



Femmes à risques : évolution de l'oncogénétique en pratique quotidienne

Oncogénétique et questions éthiques

Cancer genetics and ethics

Mots-clés : Cancer - Génétique - Éthique.

Keywords: Cancer - Genetics - Ethics.

D. Stoppa-Lyonnet*

Une femme dont la mère ou la sœur a été atteinte de cancer du sein a un risque de cancer du sein multiplié par deux par rapport à celui de la population générale [1]. C'était le plus fort facteur de risque de cancer du sein repéré jusqu'à l'identification du gène *BRCA1* en 1994 [2]. Le fait d'être porteur d'une mutation *BRCA1* multiplie par dix le risque de cancer du sein. Cette découverte a constitué une avancée majeure dans la compréhension des formes familiales de cancer du sein et dans la prise en charge des femmes à risque. Le risque de cancer du sein des femmes ayant une histoire familiale réunissant plusieurs cas de cancers du sein avant l'âge de 50 ans chez des apparentées de premier degré était de l'ordre de 40 % avant l'ère des tests *BRCA1/2*. Cette valeur de 40 % était un moyen terme et une valeur virtuelle entre le risque de la population générale pour une femme si elle n'était pas prédisposée, et un risque majeur, de l'ordre de 80 %, si elle était prédisposée. Aujourd'hui, les tests génétiques permettent de passer à l'une ou l'autre de ces valeurs, et par là de rassurer les femmes non prédisposées et de mettre en œuvre une prise en charge spécifique des femmes prédisposées. De plus, ces tests permettent de connaître le risque de transmission à la descendance de la prédisposition : pas de risque pour un parent non porteur ou risque de 50 % pour un parent porteur.

Pour la plupart des médecins qui conduisent ces tests génétiques, pour ceux qui prennent en charge les femmes à risque dans des structures spécialisées, ces tests génétiques apparaissent comme un progrès. En effet, différentes études, prenant en compte la diminution des risques tumoraux et la précocité du diagnostic avec le suivi d'un certain

* Service de génétique, Institut Curie, Paris.

nombre de mesures de prévention, ont retenu que les tests *BRCA1/2* pouvaient apporter un bénéfice en termes de morbidité, de mortalité et même de qualité de vie [3]. De plus, un bénéfice supplémentaire grâce à la disponibilité, dans un avenir proche, d'une prévention médicamenteuse – SERM, inhibiteurs de l'aromatase – est attendu [4].

Cependant, la réalisation de tests de prédisposition aux cancers a fait dire à certains que les généticiens avaient ouvert la boîte de Pandore. En effet, tel Épiméthée qui, n'ayant pas écouté Prométhée, son frère, se laisse séduire par Pandore, qui ouvre la boîte contenant les maux, ils ont généré avec les tests génétiques une connaissance embarrassante et irréversible qui générerait plus de problèmes qu'elle n'en résoudrait et laisserait sans espoir les femmes dont le test est positif. La boîte de Pandore, ouverte, a laissé s'échapper et se répandre sur l'univers tous les malheurs et les crimes. Épiméthée a tenté de la refermer, mais trop tard : il n'y retint que l'Espérance qui demeura dans la boîte hermétiquement refermée [5]. Cette référence à la mythologie peut paraître excessive. Il est cependant vrai que les tests de prédispositions aux cancers du sein suscitent un certain nombre de questions dont les réponses ne sont pas univoques ou restent encore sans réponse et qu'ils génèrent une information perçue comme une certitude, certitude d'avoir un cancer, certitude de transmettre un risque aux enfants.

Une question essentielle à mon sens est celle de la qualité du consentement obtenu de la part du candidat au test génétique. Le consentement doit être libre et éclairé. En d'autres termes, la personne doit être autonome, c'est-à-dire libre de pression de l'entourage, que ce soit des proches (pression d'une mère, d'un conjoint, voire d'une fille) ou des médecins (la bonne patiente fait le test que son médecin lui demande). En principe, le généticien doit s'assurer que la personne accomplit cette démarche de façon autonome. Mais en pratique, comment repérer que la démarche n'est pas autonome et, le cas échéant, comment faire prendre conscience à une personne que sa démarche n'est pas autonome ? Comment alors ne pas la mettre en opposition avec l'entourage qui la presse de faire un test, ce dont elle risque de souffrir encore davantage ? Le consentement doit être également éclairé. Cela suppose une information sur les enjeux et les limites du test qui soit transmise de façon intelligible, et qui soit comprise. Cette information est complexe, en particulier pour le test réalisé chez le cas index dont le résultat négatif est peu informatif. L'information a plusieurs registres :

- la recherche d'un facteur de prédisposition à travers l'analyse de l'histoire familiale, l'analyse génétique au laboratoire et l'incertitude de son identification ;
- la valeur des risques tumoraux en cas de prédisposition (risques absolus, risques relatifs, risques cumulés, risques immédiats) ;
- les prises en charge proposées avec, en particulier, le fait qu'il existe plusieurs options possibles (surveillance, chirurgie prophylactique) ;
- la diffusion de l'information dans la famille d'un résultat positif, le risque de modification de la dynamique familiale.

Comment transmettre ces informations de façon adaptée à chaque patient consultant dont le degré d'anxiété peut augmenter au cours de la consultation, rendant toute

information supplémentaire inaudible ? Comment ne pas inquiéter quand l'information elle-même est inquiétante ? Sur l'ovariectomie prophylactique, j'ai eu les écoutes les plus différentes, différences d'écoutes que je n'ai comprises qu'au décours de la consultation. Une consultante, professeur de philosophie, m'a écrit : "J'ai gardé une impression violente de la consultation. Je me demande si la dimension médicale de cette rencontre n'a pas été oubliée. Je crois savoir que, depuis Hippocrate, une précaution fondamentale est de ne pas exposer le malade aux supputations, toujours hypothétiques, qui accompagnent le travail du médecin. (...) Vous avez cru bon de me dire que je risquais un cancer des ovaires et que celui-ci 'ne se soigne pas bien', qu'il 'vaudrait mieux' prévoir une chirurgie préventive. Sur ce point, j'ai pris d'autres avis. Le parti que vous proposez est très généralement discuté par la profession. En outre, et du point de vue du respect dû au malade, du respect dû à la vie en lui, imaginez que la contemplation de la voie droite qui nous relie au tombeau n'est pas une représentation qui améliore la possibilité de la vie..." Une autre patiente, sans profession, d'origine haïtienne, a été orientée vers la consultation de psycho-oncologie après une première consultation de génétique. La consultation de psycho-oncologie lui a permis de reformuler les enjeux, pour elle, du test. Elle a pu dire qu'elle ignorait ce qu'étaient les ovaires ! Ainsi, recommander l'ablation des ovaires en cas de résultat positif était pour elle totalement incompréhensible. Dans le premier cas, l'information était inacceptable pour la patiente, dans le second cas, elle n'était pas entendue car incompréhensible et pourtant, dans les deux cas, l'information était un préalable nécessaire au test génétique.

L'information sur la prise en charge est délicate, en particulier concernant la décision de mammectomie prophylactique. Le concept de décision médicale partagée entre médecin et patient est très séduisant mais ô combien difficile à mettre en œuvre ! Nous avons reçu à l'Institut Curie une femme porteuse d'une mutation *BRCA1* qui a eu un diagnostic de cancer du sein à l'âge de 39 ans, diagnostic dont le point d'appel a été une prise de contraste à l'IRM de surveillance. Cette patiente a reproché à l'ensemble de l'équipe de ne pas l'avoir convaincue de subir une mammectomie prophylactique. Comment faire plus ou surtout que faire pour accompagner les patientes dans leur décision, cette jeune femme ayant été adressée à plusieurs reprises à une consultation d'information d'un chirurgien plasticien sans y être allée et ayant eu une consultation avec un psycho-oncologue qui l'a suivie avant et après le test génétique ?

Une autre dimension majeure de la démarche de génétique pouvant générer des problèmes éthiques concerne la gestion des liens familiaux. Aujourd'hui, la démarche part d'une histoire familiale mise en commun. Cependant, le généticien veut davantage de mise en commun en demandant la réunion de comptes-rendus histologiques des cancers de certains apparentés, en requérant que le test soit réalisé en première intention chez un apparenté afin de gagner en "informativité" et, enfin, en recommandant la diffusion de l'information dans la famille lorsqu'une mutation *BRCA1* ou *BRCA2* a été mise en évidence chez un cas index. Que faire lorsqu'une personne sollicitée pour être cas index refuse tout test génétique ? Que faire lorsqu'un cas index reçoit un résultat positif

et ne veut pas transmettre ce résultat à ces proches ? Que faire lorsqu'une apparentée refuse de donner son accord à l'accès à son dossier et qu'il y a une suspicion de cancer de l'ovaire, cette localisation conduisant à modifier la prise en charge des apparentées en cas de validation du diagnostic ? Les réponses à ces nombreuses questions varient en fonction de chaque situation familiale car les causes de conflits sont multiples. Concernant la diffusion de l'identification d'une mutation, il est important de tenter de comprendre les origines d'un blocage et d'aider à la diffusion de cette information. Une lettre résumant les enjeux des tests génétiques et donnant les indications pratiques pour les apparentés qui souhaiteraient faire un test génétique est précieuse. Il faut souligner sur ce point que les lois de bioéthique d'août 2004 rendent obligatoires l'aide à la diffusion familiale d'une l'information qui peut conduire à la modification de la prise en charge des apparentés. Enfin, on peut s'attendre à ce que ces situations de blocage soient limitées si elles ont été anticipées en encourageant un cas index à informer ses proches du test génétique en cours avant d'en avoir le résultat. L'anticipation et la qualité de l'information sont deux éléments clés qui limitent la génération de situations de blocage et, par là, de problèmes éthiques. C'est une recommandation de l'avis 76 du Comité consultatif national d'éthique (<http://www.ccne-ethique.fr>).

Enfin, plus éloigné des risques de problèmes éthiques générés spécifiquement lors de la consultation de génétique, rappelons les risques de discrimination sociale liés à la présence d'un facteur génétique défavorable. Ces risques concernent en France essentiellement le refus d'une assurance indispensable pour l'obtention d'un prêt ou la majoration des primes et, par là, un risque d'accès au prêt limité.

Ne soyons pas aussi pessimistes que ceux qui comparent la réalisation des tests génétiques de prédisposition à l'ouverture de la boîte de Pandore, mais restons très prudents et ne perdons pas de vue que les tests génétiques sont un élément de plus dans la démarche médicale. Ils doivent s'y intégrer sans l'effacer : cela est particulièrement sensible lors d'un résultat négatif chez un cas index puisque ce résultat n'élimine pas l'existence d'un facteur de prédisposition sous-jacent. Certes, les risques de cancer du sein en cas de mutation *BRCA1/2* sont élevés, mais ils ne sont jamais de 100 % et tout est mis en œuvre pour qu'ils diminuent ou pour que, si un diagnostic de cancer est posé, il le soit suffisamment tôt afin de diminuer la mortalité. L'Espérance est toujours de mise et n'est pas restée dans la boîte refermée précipitamment par Épipiméthée.

Dans ses *25 recommandations sur les implications éthiques, juridiques et sociales des tests génétiques*, présentée par Eryl McNally et Anne Cambon-Thomsen à la communauté européenne, une "remarque préliminaire" résume toute la prudence nécessaire au développement des tests génétiques sans pour autant fermer à la nouveauté et au progrès (<http://europa.eu.int/comm/research/conferences/2004/genetic>) :

"Les membres du groupe sont convenus que les tests génétiques représentent un progrès en matière de soins de santé, ainsi qu'une opportunité à fort potentiel de développement pour la médecine préventive. Ils ont admis qu'il n'existe aucun progrès sans coût ni investissement, et que tout progrès génère à la fois du positif et du négatif. Les

conditions et le contexte d'application des tests génétiques doivent donc faire l'objet d'une évaluation au cas par cas pour en optimiser les bénéfices et en minimiser les risques. La société doit assurer que les tests génétiques relèvent d'un libre choix et ne sont jamais imposés."

Références bibliographiques

[1] Collaborative group on hormonal factors in breast cancer. Familial breast cancer: collaborative reanalysis of individual data from 52 epidemiological studies including 58 209 women with breast cancer and 101 986 women without the disease. *Lancet* 2001;358:1389-99.

[2] Miki Y, Swensen J, Shattuck-Eidens D et al. A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. *Science* 1994;266:66-71.

[3] Schrag D, Kuntz KM, Garber JE, Weeks JC. Life expectancy gains from cancer prevention strategies for women with breast cancer and BRCA1 or BRCA2 mutations. *JAMA* 2000;283:617-24.

[4] Noruzinia M, Coupier I, Pujol P. Is BRCA1/BRCA2-related breast carcinogenesis estrogen dependent? *Cancer* 2005;104:1567-74.

[5] Commelin P. *Mythologie grecque et latine*. Paris : Garnier Frères, 1977, p. 116.