire deux phrases :

– La recommandation de l’Agence européenne pour l’évaluation des médicaments : « Les essais de phase I sont les premiers chez l’homme. Dans le cas du cancer, le premier objectif est la détermination de la dose maximum tolérée pour un produit médical. Ainsi, les essais de phase I sont entrepris chez des malades atteints de cancer pour lesquels il n’y a aucune chance de survie prolongée ou une autre alternative thérapeutique. Ces essais de phase I doivent être faits de façon graduelle à raison de trois patients par dose, en augmentant la dose jusqu’à la dose overtotoxicity (dose plus que toxique). En cas d’overtotoxicity, le nombre de patients doit être augmenté à six pour être sûr que cela est vraiment très toxique. La phase I doit être terminée quand on a évalué la dose maximum toxique. » Sont cités comme médicaments anticancéreux, non seulement les médicaments antimitotiques, mais aussi des facteurs de croissance, ou des anticorps monoclonaux. Il n’y a aucun mot sur l’efficacité ! Le produit peut être délivré à une personne dont on sait qu’il n’y aura aucune efficacité comme un médicament contre le cancer de la prostate chez une femme ou un traitement contre le cancer du sein chez une personne ayant un cancer du poumon.

– Inversement, la directive européenne dit : « Un essai clinique ne peut être entrepris que si des risques et des inconvénients imprévisibles ont été pesés au regard du bénéfice attendu pour le sujet participant à l’essai et pour d’autres patients actuels et futurs. » Il y a bien la notion « d’imprévisible » et non pas d’acte provoqué, et le mot « sujet et les autres patients » et non pas le sujet ou les autres patients.

En tant que médecin, on ne peut admettre de faire du mal sans chercher un bénéfice pour le patient. C’est bien indiqué dans la déclaration d’Helsinki, ainsi que dans la directive européenne. C’est pourquoi dans

ces thérapeutiques, même appliquées au cancer, il est obligatoire de mêler efficacité, profit pour le patient, et description des effets adverses en termes de toxicité. De toute façon, l'effet adverse (toxicité) doit être une surprise et non un acte volontairement provoqué.

En plus du médecin, il y a le médicament et le malade. Dans certains cas, les médicaments sont évalués sur un faux raisonnement. Ce n'est pas parce qu'un produit est toxique qu'il est efficace. Ce n'est pas en cherchant la dose la plus毒ique qu'on aura la meilleure efficacité. Pour exemple, la décitabine, un anticancéreux classique, a fait l'objet de ces thérapeutiques jusqu'à la dose maximum tolérée. On a ensuite essayé de traiter les patients avec une dose proche de la dose toxique et l'effet a été nul. Dix ans plus tard, ce médicament a été réutilisé et l'on s'est aperçu que sa dose efficace était cent fois moindre. Ce raisonnement de dose maximale tolérée est aussi fausse pour les nouveaux médicaments actuels dont on sait qu'ils ont d'autres fonctions que de tuer la cellule.

Il me paraît encore plus dangereux de chercher la dose maximum tolérée lorsqu'on connaît déjà la dose efficace. Un de ces médicaments, qui a défrayé la chronique (le Glivec), est efficace dans 100 % des cas à la dose de 400 à 800 mg et a donc été proposé aux patients. La firme pharmaceutique n'a pas eu l'autorisation de mettre ce médicament sur le marché sans avoir la dose maximale tolérée. Les essais ont dû dépasser 2 grammes, pour reconnaître un commencement d'effets toxiques non tolérables.

Enfin, pour d'autres médicaments comme les anticorps monoclonaux, je ne vois pourquoi on irait chercher une dose maximum tolérée, car ces médicaments n'ont pas la même toxicité que celle des médicaments cytotoxiques.

Le patient ? Pourquoi rechercher spécialement, dans le cas du cancer, une dose maximum tolérée (ailleurs, on cherche une dose toxique), alors que la personne est fragile et que sa mort est prochaine ? C'est au contraire dans ce cas que l'on devrait avoir le plus d'attention, de précautions et de compassion. On ne peut proposer de tels essais que si l'on a l'espoir d'efficacité. Lorsqu'il s'agit de nouveaux médicaments anticancéreux, pourquoi abandonne-t-on totalement l'idée de rechercher l'efficacité ?

Dans d'autres situations, à travers des nouveautés, on cherche aussi à donner le maximum de produit, mais à chaque fois est évoquée l'efficacité. La presse a évoqué récemment l'exemple de la thérapie cellulaire proposée par le professeur Menashé qui implante des cellules dans le cœur. Le seul critère évoqué à la fin de la phase I est de dire qu'il a succès de la greffe, les cellules ont pris et le patient va mieux. L'investigateur n'a jamais essayé de mettre ces cellules dans un utérus ou ailleurs. Il les a mis dans un cœur en espérant qu'il y ait un effet. Or, pour le cancer, vous pouvez très bien proposer une phase I de traitement d'un cancer contre le sein chez un homme ou d'un cancer de la prostate chez une femme... mais on ne regarde pour l'instant que la dose maximum tolérée, et rien sur l'efficacité.

Quant à l'argument de la recherche de la dose maximum tolérée pour le bénéfice collectif celui-ci mérite discussion. Bien souvent, cette information de dose ne sert pas, et les médicaments sont abandonnés ; servent-ils à la collectivité ? Dans le cas de phase I pour des médicaments anticancéreux, il est de notre devoir de ne jamais détacher tolérance et efficacité. S'il y a une particularité à donner aux traitements anticancéreux, c'est justement d'attacher efficacité et toxicité, contrairement aux autres essais de phase I, dont on sait qu'on s'arrêtera au moindre effet toxique, au moindre vomissement, alors que, dans le traitement anticancéreux, on va assez loin dans la toxicité (overtoxicité).

C'est pourquoi à la page 9 de la recommandation, je ne soutiens pas cette phrase : « Le but des essais de phase I n'est pas d'apporter un bénéfice au malade. » Pour ma part, il doit toujours y avoir un bénéfice au malade.

De même, dans la recommandation n° 2 : « Sur le plan réglementaire, il conviendrait, pour des raisons scientifiques et éthiques, de ne pas exiger la recherche systématique de la dose toxique pour de nouvelles molécules non cytotoxiques. » Je rajouterais « ou pour des traitements dont on connaît la dose efficace ». Autrement dit, ce n'est pas la peine d'aller chercher une dose toxique si on connaît déjà la dose efficace.

Enfin, dans l'article 5 de la recommandation, il est dit que « le choix des malades dont la tumeur, d'après les données expérimentales, a quelque chance d'être sensible à de nouvelles molécules est souhaitable ». Je dirais qu'il est obligatoire. On ne peut donner un traitement à un patient que si on a déjà fait expérimentalement une preuve qu'il soit efficace.

J'ai essayé dans de nombreux lieux de parler de ces phases I qui me paraissaient choquantes chez l'homme. Cela a toujours été occulté, et c'est en tant que rédacteur en chef d'un journal (*The Hematology Journal*) que j'ai pu faire passer un éditorial sur ce sujet. J'ai envoyé cet éditorial au rédacteur en chef du *Lancet*, qui m'a demandé de lui envoyer la recommandation européenne dans l'idée de soutenir mon action. Mais, depuis trois ans, je n'en ai eu aucun retour ! Je suis également assez étonné qu'une agence européenne ait pu écrire de tels textes, que des comités de protection des personnes (en termes de recherche biologique) aient pu accepter de telles assertions, car il y a là une déviation entre le bénéfice demandé par les recommandations internationales et ces essais de phase I dans le cancer. Je pense que cela représente quelque peu la réflexion actuelle entre le bénéfice individuel et le bénéfice collectif.

M. Seligmann l'a bien dit : sous le prétexte de bénéfice collectif, on aurait le droit d'explorer la tolérance maximum sans rechercher une efficacité. Je ne le crois pas. L'individu reste toujours une personne et, avec Michel Serres (*Le Livre de la médecine*), nous y avons réfléchi à travers beaucoup d'autres exemples, sur le rapport entre médecine au pluriel et médecine au singulier et les conflits que cela engendre. Cet exemple est caractéristique, et je remercie infiniment le CCNE d'avoir pris en charge cette question.

**Michel Marty,
directeur de la recherche clinique de l’Institut
Gustave Roussy**

J’ai pris connaissance de l’avis du CCNE, que je trouve objectif, et qui cerne bien la réalité :

- à l’époque de la recommandation de l’Agence européenne (1986), les agents employés étaient essentiellement cytotoxiques, et la prédictivité d’une tolérance et d’une activité dans des modèles précliniques reste malheureusement extrêmement médiocre ;
- par ailleurs, on a régulièrement montré que la dose efficace induisait des effets secondaires. On a alors mis en place une classification des études dans laquelle la phase I (première administration, mais également recherche de dose) s’effectue chez des volontaires malades et a pour but d’essayer de définir la dose à utiliser pour les essais de recherche d’activité.

Les agents anticancéreux regroupent les agents cytotoxiques, les modificateurs du comportement biologique tumoral et les modificateurs de la réponse de l’hôte

Proposition de classification d’agents cytotoxiques, avec également des modificateurs de la biologie tumorale et des modificateurs de la réponse de l’hôte. Pour donner une idée du nombre possible de classes s’intéressant à la modification de la biologie tumorale, ceci représente environ 600 agents en développement. La réponse de l’hôte vise un plus petit nombre.

Quand nous faisons référence à la recommandation européenne, la première phrase indique que « cette note s’intéresse principalement aux agents cytotoxiques » et, à ma connaissance, on n’a jamais exigé pour un agent non cytotoxique (par exemple, antihormonaux) la recherche d’une dose maximale tolérée. A vrai dire, si on a d’autres possibilités de définir des doses dénuées d’effets toxiques potentiellement efficaces, cette dose sera évidemment recherchée et retenue.

On doit reconnaître plusieurs modalités de phase I qui sont d'ailleurs approchées dans la directive européenne d'avril 2001

Les modalités de phase I sont plus variées :

– La première phase I est bien le premier essai chez l'homme pour les agents cytotoxiques. Classiquement, la dose maximale tolérée ne signifie pas que les patients expérimentent une toxicité intolérable, mais une toxicité dont on pense qu'elle serait incompatible avec la répétition des administrations. Ces essais sont effectués chez des adultes malades et volontaires, notion qui amène à s'interroger sur l'attente du malade. Une étude intéressante s'appliquant à des patients pour une étude en phase I a essayé d'estimer le bénéfice pour lequel ils accepteraient une modalité expérimentale non antérieurement utilisée chez l'homme, et il faut dire qu'il est très inférieur à celui que nous accepterions, car pour 1 % d'amélioration, ces malades disaient être prêts à participer à des essais dont on ne connaissait pas la tolérance chez l'homme. C'est précisément le rôle des comités d'éthique et des CCPPRB guidés par les conseils d'éthique d'encadrer cette volonté que nous voyons tous les jours. Ces essais seront également complétés dans des populations spéciales (enfants, sujets dialysés, ou atteints de Sida...) pour lesquelles la dose a déjà été déterminée, mais on s'applique à proposer à ces patients d'étudier le médicament dans une indication où un bénéfice pourrait survenir. Des utilisations spéciales (modalités régionales d'administration) font également l'objet d'études de phase I.

– Chaque association fait l'objet (parce qu'elle n'a jamais été étudiée chez l'homme et que la prédictivité à partir de modèles animaux est extrêmement médiocre) d'un ajustement de dose (je veux bien qu'on l'appelle optimisation de dose, mais que l'on ne parle plus ici de phase I), et il s'agit bien là de phase I (première administration de cette modalité de traitement faisant appel à des produits réputés actifs dans l'indication chez les patients). Les produits non cytotoxiques font l'objet d'études différentes, certains d'entre eux ayant déjà été utilisés chez l'homme.

Pouvons-nous optimiser les phases I ? Dans une certaine mesure, il est possible d'identifier des malades porteurs de tumeurs potentiellement sensibles, quand on connaît la cible moléculaire et le système de cascades qui va conduire à l'action thérapeutique. Il est possible d'optimiser la possibilité d'obtenir un résultat, une activité thérapeutique. De plus en plus fréquemment, on couple les études de la toxicité à une étude pharmacodynamique recherchant un effet caractéristique de l'activité dans la tumeur ou des tissus potentiellement représentatifs.

La détermination de la dose maximale tolérée n'est donc pas nécessaire dans un grand nombre de cas, en particulier lorsqu'on peut faire un guidage pharmacocinétique et pharmacodynamique. Elle n'est pas nécessaire lorsqu'on n'envisage pas une exposition aiguë, mais une exposition subaiguë (ce qui pose le problème des durées d'études et des toxicités cumulatives). Enfin, quand on obtient la preuve du concept que la molécule à la « dose » à laquelle on l'administre a un effet biologique : c'est ce qu'on

appelle la dose biologique optimale, dose non toxique permettant l'obtention, soit d'une concentration active, soit d'une activité attendue sur un marqueur (de tissu normal ou de tissu tumoral).

On peut prendre l'exemple d'une molécule détruisant la vascularisation de tumeurs

Exemple d'une molécule qui détruit la vascularisation de tumeurs. Pour trois doses, on obtient un effet très bref pour les deux premières. Pour la troisième (ce n'est pas une dose toxique), on observe un effet durable. On a alors considéré que cette dose était biologiquement optimale, et le produit correspondant est développé à cette dose. On a caractérisé aussi le fait qu'il existe là un élément d'activité individuelle potentiellement utile pour le malade, mais non pas un effet pour la collectivité.

En termes de limite, dans un grand nombre de cas, nous sommes incapables de sélectionner une dose, et les études ultérieures seront reconduites à plusieurs doses exposant plus de malades à des effets toxiques subaigus. En effet, avec un certain nombre de ces agents non cytotoxiques, on a découvert le fait qu'ils comportaient peu de toxicité aiguë, mais des toxicités subaiguës, cumulatives, très peu prévisibles dans des phases I, parce que peu de patients seront « exposés » suffisamment longtemps (exemple de la cardiotoxicité ; des inhibiteurs du récepteur EGF et apparition de pneumopathie interstitielle ; des agents antiangiogènes et l'apparition d'hémorragies et de thromboses). En d'autres termes, le fait que nous ne soyons pas à une dose immédiatement toxique ne signifie pas que la dose ne sera pas toxique.

Ces toxicités posent un problème important : leur prédiction préclinique est très médiocre (les pneumopathies interstitielles observées avec les inhibiteurs du récepteur EGF n'ont pas été observées dans les modèles expérimentaux, la cardiotoxicité chez l'homme avec certains agents n'avait pas été observée dans les modèles précliniques, et n'a été retrouvée que dans des modèles créés très spécifiquement, et cela près de deux ans après que le produit soit disponible pour la communauté des malades).

La relation dose/effet n'est pas claire, et l'on peut se demander si la possibilité de ces toxicités doit conduire à leur recherche systématique, alors qu'elles n'ont pas été prédictes dans des études de phase I.

À ce stade, par rapport à l'avis du CCNE, on peut voir quelques éléments préliminaires complémentaires :

- la sélection des patients en fonction de l'expression de la cible pharmacologique, parfois possible. Elle doit être exigée chaque fois que cela est possible. Ces patients sont susceptibles d'avoir un bénéfice réel dans ces essais ;
- l'exposition antérieure à des traitements nombreux et variés augmente le risque de toxicité. Il faut trouver un équilibre adéquat entre ces traitements antérieurs et l'exposition à un nouvel agent ;

- la durée d'exposition cherchée augmente et peut conduire à l'apparition d'un plus grand nombre de malades peu évaluables ;
- certaines des toxicités principales ne sont plus aiguës.

Les éléments sur lesquels nous pouvons nous appuyer sont :

- la qualité de l'information donnée aux malades, qui doit prendre des formes relativement simples, voire être rédigée avec des comités d'usagers et des représentants de personnels soignants ;
- l'examen des prérequis doit être particulièrement attentif : on ne peut débuter une phase I que lorsque les prérequis souhaitables ont vraiment été remplis, et ce n'est pas toujours le cas ;
- la nécessité d'une vigilance permanente dans le déroulement de l'étude, avec deux soucis : arrêter une étude qui n'aurait pas d'objet ; donner en retour une information réitérée aux patients ayant fait ou faisant partie d'une étude, de telle façon qu'ils aient la possibilité de se désister de cette étude chaque fois qu'ils le souhaitent.

**Claude Huriet,
président de l'Institut Curie**

Le rapporteur a évoqué les justifications que l'on apporte aux phases I, c'est-à-dire la dose maximale tolérée et la recherche des effets indésirables. À vrai dire, lorsqu'on parle du traitement du cancer, les drogues que l'on envisage d'utiliser dans le cadre d'innovations thérapeutiques sont la plupart du temps caractérisées par des effets toxiques. Ce qui donne une dimension très particulière aux essais de phase I en cancérologie.

Les essais de phase I sont condamnables, mais ils sont nécessaires, et tout doit être fait pour établir les conditions strictes dans lesquelles ce qui est « condamnable » et « nécessaire » devienne acceptable. À la fin de mon propos, j'envisagerai quelques perspectives d'avenir pour essayer de réduire cette tension éthique.

Les essais de phase I sont condamnables. Ils le sont par la loi (article 318 du Code pénal, qui interdit de porter atteinte à l'intégrité de la personne si ce n'est pas dans son propre intérêt) et pour des raisons éthiques. À l'évidence, au niveau de la loi, il s'agit bien d'une transgression des dispositions du Code pénal à laquelle la loi du 20 décembre 1988 avait eu l'ambition d'apporter une réponse. De même dans la déclaration d'Helsinki, l'intérêt de l'individu doit, en toute situation, l'emporter sur l'intérêt de la collectivité. Nous sommes donc en contradiction profonde par rapport à ce principe.

Pourtant, les essais de phase I sont indispensables. Pourquoi ? Parce qu'on ne peut pas dissocier, ce qui est recherche de toxicité et efficacité. Comment imaginer pouvoir mettre sur le marché des molécules nouvelles dont on n'aurait pas auparavant étudié les conditions d'utilisation et de prescription. La posologie, en mentionnant également quels sont les signes d'alerte quant à une intolérance et une éventuelle toxicité. C'est bien là l'objet des essais de phase I particulièrement en cancérologie.

Mais si on ne peut que reconnaître cette nécessité, encore faut-il définir très clairement les strictes conditions auxquelles de tels essais doivent répondre. Elles sont au nombre de trois :

- les prérequis scientifiques : avant d'engager une procédure d'essais de phase I, en ce qui concerne la méthodologie, la dose initiale pour réaliser ces essais est le tiers de la dose minimale donnant des signes de toxicité chez l'animal le plus sensible. Ce point rappelle l'exigence de qualité des prérequis scientifiques ;
- un seul malade est traité à la fois. Une semaine minimum doit intervenir entre chaque malade traité à une dose donnée. Au départ, la cohorte est de trois, et si des signes de toxicité sont suspectés, on doit passer à deux fois deux cohortes de trois. Le moindre signe d'intolérance, sans préjuger pour autant de l'existence d'un phénomène toxique, qu'il s'agisse de nausées ou de vomissements, de phénomènes digestifs, d'hyperthermie ou d'algies diffuses, est considéré comme le seuil à ne pas dépasser. Je ne fais pas ici un plaidoyer en faveur des essais de phase I en cancérologie, mais ces précisions et ces exigences méthodologiques doivent être présentes à l'esprit. En aucun cas, un protocole d'essais de phase I en cancérologie ne doit ajouter aux souffrances du malade, ce qui pose la question du maintien des traitements antalgiques lorsqu'un protocole d'essais de phase I est engagé ;
- le consentement : chacun comprend l'extrême difficulté de donner au malade les informations qu'exige la loi. Le malade est dans un contexte de souffrance et d'angoisse qui ne facilite pas les choses, mais si le consentement n'est pas éclairé, toutes les précautions méthodologiques prises trouvent leurs limites, ce qui rend l'essai de phase I intolérable. Dans l'avis du CCNE, on voit apparaître la référence à une « parcelle d'espérance ». Ce point est important à considérer lorsque l'investigateur informe le malade des conditions dans lesquelles il pourrait se prêter à des essais de phase I.

J'évoquerai aussi la distinction entre « essai avec » et « sans bénéfice individuel direct », plus précisément le lien entre la recherche de toxicité et l'espoir, si mince soit-il, d'une efficacité. Comme le professeur Degos, je considère qu'on n'a pas le droit d'entreprendre des essais de phase I s'il n'y a pas en perspective, du fait des prérequis, et selon une logique difficilement contestable, le fait que par l'augmentation des doses on se rapproche d'une dose efficace.

Selon une publication de Christopher Dauguet dans le *Journal of Clinical oncology* (1999), concernant les motivations des malades cancéreux ayant accepté d'intégrer un essai de phase I : « 33 % de ces malades ayant donné leur consentement ont été animés par l'aide possible à de futurs patients ; 89 % ont dit oui, car ils étaient conscients, au stade où ils en étaient, d'une absence totale d'option thérapeutique plus efficace ; 100 % ont accepté parce qu'ils envisageaient cependant l'espoir d'un bénéfice médical possible pour eux-mêmes ». Ces chiffres sont à méditer.

J'évoquerai les dispositions à prendre pour que cette situation insupportable puisse cependant trouver quelques perspectives qui la rendent moins insupportable :

- ne pas maintenir l'obligation de phase I dans tous les cas. Mais, sur ce point, on bute sur des directives et des obligations administratives internationales ;
- la méthodologie doit être revue, dans le sens d'une détection la plus précoce et la plus fine possible, du moindre effet toxique. Au nom de la rigueur scientifique, il ne faut pas aller jusqu'à confirmer, en partant de signes pouvant être considérés comme des prémisses, la véritable toxicité de la molécule étudiée ;
- on devrait envisager la diffusion et la mise sur site des essais, en sachant qu'il y a chaque année environ 250 essais en cancérologie, toutes phases confondues, non seulement pour l'information, mais également pour éviter des essais de phase I redondants, par-là même inutiles et injustifiés. L'article 9 de la directive européenne sur les essais de médicaments défend d'ailleurs l'idée d'une banque européenne de données, et pas seulement pour la cancérologie ;
- M. Marty a évoqué la pharmacogénomique, qui consiste à tenir compte du profil génétique du malade pour améliorer l'efficacité et limiter les effets secondaires des nouvelles molécules. C'est-à-dire qu'à travers les progrès de la pharmacogénomique, on peut désormais prédire dans certains cas la tolérance, l'efficacité et les effets secondaires de la molécule faisant l'objet de l'essai. Nous en avons deux exemples : celui de certaines formes du cancer du sein métastatique sensible à de nouveaux médicaments (Erceptyl), parmi lequel on peut détecter certaines malades que l'on dit HER2 dépendantes ; pour le cancer du colon, on peut mettre en évidence un gène (DPD) qui intervient dans la dégradation de la molécule de 5 FU.

Il existe donc désormais, des possibilités pratiques qui permettent de mieux cibler les conditions dans lesquelles on peut introduire des essais, tout en excluant des essais de toxicité chez des personnes dont on sait, par leur profil génétique, qu'elles sont plus exposées que d'autres, peut-être à une moindre efficacité, sûrement à une plus grande toxicité.

En 1996, la Commission des affaires sociales du Sénat, dont j'étais membre, avait entrepris un travail sur les thérapies géniques et cellulaires. En cette circonstance, nous avons visité l'Institut Gustave Roussy et rencontré un malade en essai de phase I de thérapie génique pour une tumeur bronchique considérée comme étant au-delà de tout espoir thérapeutique. La rencontre avec cet homme m'a bouleversé. Parfaitement lucide et conscient de son état, et il a ainsi justifié son consentement : « Je ne veux pas mourir idiot. » Il a subi des essais à doses croissantes, uniquement de vecteur viral. L'essai a été assez bien supporté, malgré l'escalade des doses de virus, et cet homme a survécu. Cinq ans après, il a bénéficié d'une thoracotomie, qui n'a pas montré de récidive. Quelques années après, il a été victime d'un cancer de la prostate...

Cette histoire vraie illustre les conditions dramatiques dans lesquelles cette phase I peut se développer, les conditions dans lesquelles le

consentement d'un malade lucide peut être obtenu, mais aussi en considérant que cet essai devait être naturellement considéré comme un essai sans bénéfice thérapeutique direct, alors qu'il a eu à l'évidence un effet thérapeutique. Cela montre aussi les incertitudes du pronostic, y compris en cancérologie.

**Claire Compagnon,
directrice du Développement des actions de lutte,
Ligue nationale contre le cancer**

M^{me} Questiaux a rappelé la difficulté et la complexité de la question posée, ainsi que le peu de discussions soulevées préalablement par ce problème. Il faut savoir que cette absence de réflexion et de discussion sur ces thématiques est également le fait des associations de malades et des malades eux-mêmes. Ce propos peut paraître surprenant, mais j'en donnerai quelques éléments d'explication.

Quand la Ligue contre le cancer a été créée en 1918, elle s'est assignée des objectifs que l'on peut définir comme les éléments d'une politique nationale de lutte contre le cancer. Cette association a donc joué une fonction essentielle pour penser et moderniser le système de pensée à travers le cancer, aussi bien en termes médicaux que sociaux. À ses débuts, la Ligue va agir pour réorganiser le système de soins et permettre un accès pour tous au traitement dans les centres publics de lutte contre le cancer. Elle interviendra également très fortement sur la question de la prise en charge des incurables (au début du siècle dernier, les malades atteints de cancer étaient considérés comme des incurables et n'avaient pas le droit d'être pris en charge par le système hospitalier). Après la première guerre mondiale, cette notion aura disparu. Historiquement, en France, le mouvement de lutte contre le cancer s'est donc concentré sur la seule Ligue. Jusqu'après 1945, elle a donc joué un rôle éminent, révélant les manques structurels médicaux et sociaux. Mais pendant près de quarante ans, le mouvement a été ensuite dominé par deux associations : la Ligue et l'Arc. La seconde (fragilisée par de récents scandales) agit essentiellement dans le domaine de la collecte de fonds destinés à financer des activités de recherche. Il existe par ailleurs de nombreuses associations implantées sur le territoire national, cofondées essentiellement par d'anciens malades, à vocation sociale de soutien et d'accompagnement (Vivre comme avant, Fédération des stomisés...).

Ce mouvement associatif qui, au début du siècle s'était largement constitué pour obtenir des réponses en matière de soins et en matière sociale, a ensuite été consacré presque exclusivement à la collecte de fonds à la destination de la recherche. Comme si tous les enjeux sociaux, économiques et la place des malades en matière de lutte contre le cancer avaient été oubliés, ignorés, niés par un certain nombre d'institutions, qu'elles soient médicales, associatives ou politiques.

Pourtant, ces enjeux suscités par le cancer apparaissent aujourd'hui considérables, à la mesure des changements qui affectent la place des malades en France et dans le monde occidental. Consciente de ces enjeux, la Ligue a donc décidé d'organiser les premiers États généraux des malades atteints de cancer en 1998. Cette manifestation, répétée en 2000, atteste d'un véritable bouleversement destiné à placer la personne malade au cœur des débats. Mais, ces débats se sont focalisés sur des questions sociales, économiques et médicales, et peu sur les enjeux thérapeutiques et de recherche clinique. Or ces questions constituent aujourd'hui une demande nouvelle de la part des patients en termes d'autonomie et de volonté d'être informés et intégrés dans les chaînes de décisions thérapeutiques, ce qui place le malade et le médecin dans des modes relationnels nouveaux.

Nous avons essayé de répondre à ces questions posées par la recherche clinique et les essais, en particulier en mettant en place depuis 1998 le « Comité de patients », consulté par les investigateurs qui le souhaitent pour donner un avis sur la rédaction des notes d'information et des formulaires de recueil de consentement, valider les plans de traitement et de surveillance. En matière d'essais cliniques en France, nous avons perçu des carences et des dysfonctionnements dans cette pratique : information de mauvaise qualité, objectifs de l'essai très peu discutés, non prise en compte de la qualité de vie dans les modalités de l'essai, voire dans les critères de l'évaluation, absence d'information sur les données acquises relatives au traitement proposé, absence de toute information sur le suivi de l'essai, non prise en compte dans l'évaluation du vécu du patient lors de l'essai, absence de dispositions lors de la sortie de l'essai (quel traitement, quel suivi ?). Au-delà de ces données individuelles, il faut ajouter l'absence d'information sur les essais en cours (250 ou 1 000 essais ?), et sur les modalités d'information des patients sur la possibilité d'y entrer.

Les essais de phase I sont effectués dans le but d'évaluer la toxicité en déterminant la dose maximale tolérée. Les molécules anticancéreuses sont en général très cytotoxiques et ces essais ne sont pas réalisés sur des volontaires sains, mais sur des personnes malades, le plus souvent en impasse thérapeutique et parfois en fin de vie. Dans ce dernier cas, cela nous semble particulièrement contestable. Ces essais posent des problèmes majeurs, méthodologiques pour ce qui est de la sélection des malades, et des problèmes d'éthique. Je poserai une question simple : peut-on considérer ces essais chez des patients atteints de cancer et en phase terminale comme des études à bénéfice individuel direct, sachant qu'il s'agit

d'études de toxicologie ? Il me semble également problématique qu'il existe peu d'études publiées concernant les patients traités dans les essais de phase I en oncologie médicale, et aucune étude n'a fait l'analyse des réponses objectives obtenues dans ces essais à partir de données individuelles d'un ensemble de patients traités dans des protocoles différents.

J'ai pris connaissance de l'étude effectuée par M. Bachelot sur 154 patients traités en phase I entre 1986 et 1996 à Lyon. Il y apparaît que les réponses objectives sont loin d'être négligeables, et que l'activité des molécules étudiées a directement rendu service à un certain nombre de malades par l'intermédiaire d'une réponse objective ou d'une stabilisation de leur tumeur. Mais, il semble que l'obtention d'une réponse objective ou d'une bonne stabilisation au cours de la phase I dépend plus de l'état général du patient au moment de son inclusion et des caractéristiques de sa tumeur, que du niveau de traitement auquel il est inclus. Donc, ces malades pour lesquels n'existent plus de traitements de référence vont, dans la grande majorité des cas, être totalement insensibles au traitement administré. De ce fait, ceux qui se portent le mieux et dont les tumeurs sont les moins agressives vont constituer la majorité des malades stabilisés par le traitement, quel que soit le pallier auquel ils sont traités.

Toutefois, si l'on regarde les études, une fois de plus il n'existe pas de données publiées concernant les relations entre les caractéristiques des patients à l'inclusion dans un protocole de phase I et les risques qu'ils ont de développer une toxicité. Cela ne signifie pas qu'individuellement certains malades ne bénéficient pas des effets thérapeutiques de la molécule utilisée, surtout au pallier supérieur. Mais, néanmoins, leur nombre est trop faible pour que ce pallier de traitement apparaisse comme un facteur significatif.

On voit que le bénéfice de la phase I pour un patient atteint de cancer est très faible, même s'il n'est pas nul. Certes et en tout état de cause, proposer une étude de phase I avec une drogue prometteuse est sans doute plus éthique que de proposer une troisième ou une quatrième ligne avec un protocole dont on connaît l'inefficacité. Pourtant, on sait que ce type de démarche est toujours en cours.

Pourquoi des patients acceptent-ils d'entrer dans ces protocoles de phase I et en retirent-ils un bénéfice psychologique ? Ces malades ont-ils conscience de l'extrême gravité de leur état et de l'intérêt que peut présenter ce protocole de « part d'espérance » ? Peut-il s'agir d'une satisfaction altruiste que de participer à l'avancée de la science ?

M. Huriet a cité une étude montrant qu'un certain nombre de patients pouvaient se reconnaître dans cette satisfaction altruiste. L'hypothèse de ce bénéfice ne me semble pas très souvent vérifiée, surtout quand on demande l'avis du malade. Dans un certain nombre d'articles de la littérature, et notamment dans une étude réalisée aux États-Unis auprès de 78 investigateurs et de 47 personnes, on s'aperçoit que 45 % des investigateurs pensent que les essais de phase I ne posent pas de problème

éthique, et 75 % contre 37 % des membres de comité pensent que l'essai de phase I apporte un bénéfice psychologique aux patients. À l'opposé, seulement 6 % des investigateurs et 7 % des membres de comité pensent qu'il existe habituellement un bénéfice médical pour le patient. D'autres études montrent également l'intérêt psychologique pour ces patients, mais je crois que cela relève plus d'une part d'espoir, d'espérance... à la seule condition majeure de ne la réaliser qu'avec des patients éclairés et consentants. Cette exigence du recueil du consentement doit s'accompagner d'une information individualisée au regard de la situation de la personne concernée et non d'une information générale, pour l'établissement d'un contrat de confiance réciproque entre le médecin et le patient inclus.

Thierry Philip, cancérologue, parle d'une petite chance contre rien. Je ne sais pas si l'expression est adaptée, mais elle me paraît assez révélatrice de la façon dont les choses sont considérées du côté des patients. Au nom de cet espoir, certains patients seront prêts à accepter les risques liés à ce nouveau traitement. Toutefois, cette acceptation ne peut se faire que si, au niveau global, nous sommes sûrs que ces essais de phase I sont réellement justifiés sur le plan scientifique. Aujourd'hui, les laboratoires pharmaceutiques ont tendance à multiplier les essais de par le monde, mais cette tendance répond-elle à ces objectifs scientifiques ou s'agit-il de permettre aux médecins de s'habituer à la nouvelle molécule afin d'obtenir plus facilement l'AMM dans chaque pays. J'invite vraiment les investigateurs à garder du recul par rapport aux essais qui leur seront proposés, à avoir une réelle indépendance scientifique et à ne pas être de simples prestataires de services.

Mercredi 27 novembre 2002

Après-midi

Essais de phase I en cancérologie

Discussion

Nicole Questiaux

Il ressort des différents exposés plusieurs questions qui sont au centre de nos interrogations :

- la « nécessité » des investigations ;
- le rapport bénéfice/risque : il faut un bénéfice, et il ne faut pas se réfugier derrière des définitions juridiques qui semblent faire passer la difficulté par pertes et profits ou produire des malentendus sur la rédaction des textes européens, du fait que leur interprétation peut dériver dans des directions non prévues à l'origine ;
- la sélection des patients, fragiles, en difficulté.

Maxime Seligmann

J'espère que notre avis apparaîtra comme « vieux jeu » dans les années à venir, car il repose sur les pratiques classiques, sur des textes malheureusement en vigueur actuellement, qu'ils soient français ou européens. En fonction des nouvelles prospectives définies par M. Marty, on peut espérer que ce que nous avons énoncé comme souhaitable deviendra réalité dans les années qui viennent.

Je reviendrai sur la question essentielle du consentement dit éclairé et de l'information. Il y a des différences très importantes entre ce qui se passe en France et ce qui est relaté dans la littérature anglo-saxonne. Lorsque j'ai été chargé de m'intéresser à cette question au sein du Comité, j'ai pris contact avec le docteur Emanuel, responsable du département d'éthique du NIH, qui était justement en train de rédiger un article à ce sujet¹. Cette équipe a dépouillé tous les formulaires d'information et de consentement pour voir si les essais étaient décrits sur le plan d'une recherche et pas de traitement, si les risques de mort, et d'événements sérieux étaient bien indiqués et détaillés et si il n'y avait pas promesse d'un bénéfice par le malade. Ils ont considéré que, dans la majorité des cas, les formulaires répondaient bien à ces critères.

1. Article paru le 26 décembre 2002 : « Descriptions of benefits and risks in consent forms for Phase I oncology trials », *NEJM*, 347, 2134.

J'évoquerai également un mémoire de DEA d'éthique de 1997 intitulé « Le consentement parental aux essais cliniques de phase I en oncologie pédiatrique : chronique d'un consentement annoncé ». Dans cette thèse ont été étudiées les modalités de demande du consentement menant à une réponse, pour un même essai d'oncologie pédiatrique effectué en parallèle dans une grande institution française et au Canada. Les réponses positives des parents ayant signé le consentement sont de l'ordre de 42 % au Canada et de 97 % en France. Ces chiffres méritent réflexion.

Laurent Degos

En termes de consentement, tout dépend de ce que l'on doit dire au patient. Si on s'accorde sur le fait qu'on cherchera toujours à faire un essai de phase I quand une efficacité est prévisible, qu'on ne cherchera pas une toxicité maximum (on s'arrête au premier vomissement), qu'on cherchera à dire qu'on ne sélectionne pas les fins de vie, mais les personnes ayant une certaine chance de survie, je crois qu'alors le consentement est plus facile à faire. Par contre, si on se positionne dans ce que demandent les régulations (les administrations), cela ne concerne plus du tout l'efficacité prévisible, mais la toxicité de grade 4, évaluée pour les effets sur une personne qui n'a plus de chance de vie et, dans ces cas-là, il est beaucoup plus difficile de proposer un consentement. Avant de demander un consentement, il faudrait savoir si nous respectons la règle éthique en France qui consiste à dire que nous ne testerons pas ces médicaments sur des personnes dans le seul but de rechercher la toxicité maximum tolérée en fin de vie. Il faudrait avoir un consensus sur ce sujet avant de parler de consentement.

Nicole Questiaux

On ne peut rédiger un bon consentement qu'autant que les bases scientifiques soient claires. À travers les débats de ce matin, nous avons déjà avancé dans une sorte de classification de situations où les essais de phase I étaient justifiés. Des praticiens eux-mêmes ont fait des distinctions qui n'apparaissent pas dans les textes, qui font la preuve que la phase I devait justifier sa nécessité.

Le fait qu'on aboutisse pour un même essai dans deux pays à des réponses différentes n'est pas seulement culturel. Il faudrait y voir plus clair.

Claude Huriet

Je rappellerai le point de départ de ces exigences réglementaires, et je soulignerai que la dimension internationale est incontournable. M. Degos évoque d'éventuelles adaptations susceptibles de réduire les tensions éthiques, à travers des modifications des exigences réglementaires en France. À mon sens, ce n'est malheureusement pas possible.

Le point de départ de tous ces essais cliniques et des exigences croissantes des autorités administratives relèvent d'une exigence de

sécurité de la part des consommateurs (nous avons été marqués par le Talidomide et le Stalinton). Comment concilier l'exigence de sécurité des consommateurs avec le mythe du risque zéro ?

Si dans une procédure d'essais de phase I, on « assouplit » les exigences réglementaires françaises ou internationales, on doit aussi s'interroger pour savoir si, à force de les assouplir, cela ne sera pas au détriment d'une appréciation précise du risque de toxicité et de l'interprétation des signes d'alerte. Dans une problématique aussi difficile, on doit aussi avoir présent à l'esprit l'objectif que l'on poursuit et le contexte international dans lequel ceux-ci peuvent être le mieux atteints.

Nicole Questiaux

Ne sommes-nous pas devant le cas relativement classique où des concepts venant de la pratique se sont rigidifiés en étant mis dans les textes et dont les conditions véritables d'application ont été oubliées ensuite.

Claude Huriet

La pertinence de cette question trouve son illustration dans le consentement. Incrire dans une recommandation éthique ou dans la loi, le principe du consentement, les exigences quant aux modalités de son recueil est une chose, mais les situations que l'on rencontre en cancérologie montrent bien que l'application est sans doute différente par rapport aux essais concernant une pathologie « bénigne », fut-elle invalidante.

Dans les motivations des malades atteints de cancer qui se prêtent à des essais de phase I, on perçoit que bon nombre de malades, parvenus à un stade avancé de leur maladie, sont « désireux » de participer à un protocole, fut-ce d'essais de phase I. Pourquoi ? 100 % des malades acceptent des essais de phase I parce qu'ils ont au plus profond d'eux-mêmes cette parcelle d'espérance évoquée précédemment. La démarche éthique ne consiste pas à susciter ou à entretenir des illusions, mais ce n'est pas non plus de décevoir ce dernier espoir.

Une intervenante

[À l'adresse de M. Huriet.]

Avons-nous un recul sur la notion de consentement éclairé ? Sait-on si cela marche ?

Claude Huriet

Je pense qu'il appartient aux membres du CCNE de se préoccuper de cette question. Cette réflexion ne sera pas facile, car nous sommes dans l'inexprimable. Comment mener une enquête auprès de personnes ayant donné leur consentement à une phase I à travers un questionnaire, voire même par entretien ? On doit reconnaître la réalité et la gravité des problèmes auxquels nous sommes confrontés, la difficulté de trouver des réponses, et surtout ne pas s'illusionner sur la valeur des réponses apportées dans des domaines essentiellement subjectifs.

Maxime Seligmann

La thèse de DEA à laquelle j'ai fait allusion (protocole identique au Canada et en France) fait une analyse complète du contenu des questionnaires de consentement. À la fin des formulaires de consentement, le protocole français indique « lu et approuvé » ; le protocole canadien indique « j'ai lu le document, posé des questions, reçu des réponses concernant les parties incomprises, et je suis consentant (e) pour participer à cette étude » !

Michel Marty

Il faut placer les choses dans un contexte de pratique. L'essai de phase I en direction des patients au-dessus de toute ressource thérapeutique s'adresse à des sujets dont l'espérance médiane de survie, toute pathologie confondue, n'excède pas quatre mois.

La loi et les textes ne peuvent pas non plus prendre en compte l'extrême ambivalence de malades, quelle que soit la pathologie dont ils sont atteints, à un moment où ils savent que les espoirs thérapeutiques sont absents ou très limités. Je citerai l'exemple d'une personne d'un certain niveau intellectuel qui, après d'assez nombreux traitements, a bénéficié de trois phases I puisqu'il a eu une réponse importante à chacune de ces phases, et nous sommes arrivés à une situation d'impasse thérapeutique totale. J'ai parlé de cela avec lui et, au moment où je lui ai dit qu'on n'avait plus de moyens thérapeutiques, il m'a répondu : « Mais, cela ne va quand même pas m'empêcher d'assister à la soutenance de la thèse de M. Ratsavi. » On ne peut pas ignorer cela et, imposer dans l'information que le patient renonce à son ambivalence serait aussi injuste et aussi source de souffrance que la recherche de la dose maximale tolérée.

Mais, que propose-t-on à ces patients en dehors d'essais thérapeutiques ? La pratique quotidienne est que, pour répondre à une demande sentie ou exprimée, un grand nombre de médecins proposeront des attitudes thérapeutiques qui n'ont jamais été validées dans la situation considérée et qui peuvent être source d'effets indésirables sévères.

Dans le mal nécessaire, et sous réserve d'un encadrement et d'une justification scientifique de la question posée, il me semble qu'on peut arriver à une conduite raisonnable, explicable, à laquelle les patients consentiront s'ils le veulent et, il me semble important qu'ils aient :

- du temps pour réfléchir à l'information qui leur est donnée et discuter du consentement avec leurs proches ;
- l'accès périodique à toutes les informations sur le déroulement d'une étude de phase I pour qu'ils puissent, le cas échéant, retirer leur consentement, s'ils le souhaitent.

Claire Compagnon

À propos de cet essai en oncologie pédiatrique, il m'apparaît important de préciser la façon dont les parents de ces enfants vivent les choses, en particulier en termes de consentement. Lorsqu'on réunit des familles

d'enfants malades par rapport à une proposition de consentement, il faut savoir que cela se passe après le diagnostic de la révélation du cancer de l'enfant, que ces familles sont confrontées à une période de crise intense et que les médecins indiquent qu'il y a une urgence à mettre en place un protocole, qu'il ne faut pas attendre. Dans ce contexte, les parents pensent qu'ils signent une autorisation d'opérer ou de pratiquer des soins ! Il y a une telle différence d'appréhension de l'information par ces parents, dans ces moments particuliers d'impasse thérapeutique ou de premier protocole proposé qu'un énorme travail est à faire autour de la question de l'information et de son temps d'appropriation.

Un intervenant

Quant à la notion d'urgence, connaissez-vous le délai d'attente pour commencer une étude de phase I après que le malade en ait fait la demande ? ! Il est actuellement de deux mois et demi.

Maxime Seligmann

Si le délai est de deux mois et demi, et s'il ne faut inclure que des malades n'ayant que, par exemple, quatre mois de chance de survie, nous allons nous retrouver dans la situation que nous fustigeons, à savoir face à des malades en fin de vie. Par ailleurs, s'il y a un long délai pour la période d'inclusion, le malade qui a été inclus initialement et qui recevra le traitement de phase I trois mois plus tard sera dans un état qui se sera dégradé et, par conséquent, il y aura une discussion à la fois sur la validité scientifique et éthique de ce que l'on fait.

Un intervenant

Compte tenu des engagements à deux/trois mois, on est obligé de recruter dans les phases I des malades autonomes, qui travaillent, qui jouent au golf, qui pratiquent la natation... pour prévoir justement ce long délai d'attente. On ne peut pas se permettre de voir l'état d'un malade s'aggraver sur deux mois et lui dire qu'il n'est pas encore dans les délais. C'est de la responsabilité du médecin de terrain de bien gérer ce temps et ce délai. Ce sont des activités élémentaires de soins et de relations avec ces malades qui font qu'on renonce très tôt à des malades en leur disant qu'on ne peut pas les traiter en phase I, parce qu'on sait qu'on ne pourra pas les prendre en charge dans le délai imparti et que leur état va se dégrader.

En principe, on prévoit trois/quatre mois dans le protocole mais, à côté du protocole, il y a une réalité de terrain qui nous oblige à gérer les malades avec un délai et une prospective beaucoup plus longue.

Laurent Degos

Je suis d'accord lorsqu'on dit qu'on va tester un médicament efficace. Il faut faire des phases I, il faut essayer de nouveaux médicaments, mais il faut dire aussi d'emblée que si le patient a certains risques il a également une chance, un bénéfice. Je reproche aux régulations (administra-

tions), de nous dire que ce n'est pas la peine de chercher l'efficacité. Pour autant, lorsqu'on opte pour une phase I, le médicament doit être délivré aux personnes pour lesquelles on sait que le médicament a une probable efficacité.

Il a été dit tout à l'heure « je m'arrête au premier vomissement ». Est-ce que cela correspond au grade 4 ? Est-ce le grade 4 demandé ? On doit continuer à proposer des phases I dans le traitement de cancer. Cependant, cela ne permet pas de s'écartier des lois de l'humanité.

Une intervenante

Quant au consentement

Il m'est arrivé une fois d'entendre que, *in fine*, il faudrait que le médecin qui a demandé le consentement à un malade lui fasse subir une interrogation pour savoir s'il a bien compris. Personnellement, je pense que se faire accompagner dans une telle situation est indispensable.

L'étude franco-canadienne

Il y aurait d'une part des Canadiens beaucoup plus critiques que les Français sur l'oncologie pédiatrique et, d'autre part, M. Seligmann a l'air de dire que la thèse semblait montrer que la signature de ce consentement nécessitait une information moins ambiguë et plus élaborée de la part de l'instigateur. À mon sens, la comparaison franco-canadienne est assez difficile à respecter, le Canada étant extrêmement influencé par son voisin immédiat, notre culture étant différente. Je soulignerai que parmi les critiques qui s'élèvent contre la profession médicale, de nombreux malades ainsi que leurs proches sont, en France, relativement satisfaits de ce qui se passe. Ce n'est pas le cas depuis cinq ans au Canada.

Le rôle des lobbies pharmaceutiques fabriquant des molécules

De façon concrète, comment se passent les essais thérapeutiques actuels, quel est le rôle du ministère et celui des firmes ?

Une intervenante

Tout est décrit dans la loi Huriet : un promoteur qui décide de mener un essai doit contacter des investigateurs avec un protocole écrit. Avant son commencement, ce protocole doit être soumis à un CCPPRD, qui a à juger non seulement de la pertinence de l'essai, mais également des pré-requis et de l'information, ainsi que du consentement fournis au patient. Après avoir obtenu l'opinion du CCPPRD, l'essai est déclaré à l'AFSSAP quand il s'agit d'un essai de médicament. Lorsqu'il ne s'agit pas d'un produit de santé, la déclaration est faite auprès de la direction générale de la Santé.

L'essai peut démarrer dès la déclaration à l'AFSSAP, à partir du moment où l'avis favorable du CCPPRD est obtenu. Si l'avis est défavorable, l'essai ne peut pas débuter avant un délai de deux mois, laissant aux instances le temps de réagir et de réévaluer cet essai.

Il faut savoir que très prochainement cette réglementation changera en ce qui concerne le médicament, puisqu'il est prévu avec la directive européenne « Essais cliniques » qu'avant de débuter, un essai devra obtenir une autorisation de l'AFSSAP, ce qui nous amène à un domaine d'autorisation et non plus à un domaine déclaratif.

Nicole Questiaux

Le professeur Degos a fait une remarque quant au fait de ne pas dépasser le niveau 2 et qu'on n'aille pas jusqu'au niveau 4. Cette notion apparaît-elle dans les textes, et sous quelle forme ? Dans une demande d'essai pour toxicité, comment est-ce formulé ?

Une intervenante

Des accords internationaux États-Unis, Japon, Europe décrivent comment développer un médicament dans telle ou telle pathologie. En ce qui concerne le cancer, je préfère laisser M. Marty répondre quant aux autorisations de mise sur le marché de médicaments anticancéreux.

Michel Marty

Nous avons exactement les mêmes protocoles au Japon, aux États-Unis et en France. Ce qui est intéressant c'est de voir comment, à partir de la même écriture, les experts français ou américains gèrent leurs phases I. En France, lorsqu'on propose un projet thérapeutique de phase I, on a l'ambition de traiter le malade sur plusieurs mois avec des résultats thérapeutiques. Le même protocole écrit de la même manière, avec les mêmes critères d'inclusion ou d'exclusion, peut s'arrêter et s'arrête très souvent aux États-Unis au bout d'un mois, parce qu'on a recruté les informations techniques dont on avait besoin dans le dossier. C'est finalement un élément laissé à l'appréciation du clinicien, une tolérance que chacun peut utiliser comme il le souhaite. Les experts français, eux, vont donner des informations allant bien au-delà d'une première administration, ce qui se rapproche des essais de phase I chez le volontaire sain. Nous traitons des malades, que nous prenons en charge avec le traitement, les symptômes, les corrections à y apporter, etc. C'est-à-dire que, dans le cadre d'une phase I française, la prise en charge est différente.

Un intervenant

Vous n'avez pas répondu à la question de M^{me} Questiaux. Dans la guérande européenne, il est bien demandé l'overtotoxicity (dose maximum tolérée, grade 4).

Michel Marty

Une évolution a lieu : les médicaments anticancéreux changent de profil. On était sur des médicaments pour lesquels la toxicité était l'égale de l'activité (greffe de moelle = toxicité majeure en hématologie), et on passe vers des médicaments pour lesquels nous n'avons pas les mêmes objectifs.

Par ailleurs, si on allait rencontrer toutes les infirmières suivant des phases I, les réponses qu'elles nous feraient ne seraient pas celles qu'on imagine. Les infirmières se plaignent et ont des problèmes d'éthique quand je propose à un malade un traitement à une dose non toxique, parce qu'elles me disent qu'à ce moment-là nous sommes dans le domaine du placebo et nous n'attendons pas de résultats thérapeutiques. Elles me disent : « Ce monsieur est tellement sympathique, pourquoi ne le mettez-vous pas dans l'autre niveau thérapeutique où l'on sait que le médicament présente déjà un certain degré de toxicité. » Paradoxalement, c'est lorsqu'on commence à avoir la toxicité que les infirmières disent que l'on va obtenir l'efficacité. Maintenant, faut-il chercher des toxicités graves pour pouvoir dire que nous savons où nous allons ? Actuellement, dans la publicité, l'absence totale de toxicité est le prérequis pour qu'un médicament puisse trouver sa place. Ce qui est peut-être une erreur : l'insuline, l'éparine sont des produits très toxiques à des doses trop élevées. Mais, la plupart du temps, l'art du médecin a été de transformer un poison (digitale, par exemple) en un médicament. La limite entre efficacité et toxicité est donc étroite, et c'est vrai qu'un dosage est à faire, qui ne doit pas nous être imposé par des textes, et où le rôle du médecin est important.

Dans un certain nombre de situations, nous nous servons de traitements toxiques, qui induisent effectivement des toxicités de grade 4, mais il en est de même de la pratique médicale quotidienne. Dans le domaine de l'intensification thérapeutique, dans celui de la transplantation médullaire, le traitement occasionne 100 % de toxicité de grade 4. Il est clair que si nous arrêtons la phase I réglementaire, on la fera à un autre stade pour arriver à cette efficacité, au prix de cette toxicité. Cela dépend des classes pharmaceutiques. Je rappelle que la dose maximale tolérée indiquée dans la note européenne for guedan s'applique seulement aux cytotoxiques.

Quant au rôle des promoteurs ou des agences réglementaires, là où les choses sont probablement peu éthiques, c'est d'essayer quatre ou cinq médicaments appartenant à la même famille et ayant les mêmes propriétés, dont on peut prévoir que deux d'entre eux sont inférieurs aux premiers, sur la base de leur activité préclinique. En tant qu'investigateurs, nous ne sommes pas en possession de ces données. L'Agence française de sécurité sanitaire ne les a que pour les protocoles soumis en France. D'une certaine manière, on pourrait penser qu'un dépôt européen améliorerait les choses, mais on n'échappera pas au fait qu'un industriel peut choisir de développer, par exemple en Asie du Sud-Est, un médicament qui lui semble moins prometteur et dont les contraintes éthiques lui semblent également moins importantes. Mais ce n'est pas dans nos pays qu'ils choisiront de prendre des attitudes qui déborderaient l'éthique.

Extension du diagnostic préimplantatoire

**Monique Canto-Sperber,
membre du Comité consultatif national d'éthique**

Modérateur

Le CCNE a eu l'occasion de débattre de l'extension du diagnostic préimplantatoire, autorisé en France depuis 1994, mais limité à la situation où un enfant à venir présente une forte probabilité d'être atteint d'une maladie génétique particulièrement grave.

En février 2001, le CCNE a été saisi par le professeur Frydman de la possibilité d'élargir cette indication, et d'effectuer un typage HLA en même temps que le DPI lorsqu'un frère ou une sœur est atteint de la maladie de Fanconi, afin de permettre le transfert d'un embryon non seulement indemne de la maladie, mais aussi potentiellement donneur à l'intention d'un autre enfant déjà né et malade.

Par ailleurs, le CCNE a été saisi en juillet 2001 de la question de la légitimité du recours au diagnostic préimplantatoire lorsqu'un couple dont un conjoint appartient à une famille atteinte de la maladie de Huntington souhaite avoir un enfant indemne, tout en ne voulant pas connaître le statut génétique de la personne à risque.

Après de très nombreuses réunions et discussions, le CCNE a émis un avis. Les problèmes qui ont été envisagés viennent immédiatement à l'esprit :

- le risque d'eugénisme : lors d'un diagnostic préimplantatoire, choisir une caractéristique d'un embryon, n'est-ce pas la porte ouverte à « l'enfant à la carte » ? C'est peut-être la question à laquelle il nous a été le plus facile de répondre. Nous avons souligné que la compatibilité HLA ne représentait pas une caractéristique valorisée socialement, qui permette de parler d'eugénisme ;
- le risque d'instrumentalisation de l'enfant : la pratique du diagnostic préimplantatoire dont on se servirait pour tester la compatibilité la HLA ne serait-elle pas, au fond, une façon de choisir entre les enfants, pour une finalité excédant l'enfant lui-même ? N'est-ce pas la porte ouverte à l'enfant

médicament ? Nous avons insisté sur le fait que le désir d'enfant devait être absolument primordial, et que la finalité consistant à pouvoir porter secours à un enfant gravement malade devait être une finalité secondaire. Mais comment tester qu'il en est bien ainsi chez les parents, qui entrera dans les consciences, qui mettra les intentions à l'épreuve ?

- l'extension du diagnostic préimplantatoire ne contribue-t-elle pas à mettre les équipes médicales dans des situations difficiles ? Celles-ci sont dans une problématique d'urgence pour porter secours à un enfant directement menacé et, dans le même temps, elles ont vocation à accompagner une grossesse. Le télescopage de ces deux attitudes peut être extrêmement problématique ;
- enfin, n'est-ce pas aussi la possibilité d'ouvrir sur une médecine de réparation, où le corps humain servirait de réservoir pour toutes sortes de thérapeutiques dont nous n'avons pas encore idée ?

Dans le cadre de la maladie de Fanconi, notre avis a consisté en une réponse positive pour le diagnostic préimplantatoire, mais nous avons beaucoup insisté sur ses limites, les précautions à prendre, les garde-fous. Cet aspect problématique fera l'essentiel des discussions menées cet après-midi.

Ce débat montrera d'ailleurs qu'il n'y pas là un problème clos, mais une caractéristique de la réflexion éthique. Celle-ci propose des éléments d'analyse, des arguments, des concepts qui conduisent à un avis, puisqu'il y a nécessité de trancher. En même temps, la délibération qui a conduit à cet avis est encore active, disponible. On peut venir y puiser des raisons pour continuer la discussion. C'est le travail que nous allons mener en commun cet après-midi. Ce sera en quelque sorte un relais à notre avis, dans un cercle plus large. Nos questions sont ouvertes, les réponses que nous avons apportées ne sont pas des réponses définitives et cela constitue une des conditions de la réflexion publique.

**Gérard Bréart,
membre du Comité consultatif national d'éthique**

Présentation de l'avis

Le diagnostic préimplantatoire consiste en un diagnostic génétique effectué sur un embryon de six à dix cellules. Cela signifie qu'il est nécessaire de faire une fécondation *in vitro*, le plus souvent après injection intracytoplasmique de spermatozoïdes.

La question de l'extension du diagnostic préimplantatoire se pose car, au-delà de ce qui est prévu par la loi, il pourrait être utilisé pour toutes les maladies liées au sexe : on pourrait imaginer un diagnostic de sexe sur l'embryon et que seul l'embryon du sexe non porteur de la maladie soit utilisé mais le DPI pourrait également être utilisé pour le dépistage d'affections chromosomiques.

La loi de 1994 autorise le diagnostic préimplantatoire dans des conditions très strictes, qui ne peut être réalisé que dans des centres agréés (Paris, Strasbourg, Montpellier). Dans une communication récente, le Pr. Frydman a notamment montré que 59 couples ont été pris en charge à Paris, parmi lesquels 16 enfants sont nés. Je cite ces chiffres pour dire que :

- ce n'est quand même pas une activité en expansion explosive ;
- il ne faut pas surestimer les capacités à aboutir à un enfant.

Dans le cadre de la maladie de Fanconi, la demande était l'adjonction au DPI, parfaitement légitime pour faire le diagnostic d'anémie de Fanconi un autre diagnostic, celui de la compatibilité HLA, de façon à ce que l'enfant à naître puisse venir en aide à son frère ou à sa sœur malade, en permettant une greffe de cellules du sang au moment de sa naissance. L'anémie de Fanconi est une maladie grave se traduisant par une aplasie médullaire qui se développe à partir de six ans (la mort peut survenir vers l'âge de 15 à 20 ans), et qui ne bénéficie pas actuellement de traitements efficaces, alors que le bénéfice médical de greffe de cellules du sang du cordon prélevées lors de la naissance apparaît très encourageant. La

technique est facile et le préjudice immédiat pour l'enfant donneur quasi inexistant.

On peut se limiter au prélèvement à la naissance. Cependant, on peut être conduit à proposer ultérieurement des greffes de moelle en cas de nouvelle atteinte hématologique. Cette nouvelle situation pose effectivement des problèmes différents, dans la mesure où elle amènera à envisager de nouveaux dons de la part de l'enfant HLA. C'est d'ailleurs un problème pouvant être plus important que la greffe au moment de la naissance.

Toutes nos interrogations tiennent à la contrainte de la procédure, à la différence entre diagnostic prénatal et diagnostic préimplantatoire, à cette extension du DPI qui traduit des changements d'indications de l'assistance médicale à la procréation. Cela pose également le problème du choix de l'embryon à transférer, ainsi que le risque de l'instrumentalisation de l'enfant et de problèmes relationnels au sein de la famille.

Sur le plan des contraintes de la procédure, le recours à la fécondation *in vitro* pour la mère (nécessaire pour le dépistage de l'anémie de Fanconi), avec éventuellement une stimulation pour avoir un nombre d'ovocytes suffisants, peut risquer d'aboutir à des effets secondaires chez la mère.

Pour l'équipe médicale, l'attente de ce nouvel enfant comme seul projet thérapeutique peut apparaître comme équivoque : c'est une naissance attendue, mais avec le risque d'oublier l'avènement d'un enfant car, pressés par le temps, on peut aboutir à un déclenchement prématûr de l'accouchement si la situation du frère ou de la sœur malade s'aggrave.

Par ailleurs, la plupart des anomalies dépistables par diagnostic préimplantatoire le sont par diagnostic prénatal. Mais, dans le cas précis de l'anémie de Fanconi et, en particulier, de la recherche de compatibilité HLA, il semble difficile de concevoir un diagnostic prénatal (*in utero*), puis un diagnostic de compatibilité HLA, et d'envisager alors une interruption de grossesse pour le seul motif d'incompatibilité. Dans ce cas particulier, il semble que le diagnostic préimplantatoire soit *a priori* plus acceptable que le diagnostic prénatal.

Un autre point est à évoquer. Celui des changements d'indication de l'assistance médicale à la procréation, qui a d'abord été faite pour prendre en charge la stérilité. Mais, on voit maintenant que cette assistance devient un autre type d'outil, qui ne rentre pas nécessairement dans la prise en charge de la stérilité, qui devient plus une technique de diagnostic. Cela pose problème, car si un outil est disponible, doit-on à tout prix l'utiliser ?

Les derniers points que j'évoquerai ont retenu l'attention du CCNE :

- les critères de choix : le critère de choix proposé a été celui de la compatibilité HLA. Est-il acceptable ou non ? Il nous a semblé que ce critère de choix n'était pas unacceptable car, si l'on constatait une compatibilité après fécondation spontanée, chacun admettra que c'est la meilleure chose qui pouvait arriver. Cela montre bien que la situation que l'on espère obtenir

(embryon sain compatible) est considérée sans réserve comme un bien. Cela pose quand même un problème, car si aucun des embryons n'est atteint de la maladie de Fanconi, aucun n'est compatible, et le sort de ces embryons peut être considéré comme une question centrale. On pourrait accepter l'idée que la destruction ou la simple congélation sans aucun projet parental puisse témoigner d'une instrumentalisation de l'embryon ;

- l'instrumentalisation de l'enfant ou la mise au monde d'un enfant venant en aide à un autre à partir d'un choix adapté pose évidemment question. En effet, pour reprendre la maxime kantienne : « Tout être humain doit aussi être considéré comme une fin en soi, jamais comme un moyen. » Ce point a suscité beaucoup de débats, dans la mesure où il est extrêmement difficile de considérer qu'un enfant sera véritablement instrumentalisé, car l'enfant naîtra pour lui-même, il aura sa propre vie, et ne sera pas devenu uniquement un « moyen ». Même si son existence est liée à la compatibilité HLA, il est difficile de considérer qu'elle ne soit liée qu'à cela. De ce fait, peut-on considérer que le choix de l'embryon a pour conséquence un risque d'instrumentalisation ? Le Comité a estimé que si le diagnostic devait révéler qu'un ou plusieurs embryons étaient indemnes, tout en n'étant pas HLA compatibles, le fait de les rejeter tous indiquerait que l'enfant à venir n'était pas voulu pour lui-même, mais bien pour un autre. On pourrait alors en déduire que l'enfant était avant tout considéré comme l'instrument de l'intervention thérapeutique que l'on appelait de ses vœux. Le Comité considère que les parents doivent être avertis de cette éventualité avant d'entreprendre toute tentative. Les professionnels de santé s'engageraient à transférer en priorité les embryons indemnes et immunocompatibles, sinon ils proposeraient de transférer des embryons non affectés disponibles, même s'ils ne sont pas parfaitement concordants avec le receveur éventuel pour des antigènes d'histocompatibilité. Toutefois, il n'est pas question de contraindre une femme à accepter un transfert d'embryons qu'elle récuserait. La médecine sollicitée ici pour intervenir se doit d'anticiper ces situations, d'expliquer la complexité morale pour ne pas se retrouver dans le dilemme privilégiant les intérêts de l'enfant malade plutôt que de l'enfant à naître ;
- les problèmes relationnels au sein de la famille : comment ne pas imaginer l'instauration de liens de dépendance pour un enfant né à la suite d'un choix d'embryons par DPI ? Il est difficile de ne pas s'interroger sur le risque psychologique pour l'enfant à naître, ainsi que sur le risque pour les parents et la famille en cas d'échec de la fécondation *in vitro* ou de la greffe postérieure. À ce sujet, le Comité s'est doté de quelques repères et a d'abord rappelé les principes fondateurs de ses avis, à savoir :
- la non instrumentalisation des individus ;
- le respect de l'intégrité de la personne ;
- le choix du moindre mal lorsque des objections peuvent être opposées à toutes les solutions proposées.

Deux autres points ont aidé dans la rédaction de l'avis :

- les risques de l'extension : en effet, toute technique, tout outil peut être mis au service de finalités opposées, bonnes ou mauvaises. Même s'il peut paraître illégitime de s'opposer, au nom de risques toujours possi-

bles, aux espoirs suscités par l'utilisation de ces techniques nouvelles, ces promesses se heurtent à des limites sur lesquelles la société doit sans cesse s'interroger ;

– la possibilité d'interdire ou d'admettre des exceptions, c'est-à-dire admettre l'extension : le Comité a considéré que la perspective d'une banalisation du recours à une extension du DPI était inquiétante. En effet, cela pose des problèmes de fond, même si l'avis du Comité a accepté la possibilité d'extension dans des cas extrêmement précis.

Nous avons également évoqué le diagnostic d'exclusion pour la chorée de Huntington. Peut-on faire un diagnostic pour un enfant, alors que le parent, peut-être atteint, ne veut pas savoir son état. Le Comité a souhaité que ne soit pas mis en cause le principe fondamental sous-jacent à l'esprit de la loi, à savoir que tout acte ou processus médical affectant un embryon destiné à être implanté doit avoir pour fin première son bien propre et constituer un bénéfice direct pour l'enfant à naître. Mais, dans l'hypothèse du test de compatibilité HLA dans le cas familial de maladie de Fanconi, le problème essentiel est celui du projet parental et, donc, du risque d'instrumentalisation de l'enfant.

Cette position de principe n'exclut pas que d'éventuels bienfaits secondaires touchant d'autres personnes, liés à une extension du DPI, puissent être pris en compte et se révéler légitimes, dès lors que le principe de la primauté du bien de l'enfant à venir n'est pas remis en cause. Un des points clé est donc l'information sur toutes les procédures, ainsi que sur le désir d'enfant et le fait que l'enfant sera bien considéré que pour lui-même et non pas uniquement comme un instrument pour sauver son frère ou sa sœur.

Les deux dernières phrases de l'avis du Comité stipulent : « Cependant, l'inquiétude demeure d'avoir ouvert des champs de possibilité inconnus. L'humanité pourrait tendre à se considérer elle-même comme un moyen plutôt qu'une fin. L'acharnement prédictif dans le domaine des maladies à révélation tardive peut devenir une tentation excessive. Il n'est pas dans les intentions du CCNE d'ériger dans ce domaine une doctrine censurante ou permissive, qui pourrait toujours être remise en question par les données scientifiques nouvelles, mais plutôt de faire prendre conscience de la gravité des enjeux majeurs qui constituent une décision vis-à-vis d'un enfant. L'intérêt du tiers ne doit jamais empêcher de penser à l'intérêt de l'enfant lui-même ».

**Éliane Gluckman,
chef du service de greffe de moelle, hôpital Saint-Louis**

J'ai eu la charge d'une famille, que j'ai envoyée en consultation auprès du docteur Frydman pour envisager la possibilité d'un diagnostic préimplantatoire avec identité HLA. Cette idée nous est venue du fait d'un cas aux États-Unis, qui a d'ailleurs bénéficié d'une large couverture médiatique. Tout le monde a en effet pu voir les photos de cet enfant, sauvé par cette procédure.

Dans un premier temps, je vous rapporterai ce que l'on fait actuellement avec les cellules souches hématopoïétiques, et quelles en sont les applications médicales. La maladie de Fanconi a été évoquée aujourd'hui, mais il est certain que l'utilisation de ces cellules souches hématopoïétiques ont d'autres potentialités que *dans le traitement de cette maladie héréditaire rare*. On peut en effet être amenés plus tard à faire le même type de tri d'embryons sur d'autres maladies, uniquement pour avoir certaines caractéristiques biologiques.

À l'heure actuelle, on peut obtenir des cellules embryonnaires. Le débat est chaud et il n'a toujours pas été réglé, car un moratoire sur leur utilisation thérapeutique a toujours cours. Les deuxièmes sources de cellules sont les cellules de sang de cordon ombilical ou de fœtus avorté. À l'heure actuelle, le sang de cordons est le plus utilisé. Enfin, nous avons les cellules adultes, qui peuvent être prises dans la moelle, mais également dans le sang. Mais, plus une cellule devient adulte, plus elle perd ses caractères de multipotentialité, c'est-à-dire que plus elle devient spécialisée, plus elle ne peut être utilisée que dans un but très précis.

On peut mettre ces cellules en culture pour ensuite les utiliser dans des greffes, ainsi que dans le cadre de médecines de réparation (foie, neurones, peau...). Cela constitue actuellement tout un courant de recherche qui, pour autant, n'en est pas encore à la pratique clinique, bien que ce soit une source de grands espoirs ultérieurs.

La première greffe de sang de cordon pour une maladie de Fanconi a eu lieu en 1988. Elle a été pratiquée sur un jeune enfant américain atteint de cette maladie héréditaire. En même temps que le diagnostic prénatal, un typage de compatibilité cellulaire, de façon à déterminer que cet enfant était HLA identique. L'idée a consisté en un prélèvement de cellules de sang de cordon ombilical à la naissance de la petite sœur et de les conserver avant de les greffer sur l'enfant malade qui est maintenant devenu un grand adolescent guéri de sa maladie.

Sur cinquante patients greffés dans notre service, la survie à 69 mois (environ 8 ans) est de 75 %. Au-delà, la courbe chute du fait de la sensibilité particulière de ces patients aux cancers, qui ne sont pas guéris par la greffe de moelle. Ce n'est donc pas parce qu'on guérit une partie d'une maladie génétique qu'on va guérir totalement, et l'espérance de vie de ces patients ne sera pas égal à la survie de la population totale.

À la suite de ces premiers essais, les greffes de sang de cordon se sont développées. Plus de 2 000 greffes ont été effectuées chez des patients qui n'auraient pas pu être greffés, faute de donneurs. Dans cette optique, nous avons constitué des banques de sang de cordons congelé. Ainsi, plus de 100 000 transplants sont conservés et mis à disposition pour des échanges internationaux. Ce sont des banques de sang de cordon non apparenté, provenant de dons volontaires, gratuits et anonymes.

On travaille beaucoup sur de futures indications de ces cellules souches hématopoïétiques. Certaines sont déjà établies, comme la transplantation pour un malade. On discute également sur la possibilité de garder ces cellules pour un usage propre (on conserverait ses propres cellules), ce qui constituerait comme une espèce d'assurance. En termes d'investigation, on parle de thérapie régénératrice d'organes ou de tissus. Mais la question se pose pour les scientifiques de savoir si le sang de cordon aura les mêmes propriétés que les cellules embryonnaires ou adultes.

Ces cellules peuvent donc être utilisées en transplantation pour les maladies auto-immunes, pour certains cancers, certaines maladies dégénératives, pour des greffes d'organes, en immunothérapie c'est-à-dire comme action antitumorale ou anti-infectieuse ou encore comme source de remplacement de cellules hématopoïétiques ou non (neurones, os, foie, muscles), en thérapie génique. Enfin, elles peuvent être mises en culture pour servir d'usines à nouveaux médicaments.

Les avantages de ce sang placentaire consistent en une collecte facile et sans danger. Il n'y a pas les risques de l'anesthésie ou de l'administration de facteurs de croissance pour le donneur. Autrement dit, la collecte se fait sur le placenta après la naissance, l'enfant étant totalement préservé d'effets secondaires. Tout cela n'occasionne pas de stress chez l'enfant donneur, contrairement à l'autre technique de prélèvement de ces cellules par ponction au niveau des os du bassin, sous anesthésie générale (c'est une véritable intervention chirurgicale).

Dans le cadre de greffes apparentées, le problème se situe au niveau de l'enfant créé pour donner, dans la mesure où le DPI et la sélection d'embryons sont effectués selon des critères de compatibilité tissulaire. La création de banques de sang autologue est également problématique, de même que la commercialisation et le brevet des cellules issues du sang de cordons.

Le DPI se fait par sélection d'embryons sur deux critères : l'absence de maladie génétique et l'identité HLA avec le patient à la naissance, le sang de cordon ombilical est collecté et greffé. Les indications sont actuellement limitées à certaines maladies héréditaires pour lesquelles on possède un diagnostic génétique portant vers la greffe. Quant aux leucémies, pour lesquelles il n'existe pas de marqueur, le DPI ne se fait que pour faire un tri sur le HLA et non pas sur un diagnostic de maladie.

Ce diagnostic préimplantatoire réclame certains prérequis tels que :

- la connaissance de la mutation, qui soit informative avec la technologie actuelle. Ce qui n'est pas le cas pour bien des maladies actuelles, comme dans la maladie de Fanconi ;
- le typage HLA doit être facilement identifiable : tous les réactifs ne sont pas possibles pour tous les typages ;
- la haute fertilité de la mère, qui constitue un facteur limitant le plus important.

Quant aux limites du DPI, elles sont actuellement autorisées en France pour la prévention de maladies génétiques graves. On en demande l'extension pour la compatibilité tissulaire. Bien sûr, des dérives sont possibles : sexe, caractéristiques physiques, longévité et autres possibilités d'écart.

En termes d'avantages, le DPI évite à la famille les risques d'un diagnostic prénatal et le traumatisme d'un avortement thérapeutique. Il faut savoir que le diagnostic prénatal tel qu'il est pratiqué aujourd'hui se fait sur du sang foetal au troisième mois de la grossesse et qu'un avortement, lorsqu'il survient vers le quatrième ou le cinquième mois, constitue pratiquement un accouchement, avec les traumatismes qui l'accompagnent (certaines familles sont passées par trois, quatre ou cinq tentatives pour aboutir à des avortements ou à des enfants non identiques).

Le DPI se faisant en atmosphère « non urgente » permet de mieux mûrir le désir d'enfant et d'intégrer la démarche dans un plan parental. Un DPI permet une plus grande réflexion par rapport à la situation d'un commencement de grossesse avec diagnostic prénatal et tous les traumatismes pour la mère face à la question « j'avorte ou je n'avorte pas ? ».

En fait, l'enfant créé pour le don est une pratique courante. Lorsqu'un enfant est atteint d'une maladie grave, potentiellement mortelle... il y a plusieurs raisons d'avoir un enfant, et on a pu ainsi déterminer certaines typologies de l'enfant créé pour le don. Ce peut être l'enfant objet, avec le risque d'instrumentalisation du corps, « l'enfant médicamenteux » ou encore, comme on le dit dans les pays anglo-saxons, le « test

tube baby ». Cela peut être aussi un enfant « pièces de rechange », avec des pressions psychologiques qui peuvent peser sur l'enfant donneur toute sa vie (il a donné, il peut encore donner, il donnera encore). Cet enfant de remplacement peut également être coupable en cas d'échec de la greffe ou, à l'inverse, être l'enfant sauveur qui va être déifié. De la sorte, le receveur se trouvera en situation de dette par rapport à son frère, ce qui peut induire des relations difficiles.

Ces enfants donneurs peuvent être classés en trois catégories :

- l'enfant de remplacement créé pour protéger la mère des effets du deuil qu'elle anticipe. Sur le plan psychologique, c'est la plus mauvaise situation, car la mère se prépare déjà à la mort de l'enfant malade tout en sachant qu'elle conçoit un enfant de remplacement ;
- l'enfant créé pour donner sa moelle : on peut se poser la question de la valeur de son consentement dans ce type de situation dramatique. À sa naissance, cet enfant n'aura aucun choix, il sera obligé de faire don... ;
- l'enfant spécifiquement conçu pour la greffe.

Le DPI est autorisé en France de façon exceptionnelle, afin d'éviter la naissance d'un enfant porteur d'une anomalie congénitale incurable et identifiée. Certains principes doivent être respectés :

- la non instrumentalisation des enfants nés ou à naître ;
- le respect de l'intégrité de la personne ;
- le choix du moindre mal (marge ouverte à discussion pour autoriser cette procédure chez certaines familles sélectionnées).

Un avis du Comité international de bioéthique paru en septembre 2002 a spécifié que « pour le diagnostic d'une maladie spécifique associée à la sélection d'un donneur compatible pouvant éviter un diagnostic prénatal ou à un avortement, tout en sauvant la vie du malade, le DPI est moralement acceptable si la compatibilité HLA n'est pas considérée en soi comme le premier critère de sélection ». Là, nous rentrons dans une grande ambiguïté, car le DPI sans diagnostic de maladie, mais juste pour le typage HLA, est considéré comme non éthique.

Aux États-Unis, cela est permis. Des compagnies privées « organisent » ce DPI. Une mère de famille âgée de 44 ans, dont le premier enfant était atteint de la maladie de Fanconi, a écrit à une de ces sociétés, la *Reproductive Genetic Institut*, basée à Chicago. Cette société lui a répondu qu'à cet âge-là, la chance de succès était inférieure à 3 % pour un « take home baby », et que si elle voulait en savoir plus, il lui suffisait de cliquer sur telle ou telle adresse internet pour savoir, en fonction de son âge, quelles sont ses chances d'accéder à ce diagnostic. Le coût de cette procédure peut aller jusqu'à 100 000 dollars américains.

J'ai eu une conversation téléphonique avec cette femme. Je lui ai signalé que d'autres possibilités de traiter son enfant existaient, d'autant qu'il n'était pas en danger immédiat. Ce à quoi elle m'a répondu : « J'ai peur de perdre 3 % sur la vie de mon fils. Que dois-je faire ? » On voit bien qu'il est très difficile d'expliquer les choses quand une telle angoisse émane des familles.

En conclusion, le DPI présente quand même des obstacles techniques. Sa réalisation est difficile, ce qui interdit la généralisation de cette procédure. Les critères économiques sont importants.

Le DPI doit être exceptionnel, accompagné :

- d'un conseil génétique ;
- d'un consentement informé ;
- d'une information claire sur les possibilités et/ou les limites de la technologie ;
- d'un contrôle de qualité ;
- d'un recueil systématique des risques de l'évolution ;
- d'un suivi psychologique des enfants.

**René Frydman,
chef du service de gynécologie-obstétrique,
hôpital Antoine Béclère**

[La présentation du Pr. Frydman était accompagnée de diapositives et de vidéos associées qu'il ne nous a pas été possible, pour des impératifs techniques, de reproduire dans ce rapport.]

Il me semble important de revenir sur l'histoire, dans la mesure où il est intéressant de s'apercevoir de l'évolution des idées.

En 1986, le CCNE avait émis un moratoire sur le diagnostic génétique préimplantatoire. On ne parlait pas alors d'extension, mais de sa réalisation en tant que telle. En 1990, le CCNE avait émis le même avis, hormis une petite phrase laissant entendre que, sous couvert d'évolution scientifique, on pourrait réexaminer la proposition. Se sont ensuivis des débats à l'Assemblée nationale entre 1992 et 1994, aboutissant à la Loi de 1994, dont les décrets sont parus trois ans après. C'est dire que ce fut un long chemin. À peine avions-nous commencé à réaliser le diagnostic génétique implantatoire que l'on parlait déjà de son extension. Nonobstant, il faut dire que ces années ont été mises à profit pour définir un cadre et une évaluation, ce qui constitue le côté positif de cette longue attente.

Diapositive 1

On voit un ovocyte humain tel qu'on le recueille lors d'une fécondation *in vitro*, qui mesure 1/10^e mm. Il a expulsé une moitié de ses chromosomes.

Diapositive 2

Cette diapositive montre un spermatozoïde que l'on va mettre en contact avec cet ovule.

Diapositive 3

On y devine qu'un ovocyte est fixé par la pipette, dans laquelle on a introduit le spermatozoïde : c'est ce qu'on appelle l'injection intracytoplas-

mique. Nous réalisons cette technique qui, normalement, est réservée aux couples d'infertilité masculine, afin d'éviter qu'il y ait plusieurs spermatozoïdes, et un risque de contamination qui pourrait avoir lieu au moment de prélever la cellule.

Diapositive 4

On voit ici une fécondation. Au centre, on devine les deux noyaux qui viennent de se rencontrer, comprenant des petites tâches (les nucléoles).

Diapositive 5

Une fois la fécondation réalisée.

Diapositive 6

Elle nous montre un embryon humain, qui mesure toujours 1/10^e mm, composé de quatre à six cellules (deux jours après la fécondation *in vitro*).

Voici l'embryon humain qui agite toutes les passions, car il y a effectivement un « potentiel de personne » à ce niveau-là...

Diapositive 7

On voit toujours le même embryon humain avec ses blastomères, et le but du DPI est de percer la membrane entourant l'embryon afin de prélever un ou deux de ces blastomères.

Diapositive 8

En haut et à gauche, l'embryon est maintenu par une pipette effectuant une légère aspiration. En haut et à droite, une deuxième pipette aspire un ou deux blastomères.

Diapositive 9

En bas et à droite, on retrouve les deux blastomères pour les analyser selon les indications.

Diapositive 10

Une fois qu'on a pris un ou deux blastomères, on peut faire intervenir deux techniques de biologie génétique : soit la PCR, soit la FISH, selon l'objectif recherché, c'est-à-dire le diagnostic d'un alteratim génique ou d'une alteratim chromosomique.

Diapositives 11 et 12

Démonstration de la technique PCR et démonstration de la technique de FISH qui montre la coloration de tel ou tel chromosome.

Diapositive 13

Une fois l'embryon reconstitué avec ces deux cellules en moins, la question est de savoir si cela ne va pas le léser. En Europe, les premières données portant sur plus de 250 enfants nés après diagnostic génétique

préimplantatoire ne montrent pas de différence de poids, et leur constitution est comparable aux autres enfants car les cellules restantes sont totipotentes.

Diapositive 14

Interviennent alors les généticiens, qui doivent en un temps record (moins d'une journée) faire le diagnostic sur une seule cellule, afin de savoir très vite quels embryons sont atteints de l'affection, ceux étant porteurs de l'affection mais sains, et ceux indemnes de l'affection. C'est alors que nous implantons les indemnes et les porteurs sains, en évitant de transférer dans l'utérus les embryons atteints.

Diapositive 15

Voici une liste de maladies génétiques les plus fréquentes ayant fait l'objet du DPI. C'est peu par rapport aux 2 000 maladies génétiques recensées.

Je dirais qu'au cours de notre travail, nous avons un véritable problème éthique, celui de ne pouvoir prendre en charge que quelques patientes, pas tant en termes de nombre, mais en termes de possibilités de diagnostic car toutes ces maladies nécessitent un travail préalable de trois à six mois, extrêmement lourd, qui exige suffisamment de scientifiques disponibles, que nous n'avons pas. Si bien que nous sommes obligés de ne réserver que certaines indications sur lesquelles nous pouvons faire des diagnostics.

Diapositive 16

Liste des maladies neuromusculaires.

Liste des maladies n'ayant une possibilité de diagnostic que par l'analyse du sexe (mais les recherches progressent pour un diagnostic sans tenir compte du sexe).

Diapositive 17

La troisième indication de cette technique de DPI concerne les anomalies chromosomiques avec translocation, c'est-à-dire qu'un bout de chromosome passe sur un autre chromosome, ce qui permet d'obtenir un individu porteur d'une anomalie, mais avec peu de conséquences. Par contre, dans sa descendance, la recombinaison des chromosomes peut être déséquilibrée et entraîner des anomalies importantes.

Diapositive 18

En France, deux centres ont exercé le DPI. Au centre parisien, il y a eu 24 naissances, et 10 naissances au centre de Strasbourg. C'est le début d'une technique difficile. Par contre, la procédure est parfaitement fléchée et suivie, et elle donne des résultats.

Diapositive 19

Chaque année, environ une centaine de couples viennent nous consulter pour un DPI, parmi lesquels nous ne retenons pas toutes les demandes, ou parmi lesquels certains préfèrent, après information, recourir au diagnostic prénatal ou prendre la voie naturelle de procréation, malgré le risque que cela induit.

Parmi ces couples, beaucoup ne peuvent pas être pris en charge parce que nous ne sommes pas en mesure de faire tous les diagnostics. D'autres couples ne sont pas pris, car il s'agit de maladies orphelines, qui nécessitent un travail que nous ne sommes pas en mesure d'effectuer actuellement. Les plus fortunés vont consulter dans les pays frontaliers. Les moins fortunés devront attendre que nous puissions progresser.

La majorité des couples nous consultent dans le cadre d'une demande de typage HLA liée à une maladie génétique du genre Fanconi. Quelques-uns concernent des hémopathies non génétiques, ce qui a d'ailleurs été récusé comme indication au niveau du Conseil éthique international, dans la mesure où il n'y avait pas de maladie génétique transmissible.

Il est vrai que le problème de l'extension du DPI créera très rapidement d'autres demandes ainsi plusieurs centres proposent chez les femmes âgées de plus de 38 ans ayant besoin d'une fécondation *in vitro*, une analyse génétique afin de diminuer le taux de fausses couches, les risques, ainsi que la pénibilité d'une amniocentèse.

Aujourd'hui, nous sommes plutôt ouverts à la possibilité d'une extension des indications.

Pour autant, lorsque le premier cas a été évoqué aux États-Unis (compatibilité tissulaire), j'avais été personnellement réticent, j'avais quelques craintes quant à la notion d'instrumentalisation. Mais le contact avec les parents m'a fait évoluer. J'évoquerai les propos d'une femme me disant : « Dans quel état vais-je recevoir un enfant se trouvant par le hasard ne pas être compatible, alors que j'attendais un miracle qui puisse me permettre de garder l'enfant que j'ai déjà, et d'accueillir celui qui vient dans un acte de générosité ? »

Je me suis posé la question : « De quel droit peut-on refuser, à partir du moment où il y a un problème médical, car la frontière est de savoir s'il y a ou non pathologie ? » Certes, il y a un risque médical pour l'enfant à venir dans le cas de la maladie de Fanconi et également dans sa fratrie. Cela a constitué un des éléments de ma réflexion, guidé par l'avis positif et encadré du CCNE, tout ceci montre que la société a réellement évoluée depuis 1986.

**Monique Canto-Sperber,
membre du Comité consultatif national d'éthique**

Nous avons connu la réticence que vous venez d'évoquer, lors de nos délibérations. Notre cheminement a été quelque peu comparable. À partir du moment où des parents affirment qu'ils accueilleront un enfant pour lui-même, tout en souhaitant que cet enfant puisse les aider à guérir l'autre enfant malade, qui peut se permettre d'évaluer la pureté de leurs intentions ? Une situation de ce type pose également le problème du rapport entre les parents et l'équipe médicale qui, de ce fait, se trouve alors chargée d'un pouvoir de décision considérable ayant trait aux questions de la vie et de la mort.

**Jacques Milliez,
chef du service de gynécologie-obstétrique,
hôpital Saint-Antoine**

Je me réserverais le droit de poser une question : le fait de procéder à un tri d'embryons à partir de caractères génétiques normaux est-il vraiment sans conséquences ? Personnellement, je n'ai aucun état d'âme quant à l'enfant à naître. Je pense que tout enfant à naître correspond à un projet : pour faire plaisir aux parents, pour payer leur retraite, pour qu'un enfant déjà né ne soit pas seul dans la vie, etc. Je suis persuadé que ces parents ont suffisamment d'amour dans leur projet pour en faire profiter cet enfant à naître. Je n'ai pas non plus de réticence quant à la pratique du prélèvement de sang de cordon, très bien établie à l'heure actuelle. Je n'ai pas non plus d'objections à l'égard du DPI. En 1993, j'avais fait venir Handyside, promoteur de la méthode, afin de diffuser cette idée de DPI en France. En 1994, la notion de DPI avait été omise dans la loi par l'Assemblée nationale, et j'avais demandé au sénateur Huriet de reconstruire la chose, ce qu'il fit en définissant les termes de loi à ce sujet.

Je n'ai aucune inquiétude en ce qui concerne la finalité du DPI tel qu'il se pratique actuellement. La preuve en est que les embryons hétérozygotes sont replacés, c'est-à-dire qu'il n'y a pas de traque à de mauvais gènes, mais bien une démarche médicale louable. Cependant, se pose la question de savoir si le paramètre de caractéristiques de gènes normaux reste possible. En France, le tri d'embryons n'a jamais été fait sur le principe des caractères normaux, ni non plus par la sélection du sexe pour convenance personnelle. En France, dans le cadre de l'IVG, des embryons surnuméraires sains, normaux, sont sacrifiés après fécondation *in vitro*, non pas du fait de telle ou telle caractéristique, mais du fait de la détresse de la mère ou du fait qu'il n'y a plus de projet parental.

Dans d'autres pays, des tris d'embryons sont réalisés sur des caractères génétiques « normaux », et je ne parle pas ici du cas de la maladie de Fanconi. Des cas de sélection d'antigènes de groupes sanguins (antigènes D) se sont produits dans les incompatibilités sanguines rhésus

fœto-maternelles, ainsi que des DPI dans le cadre d'incompatibilités PLA et, dans un cas comme dans l'autre, l'embryon était condamné à mort. Cela étant, la finalité était justifiée.

En France, est-ce que cela peut se faire ?

D'une part, c'est illégal. La loi précise qu'on ne peut pas faire de sélection à partir de caractères génétiques, sauf quand les gènes sont malades. Si cela devait changer, la question se pose de la force des barrières qu'on oppose à ce que pourraient être les dérives de la biomédecine ? Si l'on pouvait changer une loi aussi facilement, cela constituerait une sorte de Ligne Maginot que l'on reculerait encore et encore, mais qui serait tout aussi prenable. Néanmoins, la loi du 4 mars 2002 rappelle avec précision que « nul ne peut faire l'objet d'une sélection à partir de ses caractéristiques génétiques ». Ce qui m'apparaît nouveau dans cette loi est le mot « nul ». « Nul », ce n'est pas « personne », c'est-à-dire que l'embryon, le fœtus ne serait pas une personne. Est-ce volontaire, mais l'embryon serait dans ce « nul ».

Comme cela a été dit tout à l'heure, on n'imaginerait pas d'interrompre une grossesse de deux mois parce que le fœtus ne serait pas porteur des bonnes caractéristiques HLA. Pourquoi y aurait-il une différence dans le principe ? Je vois bien une différence entre le DPI et la pratique, mais pourquoi y aurait-il une différence entre un embryon et un fœtus de deux mois ? Ou bien on croit que l'embryon est un assemblage de cellules qui prendra plus tard son humanité, et il n'y a alors pas de différence entre l'embryon et le fœtus ; ou bien on croit que le fœtus est sacré parce qu'il investi d'une valeur supérieure, et l'embryon l'est déjà dès sa conception. Il n'y a donc pas de différence entre l'embryon et le fœtus. Ce qui amène à penser que, si on n'intervient pas au niveau du fœtus, pourquoi le faire au niveau de l'embryon ? Là-dessus, la question n'est pas résolue.

La loi dit aussi que la sélection sur des caractères génétiques constitue de l'eugénisme. À la longue, c'est agaçant, car l'eugénisme est utilisé à toutes les sauces. Il vaudrait mieux ne plus parler d'eugénisme, car on confond tout, alors qu'il est question de pratiques admirables, bénéfiques (eugénismes individuels ou médicaux). Lorsque nous proposons une interruption de grossesse, c'est bien pour éviter un « cacogénisme » et permettre un eugénisme bénéfique dans le sens où il est d'intérêt médical, personnel, individuel, librement consenti. Cela n'a rien à voir avec les politiques d'eugénisme criminel, bien sûr condamnables.

Cependant, les politiques eugénistes ont-elles pour autant disparu. Il existe des entreprises contemporaines de purification ethnique. Cela n'a donc pas disparu, mais l'eugénisme n'appartient pas encore à l'Histoire. Mais ce n'est pas ici de l'objet de notre discussion. Il s'agit ici de l'eugénisme médical, pour lequel on se dit que ce n'est plus possible.

Ce ne sont pas les dictateurs qui ont inventé l'eugénisme. Ce sont les scientifiques et les médecins : Galton, neveu de Darwin, a inventé la méthode, dont les théories ont été propagées, imposées par des biologistes.

tes (Hugo de Vries, généticien ; Alexis Carrel...) qui, avec l'autorité de leur prix Nobel, et leur discours (« ça n'est rien, ce n'est pas grave, vous verrez que c'est parfait »), ont fini par mithridatiser nos sociétés d'avant la guerre et faire accepter des choses inacceptables, au nom de principes ou de formulations qui ne nous sont pas étrangères. Les arguments alors utilisés sont exactement les termes utilisés aujourd'hui pour formuler nos certificats d'interruption médicale de grossesse afin d'éviter à tel ou tel enfant, disait-on inférieur, une vie de calvaire.

C'était avant la guerre. Est-ce possible aujourd'hui ? Il y a eu la catharsis de Nuremberg pour dire que c'en était fini. Mais en 1954, Crick (petit frère de Watson) écrit : « Un nouveau né ne sera véritablement considéré comme humain que lorsqu'il aura fait la preuve d'un DNA normal. » C'était quand même dix ans après Nuremberg !

Que se passe-t-il aujourd'hui ? Quand nous décidons d'un eugénisme médical individuel libre et consenti, on en arrive quand même à forcer des femmes à accepter des interruptions médicales de grossesse qu'elles ne souhaitent pas, parce que c'est une femme africaine qui ne comprend pas, qui voudrait bien garder cet enfant comme cela se fait chez elle. C'est considéré comme un eugénisme individuel, que je considérerai comme constraint.

Il y a dix ans, lorsque des femmes souhaitaient poursuivre une grossesse en étant séropositives, on leur disait que ce n'était pas possible car trop dangereux, alors qu'on n'en savait rien. En fait, en arrière-pensée, on avait l'idée qu'elles pouvaient propager une épidémie. C'est ce que j'appelle de l'eugénisme constraint.

Dans la pratique médicale, il est évident qu'aucun de nous ne souhaiterait qu'une mère mette au monde un enfant trisomique. Pourtant, quand on accumule les eugénismes individuels (médicaux, bénéfiques, utiles), on double le taux d'amniocentèses et on aboutit au résultat qu'actuellement plus de fœtus sains perdent la vie que d'enfants mongo-liens dépistés. Ce qui signifie que la somme des eugénismes individuels a abouti à des conséquences imprévues. La perte de fœtus sains n'est pas un eugénisme, mais c'est quand même la conséquence d'une politique générale de santé.

L'arrêt Perruche condamne des médecins n'ayant pas eu l'occasion de procéder à une interruption médicale de grossesse pour un enfant né gravement handicapé par une rubéole congénitale. Cependant, il faut bien comprendre que l'intentionnalité ne suffit pas à prévenir contre des conséquences peu prévues. J'applaudis à l'arrêt Perruche, car il répond à la vocation des magistrats et du droit qui est d'apporter réparation et d'indemniser toute personne victime d'un préjudice. Néanmoins, les magistrats ont tordu ou inventé du droit en disant qu'il n'est pas autorisé de ne pas faire un eugénisme, et qu'à partir du moment où l'eugénisme est devenu obligatoire, il devient constraint. Nous sommes donc obligés de faire de l'eugénisme. Lorsque cet arrêt est sorti, Israël Nisand a dit que c'était un

« Hiroshima éthique ». C'était peut-être un peu exagéré, mais il n'avait peut-être pas tort.

Paradoxalement, à l'heure actuelle, l'État n'impose pas aux citoyens une pratique eugéniste. Ce sont les citoyens qui exigent de la collectivité médicale qu'elle soit eugénique.

Comment définir les limites ? L'euthanasie pour les fins de vie est à nos portes. Elle est légale en Hollande, en Belgique, en Suisse (suicide assisté). Si cela advient en France, l'arrêt Perruche ne permettra-t-il pas à une personne non euthanasiée à sa demande de faire condamner les médecins n'ayant pas accédé à son souhait et de réclamer que cette pratique devienne obligatoire. Nous serons alors une société définitivement médicalement eugéniste.

Je n'ai pas de jugement à porter. J'analyse cette situation de fond, qui me ramène à la question que j'ai posée : « Est-il sans conséquences de faire des tris d'embryons à partir de caractères génétiques normaux ? » Et la question obligatoire est : « Après cela, quoi, après eux, qui ? »

Une personne pourra demander un tri d'embryons à partir de pré-disposition à des maladies génétiques (ce qui se fait déjà pour la maladie de Huntington par un diagnostic prénatal). Une autre personne enceinte demandera un BCRA pour éviter le risque de cancer du sein à l'enfant à naître (cela se fait aux États-Unis). Cela peut valoir pour le risque de l'obésité, etc.

Une autre personne encore voudra une sélection du sexe pour convenance personnelle... Quelqu'un d'autre encore demandera à ce que des embryons existants servent à une thérapie génique embryonnaire pour guérir une leucémie. Pourquoi ne pas avoir cette audace d'une thérapie cellulaire avec des cellules souches, faire des chimères d'embryons ? Enfin, pourquoi une personne ne se présenterait-elle pas avec un enfant de quatre ans en train de mourir, victime d'un accident de voiture, en demandant à la cloner ?

Vous aurez compris que je force le trait à outrance pour les raisons de la démonstration. Néanmoins, encore hier soir, un chercheur italien a annoncé la naissance du premier humain cloné pour janvier 2003. Ce ne sont pas des « clowneries médiatiques ». Tout cela constitue une pente glissante. De dérive en dérive, on en arrive à des zones grises non perçues, que l'on se doit de refuser.

En ce qui concerne l'éthique, n'y a-t-il pas un moment où il faudrait, sans avoir à le démontrer, dans l'état actuel de notre culture, poser temporairement un curseur à tel endroit pour réfléchir, et de façon autoritaire. C'est ce que j'appelle « l'éthique et toc ».

C'est la question que je pose : « Est-ce que la sélection d'embryons à partir de caractères génétiques normaux peut répondre à cette règle d'éthique et toc ? »

Monette Vaquin, psychanalyste

Je n'ajouterai pas une improbable expertise de la psychanalyse aux interventions qui viennent d'être faites. Je crois que tout a été dit. Les cliniciens se trouvent confrontés à une situation aussi déchirante qu'indécidable et qu'on ne saurait ni interdire, ni recommander. Interdire ? Au nom de quoi ? Comment pourrait-on ne pas s'identifier, par compassion élémentaire, au malheur des familles et à leur désir de tout tenter lorsqu'il s'agit d'un enjeu vital concernant un enfant. Mais recommander ? Quoi ? Et avec quelles conséquences anthropologiques ?

Chacun de nous peut le sentir : ce n'est pas rien, symboliquement parlant, juridiquement parlant, d'instituer « l'enfant-remède ».

L'extension du DPI, c'est d'abord le franchissement d'un nouveau seuil, important car particulièrement riche de condensation. Le choix des embryons soulève les questions relatives à l'eugénisme mais pas seulement : il s'agit aussi de l'extension de la maîtrise et de ses effets pour tous, de la question des limites et de celle des lois, du débat citoyen et de la démocratie, et plus généralement du paysage que dessinent les avancées technoscientifiques. C'est probablement pour toutes ces raisons enchevêtrées que le CCNE, en 1986, 1990 ou 1994, se sera montré très prudent, s'efforçant de maintenir des limites aussi strictes que possibles, puisque, là encore, tout est affaire de ligne jaune, avant de prononcer un avis favorable assorti de recommandations en 2002.

Revenons à cet avis.

L'enfant remède, cela nous dit quelque chose à tous. En quelque sorte, c'est le lot commun, d'être conçu dans un imbroglio de motivations inconscientes dans lesquelles la réparation peut avoir une large place. Tout enfant grandit en s'identifiant et en s'arrachant aux projections qui pèsent sur lui, peut passer une part considérable de sa vie d'adulte à tenter de s'en désengager, parfois de façon créative et parfois en vain. C'est d'ailleurs souvent cet échec qui semble transformer certains avenir en des-

tins, comme si le poids des déterminations avait été trop lourd pour un sujet, ne lui permettant plus de trouver des espaces où développer sa propre subjectivation. Mais si c'est le lot commun, c'est à une différence près, essentielle : ce n'est la responsabilité de personne. Cela ne figure dans aucun texte de loi.

Le CCNE, dans les rubriques « Instrumentalisation de l'enfant et problèmes relationnels au sein de la famille » de l'avis 72 s'est efforcé de soulever la question de la possible offense faite à l'enfant, du risque pour celui-ci d'être instrumentalisé. Et tout naturellement, le Comité a rencontré la question de la « solidarité intrafamiliale » pour souligner qu'un enfant peut s'en trouver valorisé.

La convocation de la « solidarité » est une constante dans le discours de la « bioéthique » depuis vingt ans, et c'est généralement en son nom que nos certitudes subjectives les mieux établies ont été ébranlées : des organes prélevés sans recueil du consentement explicite des sujets, de leur vivant ? de la solidarité. Des gamètes anonymes circulant à travers le monde ? de la solidarité.

Dans un avis précédent, le CCNE a parlé, à peu de chose près, de la « solidarité virtuelle des embryons congelés ». Comment peut-on évoquer sans rire la solidarité d'enfants non nés donc non parlants ? Dans celui-ci, d'une « réciprocité virtuelle ». Encore un paradoxe : de ces enfants sauveurs, donc messianiques, on parle en leur nom. Dans l'ignorance, ou le mépris, de grandes traditions pour qui les temps messianiques, précisément, c'est quand chacun parlera en son propre nom.

Huxley nous avait pourtant mis en garde... « Un jeudi sur deux, c'était le jour des offices de solidarité ; autour de l'horloge de la chanterie, on célébrait la messe du Tout en Un », écrit-il dans *Le Meilleur des Mondes*.

Cependant, la tentation d'anticiper ou de broder autour du devenir psychique d'autrui est inévitable, dans la difficulté de trouver aujourd'hui des sources de normativité. L'enfant sera-t-il surinvesti dans sa fonction de sauveur ? s'efforcerait-il de ne jamais défaillir, sera-t-il voué à porter la croix des autres, exigerait-il de lui d'être toujours bon, de ne jamais décevoir et à quel prix pour lui ? répétera-t-il des liens de saint Bernard dans tous ses investissements affectifs ? avec quelles conséquences ? mettra-t-il autrui dans la situation qui lui a été faite, afin de se rendre intelligibles à lui-même, représentables, des motions informes en lui, à peine psychisées, tourmentant sa vie à répétition ? que fera-t-il de son agressivité ? La retournera-t-il contre lui, si elle est par trop interdite ?

Et qui le sauvera d'avoir été le sauveur ?

Pour penser cette situation de réparation obligée, nous avons des analogies : celles des enfants désirés pour réparer un deuil, un traumatisme, ou conçus après la mort d'un aîné par exemple ; qu'en dire ? On sait que les enfants non investis dans leur destin propre connaissent de grandes difficultés, mais n'est-ce pas le lot de tout le monde ?

On peut observer aussi que les problèmes liés à la fratrie sont souvent négligés ou sous-estimés dans la clinique psychanalytique, « papa et maman » prenant beaucoup de place.

Ce que l'on sait moins, c'est que les enfants soignent psychiquement les adultes, souvent à un prix exorbitant pour eux.

En la matière, tout peut-être dit, et son contraire. On peut allonger les hypothèses à l'infini : elles ne seront ni vraies ni fausses et **ne sau-raient conduire à fonder aucune décision**. Si on la place là, la psychanalyse ne peut apporter que des réponses vagues et décevantes et heureusement, car à quels goulags inconnus, à quel « psychologiquement correct » déjà bien trop sévissant nous conduirait une expertise psychique sur le bien vivre, le correctement aimer ou le justement désirer ?

L'aporie énoncée par Paul Ricœur et rapportée dans l'avis n° 72 est indépassable : « *Il s'agit de l'affrontement de la situation d'un enfant qui va mourir à celle d'un enfant qui risque d'être assujetti à vie.* »

Aucune enquête sur la pureté des motivations parentales, aucune étude sur le devenir psychique d'un enfant choisi pour sa compatibilité immunologique ne viendra à bout de l'énonciation de ce risque.

Cette façon de nommer l'inévitable conflit doit demeurer vague. Un conflit d'intérêt impossible à trancher, et surtout pas au moyen de fausses scientificités qui n'ont pas à pénétrer, ni à commenter l'enceinte des vies privées, et tout particulièrement pas dans des avis à vocation publique ou dans des textes de lois.

Au-delà, on franchit une autre ligne jaune, dangereuse pour tous ; celle de la réification de l'éthique, de la fétichisation d'une certaine psychologie mise en position de nouvelle expertise et destinée à rassurer sur la prise en compte d'éléments non strictement médicaux donc éthiques. Tout ceci masque l'absence ou la difficulté de sources de décisions.

C'est tout à fait de notre temps, ces enquêtes sur nos fonctionnements les plus intimes, cette tentation de la supposée expertise du psychologisme, cette façon de l'utiliser pour masquer le vide de fondements normatifs. C'est aussi la marque d'un profond désarroi. Plusieurs points là-dessus : quant aux études auxquelles le comité fait une discrète allusion, on voit mal ce qu'elles pourraient être.

De telles études sont non valides, non pertinentes du point de vue de l'inconscient. Elles portent en elles une illusion de scientificité. Ce n'est pas ainsi que se donne la vie psychique, c'est dans le symptôme, à l'insu du sujet et quand on ne lui demande rien. D'une histoire, au demeurant toujours différente, l'un ne fera rien, l'autre fera toute une histoire. Cette façon de parler pour l'autre et avant qu'il ne naîsse, et dans des textes à vocation sinon légale du moins publique ne fait que révéler l'omniprésence du positivisme de la pensée, le désir d'application du modèle médical à d'autres champs que le sien. Par ailleurs, il y a quelque obscénité à mettre un enfant dans une situation problématique, et à observer, comment il s'en sort.

Les enfants ne sont pas encore nés, mais les QCM et les études dûment standardisées les attendent déjà. On parle d'eux, et en leur nom, dans un langage fort particulier, il y a de quoi avoir envie de se taire, ou de déjouer la réponse attendue d'une manière ou d'une autre, ce que font spontanément les enfants qui se sentent observés.

Le paradoxe est que la généralisation de ce type de regard tue ou uniformise la parole, donc la subjectivité, mais de tous, comme toute volonté de maîtrise, de scientificité du dire : ou bien elle dessine un monde paranoïsant : prétendre par exemple à l'Hygiène des motivations est une naïveté ou une illusion. L'idée que la bienveillance des motifs pourrait fonder une éthique est courante dans les recommandations de la bioéthique. C'est elle notamment qui préside à l'idéologie du don, d'organes comme de gamètes. Sa séduction engendre un discours un peu mièvre et nous masque la psychologisation des rapports sociaux et ses effets. C'est sur elles que le psychanalyste Michel Schneider attire l'attention dans son ouvrage intitulé *Big Mother, psychopathologie de la vie politique*. « *La subjectivité devient une question collective, tandis que les questions collectives deviennent affaire de subjectivité* », écrit-il. Et plus loin « *de façon plus générale, à la publicisation de l'espace privé répond la privatisation de l'espace public* ». Il énonce les dangers de cette confusion des espaces, le désastre du « *triomphe du thérapeutique* ». En effet, instituer la psyché, c'est séparer les champs.

C'est cette impasse que les rédacteurs de l'avis ont rencontrée dans leur effort pour trouver une issue à l'aporie ; je vous la rappelle : le « projet parental » doit être premier, le besoin des cellules réparatrices, second, un suivi psy est recommandé.

Va-t-on délivrer aux uns des permis de procréer, les refuser à d'autres, ou encore prétendre à la capacité de démêler les motivations supposées vertueuses des autres... Les questions qui peuvent venir à l'esprit au sein d'une équipe ont-elles vocation à s'inscrire dans la loi ? Le pourraient-elles sans dessiner un paysage totalitaire ? Ce qui peut être sagesse dans un champ (se mesurer à l'éthique du moindre mal), peut devenir folie dans un autre (instituer l'un au service de l'autre, et, pour tenter de s'en garder, l'assortir d'une nouvelle « police des familles »). Rien de tel ne peut évidemment figurer dans une loi.

Pourquoi ? Parce que ces pratiques créent des usages, elles inspirent des justifications qui créent des avis, des lois, du langage, et un paysage mental inspirant un style, qui engendre de nouvelles demandes. Pour exemple, je citerai la juriste Marcelle lacub, qui ne craint pas d'écrire : « *On pourrait se demander si le fait d'être capable physiquement de fabriquer un enfant devrait être une condition suffisante pour faire naître ou pour être parents [...]. S'il ne serait pas opportun de poser une présomption de capacité à la parentalité et de la contrôler selon son déroulement effectif [...]. Si l'on ne devrait pas imposer des agréments à tout un chacun et non pas seulement à ceux qui ne peuvent pas par leurs propres moyens fabriquer des enfants* ». (Au-delà du PACS, PUF.)

Je conclurai en reprenant la question qui me tient à cœur. Bien sûr, nous sommes tous concernés par ce que peuvent supporter les enfants, et qui ne peut pas être anticipé. Je me sens également concernée par ce que nous pouvons supporter collectivement. Nous nous construisons dans des cercles de discours qui constituent notre bain anthropologique, support de nos identifications et de nos investissements.

Les lois d'aujourd'hui dessinent les espaces psychiques de demain. Celui de la fabrication légale de l'un pour l'autre émet-il une bonne musique ?

Comment penser les choses un peu autrement, comment énoncer le concept de risque anthropologique ? Car ces progrès avérés, même à usage marginal, ont des significations pour tous et constituent un nouvel imaginaire social. **Est-ce un imaginaire d'ailleurs**, avec ce que cela suppose de surface transformable, plastique, vouée à toutes les métamorphoses, ou plutôt ce qui tendrait à le geler, créant des apories, des discordances entre les actes et leurs appellations, des « double bind » au sein du langage lui-même, des dislocations ? (Le CCNE n'en a pas été épargné, qui parle de « contrainte du don ».) On peut toujours chercher à asservir le langage : il se venge...

Ceci est une question gravissime (et pas une lubie de psychanalystes) car de nature à susciter des maladies du corps social que la médecine ne peut ni endiguer ni soigner. L'emprise de l'un sur l'autre peut être un accident de la vie : le législateur peut-il en faire une loi ? Si l'avènement à la condition de sujet est un nouage entre l'inconscient, le biologique et le social, celui-ci peut-il être du côté de l'emprise légale ?

Vous tiendriez légitimement pour charlatan, le psychanalyste qui vous dirait que tel ou tel seuil serait fatal, plutôt que tel autre. Mais je peux joindre ma voix d'interprète à celle du professeur Milliez qui pensait en termes de non scientificité du fondement. En effet, personne ne sait très bien ce qu'est l'Éthique, ni pourquoi c'est ce mot qui a survécu et pas un autre quand on a pu redouter son effacement : cela désigne probablement un mystère ayant à voir avec la possibilité de l'avènement de la subjectivation et de l'altérité. L'étymologie enseigne qu'il s'agit d'une demeure, ce qui fait penser à un espace habitable pour le sujet humain, un lieu qui tienne debout. C'est la parole, le langage qui fait demeure à l'humain. Ceci me semble important à rappeler aux politiques aujourd'hui. En effet, il leur échoit de préserver la possibilité d'une parole qui se déploie dans sa pleine dimension, c'est-à-dire douée de l'usage du « je, tu, et il ». Et cette ternarité, coextensive au langage humain, dit en toute langue qu'aucun de ces trois termes, ni toi, ni moi, ni lui, ne peut se concevoir sans les deux autres.

Discussion

Monique Canto-Sperber

Trois problèmes se sont dégagés des exposés :

– La finalité de l'extension du DPI : le professeur Milliez a longuement insisté sur le fait que la compatibilité HLA que rechercherait le DPI avait un caractère génétique. Or, nul ne peut faire l'objet d'une sélection à partir d'un caractère génétique. La crainte de ce type de sélection a trait à l'eugénisme. Au cours des délibérations du CCNE, il nous est apparu que la compatibilité HLA ne pouvait pas entrer véritablement dans cette catégorie. En effet, par « eugénisme », on désigne une entreprise de sélection des caractères génétiques (gènes qui correspondent à des qualités valorisées socialement ou qui répondraient à un certain besoin, à une certaine convenance) menée à grande échelle, dans le cadre d'une société. Or, la compatibilité HLA ne met pas du tout en jeu ce type de caractéristiques. Nous avons insisté sur son caractère « relationnel ». Il s'agit d'une relation de compatibilité, et pas d'une caractéristique intrinsèque de l'embryon.

Nous avons également beaucoup insisté sur le fait que tous seraient d'accord pour reconnaître que le « meilleur état des choses » est celui où l'embryon sain et compatible se trouve être réimplanté. La question est de savoir si, pour réaliser ce meilleur état des choses, l'intervention humaine peut aller jusqu'à choisir cet embryon ou s'il faut s'en remettre au hasard, en considérant que ce type d'acte excède, au fond, la compétence humaine. C'est précisément sur cette question qu'il s'agit de savoir ce qui est plus moral : le choix humain guidé par ce type de préoccupation ou bien le hasard.

Enfin, nous avons insisté sur le fait que nous sommes dans une situation tragique où des légitimités s'affrontent. Il vaudrait mieux en effet ne pas pousser l'intervention humaine jusque-là, mais nous sommes dans un contexte où il s'agit de sauver un enfant. Nous entrons donc nécessairement dans une problématique du moindre mal, avec l'obligation de pondérer des légitimités qui s'affrontent.

Au cours des deux derniers exposés, l'accent a été mis sur la crainte de l'eugénisme. Il faut avoir ce danger présent à l'esprit pour ne pas laisser advenir malgré nous une société où des personnes seraient choisies en fonction de leurs caractéristiques, et qui n'auraient droit à l'existence qu'en raison de cette caractéristique.

La vigilance est nécessaire à cet égard, mais cela peut constituer également un facteur de blocage de l'intelligence, d'amalgame entre des problèmes distincts, lorsqu'on renonce, par exemple, en invoquant systématiquement l'eugénisme, à faire des distinctions fondamentales comme la distinction entre un eugénisme positif qui sélectionne les caractéristiques et un eugénisme négatif qui prend en compte le fait que certaines existences profondément handicapées sont véritablement difficiles et douloureuses.

La frontière n'est pas toujours facile à tracer, mais le fait qu'elle soit difficile à tracer ne l' invalide pas en tant que telle, ne lui ôte pas toute légitimité. Il est vrai que notre société est de plus en plus eugénique, et l'arrêt Perruche a explicitement reconnu que l'IVG peut avoir une portée eugénique, quand elle ne répond plus simplement à une situation de détresse ou de non convenance pour la femme. Tout cela plaide pour la nécessité d'être plus conscients de ce problème : la société est de plus en plus eugénique, mais elle a du mal à reconnaître ce fait en tant que tel, et il faut réfléchir sur les conséquences que cela entraîne. Si une délibération publique pouvait être menée, elle devrait sans doute de façon prioritaire se concentrer sur ces questions.

– L'instrumentalisation de l'enfant : sur ce point, nous partageons tous la même conviction. Aucun enfant ne peut être mis au monde dans une situation d'asservissement ou de promesse de servitudes à l'égard d'un autre enfant. L'intégrité de l'existence de l'enfant à venir est à respecter en tout état de cause, de manière absolue. Mais, lorsque des parents affirment la priorité du désir d'enfant pour lui-même, ainsi que la réalité d'un projet parental, comment ne pas écouter ce discours ? Comme Monette Vacquin l'a rappelé, il est possible que des parents, et en particulier la mère, ignore elle-même ce qu'elle veut. La question est cependant de savoir qui le sait mieux qu'elle ? C'est face à cette difficulté que nous avons conduit une partie de notre délibération.

Nous avons pris le pari que les parents, accompagnés, amenés à discuter, à s'interroger sur leurs motivations, aidés par l'équipe médicale, pourraient avoir un accès plus clair, plus lucide, plus responsable à leurs propres motivations. Il est sans doute trop tôt pour dire si ce pari est raisonnable. De nombreuses études viendront infirmer ou confirmer les options que nous avons prises.

– Quelle aide à la décision de procéder à ce type de diagnostic, pour les parents et pour l'équipe médicale ? quel accompagnement des parents, qui mettrait les parents exactement au courant de la difficulté de la procédure ? quel accompagnement dans la manière dont l'équipe médicale peut aider les parents à acquérir une plus grande lucidité sur la motivation ? quel accompagnement après la naissance de l'enfant, dans ce

que sera son évolution future au sein de la famille ? Pour l'heure, nous disposons de peu d'éléments sur la manière dont les enfants nés dans ce genre de circonstances vivent la situation où ils ont été placés. Lorsqu'on dit qu'un enfant conçu de cette façon doit son existence au projet thérapeutique, on dit vrai et faux à la fois. Il est certain que l'existence particulière de cet enfant est le résultat direct de la possibilité d'avoir procédé à une sélection d'embryons dans les conditions précédemment évoquées. D'un autre côté, on peut dire que l'existence de l'enfant en tant que telle n'est pas directement liée au projet thérapeutique, puisque les parents avaient ce projet parental et, en ce sens, l'identité de l'enfant s'inscrit aussi dans ce projet parental. D'une certaine façon, son existence dépend directement de cette sélection, d'une autre façon, elle n'en dépend pas puisqu'elle est liée au projet parental.

Au-delà du cas de la maladie de Fanconi que le CCNE a examiné, nous avons voulu adopter une réflexion plus générale consistant à intervenir sur les dérives possibles de l'extension du DPI. Mais, encore une fois, nous avons fait le pari d'une société capable de maturité, capable de définir des limites et de les faire respecter.

Évelyne Lorot, psychiatre

J'ai beaucoup travaillé et écrit (de 1985 à 1990) sur les effets et les conséquences des procédures de recherche en génétique, ainsi que sur le dépistage prénatal des anomalies fœtales. Il est passionnant, avec le temps, de considérer qu'il y a à nouveau un moratoire pour le DPI. Ma pratique clinique actuelle m'a éloignée de ce type de sujets pour aller vers la psychochirurgie fonctionnelle. Cela m'amène à un certain nombre de réflexions.

J'ai été très sensible, voire choquée par le fait que M^{me} Vacquin n'a pas rapporté ici l'exemple de patients, ce qui aurait permis de nous représenter les difficultés, les souffrances ou la douleur de personnes composant une famille.

Par ailleurs, j'ai été saisie par la diversité des exemples rapportés par M. Milliez, allant jusqu'à parler du suicide assisté.

En ce qui concerne l'arrêt Perruche, je ne suis pas certaine de suivre votre analyse. Peut-être pourrions-nous y réfléchir en termes de comparaison avec l'affaire Perlander aux États-Unis (maladie de TSAX : idiotie amniotique infantile).

Vous avez également parlé d'éthique et toc. Un chercheur avait beaucoup travaillé sur les problèmes de génétique et d'éthique, et avait fait paraître un texte qu'il avait intitulé « L'éthique comme ultralevure ». Pourtant, il y a de magnifiques définitions de l'éthique.

Une intervenante

Je trouve dommage que l'assemblée ici présente (intervenants et public) ne comprenne que des médecins, des spécialistes, des scientifiques. En ce sens, ce débat ne prend pas pour moi une tournure publique. Il

n'en ressort pas une conviction de votre part sur une « opinion » par rapport à ce sujet. En octobre dernier, je suis allée écouter M. Frydman à la Cité de la réussite, et j'ai trouvé ses propos beaucoup plus engagés qu'aujourd'hui, où il s'est surtout posé beaucoup de questions du point de vue éthique, alors qu'en octobre il était très d'accord avec l'avancée de la science...

René Frydman

Je n'ai pas changé d'avis. D'une part, par la pratique du DPI, contre les avis initiaux. D'autre part, en militant pour l'extension du DPI. Ma conviction est très claire : à partir du moment où il y a un encadrement, un temps nécessaire à la réflexion pour un couple dans la souffrance, qu'on lui montre bien les alternatives, les avantages, les inconvénients, tous les cas de figure, y compris celui où l'on trouve des embryons non compatibles HLA mais sains de la maladie de Fanconi. Lorsqu'on a pris le temps, qu'il y a encadrement sur le plan psychologique, une relation médicale extrêmement poussée, je suis clairement pour une extension encadrée du DPI.

Monique Canto-Sperber

J'insisterai sur le fait que la question essentielle n'est pas de s'engager ou de prendre une décision, mais surtout d'avoir des raisons justifiant la décision prise ou l'avis recommandé.

Une intervenante

Il me semble qu'à travers les exposés se dégagent deux lignes différentes. Récemment, Blandine Kriegel m'a relaté l'expérience de M^{me} Gluckman à propos de l'enfant qui sauve par sa vie, ce qui me paraît inhabituel dans la mesure où cela rompt ce dans quoi nous vivons, à savoir qu'il y a eu un Sauveur qui a sauvé par sa mort. Je travaille dans un EMP où je vois beaucoup d'enfants trisomiques, et on s'aperçoit que les parents veulent les garder. Pendant la grossesse, certaines femmes savent, parce l'enfant ne bouge pas, que cet enfant sera trisomique. Pour autant, les parents choisissent de garder cet enfant. Auparavant, nous étions dans une civilisation où cette force de mort était importante. Or, maintenant, les jeunes participent à une nouvelle civilisation où le paraître, et quelque part l'eugénisme, sont beaucoup plus prégnants. Est-ce que les jeunes auraient quelque chose à dire sur ce qu'ils ressentent quant à cet enfant qui fait vivre un autre enfant ? Cela leur parle-t-il d'une manière différente, par rapport à ce qu'on a pu recevoir comme préceptes jusqu'à la pratique de ce genre d'expérience, à savoir un enfant sauvant un autre enfant par sa vie ? Ce n'est plus le Christ qui vient sauver par sa mort. C'est quand même nouveau !

Une intervenante

Par rapport à l'extension du DPI versus psychologie parentale, je ferai un état des lieux : des parents concernés par cette procédure ont été contactés pour passer à la télévision afin de participer au Téléthon. Ils ont tous refusé, tout simplement parce qu'ils n'en avaient parlé à personne, et

surtout pas à leur famille. J'ai beaucoup travaillé avec les généticiens sur la question de l'accompagnement de fratries par rapport à des maladies génétiques, et je connais leurs souffrances et leur isolement.

Un intervenant

Quand les lois de la bioéthique vont-elles paraître ?

Ma deuxième question porte sur les cellules : entre les cellules de moelle et les cellules de cordon embryonnaire, il semblerait que ces dernières aient toutes les qualités. Pourquoi continue-t-on à prendre des cellules de moelle ? Y a-t-il des bases comparatives qui permettraient de dire que des cellules de moelle auraient plus de fonctionnalité que les cellules embryonnaires de cordons ?

Un intervenant

Les lois de bioéthique seront étudiées au Sénat en janvier 2003, et en deuxième lecture à l'Assemblée nationale en juin 2003. Quant aux décrets d'application, le législateur n'en maîtrise pas la publication, c'est du domaine de l'exécutif, et cela constitue un vrai problème. Si on se réfère à la loi de 1994, on s'aperçoit que le décret d'application pour le DPI n'est paru qu'en 1998 ou 1999. Cela constitue une vraie difficulté. Mais le législateur a souvent une responsabilité dans ce mécanisme par le biais de séries d'amendements qui rendent parfois complexes la mise en place des décrets d'application.

Éliane Gluckman

Quant aux études comparatives entre cellules de moelle et cellules embryonnaires de cordons, on sait que le sang de cordon ombilical a gardé des propriétés fœtales et embryonnaires ayant des capacités de multiplication, de régénération beaucoup plus importante que les cellules adultes et qui induisent donc de plus grandes potentialités.

Pourquoi continuer à prélever des cellules de moelle ? Il faut savoir qu'on ne change pas de techniques aussi facilement. Il faut convaincre, comparer. Nous sommes actuellement dans une phase d'essais thérapeutiques où, effectivement, les greffes de sang de cordons se multiplient. On les compare aux thérapeutiques alternatives. Une fois nos comparaisons publiées, on pourra donner de vraies recommandations.

Un intervenant

Pourquoi utilisez-vous deux blastomères (question à M. Frydman) ?

René Frydman

Il est très difficile de faire un diagnostic sur une seule cellule, cela constitue un problème de fiabilité. Pour certaines maladies, il est préférable de s'assurer d'un diagnostic à travers deux blastomères. Ce n'est pas tout le temps le cas. Pour autant, il ne semble pas que cela ait de conséquences sur l'évolution ultérieure, vu la plasticité et la totipotence des blastomères restants.

Une intervenante

Que penser de la quantité de grossesses spontanées (environ 30 %) constatées après des consultations pour DPI ?

René Frydman

J'ai fait part du grand nombre de couples que nous rencontrons en consultation pluridisciplinaire, qui viennent se renseigner pour connaître cette proposition qu'ils devront mettre en balance avec la possibilité d'un diagnostic anténatal. Il est évident que ce choix n'est pas simple : d'abord, parce que nous n'avons pas la possibilité de faire le DPI pour tous ces couples, qui sont alors obligés d'attendre un ou deux ans et, souvent, se pose un problème d'âge ou un problème psychologique. Dans ces cas-là, ces couples préfèrent prendre le risque avec le diagnostic anténatal. Ensuite, il y a aussi des refus de passer par le diagnostic de DPI, du fait de la lourdeur de la procédure. Le taux de succès n'approche que de 25 % par tentative. Ces résultats constituent les éléments du choix et de la liberté des couples.

Un intervenant

Les couples ont le sentiment alors d'aller jusqu'au bout des possibilités, de les évaluer. Nous n'avons pas mis de barrières et eux-mêmes décident finalement de prendre cette voie du diagnostic anténatal.

Jacques Milliez

Juste un mot technique. On a proposé comme alternative au DPI les interruptions médicales de grossesse tardives (et pas tant que cela, puisqu'on les fait sur biofiltre ophoblaste et diagnostic). Actuellement, une voie de recherche pourrait constituer une alternative au DPI, qui consiste en l'identification du DNA foetal dans le plasma de la mère, très tôt au cours de la grossesse, et peut-être que grâce à ces diagnostics on pourra de manière hyperprécoce interrompre ces grossesses non souhaitées sur le plan génétique.

Discours de clôture

**Luc Ferry,
ministre de la Jeunesse, de l'Éducation nationale
et de la Recherche**

Nous sommes obligés aujourd'hui d'essayer de concilier deux intérêts parfois divergents :

- fixer des limites aux retombées de la recherche fondamentale scientifique sur le plan moral et juridique ;
- avoir conscience que nous vivons aujourd'hui une crise des vocations scientifiques dans les pays occidentaux, singulièrement en France, crise probablement sans précédent.

Depuis une dizaine d'années, dans nombre de pays d'Europe, mais aussi au Canada et aux États-Unis, on a vu baisser de 15 à 20 % les vocations dans les premiers cycles universitaires scientifiques, ce qui est largement aussi préoccupant que les questions éthiques qui servent, à juste titre, à encadrer le travail scientifique et, surtout, ses retombées dans le domaine de l'industrie et de l'économie.

Je vous propose donc quelques réflexions sur cette contradiction entre la nécessité d'une bioéthique forte, d'un encadrement moral des questions scientifiques et, de l'autre côté, le souci de (re) développer la recherche scientifique, de valoriser l'image d'une science qui, de plus en plus dans l'esprit des jeunes gens et de l'opinion publique, est associée à l'idée de risque plutôt qu'à l'idée de progrès.

Depuis longtemps, je m'intéresse à ce que l'on pourrait appeler un renversement de paradigmes entre le XVIII^e siècle et le XX^e siècle. Je prendrais un exemple parlant : au XVIII^e siècle, lorsque les intellectuels, les philosophes des Lumières ont été confrontés au tremblement de terre qui a dévasté la ville de Lisbonne en 1755, provoquant plus de 10 000 morts, ils ont tous écrit et pris position sur cette catastrophe, ce qui se traduit ainsi : « La nature est méchante avec les êtres humains, elle leur dispense des catastrophes naturelles mais, fort heureusement, grâce au progrès des sciences et des techniques, grâce aux progrès des Lumières, nous allons maîtriser cette nature et être à la fois plus libres et plus

heureux. Plus libres car, grâce à la science, nous allons combattre l'obscurantisme de la superstition, et plus heureux en maîtrisant la nature, en l'utilisant pour réaliser nos objectifs afin d'être plus à l'aise dans l'existence. »

À la lecture des articles de presse consacrés, depuis une dizaine d'années, aux nouvelles technologies (débats sur la bioéthique, clonage, manipulations génétiques, procréations médicalement assistées, OGM), j'ai été frappé par le fait que l'on recourt à deux métaphores pour décrire ce qu'on appelait jadis le progrès technique et scientifique, qui mériteraient d'être analysées : la métaphore de Frankenstein et celle de l'Apprenti Sorcier. Elles sont intéressantes, car nous avons à faire à des mythes qui, dans les deux cas, décrivent l'histoire d'une créature échappant à son créateur, qui menace de dévaster l'humanité entière, voire la planète Terre. De la même façon, dans la grande presse, la recherche scientifique elle-même est décrite comme si elle était ce monstre, comme si cette recherche scientifique menaçait d'échapper au contrôle de son créateur, c'est-à-dire nous tous, et que cette menace concernerait l'humanité et la Terre.

Ces deux métaphores ne sont pas anodines, et nous assistons à un renversement complet de perspective par rapport au XVIII^e siècle où, caricuralement, on était dans un pessimisme de la nature et un optimisme de la science. *A contrario*, aujourd'hui nous valorisons considérablement la nature, nous la recherchons à l'état pur à chacune de nos vacances ou en entrant dans une boutique de diététique, ou encore lorsque nous cédons à l'écologisme, ce qu'il faut également savoir faire. Mais, en même temps, nous pratiquons un pessimisme de la science parce que nous associons très volontiers la science à l'idée des risques majeurs.

Il est vrai qu'aujourd'hui la nature nous menace relativement peu. Mais, depuis la découverte de l'atome, en particulier, les retombées de la recherche scientifique sont potentiellement menaçantes à l'égard de l'humanité. Ce paradoxe mérite réflexion.

Je vous propose une deuxième réflexion sur le rôle, la place de la science et de la recherche dans l'univers de la mondialisation. À cet égard, pour comprendre la rupture entre le XVIII^e et le XX^e siècle quant à ce qui touche au rapport entre nature et science, il faut voir qu'au XVIII^e siècle la recherche scientifique, la technique sont encore inscrites dans une perspective, dans une finalité extérieure et supérieure. Autrement dit, on développe la recherche scientifique avec optimisme, on adhère comme les encyclopédistes aux projets de la science, car on pense que le progrès des sciences et des techniques va permettre de réaliser des objectifs humanistes, à la fois extérieurs et supérieurs à la science elle-même. Il ne s'agit pas de pratiquer la science pour pratiquer la science, il s'agit surtout de développer la recherche scientifique pour être à la fois plus libres (visée émancipatrice) et plus heureux. Ces deux caractéristiques définissant ce que les philosophes du XVIII^e siècle ont appelé l'idée de « progrès ».

Aujourd'hui, la perspective est très différente, car nous sommes dans un monde dans lequel la science est intégrée dans une logique de

l'économie et de retombées économiques. Mais, ce que craignent ceux qui stigmatisent la technoscience, c'est qu'une fois la science intégrée dans cette logique de l'économie, elle soit intégrée dans une logique de compétition, devenue « aveugle ». Pourquoi est-elle devenue aveugle ? Dans un univers de compétition mondialisée, une entreprise, une université qui ne bouge pas, qui ne progresse pas, qui n'innove pas tous les jours est vouée à disparaître très rapidement. Par conséquent, le progrès n'est plus aspiré par la représentation de causes finales, par la représentation d'un objectif extérieur et supérieur à lui (l'émancipation et le bonheur des hommes), mais il est aujourd'hui induit mécaniquement, automatiquement par la logique de la compétition (métaphore : un gyroscope qui ne tourne pas assez vite sur un fil finit par tomber). Dans cette logique de la compétition mondialisée, il est clair que le progrès est induit mécaniquement, automatiquement. C'est une question de survie pour les entreprises et les laboratoires scientifiques mais, à la limite, la question de la finalité ne se pose plus. On est dans la logique de l'augmentation des moyens, du développement des forces productives (Marx). À la limite, nous sommes obligés d'accroître chaque jour nos connaissances, de progresser chaque jour, sans être vraiment certains que le progrès en soit un, ce qui constitue la grande crise du XX^e siècle.

Personne ne remet en cause, ne nie le progrès, mais la grande question de la fin du XX^e siècle est : « Le progrès est-il un progrès ? » Grâce à l'augmentation des connaissances, aux progrès scientifiques, sommes-nous certains d'être plus libres et plus heureux, comme le croyaient les philosophes du XVIII^e siècle ?

Face à cette situation, notre rôle à tous est d'essayer de poser la question des limites sur le plan éthique et juridique, sans pour autant accabler davantage la recherche scientifique. Autrement dit, nous avons aujourd'hui besoin de limites « nuancées », et non pas de limites qui mettent un couvercle sur la recherche scientifique. C'est le grand danger de la bioéthique, car parfois certains bioéthiciens, au nom de l'éthique, ont fini par tuer la science ou ont eu le projet de l'arrêter.

Sur la question du tri d'embryons et du DPI, nous avons besoin de fixer des limites fines, mais non pas de dire que c'est une pente glissante : « Si on effectue des tris d'embryons pour aider des couples stériles en grande difficulté, l'eugénisme se profile forcément à l'horizon, pourquoi pas le fascisme, etc. » Nous avons au contraire besoin de résister à cette idéologie de la pente glissante et d'être capable de fixer des limites nuancées et intelligentes. C'est le rôle principal du CCNE.

Je prendrai aussi l'exemple des cellules souches. Dans ce domaine, nous sommes en train de prendre du retard. Personnellement, j'aurais autorisé depuis longtemps les chercheurs à travailler sur ces cellules souches qui proviennent d'embryons pour lesquels il n'y a pas de projet parental et qui sont parfois voués à la destruction. Un débat parlementaire va avoir lieu en janvier 2003, et j'aurai alors tendance à défendre la recherche scientifique, étant entendu qu'il faut aussi prendre des mesures éthiques,

fixer des garde-fous qui permettent à cette recherche sur les embryons de ne pas dériver. Mais, nous avons besoin de limites fines qui permettent de concilier à la fois les nécessités vitales du développement de la recherche scientifique et les nécessités non moins vitales de l'encadrement moral et juridique de cette recherche.

Il nous faut trouver cette synthèse-là. Je pense que cela est possible, et nous devons éviter de céder au « fondamentalisme bioéthique », mais également aux séductions, aux sirènes des docteurs Folamour, comme il en existe, malheureusement.

En tant que ministre de la Recherche et de l'Éducation nationale, je souhaiterais que nous puissions continuer à travailler à l'élaboration de ces limites fines sur le plan éthique, mais également à réfléchir à ce chantier de la revalorisation de la recherche, de l'image de la science dans la cité, afin que nous ne voyions pas nos premiers cycles universitaires déperir, ce qui serait une catastrophe, non seulement pour la France, mais pour l'intelligence en général. Il y a là un véritable défi.

Discours de clôture

**Didier Sicard,
président du Comité consultatif national d'éthique**

Les limites nuancées dont a parlé Monsieur le ministre de la Recherche et de l'Éducation nationale ont été exprimées au cours de cette journée.

Le premier thème touchait à l'inscription de la réflexion du CCNE dans une conception très contemporaine de l'explosion des connaissances sur le fonctionnement du cerveau. C'est un fait que la peur nous saisit à l'évocation de la pratique de lobotomies, de l'ignorance réelle des mécanismes physiopathologiques, et la force des conceptions idéologiques à l'œuvre de chaque côté.

J'ai été sensible à l'exposé du représentant des malades psychiatriques qui, avec beaucoup de nuances, de subtilité, de générosité pour les malades, nous en a rappelé la détresse indicible et le rôle de la recherche pour lui venir en aide. Le terme de psychochirurgie discuté ici a été plus fédérateur que séparateur, et je crois que cet avis va permettre la mise au point d'un réseau national de recherche dans ce domaine, pour répondre à la détresse de ces malades.

Le deuxième thème concernant la phase I en cancérologie a été ouvert à la demande de Laurent Degos. Il montre une contradiction absolue entre le fait de venir au chevet d'un malade atteint d'un cancer et de lui proposer une nouvelle thérapeutique qui ne lui viendra pas tant que cela en aide, mais qui permettra de cibler de nouvelles thérapeutiques. Cette phase I est *a priori* condamnable par les citoyens, mais on s'aperçoit que cette thérapeutique est nécessaire à la recherche, bien que les conditions de cette nécessité doivent être bien posées. C'est là que la société doit être capable d'affronter avec beaucoup de lucidité les contradictions et essayer, dans toute la mesure du possible, de protéger le malade de l'excès de certains chercheurs ou de certains laboratoires qui finiraient par considérer que la phase I est une banalisation du rapport au malade.

Quant au DPI HLA compatible, on a vu autour de cette table ronde que des positions radicales se sont affrontées. Au CCNE, à force de

réflexion, nous nous sommes rendus compte de la contradiction absolue entre venir en aide à la mère d'un enfant et à cet enfant et, en même temps de la simplicité du geste. Nonobstant, il y a le problème du temps. Si cette pratique vient en aide à la détresse initiale d'un enfant, il n'est quand même pas impossible que les parents ne soient jamais quittes de cette action et, à long terme, la société doit continuer à s'interroger, à rester inquiète et ne pas éviter les questions difficiles au prétexte d'une efficacité immédiate.