

## 26

## Dépistage génétique du cancer du sein

P. SCHAFFER

---

La forte médiatisation du dépistage génétique des cancers, en particulier du cancer du sein, à laquelle on assiste depuis 2 ans, a quelque chose de choquant, elle fait fi de toute démarche scientifique et des principes de base de santé publique auxquels doit répondre tout dépistage, elle crée de grands espoirs qui risquent d'être fortement déçus comme on l'a vu pour d'autres dépistages, enfin elle crée de nouveaux besoins sans que l'on essaye d'en prévoir les conséquences.

« Ce n'est pas parce qu'une technique est faisable qu'elle est souhaitable. Ce n'est pas parce qu'une technique est utilisée qu'elle est utile. »

- Il n'y a aucune raison que le dépistage génétique ne suive pas les mêmes procédures d'évaluation que n'importe quel autre dépistage. L'évaluation de son efficacité, de ses inconvénients, des problèmes éthiques et psychologiques ainsi que l'évaluation économique sont des étapes indispensables avant de proposer éventuellement le dépistage à la population. Les nombreuses expériences du dépistage non génétique, comme par exemple le dépistage mammographique, montrent que les effets négatifs et délétères peuvent largement l'emporter sur les faibles bénéfices.

Plus que pour n'importe quel autre dépistage, tous ces aspects doivent être sérieusement explorés, car le dépistage génétique ne concerne qu'une faible fraction des cancers (5 % des cancers du sein par exemple). Ses effets délétères sont plus importants que ceux des cancers sans risque génétique, en effet il y a une connaissance précoce du risque de développer un cancer. Enfin une probabilité non faible de ne pas développer de cancer, ou de le développer à un âge avancé, amplifie encore ce problème.

- L'argument plus récent consistant à dire que le problème du dépistage génétique du cancer ne se pose pas actuellement dans ces termes puisqu'il

n'est pas de masse, mais ne concerne que les femmes qui viennent spontanément aux consultations spécialisées, n'est pas sérieux. En effet :

- cette forte médiatisation a sensibilisé toutes les femmes ;
- un dépistage individuel fortement médiatisé qui touche beaucoup de femmes en raison d'un recrutement par les cancérologues, les médecins traitants, n'est pas autre chose que du dépistage de masse ;
- que le dépistage touche peu de femmes ou toutes ne change rien aux problèmes posés.

L'éthique n'est pas un problème de quantité. Ou bien le dépistage est efficace, et dans ce cas on comprendrait mal qu'il ne soit réservé qu'aux femmes qui ont eu l'information et la chance de pouvoir profiter d'une telle consultation, ou bien il est inefficace et/ou a de nombreux effets délétères et, dans ce cas, il est choquant que des femmes sensibilisées par les médecins et/ou les médias, subissent un dépistage qui ne leur apporte aucun bénéfice mais n'a que des inconvénients.

Peut-on malgré tout le justifier, sous prétexte qu'il permet en partie de rassurer les femmes qui n'ont pas de risque génétique ? Nous ne le pensons pas. Ce n'est pas parce qu'il y a des bénéfices, qu'on ne doit pas se préoccuper des inconvénients. Or en l'absence de toute possibilité de prise en charge efficace des femmes dont le cancer est déterminé génétiquement (puisque la prise en charge se limite à l'ablation des seins ou à un suivi mammographique dont l'efficacité n'a pas été démontrée à ce jour), les inconvénients sont très importants pour toutes ces femmes. Peut-on mettre en balance les bénéfices des femmes qui n'ont pas de risque génétique avec les inconvénients des autres femmes ? Une telle démarche ne serait pas éthique. Elle peut être comparée aux problèmes posés par la chimioprévention par le tamoxifène dans le cancer du sein, qui permettait certes de réduire le risque de cancer du sein, mais augmentait le risque de cancer de l'endomètre. N'était-ce pas là une des raisons qui a justifié d'arrêter l'inclusion de nouveaux cas dans les études devant évaluer l'efficacité de cette chimioprévention ?

- Le dépistage ne peut se justifier que si l'on connaît son efficacité et ses effets négatifs. Continuer de faire profiter les femmes d'un dépistage de risque familial ou génétique de cancer du sein comme cela est pratiqué actuellement, sans en connaître l'efficacité, n'est pas éthique, à moins que l'on fasse l'hypothèse que, devant un risque aussi élevé de développer un cancer, il n'est pas pensable de ne pas agir. Mais ceci suppose que le dépistage, chez les femmes auxquelles on propose une surveillance mammographique très régulière, ait une certaine efficacité et peu d'effets délétères. Or rien ne permet à l'heure actuelle de faire une telle hypothèse. En effet, les études de l'efficacité du dépistage mammographique réalisé dans des conditions optimales, n'obtiennent pas de diminution significative de mortalité et les effets négatifs sont très importants (voir Tableaux 26-I et 26-II).

Si au surplus, le pronostic de cancer du sein chez les femmes ayant un risque familial est plus mauvais que chez les femmes sans risque génétique, les

**Tableau 26-I Estimation des bénéfices et des effets adverses lorsqu'on dépiste 1 000 femmes à partir de 50 ans, tous les deux ans, pendant dix ans.** (D'après Bouchardy Ch. et Raymond L. M & H 1994, 52, 2381-2385)

Les données	
45 femmes vont développer un cancer du sein 40 seront dépistées, dont : 24 auraient survécu, en l'absence de dépistage 16 seraient décédées, en l'absence de dépistage	
<i>Bénéfices</i>	<i>Effets adverses</i>
5 décès évités	100-250 femmes vont avoir une procédure de diagnostic
955 femmes rassurées à juste titre	40 femmes vont avoir une biopsie chirurgicale inutile
augmentation des chances de chirurgie conservatrice	35 femmes vont avoir un diagnostic 3 ans plus tôt avec une chance augmentée de chirurgie conservatrice, mais sans prolongation de la vie
	0,01 cancer du sein radio-induit
	5 femmes faussement rassurées

**Tableau 26-II Estimation des bénéfices et des effets adverses lorsqu'on dépiste 1 000 femmes à partir de 40 ans, tous les deux ans, pendant dix ans.** (D'après Bouchardy Ch. et Raymond L., M & H 1994, 52, 2381-5)

Les données	
15 femmes vont développer un cancer du sein 10 seront dépistées, dont : 6 auraient survécu, en l'absence de dépistage 4 seraient décédées, en l'absence de dépistage	
<i>Bénéfices</i>	<i>Effets adverses</i>
1 décès évité	200-400 femmes vont avoir une procédure de diagnostic
985 femmes rassurées à juste titre	50 femmes vont avoir une biopsie chirurgicale inutile
augmentation des chances de chirurgie conservatrice	9 femmes vont avoir un diagnostic 2 ans plus tôt avec une chance augmentée de chirurgie conservatrice, mais sans prolongation de la vie
	1 diagnostic de cancer du sein chez une femme qui ne l'aurait jamais su en l'absence de dépistage
	0,04 cancer du sein radio-induit
	5 femmes faussement rassurées

bénéfices en termes de décès évités ou d'années de vie gagnée seront encore plus faibles. Le rythme de ce dépistage étant annuel avec une sensibilité plus grande, les effets délétères vont forcément augmenter.

- Un autre point particulièrement important est de déterminer au préalable le nombre de femmes qui devront faire l'objet d'une consultation génétique pour identifier une seule qui présente un risque familial ou génétique de cancer du sein. Par la suite, il faudra identifier le nombre de femmes qui

devront faire l'objet d'une consultation pour éviter un décès par cancer du sein. En l'absence de test génétique, cet effectif est directement lié aux critères retenus pour définir un risque familial. Si le seuil est bas (par exemple un antécédent familial de cancer du sein et de cancer de l'endomètre) pour avoir une bonne sensibilité, ce nombre risque d'être extrêmement élevé. Si le seuil choisi est plus élevé (par exemple deux antécédents de cancer du sein), beaucoup de femmes risquent de ne pas être retenues (faux négatifs) pour profiter régulièrement des mammographies de dépistage.

Il faut, dès à présent, et avant toute médiatisation auprès du grand public, c'est-à-dire avant de créer des besoins dans ce domaine, mesurer et évaluer les conséquences d'un tel projet de dépistage génétique sur toutes les femmes de la population cible. Il faut également avoir une réflexion plus globale sur la place et les conséquences du dépistage, mais aussi des dépistages génétiques d'autres cancers et d'autres maladies.

La question importante qui se pose donc à l'heure actuelle est « quelle réponse apporter à une femme qui souhaite savoir », soit parce qu'elle est préoccupée par les antécédents familiaux de cancer du sein, soit parce que son médecin traitant découvre de tels antécédents. Ces femmes ont un droit à l'information, c'est-à-dire que le médecin doit lui communiquer l'ensemble des informations disponibles, en particulier celles concernant les enjeux de l'intervention. En effet, le médecin, défenseur de l'intérêt de la personne, doit faire des choix conformes à ceux que cette personne ferait elle-même si elle était parfaitement informée. Cette asymétrie d'information entre le médecin et son patient, toujours au cœur des débats éthiques, est délicate à gérer en prévention, notamment pour expliquer le choix, de nature probabiliste, des seuils raisonnables d'intervention. En effet, une personne à qui l'on propose une intervention, par exemple un suivi annuel par mammographie, échographie, etc., est confrontée à un choix pour lequel, le plus souvent, elle ne dispose pas suffisamment d'informations. Elle n'a pas de réelle connaissance (les professionnels de santé les ont-ils toujours ?), elle n'a pas une claire compréhension des conséquences de l'acceptation ou du refus de l'action préventive.

Or, à l'heure actuelle, est-on capable d'indiquer à la femme les bénéfices éventuels, mais également les inconvénients liés à cette intervention ? Il est évident que sur le plan individuel les connaissances que l'on peut recueillir n'ont pas beaucoup de sens. Par contre est-on capable actuellement de dire combien de femmes doivent participer à une action de prévention de ce type pour un décès évité et combien de femmes vont avoir les inconvénients liés à la connaissance du facteur de risque auquel elles sont soumises et tous les effets délétères qui y sont associés ? Ainsi les conséquences de l'annonce d'une prédisposition à un cancer sont multiples, retentissements psychologiques personnels sur la qualité de vie qui peuvent eux-mêmes être responsables de modifications substantielles dans la perception des possibilités et des moyens individuels d'une personne. Ceci peut avoir des conséquences non seulement

psychologiques mais également sociales et économiques. Elles peuvent aussi conduire à limiter certaines activités, à modifier la manière de vivre et de s'extérioriser, à créer une surprotection par la famille et les amis. La souffrance psychique peut également retentir sur les possibilités thérapeutiques : l'absence de solution satisfaisante peut confronter une personne à des choix difficiles et retentir sur la compliance au traitement. Enfin, ce retentissement psychologique peut également s'exercer sur l'environnement familial de la personne prédisposée au risque de cancer : culpabilité d'avoir transmis un gène pathogène, peur du cancer... L'intéressé lui-même sera-t-il suffisamment discret sur une éventuelle prédisposition génétique ? Ne se nuira-t-il pas en parlant imprudemment, engageant éventuellement des conséquences sur sa propre progéniture ?

Le devoir éthique des autorités d'évaluer sérieusement les avantages et les inconvénients avant d'initier un programme de prévention a été souligné avec force par le comité d'experts du Conseil de l'Europe qui a révisé la recommandation de 1974 sur le dépistage (Conseil de l'Europe. Comité des Ministres. Recommandation n° R(94)11 du Comité des Ministres aux Etats Membres sur le dépistage comme instrument de médecine préventive). Elle mériterait d'être méditée par tous ceux qui, à quelque titre que ce soit, interviendront dans les décisions à venir concernant le dépistage.