

1

Le risque, son évaluation et la maladie

F. EISINGER, J. PIERRET

Introduction

Les individus sont aujourd'hui submergés d'informations sur les risques (Zechauser et Viscusi, 1990) et l'on peut craindre que des rationalités différentes dans ce domaine les exposent à des manipulations (Marcia Angell, 1996).

De même, la recherche d'un mécanisme explicatif réduit souvent, dans une démarche simplificatrice, un événement à une seule cause, alors que les phénomènes sont souvent (toujours ?) plus complexes (Rothman, 1976).

Même si la meilleure manière de définir le risque n'est pas clairement établie (Vlek, 1987), une clarification des concepts et des modes de communication est sans doute un préalable nécessaire pour les médecins ayant une activité dont l'ambition est la gestion d'un risque.

Certains auteurs analysent le risque comme une construction psychologique (Vlek, 1987) ce qui est, in fine, certainement l'approche la plus complète. Il semble difficile néanmoins de se passer d'une étape préalable plus analytique ayant une ambition de formalisation. Il convient de conserver cependant une distance par rapport à cette démarche, distance qui sépare l'évaluation du risque par des techniciens de son appropriation par les individus menacés.

Comment définir et quantifier le risque

Concept central de la médecine prédictive, le risque peut se définir selon deux manières :

Soit comme la probabilité d'apparition d'un événement le plus souvent jugé néfaste (Last, 1983) par exemple : risque d'être atteint d'une maladie, risque

La définition préalable, la plus précise possible de l'événement redouté est donc indispensable.

$$R(A) = x \text{ ou } (x \ y)$$

- La probabilité d'apparition de l'événement est une fonction du temps.

La définition préalable, explicite et non ambiguë de l'intervalle de temps est donc indispensable.

$$R(A)_{t_1 \rightarrow t_2} = x \text{ ou } (x \ y)$$

Ceci est d'autant plus important qu'il semble que l'on perçoive de manière plus aiguë les risques s'exprimant sur une période de temps réduite par rapport à des risques plus dilués sur une longue période (Wilson et Crouch, 1987).

- Le concept de risque est récursif, c'est-à-dire pouvant sans fin s'appliquer à lui-même,
 - soit par une incertitude en abîme : probabilité de survenue d'un événement, incertitude autour de cette probabilité, incertitude autour de l'incertitude...
 - soit par une cascade de facteur de risque : probabilité conditionnelle de survenue d'un événement, probabilité de survenue de la condition (elle-même condition) ; probabilité de survenue de la condition de la condition (elle-même sous condition)²...

En conséquence, il est indispensable de décrire le niveau où l'on se situe et de l'incertitude dont on parle ? par exemple, du risque de développer un cancer du sein lorsque l'on a une mutation, ou du risque d'être porteur du gène muté lorsque sa mère le possède³, ou encore du risque qu'il existe une mutation dans la famille...

Implications : les conséquences ou de quoi est-on menacé ?

Une bonne gestion du risque sous entend une parfaite connaissance des pathologies impliquées et en particulier.

De la prise en charge de la maladie et du risque

Efficacité de la prise en charge

La justification médicale de l'identification du risque se retrouve dans l'efficacité des interventions d'amont : prévention et dépistage. Cette efficacité doit

2. On pourrait donner comme exemple le cancer du poumon qui dépend du tabagisme qui dépend du niveau d'étude qui dépend du contexte social...

3. On peut noter que dans ce cas le risque moyen est de 50 % mais qu'il n'existe pas d'incertitude autour de ce risque moyen.

être atteinte sans effets secondaires significatifs et à des coûts acceptables (Eddy, 1986). Cette efficacité globale, qui est un préalable, ne recouvre cependant pas à elle seule la légitimité des interventions (respect de l'autonomie des individus, équité...)

Efficacité médicale des traitements de la maladie déclarée.

Il s'agit là d'un point particulièrement important puisqu'il conditionne les résultats de l'option « double zéro » : pas d'identification du risque, pas d'intervention en anticipation.

En termes de risque alimentaire, l'exposition aux staphylocoques ou aux prions entraîne des pathologies radicalement différentes en terme de possibilité thérapeutique. Un risque pourra donc être jugé globalement comme d'autant plus menaçant que la pathologie à laquelle il est lié est d'un traitement plus ou moins efficace.

Du contexte de la maladie

Dimension psychologique

Les individus ne perçoivent pas les risques uniquement sur la dimension quantitative. Il existe une valorisation différente des risques qui dépend à la fois de facteurs culturels mais également de l'histoire personnelle des individus. Cette dimension psychologique sera abordée dans cet ouvrage par Nicole Alby et Andrée Lehmann (chap. 14 et 22)

Dimension sociale

Certaines caractéristiques ont une connotation péjorative qui entraîne un discrédit de l'individu qui en est porteur. La stigmatisation du risque génétique mérite un intérêt particulier car il ne s'agit pas d'une absence de soumission à une norme à laquelle l'individu pourrait se plier mais d'une absence de conformité (Goffman, 1975).

Les individus identifiés comme à risque génétique pourraient avoir à affronter successivement, le risque de stigmatisation du risque⁴, de la prise en charge, de la maladie puis du traitement.

De l'épidémiologie de la maladie et de la causalité

Deux questions préalables sont indispensables :

- La maladie peut-elle exister sans que le facteur de risque existe ? en d'autres termes le facteur de risque est-il une cause nécessaire à l'apparition de la maladie ?

4. Il est possible que le risque génétique ait un risque de stigmatisation plus important en raison de son caractère « tribal » selon la classification de Goffman (1975).

- Le facteur de risque peut-il exister sans que la maladie survienne ? en d'autres termes le facteur de risque est-il une cause suffisante de la maladie (Rothman 1976) ?

	Cause non nécessaire	Cause nécessaire ⁵
Cause non suffisante	Dyslipidémie et IDM Mutation de BRCA1 et cancer du sein	Exposition au bacille de Koch et tuberculose
Cause suffisante ⁶	Mutation de APC et cancer du côlon	Mutation et chorée de Huntington

La nature nécessaire et suffisante du facteur de risque comme élément causal détermine les caractéristiques des interventions de maîtrise du facteur de risque.

Dans le cas d'une cause non suffisante, les interventions seront parfois inutiles car elles porteront sur des individus qui n'auraient peut-être jamais développé l'affection redoutée.

Dans le cas d'une cause non nécessaire, les interventions seront partiellement efficaces car même la maîtrise totale du facteur de risque laissera un risque résiduel de pathologie.

	Cause non nécessaire	Cause nécessaire
Cause non suffisante	Intervention partiellement efficace Intervention parfois inutile	Intervention efficace Intervention parfois inutile
Cause suffisante	Intervention partiellement efficace Pas d'intervention inutile	Intervention efficace Pas d'intervention inutile

Le niveau ou comment décrire et évaluer le risque

Comment décrire le risque

- Le risque cumulé sur une période est la probabilité de développer une affection donnée pendant une période de temps donné.

A titre d'exemple, une femme sans risque génétique, jusque là indemne, aura une probabilité moyenne de 5/1 000 de développer un cancer du sein entre 40 et 50 ans. S'il existe un risque génétique, alors le risque serait de 30/100 dans les conditions définies ci-dessous (pénétrance complète de la mutation la plus « efficace »).

5. Dans la terminologie génétique il s'agit de pathologie génétique sans phénotype.

6. Dans la terminologie génétique il s'agit de gène avec pénétrance complète, c'est-à-dire d'un gène dont l'expression phénotypique est totale.

- Le risque relatif (RR) permet de définir si un individu est plus menacé que les autres en raison d’un facteur identifiable.

Le risque relatif se définit comme un rapport de deux probabilités de survenue d’un événement A selon que le facteur de risque c est présent (c^+) ou absent (c^-)

$$RR = \Pr(A/c^+)/\Pr(A/c^-).$$

Pour BRCA1 (Easton et coll., 1995).

	Tranche d’âge							Global
	< 29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	≥ 80	
Risque relatif si BRCA1 est muté	83,5	49,1	20,6	12,5	5,6	4,2	3,1	9,8

- La part attribuable pourrait être définie comme le nombre de cas de la pathologie attribuable au facteur de risque, en d’autres termes le nombre de cas que l’on pourrait éviter en maîtrisant complètement le facteur de risque. Cet indicateur tient compte à la fois de l’effet du facteur de risque et du nombre de fois où il est présent dans une population donnée.

On considère que les cancers génétiquement favorisés représentent 5 à 10 % des cancers du sein, pour BRCA1, ce pourcentage est de 2,5 à 5 % soit environ 500 à 1 500 cancers du sein par an.

- La modification de l’espérance de vie et le nombre d’années de vie perdues : il s’agit d’un indicateur de santé construit à partir du taux de mortalité de la maladie et de son âge de survenue.

Pour des facteurs de risque quantifiables et agissant de manière dose-dépendante, certains calculs didactiques peuvent être réalisés selon le même principe : chaque cigarette fumée réduirait l’espérance de vie d’environ 5 minutes (Fielding, 1985).

En moyenne, un cancer du côlon (situation sporadique) diminue l’espérance de vie de 8 à 9 ans, chiffre proche de ceux observés pour le cancer du sein sporadique, alors qu’un cancer du sein génétiquement⁷ favorisé diminue l’espérance vie d’environ 12 ans.

- La description du risque devrait pouvoir également être faite en tenant compte de la prise en charge préventive. Si une première grossesse tardive augmente le risque de cancer du sein, la mammographie triennale à partir de

7. Les paramètres retenus sont les suivants : courbe de pénétrance selon Easton et Ford (1995). Mortalité 50 %.

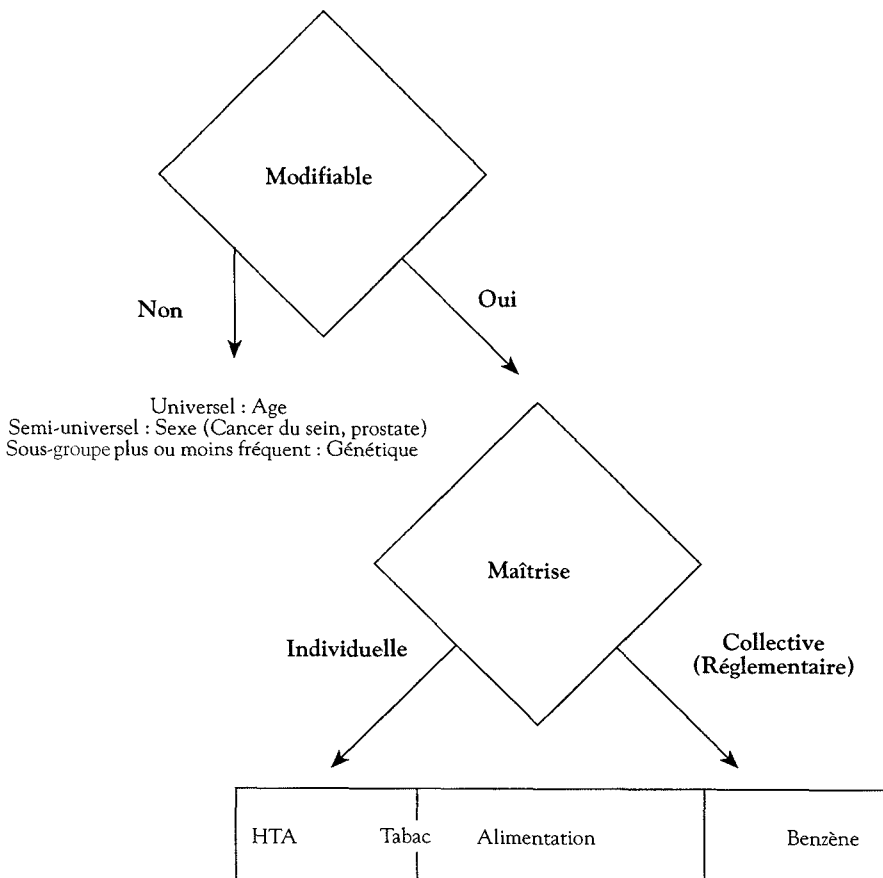
50 ans est supposée réduire la mortalité de l'ordre de 30 %. D'autres présentations plus détaillées sont susceptibles d'apporter une information pertinente aux consultantes. En situation de population, sur 10 000 femmes qui passent une mammographie, 9 500 perdront le temps nécessaire à la réalisation des examens et 5 à 15 femmes gagneront en moyenne 16 ans d'espérance vie.

Description qualitative d'un facteur de risque

Le facteur de risque possède certains attributs et la classification ici proposée est une classification qui se place volontairement en perspective d'intervention en répondant à deux questions :

Est-il possible de modifier le facteur de risque pour modifier la fréquence d'apparition de la maladie ?

Qui peut (ou doit) assurer la maîtrise du facteur de risque ?



D'autres classifications peuvent être proposées sur la base d'autres questions :

- la nature des conséquences : mortelles ou non,
- le délai exposition-maladie,
- le caractère récent ou ancien du facteur de risque...

Slovic (1987) répartit les risques selon deux axes : le caractère redouté (où s'opposent risque nucléaire et l'aspirine ou le café) et le caractère d'incertitude autour de la réalité du risque (où s'opposent le micro-onde et les accidents de voiture)

Dans le cas du risque génétique de cancer du sein ou de l'ovaire, on peut identifier ce facteur de risque comme suit :

Facteur modifiable	Non sauf éradication par diagnostic prénatal et interruption de grossesse
Exposition volontaire	Non
Nature des conséquences	Potentiellement mortel
Cause suffisante	Non
Cause nécessaire	Non
Facteur de risque connu depuis longtemps	Oui
Nombre de personnes exposées au facteur de risque	Faible en pourcentage (1/800) Elevé en valeur absolue
Risque relatif	Elevé
Impact	Intermédiaire
Incertitude sur la réalité du risque en tant que tel	Aucune
Redouté	Oui
Délai exposition-maladie ⁸	Long
Efficacité de la prise en charge préventive	Possible
Prévention	Envisagée
Dépistage	Envisagé

La gestion du risque

Par les médecins

Le choix d'une intervention (« poser une indication ») est le moment de la consultation médicale le plus lourd de conséquences. Par souci de simplification, on peut considérer deux étapes dans la démarche du médecin qui aboutit à la prise de décision.

Le choix de la catégorie qualitative (haut risque vs risque standard) où classer un individu

Cette étape est simple si l'appréciation est possible et fiable, ce qui est le cas lorsqu'une mutation jugée délétère a été identifiée dans la famille.

8. Mesure le délai entre le moment où un facteur peut être connu et le moment où la maladie se développe. Ce délai ne préjuge pas du mécanisme biologique impliqué (Rothman, 1986).

Si ce n'est pas le cas, le médecin choisira l'hypothèse qui lui semble la plus pertinente en sachant qu'un individu même lié au troisième degré à une personne atteinte (arrière-petit-fils ou cousin) possède 12,5 % de risques de posséder l'éventuel gène délétère⁹.

L'hypothèse retenue n'est pas forcément la plus probable, une femme ayant 30 % de probabilité d'être porteuse d'un gène de prédisposition se verra peut-être proposer une intervention adaptée aux femmes porteuses de ce gène si l'intervention est non dangereuse et acceptable.

Il est très important de souligner que l'on ne doit pas proposer de surveillance intermédiaire pour un risque intermédiaire. En effet, une surveillance intermédiaire cumulerait les inconvénients d'une surveillance insuffisante pour les sujets porteurs de la mutation et d'une surveillance inutile pour les sujets non porteurs¹⁰.

La difficulté est en partie liée au passage du risque qui est une variable continue (exprimé en pourcentage) à l'intervention, variable discrète, s'exprimant en oui ou non.

Le choix de l'intervention

Il s'agit là de l'objet de l'expertise collective. Ce qu'il convient de souligner ici c'est que dans le choix des interventions se profilent des modèles de décision, et en particulier la tolérance des médecins au risque et à l'échec.

De manière caricaturale, on peut opposer les adeptes du risque zéro, qui pour choisir l'âge de début d'une surveillance tiennent compte du plus jeune cas observé dans la littérature et se situent avant cet âge, à une position en optimisation, qui accepte d'emblée un taux d'échecs mais qui tient compte des inconvénients des interventions.

Par les patients et les personnes

Comme signalé plus haut dans le texte, l'aversion au risque ne se résume pas à un modèle mathématique d'espérance et d'utilité.

Le risque génétique induit une position particulière dans la mesure où les individus connaissent la pathologie redoutée pour en avoir eu l'expérience à travers, au moins, une personne proche touchée. Il est vraisemblable qu'un niveau de risque jugé acceptable par un individu, soit jugé inacceptable par une autre personne ayant vu mourir deux membres de sa famille de la même maladie. Cette possibilité d'aversion préférentielle doit être prise en compte.

9. Exemple théorique en absence totale d'information sur le père et l'oncle.

10. S'il était démontré qu'une mammographie tous les ans était le standard pour les porteurs de la mutation et une mammographie tous les 3 ans pour les non porteurs, une mammographie tous les 2 ans pour les sujets dont on estime le risque à environ 50 % serait la pire des solutions.

D'un point de vue collectif

L'organisation sociale, formelle ou informelle, met parfois en exergue des priorités dans la gestion des risques ; l'important dans ce domaine se situe plutôt dans la transparence des choix que dans leur nature.

Conclusion

L'activité d'oncogénétique est au cœur d'incertitudes de natures différentes (Bouchon-Meunier et Nguyen, 1996) :

- incertitude probabiliste : la fille d'une femme porteuse d'une mutation a 50 % de risque d'être elle-même porteuse ;
- incertitude non probabiliste entraînant une croyance : la mammographie est probablement utile pour les femmes à risque ;
- description vague entraînant une incertitude : l'apparentée aurait été opérée de l'utérus ou des ovaires ;
- règles générales avec exception : les cancers diagnostiqués tôt ont en général un bon pronostic.

Il apparaît donc très souhaitable pour les médecins ayant comme ambition de gérer les risques de maîtriser les différentes dimensions de celui-ci.

L'autonomie des personnes (Hoerni, 1991) étant une valeur prioritaire, il est donc nécessaire d'informer les consultants sur l'ensemble des éléments suivants : l'événement envisagé, sa nature, les modalités de prise en charge une fois la maladie avérée, la nature du risque avec et sans le facteur de risque analysé, les possibilités d'interventions pour modifier la probabilité (ou le délai) d'apparition et enfin les conséquences de ces interventions.

Remerciements Les auteurs remercient, pour leurs conseils dans la rédaction de ce texte, J. Feingold (INSERM U155), R. Fouchet (Université de la Méditerranée), P. Janiaud (INSERM SCECMMS) et J. C. Thalabard (Paris V – UFR Necker).

BIBLIOGRAPHIE

BOUCHON-MEUNIER B. et NGUYEN H. Les incertitudes dans les systèmes intelligents. Paris, PUF, 1996

EASTON DF, FORD D et al. : Breast and Ovarian Cancer Incidence in BRCA1-Mutation carriers *Am J Hum Genet* 1995 **56** : 265-271

EDDY DM. Secondary prevention of cancers. An overview. *Bull World Health Organ* 1986 **64** : 421-429

FIELDING J. Smoking. Health effects and control. *N Engl J Med* 1985 **313** : 491-498

GOFFMAN E. *Stigmaté les usages sociaux des handicaps*. Paris, Les Editions de Minuit, 1975

HOERNI B. *L'autonomie en médecine - Nouvelles relations entre les personnes soignées et les personnes soignantes*. Paris, Payot, 1991

LAST JM. *A Dictionary of Epidemiology*. New York, Oxford University Press, 1983

MARCIA ANGELL. Shattuck lecture - Evaluating the health risks of breast implants. The interplay of medical science, the law, and public opinion. *N Engl J Med* 1996 **334** : 1513-1518

ROTHMAN K. Causes. *Am J Epidemiol* 1976 **104** : 578-592

ROTHMAN KJ. *Modern Epidemiology*. Boston, Little Brown and Company, 1986

ROTHSCHILD M. Increasing risk : I. A Definition. *J Econ Theor* 1970 **2** : 225-243

SLOVIC P. Perception of Risk. *Science* 1987 **236** : 280-285

VLEK C. Risk assessment, risk perception and decision making about courses of action involving genetic risks. *Birth Defects Original Articles Series*. 1987 **23(2)** 171-207

WILSON R, CROUCH EAC. Risk Assessment and Comparisons. An Introduction. *Science* 1987 **236** : 267-270

ZECHAUSER RJ, VISCUSI WK. Risk Within Reason. *Science* 1990 **248** : 559-564