

ETUDE DE L'IMPACT PSYCHO-SOCIAL DU DEPISTAGE DE PREDISPOSITION AU CANCER MEDULLAIRE DE LA THYROÏDE: UNE APPROCHE DE LA 'FAMILIALITE'

**Présenté par Gilles FREYER
DEA 1997**

D'un point de vue diachronique, nous pouvons distinguer, dans la conception nosographique occidentale, plusieurs " temps épistémologiques ": le temps des dogmes unificateurs (corpus hippocratogalénique, époque scolastique et période pré-scientifique), qui comblaient les lacunes de la connaissance à grands renforts çle théories globalistes; le temps des systématisations étiopathogéniques, souvent excessivement réductrices (avènement de l'anatomoclinique); le temps des complexités enfin, à l'ère scientifique.

Le cancer illustre parfaitement cette évolution des concepts, qui a suivi de près l'évolution des connaissances. Pour un clinicien coaque, la maladie néoplasique se fût expliquée par l'accumulation d'humeurs peccantes et fratricides; pour un universitaire scolastique, par la nécessité du châtement divin; les anatomo-cliniciens en ont décrit les caractéristiques histologiques (prolifération, destruction des structures adjacentes, processus métastatique); les scientifiques nous ont enseigné son caractère finalement multifactoriel, lié à une pluralité d'agents inter-agissant entre eux : rayonnements, virus, agents chimiques, spécificités ethniques, environnementales, altérations géniques souvent mal connues, hérédité non spécifique...

Avec l'avènement de la génétique moléculaire, cette notion " fourre-tout " se clarifie et l'identification de facteurs de prédisposition désormais bien connus laisse augurer de la possibilité de connaître un jour l'ensemble des déterminants génétiques de cette maladie. La notion même de multifactorialité semble donc désormais accessible au regard clinique et à l'investigation biologique.

L'analyse de la littérature nous apprend que les cancers d'origine génétique représentent de 5 à 10 % de l'ensemble des cancers et, qu'à ce titre, ils créent davantage de problèmes individuels que de Santé Publique. Cette assertion aux allures de poncif appelle quelques commentaires : tout d'abord, la réalité de ces chiffres paraît discutable dans la mesure où elle repose sur un consensus d'experts plus que sur des données épidémiologiques fiables (rappelons le faible nombre de registres du cancer en France); ensuite, le nombre de mutations décrites augmente d'années en années, permettant d'expliquer un nombre croissant de cas familiaux, et il n'est pas impossible que, dans l'avenir, la recherche de ces mutations puisse s'appliquer à la population générale.

A cet égard, la lecture du New England Journal of Medicine de Mai 1997 est édifiante: on y trouve pas moins de quatre articles consacrés aux cancers du sein et de l'ovaire en relation avec des mutations de BRCA- 1 et BRCA-2, que l'on sait aujourd'hui identifier grâce à la biologie moléculaire, bien qu'il s'agisse d'une technique difficile encore très éloignée de la routine. Le plus

intéressant est sans doute l'oeuvre de JP Struewing et al, qui rapportent les résultats d'une étude de population menée par le NCI (National Cancer Institute, Bethesda, USA) auprès de 5318 individus juifs ashkénazes vivant dans la région de Washington. La forte concentration de cas familiaux de cancers du sein et de l'ovaire est bien connue dans cette population - probablement du fait de l'existence d'une mutation fondatrice - et l'objectif de cette étude était de disposer de données épidémiologiques concernant la fréquence des mutations de BRCA-1 et BRCA-2. Les sujets testés ont été recrutés sur la base du volontariat, au terme d'une campagne d'information intensive (mailings postaux, journaux, radio et télévision). De cette manière, le panel testé pouvait être considéré comme représentatif de la population juive ashkénaze américaine et il ne s'agissait pas - point particulièrement important - d'individus appartenant tous à des familles " à risque ". Au final, 120 porteurs de mutations ont été identifiés, ce qui représente plus de 2 % de la population étudiée (Struewing JP, Hartge P, Wacholder S et al. The risk of cancer associated with specific mutations of BRCA-1 and BRCA-2 among ashkenazi jews. N Engl J Med 1997, 336: 1401 - 8).

Pour des pathologies aussi graves que les cancers du sein et de l'ovaire, il ne s'agit plus de problèmes individuels mais bel et bien de la justification d'un dépistage de masse: en effet, dans la même étude, le risque de survenue de cancers du sein avant l'âge de 70 ans chez les porteurs de mutations s'élève à 56 % (un peu moins que ce qui était généralement admis jusque-là), contre 16% pour le cancer de l'ovaire et 16% pour le cancer de la

prostate. Il n'a été retrouvé aucune augmentation du risque relatif de cancer du côlon, ce qui, là encore, tranche quelque peu avec les données de la littérature.

Au-delà des difficultés techniques - bien peu de laboratoires dans le monde sont aujourd'hui en mesure d'identifier de manière suffisamment fiable toutes les mutations de BRCA-1 et BRCA-2 -, le problème reste entier, notamment pour ce qui concerne les implications éthiques et le risque évident de stigmatisation des individus porteurs. Dans l'étude de Struewing et al, de nombreuses garanties ont été prises : le protocole a reçu l'imprimatur de comités d'éthique, d'associations de malades, d'organisations juives représentatives ainsi que des juristes consultés par le NCI. Il n'y a pas eu de communication de données individuelles, conformément aux recommandations internationales qui proscrivent actuellement tout "prosélytisme "de la part des médecins.

Enfin, il n'est pas sûr que le cancer héréditaire se comporte comme le cancer sporadique: comment évolue-t-il ? Quel est son pronostic ? Comment réagit-il aux traitements anticancéreux ? Nul ne le sait à ce jour. Des réponses pourront sans doute être apportées dans l'avenir, encore faut-il que soient mises en oeuvre des études de cohorte dont la complexité est certaine mais la nécessité évidente.

Pour toutes ces raisons, l'oncogénétique va très probablement dépasser le cadre de la recherche, de la famille et de l'individu et occuper, à l'image de ce qu'il adviendra de la génétique en médecine, le devant de la scène médicosociale. Une telle " prévision " relève moins de la fiction que du bon sens le plus élémentaire, comme en témoignent les préoccupations actuelles de nombreux spécialistes au sujet de cette médecine de prédiction ou de " présomption ", selon le mot de JF. Mattéi. Une autre évidence s'impose: l'évolution des connaissances dans ce domaine est si rapide, les bouleversements conceptuels si nombreux, que toute tentative de synthèse, toute revue générale des pratiques, toute publication même bien documentée, est condamnée à l'obsolescence en quelques mois ou années. Nous avons donc pleinement conscience de ne rapporter ici que quelques éléments d'une réflexion sans cesse en mouvement, par ailleurs source de difficultés considérables sur le plan éthique.

Le terme " présomption "se rapporte à une probabilité forte : celle de présenter la maladie à un âge donné. Cette probabilité s'exprime de façon cumulée, pour atteindre dans les âges élevés, par exemple dans le cas du cancer du sein, une valeur proche de un. Selon la pathologie considérée, les procédures de dépistage et de traitement ont une efficacité variable, quelquefois encore controversée, de sorte que le " rendu d'informations "au clinicien puis au patient pose à l'échelon individuel la question des implications purement médicales de la décision d'informer.

Il faut ajouter à cela les conséquences médico-psychologiques individuelles et familiales que commencent seulement à explorer certaines études prospectives menées auprès des individus porteurs de mutations prédisposantes.

Au-delà, il faut considérer le problème posé par la connaissance du risque pour certains sujets qui, s'exposant à la stigmatisation et à la discrimination (risque professionnel, refus d'assurance ...), deviennent socialement vulnérables, d'où la nécessité d'une réflexion approfondie autour de la confidentialité des données médicales.

Enfin, les implications diverses de la connaissance en biologie moléculaire, qu'il s'agisse du risque toujours réel d'eugénisme, notamment par le biais du diagnostic anténatal, ou de considérations plus générales sur les changements conceptuels qu'impliquera cette nouvelle révolution scientifique, ne se peuvent concevoir que dans le cadre d'une réflexion transdisciplinaire, au-delà du seul cadre médical.

Il n'y avait pas selon nous de meilleur espace de réflexion que celui de l'éthique biologique et médicale; cependant, nous n'avons pas cherché à résoudre l'ensemble des problèmes posés en un seul protocole de recherche clinique. Nous nous sommes tenu à une méthodologie scientifique, qui comme chacun sait, constitue le préalable à toute réflexion éthique. Nous avons délibérément choisi de consacrer notre travail à l'examen des conséquences psychologiques individuelles et familiales du dépistage génétique de. prédisposition au cancer, sur la base d'un modèle que nous considérons comme didactique - nous aurons à le justifier plus loin - : le médullaire de la thyroïde. Il s'agit de l'objectif principal de notre étude, déjà fort vaste, et nos efforts ont tendu vers un traitement le plus honnête possible de cette problématique constitutive de la problématique éthique générale.

Pour autant, nous n'éluiderons absolument pas la totalité des questions posées plus haut, mais nous aurons alors dépassé le cadre scientifique pour celui des conjectures, des opinions personnelles, du droit ou de la philosophie...

Notre travail doit être vu comme une contribution parcellaire à la réflexion pluridisciplinaire autour de l'oncogénétique et surtout comme un préalable à des études ultérieures, moins naturalistes, donc plus inférentielles.

Le déroulement de cette étude nous paraît à ce jour très satisfaisant, d'un point de vue à la fois méthodologique et pratique. La qualité de recueil des données par les investigateurs est excellente, ce dont témoigne le très faible nombre de données manquantes. Les questionnaires eux-mêmes sont correctement remplis par les personnes participant à l'étude, ce qui atteste la qualité de l'information qui leur est oralement transmise sur les conditions de l'étude et ce que l'on attend d'eux.

Le recrutement se poursuit sur un rythme rapide et des contacts sont pris actuellement avec le CHU de Grenoble dans le but d'ouvrir un nouveau centre investigateur. D'ici à la fin de l'année 1997, nous aurons atteint l'objectif de recrutement initial.

Il nous apparaît que ce constat positif n'est pas le fait du hasard, mais résulte du savoir-faire de professionnels motivés, ouverts à la pratique de la recherche clinique et habitués à évaluer leurs propres pratiques. Le cancer médullaire de la thyroïde est l'objet depuis des années d'une approche multidisciplinaire intégrant des travaux de recherche clinique et fondamentale, dans le cadre d'une concertation active entre généticiens et cliniciens.

Le niveau de complexité des problèmes posés en oncogénétique rend illusoire leur maîtrise exhaustive par une seule catégorie de professionnels; elle implique au contraire un vaste débat au sein même de la communauté scientifique et au-delà, à l'échelle de la société en tant que lieu d'élaboration de la politique de santé de la nation. Nous avons même fait remarquer précédemment que certains Problèmes éthiques nécessitent des échanges de vues supra-nationaux...

La nécessité de constituer, jour après jour, des groupes de réflexion dont le rôle serait d'améliorer la prise en charge des patients à risque, est évidente. Elle va de pair avec un impératif d'évaluation des pratiques et, sur ce point particulier, tout reste encore à faire. Cette évaluation, psycho-sociale ou autre, est d'abord descriptive et corrélative mais, une fois la méthodologie acquise, devrait encadrer des interventions standardisées destinées à corriger tel ou tel aspect problématique : amélioration de l'information délivrée aux patients, soutien psychologique structuré, collaboration avec le tissu associatif...

Nous avons la chance de participer, à Lyon, à une dynamique de cet ordre; la méthodologie utilisée pour le cancer médullaire de la thyroïde nous paraît fiable et utile à la compréhension de problèmes quelquefois subtils. Le souhait que nous formons ici est de susciter, sur cette base, de nouveaux et nombreux travaux.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Annas GJ. Genetic prophecy and genetic privacy. Can we prevent the dream from becoming a nightmare ? *Am J Public Health*, 1995, 85 : 1196-1197.
2. Biesecker BB, Boehnke M, Calzone K et al. Genetic counseling for families with inherited susceptibility to breast and ovarian cancer. *JAMA*, 1993, 269 : 1970-1974.
3. Birch JM. Li-Fraumeni syndrome. *Eur J Cancer*, 1994, 30 A: 1935-1941.
4. Bloch M, Fahy M, Fox S and Hayden MR. Predictive testing for Huntington's disease: Demographic characteristics, life-style patterns, attitudes, and psychosocial assessments of the first fifty-one tests candidates. *Am J Med Genet*, 1989, 32 : 217-224.
5. Bloch M, Adam S, Wiggins et al. Predictive testing for Huntington's disease in Canada: the experience of those receiving an increased risk. *Am J Med Genet*, 1992, 42 : 499-507.
6. Bloch M, Adam S, Fuller A et al. Diagnosis of Huntington disease: a model for the stages of psychological response based on experience of a predictive testing program. *Am J Med Genet*, 1993, 47 : 368-374.
7. Chaliki H, Loader S, Levenkron JC et al. Women's receptivity to testing for a genetic susceptibility to breast cancer. *Am J Public Health*, 1995, 85 : 1133-1135.
8. Chapman M. Predictive testing for adult-onset genetic disease : ethical and legal implications of the use of linkage analysis for Huntington disease. *Am J Hum Genet*, 1990, 47 : 1-3.
9. Clauss E, Schwartz PE. Familial ovarian cancer. Update and clinical applications. *Cancer*, 1995, 76 : 1998-2003.
10. Cleiren M, Oskam W, Lips C et al. Living with a hereditary form of cancer: experiences and needs of MEN 2 patients and their families. *Henry Ford Med Hosp J*, 1989, 37 : 164-166.
11. Collins FS. Ethical, legal and social implications of DNA testing for cancer predisposition. *Anti Cancer Research*, 1994, 210-215.
12. Comité Consultatif National d'Ethique. Avis du 30 novembre 1995 : Génétique et médecine: de la prédiction à la prévention.
13. Conseil de l'Europe. Recommandation n° R (92) 3 du comité des ministres (10 févr 1992).
14. Dazard A. Quality of life assessment in Medicine. Presentation of a new instrument (SQLP: subjective quality of life profile) and first results. *The European Respiratory Review*, 1995, 5 : 6671.
15. Dazard A, Blandy C, Micollon-Pezet L, Chauvin F. Quality of life assessment in clinical trials applications in oncology. *European School Oncology Course*, 1996 (in press).
16. Dazard A, Mercier C, Manificat S, Nicolas J. Evaluation de la qualité de la vie: mise au point d'un instrument d'évaluation dans un contexte francophone. *Revue européenne de psychologie appliquée*, 1995, 45 : 271-279.
17. Decruyenaere M, Evers-Kitbooms G, Boogaerts A et al. Predictive testing for Huntington's disease : risk perception, reasons for testing and psychological profile of test applicants. *Genet Counsel*, 1995, 6 : 1-13.
18. Eales RA, Stratton MR, Goldgar DE and Easton DF. The genetics of familial breast cancer and their clinical implications. *Eur J Cancer*, 1994, 30 A : 1383-1390.
19. Eisinger F, Thouvenin D, Bignon YJ et al. Réflexions sur l'organisation des consultations d'oncogénétique (première étape vers la publication de bonnes pratiques cliniques). *Bull Cancer*, 1995, 82 : 865-878.
20. Ellman R, Angeli N, Hristian AC et al. Psychiatric morbidity associated with screening for breast cancer. *Br J*

Cancer, 1989, 60 : 781-784.

21. Eng C, Stratton M, Ponder B et al. Familial cancer syndromes. *Lancet*, 1994, 343 : 709-713.

22. Evans DGR, Burnell LD, Hopwood P, Howell A. Perception of risk in women with a family history of breast cancer. *Br J Cancer*, 1993, 67 : 612-614.

23. Evans GR., Blair V, Greenhalgh R et al. The impact of genetic counseling on risk perception, in women with a family history of breast cancer. *Br J Cancer*, 1994, 70 :3 934-938.

24. Ford D, Easton DF, Bishop T et al. Risks of cancer in BRCA1 mutation carriers. *Lancet*, 1994, 343 :3 692-695.

25. Gerin P, Dazard A, Boissel JP, Chifflet R. Quality of life assessment in therapeutic trials :3 rationale of and presentation of a more appropriate instrument. *Fundamental and Clinical Pharmacology*, 1992, 6: 263-276.

26. Grosfeld FJM, Lips CJM, Beemer FA. Psychosocial consequences of DNA analysis for MEN type 2. *Oncology* 1996, 10: 141 -3 6.

27. Halowell N, Murton F, Statham H et al. Women's need for information before attending genetic counselling for familial breast/ovarian cancer :3 a questionnaire interview and observational study. *Br Med J* 1997, 314: 281 -3 4.

28. Healy B. Hearing on the possible uses and misuses of genetic information. *Hum Gene Therapy*, 1992, 3 :51-56.

29. Hoskins KF, Stopfer JE, Calzone KA. Assessment and counseling for women with a family history of breast cancer. A guide for clinicians. *JAMA*, 1995, 7 : 577-585.

30. Huggins M, Bloch M, Wiggins S et al. Predictive testing for Huntington's disease in Canada: adverse effects and unexpected results in those receiving a decreased risk. *Am J Med Genet*, 1992, 42: 508-515.

31. Ishida T, Sugimachi K, Yano T. Psychosocial distress and breast cancer screening among women at high risk : where are we ? *J Natl Cancer Inst* 1992, 84 : 1756 - 7.

32. Kash K, Holland JC, Halper MS and Miller DG. Psychological distress and surveillance behaviors of women with a family history of breast cancer. *J Natl Cancer Inst*, 1992, 84.

33. King MC, Rowell S, Love S. Inherited breast and ovarian cancer: what are the risks ? What are the choices ? *JAMA*, 1993, 15 :1975-1980.

34. Lerman C, Daly M, Sands C et al. Mammography adherence and psychological distress among women at risk for breast cancer. *J Natl Cancer Inst*, 1993, 13 : 1074-1080.

35. Lerman C, Rimer BK, Engstrom PF. Reducing avoidable cancer mortality through prevention and early detection regimens. *Cancer Research*, 1989, 49 : 4955 - 62.

36. Lerman C, Rimer BK, Engstrom PF. Cancer risk notification: psychological and ethical implications. *J Clin Oncol*, 1991, 9 : 1275-1282.

37. Lerman C, Rimer BK, Trock B. Factors associated with repeat adherence to breast cancer screening. *Preventive Medicine*, 1990, 19 : 279 - 90. .

38. Lerman C, Schwartz M. Adherence and psychological adjustment among women at high risk for breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment*, 1993, 28 : 145-155.

39. Lerman C, Daly M, Masny A and Balshem A. Attitudes about genetic testing for breast-ovarian cancer susceptibility. *J Clin Oncol*, 1994, 12 : 843-850.

40. Lerman C, Lustbader E, Rimer B et al. Effects of individualized breast cancer risk counseling : a randomized trial. *J Natl Cancer Inst*, 1995, 87 : 286-292.

41. Lerman C, Narod S, Schulman K. BRCA-1 testing in families with hereditary breast/ovarian cancer: a prospective study of patient decision making and outcomes. *JAMA*, 1997 : in press.
42. Lynch H, Lynch J, Conway T and Severin M. Psychological aspects of monitoring high risk women for breast cancer. *Cancer*, 1994, 74 : 1184-1192.
43. Lynch H, Watson P. Genetic counselling and hereditary breast/ovarian. cancer. *Lancet*, 1992, 339: 1181.
44. Lynch H, Watson P, Conway T et al. DNA screening for breast-ovarian cancer susceptibility based on linked markers. *Arch Intern Med*, 1993, 153 : 1979-1987.
45. Maddox J. New genetics means no new ethics. *Nature*, 1993, 364: 97.
46. Marra G and Boland CR. Hereditary non polyposis colorectal cancer: the syndrome, the genes, and historical perspectives. *J Natl Cancer Inst*, 1995, 87 : 1114-1125.
47. Michie S, Mac Donald V, Marteau T. Understanding responses to predictive genetic testing : a grounded theory approach. *Psychology and Health*, 1997 : in press.
48. National advisory council for human genome research. Statement on use of DNA testing for presymptomatic identification of cancer risk. *JAM*, 1994, 271 : 785.
49. Neuhausen SL, Mazoyer S, Friedman L. Haplotype and phenotype analysis of six recurrent BRCA-1 mutations in 61 families : results of an international study. *Am J Hum Genet*, 1996, 58 : 271 -80.
50. Parker DE. Bioethics for human geneticists : models for reasoning and methods for teaching. *Am J Hum genet*, 1994, 54 : 137 - 47.
51. Razavi D, Delvaux N, Farvacques C, Robayes E. Screening for adjustment disorders and major depressive disorders in cancer in patients. *Br J Psychiatry*, 1990, 156 : 79 - 83.
52. Redelmeier DA, Rozin P and Kahneman D. Understanding patient's decisions. Cognitive and emotional perspectives. *JAMA*, 1993, 270 : 72-76.
53. Revel M. Rapport préliminaire sur le conseil génétique. 3eme session du comité international de bioéthique de l'OMS, 27 et 29 sept 1995.
54. Schneider K, Farkas Patenaude A, Garber JE. Testing for cancer genes : decisions. *Nature Medicine*, 1995, 1 :302-303.
55. Schuffenecker I, Billaud M, Calender A et al. RET proto-oncogene mutations in French MEN 2A and FMTC families. *Hum Mol Genet*, 1994, 3 : 1939-1943.
56. Sobol H, Bimbaum D et Eisenger F. Evidence for a third breast cancer susceptibility gene. *Lancet*, 1994, 344 : 1151- 2.
57. Statement of the american society of human genetics on genetic testing for breast and ovarian cancer predisposition. *Am J Hum Gen*, 1994, 55 : 1 - 4.
58. Telenius - Berg M, Ponder MA, Berg B et al. Quality of life after bilateral adrenalectomy in MEN 2. *Henry Ford Hosp Med J*, 1989, 37: 160 - 3.
59. Thouvenin D. Les présupposés du comité d'éthique. *La Recherche* 2 avril 1996.
60. Vasen HFA, Beex LVAM, Cleton FJ et al. Clinical heterogeneity of hereditary breast cancer and its impact on screening protocols : the dutch experience on 24 families under surveillance. *Eur J Cancer*, 1993, 8 : 1111-1114.

61. Voelker R. The genetic revolution : despite perfection of elegant techniques, ethical answers still elusive. *JAMA*, 1993, 270: 2273-2274.
62. Wardle FJ, Collins W, Pemet AL et al. Psychological impact of screening for familial ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst*, 1993, 85 : 653-657.
63. Wiggins S et al. The psychological consequences of predictive testing for Huntington 's disease. *N Engl J Med*, 1992, 327: 1401-1405.
64. Zigmond S, Snaith RP. The Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS). *Acta Psychiatr Scand*, 1983, 67 : 361-370.