

Oncogénétique : prédire et agir

François Eisinger

Département d'Oncogénétique, prévention et dépistage, Institut Paoli-Calmettes, Marseille

Résumé¹

Le souci de bienfaisance est le premier souci des médecins. Néanmoins, cette possibilité de « sauver des vies » n'est pas une justification pour toutes les interventions mais un préalable. Les consultants doivent accéder librement et volontairement aux consultations et doivent, par la suite, avoir la maîtrise de leurs décisions. En revanche, le respect absolu, non négociable et aveugle de l'autonomie peut aboutir au concept de médecine « self-service » dont un exemple caricatural, mais réel, est celui d'une personne profondément affectée par une histoire familiale de cancer du sein et dont les analyses ont éliminé la possibilité pour elle d'être porteur d'une mutation. Cette personne peut néanmoins souhaiter (exiger ?) une chirurgie prophylactique dès lors que l'on ne peut l'assurer d'une absence de risque de cancer du sein, et ce, malgré l'assurance de l'absence de mutation. Les médecins ne peuvent seuls résoudre ces contradictions et certaines ambiguïtés. Ils ne peuvent pas non plus s'appuyer uniquement sur des outils scientifiques et techniques. Le transfert sur d'autres plans d'analyse permettra sans doute d'améliorer la qualité des décisions sans en altérer l'efficacité.

Sens de l'intervention

Prédire est difficile et, il y a sans doute plus de bons historiens capables d'expliquer ce qui s'est passé que de bons prophètes aptes à décrire ce qui va arriver. La rencontre d'une innovation biomédicale récente telle que la biologie moléculaire et d'un questionnement millénaire sur l'hérédité et la transmission bouscule des acteurs pris dans un système de valeurs complexes et regardant un même objet avec des points de vue différents.

Pour qui le médecin agit-il ? Pour la personne qui consulte (point de vue hippocratique) ? Pour la collectivité des patients (démarche scientifique) ? Pour la collectivité (point de vue de santé publique) (1) ? Ces intérêts peuvent parfois converger ou être abordés successivement

¹ Ce texte reprend en partie une publication, et ce avec l'accord de l'éditeur : F. Eisinger, « Éthique et oncogénétique. Comment résoudre les contradictions ? », *Bulletin du Cancer*, vol. 85, 1998, p. 246-250.

mais lorsqu'il existe des oppositions entre ces différents points de vue, l'éthique devient alors nécessaire.

Servir un maître peut être humiliant, mais ce n'est pas difficile. Servir deux maîtres est complexe.

Les exemples des difficultés de la pratique de l'oncogénétique sont nombreux. Ceux pris pour illustrer cette réflexion sont issus principalement du cadre du cancer du sein s'inscrivant dans un contexte de prédisposition génétique. Il paraît difficile de se situer dans un champ où coexistent plus de valeurs symboliques majeures :

- le cancer étant lié à la santé à la souffrance à la mort ;
- la génétique à la filiation, l'identité et au destin ;
- l'organe sein à la féminité, la sexualité, la maternité et à l'acquisition du statut adulte.

L'irruption de la génétique (ou le retour de l'hérédité ?) en cancérologie soulève certaines questions non spécifiques à ce champ :

- Quel doit être le modèle de la relation médecin/malade entre paternalisme compassionnel et autonomie distanciée ?
- La prévention qui s'adresse à des bien-portants le plus souvent non spontanément demandeurs doit-elle suivre des règles particulières ?
- Quelles sont les règles d'arbitrage entre des objectifs concurrentiels ou contradictoires ?

Mais il existe aussi des problèmes plus spécifiques aux pathologies génétiques (« *genetic exceptionalism* (2) ») : le colloque singulier peut-il (doit-il ?) devenir un forum ?

Question préalable : peut-on procurer un bénéfice, « une utilité » ?

L'oncogénétique est parfois l'objet de deux critiques (en apparence contradictoires) : le syndrome de l'apprenti sorcier (agir sans savoir) et la métaphore de l'épée de Damoclès (savoir sans agir). Pour cette dernière critique, la question posée est celle du bénéfice attendu pour la personne consultante (« bienfaisance »). Il existe pour répondre à cette question trois difficultés :

- Une première liée à la définition : quelle est la mesure de cette bienfaisance : l'espérance de vie, la qualité de vie, la dignité, etc. ?

- Une deuxième liée à la mesure : les interventions étant rarement univalentes, la bienfaisance doit s'interpréter comme un équilibre entre des risques et des bénéfices attendus.
- Une troisième, enfin, liée à la communication : cet équilibre se mesure au niveau collectif (statistique) mais s'exprimera de manière contrastée au niveau individuel.

Les médecins ont l'habitude de privilégier, comme indicateur, l'espérance de vie et, leur première question, est celle de la possibilité d'intervenir pour modifier dans un sens favorable l'histoire naturelle des cancers se développant dans un contexte de prédisposition génétique. Au vu de ce critère, il est possible de classer les pathologies susceptibles d'être l'objet de consultation d'oncogénétique, donnant ainsi un gradient de légitimité (limité sur une dimension qui est celle de l'espérance de vie). C'est cette logique qui a été retenue par le Comité consultatif national d'Éthique (3) et qui a conduit l'American Society of Clinical Oncology à adopter une classification en trois groupes (4).

ENCADRE 1

Groupe 1 - Pathologies où l'efficacité de la prise en charge justifie les tests :

Polypose Colique Familiale

Néoplasie Endocrinienne Multiple (MEN 2a, 2b)

Rétinoblastome

Von-Hippel Lindau

Groupe 2 - Pathologies où l'efficacité de la prise en charge est possible mais non démontrée :

Cancer Colique Hériditaire non polyposique (HNPCC) - Gènes MMR

Cancers du sein et de l'ovaire héréditaire – Gènes BRCA

(Plus discutable le syndrome de Li-Fraumeni est dans cette catégorie)

Groupe 3 - Regroupant les sujets sans antécédents familiaux et les syndromes où l'efficacité n'est pas démontrée (implicitement non envisagé) :

Mélanome héréditaire

Ataxie-télangiectasie

Néanmoins, depuis 1994, nos connaissances ont considérablement progressé et, aujourd'hui, non seulement nous savons que les interventions précoces sont capables d'augmenter l'espérance de vie

mais la quantification de ce bénéfice est possible au niveau de l'espérance de vie (5), de la qualité de vie (6), voire du coût supplémentaire par année de vie sauvée (7).

Ainsi, j'aurais tendance à classer les syndromes sein/ovaire et côlon/rectum dans la catégorie 1 et le mélanome en catégorie 2.

Cependant cette possibilité de « sauver des vies » ne constitue pas une justification pour toutes les interventions mais un préalable. Et, une analyse ne tenant compte que de l'efficacité des prises en charge serait très insuffisante. En effet, il est très important de se poser la question « sauver des vies » mais, quel doit en être le prix psychologique ou social ?

Soigner un patient malade ou prendre en charge un bien portant ?

Ce contexte très particulier des « non-patients » (8) est susceptible de modifier le rapport risques/avantages comme le montre l'exemple du Tamoxifène® (9). En effet, si la culture, la tradition et la formation médicale ciblent la prise en charge de personnes malades, qu'en est-il d'interventions chez des personnes porteuses d'anomalie et non de maladie (cette distinction étant néanmoins plus complexe qu'il n'y paraît au premier abord (10)).

Si, les risques de pathologies iatrogènes sont acceptés pour une personne malade en regard du bénéfice attendu, la même intervention, chez une personne saine présentant un risque significatif de pathologie induite, est considérée comme illégitime.

Les médecins doivent donc tenir compte de la différence fondamentale qu'il existe entre la prise en charge d'une personne malade (situation qu'ils connaissent et pour laquelle ils ont été formés) et la prise en charge d'une personne saine.

Le droit de ne pas savoir

L'autonomie est souvent mise en avant comme une caractéristique menacée par l'asymétrie inhérente à la relation médecin/patient. Ce terme d'autonomie recouvre deux aspects : le consultant doit accéder librement et volontairement aux consultations et, par la suite, avoir la maîtrise de ses décisions et de ses choix. Il est peu discutable que l'autonomie ainsi comprise représente une valeur majeure et de nombreux textes (11) et que les recommandations professionnelles (12)

insistent sur ce point. Cependant, il convient de signaler l'existence de plusieurs risques :

- Une situation qui échappe à la maîtrise des médecins oncogénéticiens (et généticiens en général) qui est la pression que pourraient exercer des membres d'une famille sur l'un des leurs pour obtenir des prélèvements en vue d'analyse.
- Une demande insistante de la part des médecins dans l'intérêt de la famille : pour une femme en situation métastatique dépassée, un prélèvement sanguin n'aurait d'intérêt que pour les membres de sa famille.
- Une demande insistante dans l'intérêt de la science (voire de la simple réalisation de publications scientifiques...).

Pour éviter ces situations il convient de considérer la « réalité de la demande ». Toutefois, on peut malheureusement être sceptique sur le caractère « autonome d'une demande » comme sur la « neutralité des vecteurs délivrant les informations ».

Le « *droit de ne pas savoir* » (13) qui est souvent mis en avant dans le cadre de la médecine prédictive est, en partie, complexe à analyser ; il semble même qu'il s'agisse, soit d'une tautologie, soit d'une phrase auto-contradictoire. En effet :

- ou la personne ne sait pas ce qu'elle doit ignorer et il s'agit d'une tautologie : « *J'ai le droit d'ignorer ce que je ne sais pas...* » ;
- ou la personne sait et cela est trop tard : elle n'a plus la possibilité d'ignorer ce qu'elle sait.

Cependant, s'il apparaît illusoire de préconiser un droit de ne pas savoir et que l'on appartient à une famille à risque, ce concept doit être pris comme la possibilité offerte aux individus - et ce, à chaque étape - d'en savoir plus ou de ne pas poursuivre le processus d'information, en particulier lors des analyses de biologie moléculaire où cette information fait passer :

- d'une connaissance statistique : « *Mon risque personnel d'être porteur d'une anomalie est de 50 %* » ;
- à une connaissance individuelle, qualitative : « *Oui ou non, je suis porteur d'une anomalie génétique* ».

Il s'agit là, non pas d'un « *droit de ne pas savoir* » mais, au contraire, du droit de décider d'avoir accès, ou non, à une nouvelle information dont on connaît la nature mais pas le résultat.

Entre bienfaisance et autonomie

Le respect aveugle de l'autonomie, comme valeur supérieure, aboutit au concept de médecine « self-service » dont un exemple caricatural, mais réel, est celui d'une personne profondément affectée par une histoire familiale marquée par deux décès proches (mère et sœur par exemple) dans les suites d'une même pathologie (cancer du sein). Cette personne, pour laquelle les analyses de biologie moléculaire ont éliminé le fait d'être porteur d'une mutation, peut néanmoins souhaiter (exiger ?) une chirurgie prophylactique dès lors que l'on ne peut l'assurer d'une absence de risque de cancer du sein (son risque serait de l'ordre de 8 % à 10 %, qui est le risque d'une femme en population générale).

Ce qui compte ce n'est pas l'estimation objective du risque (8 à 10 %) mais sa perception et le jugement de valeur qui y est associé : c'est trop ou acceptable. Il s'agit là d'un problème majeur de ce type de médecine. S'il est évident que le médecin ne peut imposer ce qu'il croit être un bien pour la personne qui consulte, cette dernière peut-elle imposer au médecin une intervention que ce dernier juge inutile, dangereuse et traumatisante ?

La construction sociale des règles juridiques montre à l'évidence qu'il existe des limites dans l'exercice de l'autonomie (on ne peut vendre son corps, ni demander la mort par contrat...). Cependant, ce qu'il faut souligner, c'est que c'est la société (aux travers des règles juridiques) qui fixe les limites de l'autonomie des individus et non les médecins.

Entre bienfaisance et respect de la vie privée

Il est clairement interdit de contacter directement un apparenté même à risque, même en cas d'intervention supposée efficace. Il est néanmoins souhaitable de joindre cette personne à l'aide de la consultante. Cette dernière doit donc décider de qui peut et qui ne peut entendre cette information : « *Dans notre famille, il existe pour certains d'entres-nous un risque important.* » De plus la consultante doit, elle-même, faire la démarche de prendre contact avec des membres de sa famille avec lesquels les rapports ne sont peut-être pas faciles. Il s'agit là typiquement d'une situation où n'existe que de mauvaises solutions.

Cette difficulté a fait l'objet d'une prise de position du Comité consultatif national d'Éthique (3) ; position sur laquelle des critiques pertinentes ont été publiées (14). Il s'agit du passage relatif à la diffusion de l'information où il est écrit : « *Le médecin devra informer le sujet testé de sa responsabilité et tout faire pour le convaincre d'informer ses proches* ».

Mais de quelle responsabilité s'agit-il ? Les médecins se trouvent en face d'individus parfois malades (55 % des cas) qui doivent :

- gérer leur maladie ;
- « digérer » la consultation d'oncogénétique au cours de laquelle des événements douloureux sont forcément évoqués ;
- intégrer de nouvelles connaissances sur les mécanismes d'apparition des maladies ;
- modifier certains comportements.

Et, il faudrait en plus « responsabiliser » (et en filigrane « culpabiliser ») ces consultants ?

Quelle attitude le praticien peut-il adopter ? S'il se considère comme le médecin d'une personne, il peut conseiller à ses consultants de prévenir leurs apparentés mais, en cas de réticence, il ne saurait les culpabiliser, admettant qu'il est parfois difficile de prendre son téléphone pour informer ses parents avec lesquels les relations sont plus ou moins bonnes. S'il se considère comme un « médecin de famille » ayant des responsabilités vis-à-vis des apparentés, il tendra à être plus « incitatif ».

De nombreux arguments concourent pour estimer qu'il est préférable d'informer les personnes potentiellement à risque, et ce, afin de proposer le type de prise en charge préventif ou curatif que l'on considère actuellement comme optimal.

Néanmoins, il est peut-être préférable d'en rester au niveau du souhait sans aller jusqu'à « tout faire ». Un texte de loi récent offre une possibilité (théorique) de résoudre ce dilemme en utilisant l'Agence de Biomédecine et la notion d'information médicale à « caractère familial ». En effet, si on note (art. L. 1131-1 du *Code de la Santé publique*) une impossibilité d'engager la responsabilité d'un patient en cas de refus par celui-ci d'informer les membres de sa famille potentiellement concernés par un traitement de prévention d'une maladie génétique détectée chez lui, en revanche, on observe la possibilité pour une personne souhaitant conserver le secret d'avoir recours à la procédure de l'information médicale à caractère familial. Le patient indique le nom et l'adresse des membres de sa famille en précisant le lien de parenté au médecin qui transmet ces informations à l'Agence de la Biomédecine, laquelle informe lesdits membres.

Entre bienfaisance et risque de discrimination

Les risques de discrimination les plus importants habituellement soulevés sont ceux qui sont liés à l'emploi et aux assurances.

Concernant l'emploi, le problème éthique le plus formel qu'il est possible d'envisager, serait celui de la découverte d'un gène de prédisposition aux hémopathies liées à l'exposition aux hydrocarbures. Ne pas réaliser ce test avant une embauche dans un secteur professionnel exposé, c'est ne pas protéger les individus. Le faire après l'embauche, c'est pénaliser les entreprises dans un monde ultra-libéral concurrentiel (qui de plus ne respecte pas les règles communes). Enfin, le faire avant l'embauche, c'est refuser un emploi sur des bases génétiques. La seule solution acceptable est de réaliser le test après l'embauche, puis de réorienter les sujets vers des postes non exposés, en ne faisant pas assurer les surcoûts par l'entreprise mais par un mécanisme de solidarité.

Il est patent que les assurances liées aux emprunts soulèvent des problèmes délicats. Il pourrait être envisagé, afin de faire face aux dilemmes qui ne manqueront pas de se poser, de s'inspirer des choix qui ont été faits dans le cadre du sida où, pour une demande de garantie d'une somme inférieure à un million de francs², les assureurs se sont engagés à ne pas demander de sérologie. Pour le risque génétique, une telle position a été proposée en Grande-Bretagne.

Le risque de discrimination dans le domaine des assurances santé est plus complexe. En effet, les assurances de type unique et obligatoire comme l'Assurance maladie en France sont par construction à l'abri de discrimination basée sur le risque. En effet, en France la Sécurité sociale est organisée sur un mode unique et obligatoire³ (les individus sont ainsi assujettis). Dans ce cadre, les informations *a priori* relatives au risque des individus ne sont pas pertinentes car sans conséquence sur le financement : le niveau des cotisations étant basé sur les revenus et adapté *a posteriori* sur les coûts observés et non *a priori* sur les risques. Le modèle d'assurances, auquel il est fait référence quand le risque de discrimination est envisagé, est celui des assurances dans un cadre contractuel à contribution préalable au sein d'une communauté circonscrite (16). Ce modèle correspond en France à certaines assurances dites « complémentaires » et, dans d'autres pays (État-Unis), au mode dominant de prise en charge du risque maladie.

Dans ce cadre, la discrimination pourrait exister à l'initiative des assureurs mais, certainement pas comme cela est souvent présenté, à l'initiative des sujets non-porteurs, réclamant une réduction de prime. En effet, les calculs avec des données actuellement retenues sur les

² Convention sur l'assurabilité des personnes séropositives et sur les règles de confidentialité du traitement des informations médicales par l'assurance (convention signée avec l'État en septembre 1991)

³ C'est le caractère obligatoire qui rend impossible l'anti-sélection, voir (15) Bourguignon, F. Kessler, D. - *Dictionnaire de l'économie de l'assurance, Risques*, n° 17, [Assurance sociale], 1994, p. 19-23.

incidences du cancer, le coût des traitements et le taux de récurrences donnent comme réduction de prime pour le cancer du sein des chiffres de l'ordre de 0,50 € à 3 € par an pour une personne n'ayant pas de mutation lui conférant un sur-risque par rapport au montant d'une prime calculée en situation d'absence d'information (17, 18).

Enfin, il est sans doute illusoire de vouloir isoler les problèmes éthiques de l'oncogénétique de la problématique générale (et ancienne) de l'innée et de l'acquis. Respecter nos patients, les considérer dans leur globalité, n'est peut être pas suffisant : on peut craindre de ne pas être respecté. Une double veille, un double regard, sont ainsi souhaitables.

Les contradictions perçues par les médecins lors de leurs consultations imposent une réflexion sur les solutions à envisager. Certaines ambiguïtés ne peuvent se résoudre à l'aide des seuls outils scientifiques et techniques. L'apport d'autres plans d'analyse permettra peut-être de répondre aux doutes et limiter les hésitations.

Reprenant le questionnement sur la part de plus en plus importante qu'occupe l'éthique en médecine, il est vraisemblable qu'en partie, ce phénomène soit lié à un déplacement des questions que se posent les médecins. Avec les progrès scientifiques, la question n'est plus, comme auparavant, « *Que puis-je faire pour mon patient ?* » mais, « *Que dois-je faire ?* » ou « *Que dois-je proposer ?* ».

Références

1. Eisinger, F. - « Médecine préventive : médecine individuelle ou collective », *Journal d'économie médicale*, n° 13, 1995, p. 83-87.
2. Green, MJ. Botkin, JR. - « "Genetic exceptionalism" in Medicine : clarifying the differences between genetic and nongenetic tests », *Ann Intern Med*, n° 138 (7), 2003, p. 571-575.
3. Comité consultatif national d'Éthique. - « Génétique et médecine : de la prédiction à la prévention » in *Dictionnaire permanent "Bioéthique et Biotechnologies"*, n° 28, nov./déc. 1995, p. 9288-9290.
4. American Society of Clinical Oncology. - « Statement of the American Society of Clinical Oncology Genetic Testing for Cancer Susceptibility », *J Clin Oncol*, n° 14, 1996 p. 1730-1736.
5. 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*, n° 283, mai 2000, p. 617-624.
6. Tengs, TO. Winer, EP. Paddock, S. Aguilar-Chavez, O. Berry, DA. - « Testing for the BRCA1 and BRCA2 breast-ovarian cancer susceptibility genes : a decision analysis », *Med Decis Making*, n° 18, avril 1998, p. 365-375.

7. Kievit, W de. Bruin, JH. Adang, EM. Severens, JL. Kleibeuker, JH. Sijmons, RH. et al. - « Cost effectiveness of a new strategy to identify HNPCC patients », *Gut*, n° 54, janvier 2005, p. 97-102.
8. Jonsen, AR. Durfy, SJ. Burke, W. Motulsky, AG. - « The advent of the "unpatients" », *Nat Med*, février 1996, p. 622-624.
9. Bourret, P. Eisinger, F. Moatti, JP. - « Chimio-prévention médicalisée des cancers. Un point de vue des sciences sociales », *Bull Cancer*, n° 82, Suppl. 3, 1995, p. 224-229.
10. Eisinger, F. - « Médecine prédictive : quelle légitimité ? », *J Med Leg Droit Med*, n° 39, 1996, p. 263-269.
11. Hoerni, B. - *L'Autonomie en médecine - Nouvelles relations entre les personnes soignées et les personnes soignantes*, Paris, Payot, 1991.
12. Baumiller, R. Cunningham, G. Fisher, N. Fox, L. Henderson, M. Lebel, R. et al. - « Code of Ethical Principles for Genetics Professionals : An Explication », *Am J Med Genet*, n° 65, 1996, p. 179-183.
13. Chadwick, R. Ten Have, H. Husted, J. Levitt, M. McGleenan, T. Shickle, D. et al. - « Genetic screening and ethics: European perspectives », *J Med Philos*, n° 23, mars 1998, p. 255-273.
14. Thouvenin, D. - « Les Présupposés du Comité d'Éthique », *La recherche*, n° 286, 1996, p. 8-9.
15. Bourguignon, F. Kessler, D. - *Dictionnaire de l'économie de l'assurance, Risques*, n° 17, [Assurance sociale], 1994, p. 19-23.
16. Roux, C. - *Dictionnaire de l'économie de l'assurance, Risques*, n° 17, [Assurance sociale], 1994, p. 15-18.
17. Eisinger, F. Orsi, F. Moatti, J. - « Information génétique et systèmes d'assurance maladie » in INSERM/FNCLCC (Éd.), *Risques héréditaires de cancers du sein et de l'ovaire. Quelle prise en charge ?* Paris, INSERM, 1998, p. 263-272.
18. Hoy, M. Orsi, F. Eisinger, F. Moatti, J. - « The Impact of genetic testing on Healthcare Insurance », *The Geneva Papers on Risk and Insurance*, n° 28, février, 2003, p. 203-221.