

# 16

## Risque génétique et prévention des cancers sein-ovaire : impact psycho-social et de santé publique

C. JULIAN-REYNIER, F. EISINGER, H. SOBOL

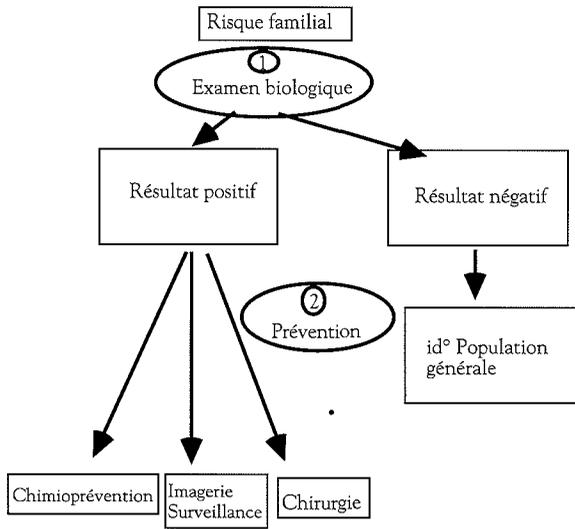
---

### Contexte

Nous entendrons ici par impact psycho-social, toute conséquence du domaine psychologique ou social, susceptible de concerner les personnes à qui une étude biologique des gènes de prédisposition au cancer du sein et/ou de l'ovaire aura pu être proposée à la suite de la mise en évidence d'un risque épidémiologique défini sur une base clinique. Nous ne considérerons aucun des effets secondaires d'ordre clinique que ce soit au niveau du résultat du test ou au niveau de la prévention. Nous entendrons par impact de Santé Publique les effets attendus concernant la santé de la population en termes de mortalité essentiellement.

L'intervention dont nous parlons ici est composée de plusieurs étapes qui renvoient à des niveaux d'évaluation différents. Ces niveaux se situent au-delà de la sélection clinique dans la population des personnes ayant un risque familial élevé et à qui un dépistage biologique pourra être proposé. L'impact de la première consultation de génétique du cancer (Julian-Reynier et coll., 1996) ne sera pas revu ici. Les étapes suivantes seront abordées dans ce texte (Figure 16-1). La première correspond à l'analyse biologique proprement dite dont l'objectif est d'identifier 2 types de populations : celle ayant une forte prédisposition génétique aux tumeurs du sein et/ou de l'ovaire et celle n'ayant pas de prédisposition génétique mais conservant toutefois le risque de la population générale. La deuxième étape concerne la prise en charge médicale préventive des personnes à l'issue du résultat biologique et de sa communication.

Les connaissances fondamentales dans le domaine de la génétique des cancers concernés sont actuellement en pleine dynamique et évoluent mois après



**Figure 16-1 Organigramme de l’intervention.**

mois au fil des avancées de la recherche. Nous ferons ici deux hypothèses sur lesquelles nous reviendrons par la suite. La première est d’estimer que les résultats des examens biologiques sont fiables et interprétables, de ce point de vue l’exercice effectué est théorique et pourrait concerner d’autres types de cancer à forte prédisposition génétique et détectables similairement à un stade non symptomatique. La deuxième est de considérer que les mesures de prévention pouvant être proposées en aval de la réalisation des tests que ce soit une prévention de type primaire (chimio-prévention ou chirurgie prophylactique) ou secondaire (dépistage par imagerie) sont efficaces.

Par ailleurs nous ne considérerons pas l’impact potentiel de ces examens auprès des personnes ayant déjà développé un cancer, car elles relèvent d’une autre stratégie.

Nous considérerons successivement les conséquences psycho-sociales auprès de sous-groupes que nous définirons selon les résultats des examens biologiques. Ces résultats seront considérés positifs ou négatifs, c’est-à-dire mettant en évidence une mutation pathogène ou son absence. Une fois le résultat du test obtenu, l’incertitude se porte envers la survenue ultérieure ou non de la maladie tumorale. Deux niveaux de conséquences doivent être pris en compte : le premier est celui impliqué par le résultat lui-même, le deuxième est celui impliqué par la prise en charge médicale en aval du résultat.

Prenons comme illustration le gène *BRCA1* et la prédisposition qu’il entraîne pour le cancer du sein, à travers une simplification forcément réductrice et inexacte mais permettant de concrétiser le contexte (Tableau 16-I).

Sur 100 femmes en bonne santé, appartenant à des familles pour lesquelles la mutation pathogène a déjà été identifiée, la fréquence théorique de cette

**Tableau 16-1 Association entre les résultats biologiques et la survenue de cancer du sein : illustration théorique à propos de 100 femmes appartenant à des familles où la mutation de BRCA1 a été identifiée.**

| Mutation | Nombre de femmes                |  |       |
|----------|---------------------------------|--|-------|
|          | développeront un cancer du sein | ne développeront pas un cancer du sein | Total |
| BRCA1+   | 42,5                            | 7,5                                    | 50    |
| BRCA1-   | 5                               | 45                                     | 50    |
| Total    | 47,5                            | 52,5                                   | 100   |

mutation est de 50 % ; 50 femmes sur les 100 femmes testées seront donc porteuses de la mutation. Nous prendrons l'hypothèse d'une pénétrance du gène BRCA1 envers la survenue du cancer du sein de l'ordre de 85 % à 70 ans (Ford et coll., 1995 ; Easton et coll., 1995) même si des travaux récents indiquent que certaines mutations de BRCA1 auraient une pénétrance beaucoup plus faible (Struewing et coll. 1997). Parmi les 50 femmes porteuses d'une mutation pathogène, si nous faisons l'hypothèse d'une pénétrance du gène de 85 %, 42,5 femmes devraient donc développer un cancer du sein au cours de leur existence à cause de BRCA1. La fréquence du cancer sporadique étant de 1 sur 10, parmi les 50 femmes n'ayant pas le gène, 5 développeront un cancer du sein sporadique. Au total dans notre population testée, la prévalence ultérieure du cancer du sein sera de l'ordre de 47,5 %. Parmi ces patientes, 42,5 (soit une sensibilité de 89,5 %) pourraient donc être dépistées « à risque » par l'examen biologique. Parmi les 52,5 femmes qui ne développeront pas de cancer, 45 auront été effectivement dépistées comme non à risque par l'examen biologique (soit une spécificité de 85,7 %). Nous reprenons au cours du texte les chiffres concernant le nombre de femmes concernées dans le groupe initial de nos 100 femmes testées.

## Conséquences psycho-sociales théoriques du résultat du test

Si l'on se base sur des études antérieures publiées sur l'impact de l'annonce de résultats biologiques génétiques dans le domaine d'autres pathologies (Evers-Kiebooms et coll., 1989 ; Bloch et coll., 1992 ; Michie et coll. 1996), sur les études d'attitudes avant la possibilité d'examen biologiques (Biasecker et coll., 1993 ; Lerman et coll., 1994, 1995 ; Struewing et coll., 1995 ; Richards et coll., 1994 ; Julian-Reynier et coll., 1996) ou encore sur la première étude réalisée dans le domaine du cancer du sein dans le cadre de familles nord-américaines très sélectionnées par un long suivi dans le cadre de recherches

biologiques (Lerman et Croyle, 1994 ; Lynch et coll., 1996) on peut anticiper certaines conséquences. Il est toutefois très difficile actuellement, en raison de l'absence totale de données et du peu de recul par rapport à cette nouvelle pratique médicale, d'essayer de déterminer celles qui auront un impact essentiel ou marginal dans le cadre de la prise en charge médicale.

Pour les personnes ayant un test positif (en reprenant notre exemple : 42,5 femmes sur 100 testées seront de vrais positifs et 7,5 sur 100 seront de faux positifs), les conséquences bénéfiques que l'on peut attendre du résultat « connaissance » sont une diminution de l'incertitude vis-à-vis du risque héréditaire, une meilleure planification de l'avenir, une information et une prévention possible pour la descendance.

Les coûts psycho-sociaux qui peuvent être anticipés sont des symptômes réactionnels (anxiété, dépression, culpabilité), une stigmatisation sociale (cellule familiale, emploi, assurances) mais aussi la création d'un « secret » personnel et familial retrouvé dans le contexte d'autres maladies génétiques (Feissel, 1995). Par ailleurs la prise en charge des coûts directs et indirects de l'examen pour les patients ne doit pas être oublié dans l'inventaire des conséquences sociales, même si elle n'est pas directement liée à notre propos.

Ces conséquences sont anticipées par les personnes susceptibles d'être ainsi testées en France et les consultantes étant venues à des consultations de génétique du cancer ont rapporté leurs attitudes dans le cadre d'une enquête récente (Julian-Reynier et coll., 1996). Si pour les 203 patientes ayant participé, 97 % estiment qu'un test positif aura comme conséquence directe une meilleure prise en charge médicale, cela ne cache pas la perception d'une anxiété liée à ces résultats et des autres effets mentionnés plus haut. Par ailleurs, l'acceptabilité des différentes mesures de prévention est un élément indispensable à prendre en compte. Dans une enquête préliminaire réalisée en 1995 dans un Centre de lutte contre le cancer, l'acceptabilité des stratégies de prise en charge du risque génétique a été testée avant la première consultation de génétique du cancer auprès de tous les consultants. Les résultats ont montré que les attitudes des consultants hommes et femmes étaient comparables et que si le dépistage mammographique bénéficiait d'attitudes très favorables (> 93 %), la chirurgie prophylactique mammaire n'était envisageable que pour moins de 15 % des personnes interrogées (Eisinger et coll., 1997).

Pour les personnes ayant un test négatif (dans notre exemple : 45/100 de vrais négatifs et 5/100 de faux négatifs), le résultat apportera probablement un soulagement, une aide pour planifier l'avenir, mais aussi une information vis-à-vis du risque pour les descendants. Mais même dans le cas de ces tests négatifs, il faudra être vigilant quant aux éventuels effets secondaires tels que ceux observés au sein des familles de patients atteints de maladie de Huntington : rupture de l'homogénéité familiale, ruptures relationnelles, que peuvent entraîner la culpabilité des personnes n'ayant pas la mutation du gène par rapport aux proches qui auront la malchance de l'avoir (Bloch et coll., 1992 ;

## Conséquences de la prise en charge médicale préventive

Pour les personnes étant de vrais positifs (42,5/100) : le fait de proposer aux patientes ayant un risque élevé, un choix informé quant aux mesures de prévention disponibles, est une mesure indispensable dans le cadre de la prise en charge préventive. Les conditions de ce choix et ses limites poseront cependant des questionnements fondamentaux dont certains des éléments seront probablement proches de la littérature existant autour de la directivité ou non directivité du conseil génétique dans le cadre de la reproduction et du diagnostic prénatal (Clarke, 1991 ; Marteau et coll., 1994).

Les conséquences bénéfiques seront une diminution de la morbidité/mortalité ainsi qu'une sécurisation liée à la prise en charge médicale. Cependant, même si les mesures de prévention sont estimées efficaces d'un point de vue statistique au niveau des populations, il restera toujours des cas de cancer survenus dans un contexte où cette prévention aura été bien conduite. Ces cas de cancer que l'on pourrait décrire comme étant « passés au travers » des mailles préventives auront des conséquences dont il faudra tenir compte.

Les conséquences négatives seront liées au vécu psycho-social des mesures de prévention en particulier de chirurgie prophylactique si celle-ci était retenue mais aussi celles impliquant une surveillance clinique et mammographique régulière.

Pour les personnes étant de faux positifs (6,75/100) c'est-à-dire celles pour qui la mutation avait été identifiée mais qui ne développeront pas ultérieurement la maladie, si leur prise en charge médicale avait été orientée vers une prévention primaire, elles ne sauront jamais qu'elles n'auraient pas éventuellement développé la maladie. Elles auront ainsi bénéficié de la sécurisation liée à cette prise en charge. Si leur prise en charge médicale était de type prévention secondaire avec ses astreintes de surveillance périodique répétée, cette prise en charge pourra a posteriori être considérée comme « inutile » pouvant entraîner des sentiments de regret.

Pour les personnes ayant un résultat biologique négatif c'est-à-dire considérées comme non porteuses d'une susceptibilité génétique, la majorité ne développera effectivement pas de tumeur (vrais négatifs 45/100) une minorité en développera (faux négatifs : 5/100).

Pour ces personnes, les conséquences bénéfiques du point de vue psycho-social seront un rythme de surveillance moins intense et surtout l'absence d'une éventuelle chirurgie prophylactique. Certaines conséquences négatives liées à un sentiment d'« abandon » dû à la rupture d'une surveillance intensive pourront par conséquent être observées (Michi et coll. ; Julian-Reynier et coll., 1996). Dans la première série étudiée, Lynch note la réalisation d'une ovariectomie préventive chez une femme BRCA négative et ce malgré le résultat rassurant (Lynch et coll., 1997).

## Au total

Si l'on fait la synthèse des conséquences théoriques bénéfiques, les résultats seront dans tous les cas associés à une diminution de l'incertitude vis-à-vis du risque génétique. Dans tous les cas il y aura la création d'une nouvelle connaissance et d'une information à transmettre à la descendance que cette information concerne l'absence de risque et soit donc associée à un soulagement ou que ce soit pour la présence d'un risque pouvant être associée à des mesures de prévention. Ces mesures de prévention pourront entraîner une sécurisation liée à une prise en charge médicale spécifique. Pour les patientes n'étant pas à risque l'absence de questionnement vis-à-vis d'une éventuelle chirurgie prophylactique et un rythme moins intense de surveillance sont des éléments positifs. Si l'on considérait que tous les cancers du sein pouvaient être prévenus par une prévention de type primaire on supprimerait la survenue de 42,5 cancers du sein chez les 100 femmes initialement testées (Tableau 16-1). Si l'on considérait que les mesures de dépistage ou de prévention supprimeraient la totalité de la mortalité attribuable au cancer du sein dans cette population, en prenant les références pronostiques de Chung (Chung et coll., 1996), la mise en place de cette intervention permettrait d'éviter 13 décès parmi les 100 femmes testées initialement. Si les hypothèses de pénétrance étaient revues à la baisse pour l'ensemble des mutations des gènes concernées, confirmant les premiers résultats publiés (Struewing et coll., 1997), la mise en place de mesures de prévention aurait un impact encore plus faible au niveau des nombres de cancers et de décès prévenus.

Si l'on fait la synthèse des coûts psycho-sociaux, les résultats communiqués entraîneront dans tous les cas des symptômes réactionnels : anxiété, dépression, culpabilité mais ont aussi un potentiel de stigmatisation plus ou moins important que ce soit à l'intérieur de la cellule familiale, dans le domaine professionnel ou celui des assurances. Certains effets négatifs ont bien été démontrés pour la chorée de Huntington chez les personnes n'étant pas à risque et vivant leur absence de risque comme un élément de rupture des relations avec les personnes « à risque » à l'intérieur de la famille. En ce qui concerne la prévention, la prise de décision vis-à-vis de certaines mesures telles que celles de chirurgie prophylactique si celle-ci est retenue ne seront pas sans poser des problèmes nouveaux aux différents acteurs du système de santé (Julian-Reynier et coll., 1997 ; Houn et coll., 1995 ; Jacobs et Oram, 1989). Elles ne seront pas non plus dénuées d'effets secondaires. Les limites d'efficacité telles que les faux négatifs d'un dépistage ou la survenue de cancer du sein après une prévention primaire ou tel encore un pronostic défavorable malgré un dépistage bien fait, seront des coûts psychosociaux qu'il faudra prendre en compte. Par ailleurs, certaines personnes intégrées depuis longtemps dans des schémas de surveillance très intense auront du mal à les quitter pour un suivi de population générale beaucoup plus espacé.

## Conclusion

Nous avons considéré initialement que les résultats biologiques étaient faibles : c'est déjà le cas pour une majorité des mutations de BRCA1 retrouvées à l'intérieur des familles après l'identification de la première observée. Certaines de ces mutations sont cependant très difficiles à identifier malgré leur existence probable ; Serova et coll. (1996) arrivent à identifier 80 % de ces mutations au prix d'un investissement scientifique peu usuel. L'identification dans les nouvelles familles des mutations des 2 gènes de prédisposition identifiés jusqu'à présent est pour l'instant encore un problème de recherche dont nous renvoyons l'expertise aux chapitres 7, 8 et 9 de cet ouvrage.

La diffusion de l'information génétique au-delà de la circulation adéquate dans les familles, au sein des différents réseaux sociaux dépendra essentiellement de l'organisation des différents acteurs du système de santé et des acteurs sociaux en général. Cette diffusion ainsi que la nature des mesures de prévention choisies seront les éléments essentiels de l'impact psychologique, social et de santé publique de cette nouvelle pratique médicale.

## BIBLIOGRAPHIE

- BIESECKER BB, BOEHNKE M, CALZONE K et al. Genetic counseling for families with inherited susceptibility to breast and ovarian cancer. *J Am Med Ass* 1993 **269** (15) : 1970-1974
- BLOCH M, ADAM S, HUGGINS M, HAYDEN MR. Predictive testing for Huntington disease in Canada : The experience of those receiving an increased risk. *Am J Med Genet* 1992 **42** : 499-507
- CHUNG M, CHANG H, BLAND K, WANEBO H. Younger women with breast carcinoma have a poorer prognosis than older women. *Cancer* 1996 **77** : 97-103
- CLARKE A. Non directive genetic counselling. *Lancet* 1991 **338** : 1524
- EASTON DF, FORD D, BISHOP T. Breast and ovarian cancer incidence in BRCA1-Mutation. *Am J Hum Genet* 1995 **56** : 265-271
- EISINGER F, JULIAN-REYNIER C et coll. « Is daily chemoprevention an acceptable alternative faced to hereditary breast risk ? » *J Natl Cancer Inst* 1997 **10** : 731.
- EVERS-KIEBOOMS G, SWERTS A, CASSIMAN JJ, VAN DEN BERGHE H. The motivation of at-risk individuals and their partners in deciding for or against predictive testing for huntington's disease. *Clin Genet* 1989 **35** : 29-40
- FEISSEL A. Entre secret et énigme. In : *Les parents, le pédiatre et le psychanalyste* Ed Pau, pp. 169-177, 1995
- FORD D, EASTON F, PETO J. Estimates of the gene frequency of BRCA1 and its contribution to breast and ovarian cancer incidence. *Am J Hum Genet* 1995 **57** : 1457-1462

- HOUN F, HELZLOUER KJ, FRIEDMAN NB, STEFANEK M. The practice of prophylactic mastectomy : a survey of Maryland surgeons. *Am J Public Health* 1995 **85** (6) : 801-805
- JACOBS I, ORAM D. Prevention of ovarian cancer : a survey of the practice of prophylactic oophorectomy by fellows and members of the Royal College of obstetricians and gynaecologists. *Br J Obstet and Gynaecol* 1989 **96** : 510-515
- JULIAN-REYNIER C, EISINGER F, CHABAL F et al. Cancer genetic clinics : target population and expectations. *Eur J Cancer* 1996 **32A** (3) : 398-403
- JULIAN-REYNIER C, EISINGER F, VENNIN P et al. Attitudes towards cancer predictive testing and transmission of information to the family. *J Med Genet* 1996 **33** : 731-736
- JULIAN-REYNIER C, EISINGER F, AURRAN Y et al. Attitudes about breast cancer genetics and preventive strategies : a national survey of French medical and surgical gynaecologists. *Am J Med Genet* (in press)
- LERMAN C, CROYLE R. Psychological issues in genetic testing for breast cancer susceptibility. *Arch Intern Med* 1994 **154** : 609-616
- LERMAN C, DALY M, MASNY A, BALSHEM A. Attitudes about genetic testing for breast-ovarian cancer susceptibility. *J Clin Oncol* 1994 **12** (4) : 843-850
- LERMAN C, SEAY J, BALSHEM A, AUDRAIN J. Interest in genetic testing among first-degree relatives of breast cancer patients. *Am J Med Genet* 1995 **57** (3) : 385-392
- LYNCH T, LEMON SJ, DURHAM A descriptive study of BRCA1 testing and reactions to disclosure of tests results. *Cancer* 1997 **79** : 2219-2228
- MARTEAU TM, DRAKE H, REID M et al. Counselling following diagnosis of fetal abnormality : a comparison between German, Portuguese and UK geneticists. *Eur J Hum Genet* 1994 **2** : 96-103
- MICHIE S, MCDONALD V, MARTEAU T. Understanding responses to predictive genetic testing : a grounded theory approach. *Psychology and Health*, 1996 **11** : 455-470
- RICHARDS M, GREEN J, STATHAM H, MURTON F. Understand women's preconceptions. *Br Med J* 1994 **308** : 716
- SEROVA O, MONTAGNA M, TORCHARD D et al. A high incidence of BRCA1 mutations in 20 breast-ovarian cancer families. *Am J Hum Genet* 1996 **58** : 42-51
- STRUEWING PJ, LERMAN C, KASE RG, GIAMBARRESI TR, TUCKER MA. Anticipated uptake and impact of genetic testing in hereditary breast and ovarian cancer families. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1995 **4** : 169-173
- STRUEWING PJ, HARTGE P, WACHOLDER S et al. The risk of cancer associated with specific mutations of BRCA1 and BRCA2 among Ashkenazi Jews. *N Engl J Med* 1997 **336** : 1401-1408