

aux conséquences possibles de l'option de choix et compte tenu des probabilités de survenue des conséquences ou de la perception qu'il a de ces probabilités.

Or, dans le domaine médical, l'information sur les choix possibles et sur les conséquences des choix n'est généralement pas directement accessible au patient. Considérer le patient en tant qu'individu-décideur dans la prise de décision médicale soulève ainsi la question de l'information qui est nécessaire à l'expression de ses choix.

L'exemple du dépistage et du diagnostic prénatal de la trisomie 21

Afin d'illustrer la question de l'aide à la décision procurée par l'information, l'exemple du dépistage et du diagnostic prénatal de la trisomie 21 apparaît particulièrement pertinent pour plusieurs raisons. Tout d'abord, les conséquences de la décision des femmes concernant le dépistage ou le diagnostic prénatal s'inscrivent dans un horizon temporel clairement borné (la naissance

de l'enfant), ce qui facilite l'analyse. De plus, la décision de recours au dépistage est susceptible de ne pas constituer une décision unique mais peut être à l'origine de prises de décision ultérieures (dans le cas de la découverte d'un risque élevé et dans le cas du diagnostic d'une anomalie chromosomique). Ainsi, la question de l'information nécessaire à la prise de décision se positionne non seulement au regard de la décision actuelle à laquelle la femme enceinte (le couple) est confrontée, mais également au regard d'éventuelles décisions ultérieures.

Enfin, sur un plan législatif, la proposition de l'acte de dépistage ou de diagnostic prénatal est soumise à une obligation d'information de la femme enceinte, qui porte sur « *les caractéristiques de la maladie, les moyens de la détecter, les possibilités thérapeutiques et les résultats susceptibles d'être obtenus au cours de l'analyse* », ainsi que sur « *les risques inhérents aux prélèvements, sur leurs contraintes et leurs éventuelles conséquences* » (décret du 6 mai 1995 ; loi 94-654). Le

Impact psychologique de la médecine prédictive

Tests prédictifs ou tests de prédisposition ont un impact psychologique déterminant dont il faut tenir compte au niveau de la prise en charge des individus.

Claire Julian-Reynier
Chargée de recherche à l'Inserm, U379, Marseille

De la pédiatrie à la neurologie en passant par la cancérologie, la cardiologie, l'endocrinologie, et bien d'autres spécialités médicales, nous soulignons d'emblée non seulement combien il serait réducteur mais surtout erroné de souhaiter « globaliser » les questions d'ordre psychologique qui se posent en génétique « prédictive » dans la mesure où celles-ci touchent maintenant l'ensemble de la médecine clinique. Nos illustrations font référence aux champs pour lesquels on dispose actuellement du maximum d'évidences à partir de la littérature scientifique.

L'étude de la spécificité des aspects psychologiques de la « médecine prédictive » a été introduite de manière contemporaine à la mise en place des tests génétiques dans le domaine de la maladie de Huntington [10]. Les résultats disponibles sont fortement empreints de cette première initiative. Une analyse génétique permettait pour cette affection de prédire avec une quasi-certitude la survenue d'une maladie gravissime chez une personne pour laquelle aucune intervention médicale ne pouvait changer une évolution clinique dramatique. Dans ce contexte et face à une innovation technologique majeure, l'inquiétude des

professionnels de santé était avant tout de ne pas nuire. Sachant que le seul type de prise en charge qui pouvait être proposé était d'ordre neurologique, psychiatrique et psychologique, celle-ci a été particulièrement bien standardisée, notamment sous l'impulsion des familles de patients et d'un consortium professionnel international. L'intérêt des tests génétiques pour la maladie de Huntington n'est « que » prédictif et il en va de même pour l'ensemble des pathologies pour lesquelles l'évolution clinique ne peut être modifiée par une prévention primaire ou un dépistage. Le seul apport réside ici dans l'information qui va être donnée concernant le « statut » génétique. Par l'intermédiaire des résultats, l'individu quitte l'état d'incertitude lié au statut de personne ayant un risque *a priori* de 25 % ou de 50 % de développer la maladie (selon l'atteinte d'un grand-parent ou d'un parent), pour passer à celui d'une personne ayant la certitude de développer la maladie (si le test est positif) ou de ne pas la développer (si le test est négatif). À la différence des tests « prédictifs » concernant les maladies de transmission autosomique dominante à pénétrance complète, de nouvelles familles de gènes ont été progressivement

professionnel de santé doit certifier avoir informé la femme enceinte (signature d'une attestation) et la prescription doit être accompagnée du consentement écrit de la femme pour la réalisation de l'acte (arrêté du 30 septembre 1997 complété par celui du 11 février 1999).

Dans ce contexte où l'on peut considérer que l'obligation publique d'information traduit la volonté de donner à la femme (au couple) les moyens d'une prise de décision qui soit la « meilleure possible » de son point de vue [7], il en découle que l'information délivrée devrait être adaptée et présentée de façon non directive afin qu'elle puisse jouer son rôle d'aide à la décision [7, 33]. Mais qu'en est-il dans la réalité des pratiques professionnelles et du point de vue des femmes enceintes ?

Quelle est la contribution de l'information délivrée à la prise de décision effective de recours ?

Afin d'étayer ce point, considérons les résultats de

l'enquête initiée en 1998 par le ministère de l'Emploi et de la Solidarité, dans le cadre de la préparation de la décision définitive d'extension des indications de recours au diagnostic prénatal aux résultats du dépistage sérique de la trisomie 21. Cette enquête, menée à l'échelle nationale, visait d'une part à évaluer si les femmes enceintes ayant recouru au dépistage avaient disposé d'une information délivrée par le prescripteur et, d'autre part, à rendre compte de leur opinion quant à l'information reçue [43].

Ce qui ressort tout d'abord de cette enquête (taux de réponse : 39 % ; 1 473 questionnaires analysés), c'est que la démarche d'information des femmes enceintes lors de la proposition du test de dépistage paraît effectivement intégrée aux pratiques professionnelles : 90 % des femmes considèrent que la prescription du test a été précédée d'un entretien à son propos, et, parmi les femmes qui estiment le contraire, 80 % d'entre elles déclarent que des explications leur ont été données. En ce qui concerne l'opinion des femmes

mises en évidence dans le courant des années quatre-vingt-dix, parmi lesquelles on distingue celles des gènes de « prédisposition » aux cancers du sein et du colon. Prédisposition et non plus « prédiction », dans la mesure où la pénétrance de ces gènes, même si elle peut être très élevée, n'est pas complète dans la majorité des cas et peut varier selon les mutations en cause à l'intérieur d'un même gène. Cette variabilité peut aussi concerner la nature du tableau clinique.

L'intérêt et les conséquences psychologiques des tests de prédisposition génétique dépendront alors de la disponibilité ou non de mesures de prévention qui peuvent être mises en place en aval des résultats. Nous avons ici deux niveaux de conséquences qu'il faut anticiper : le premier correspond à celles consécutives à l'analyse biologique proprement dite, dont l'objectif est d'identifier deux types de populations : celle ayant une forte prédisposition génétique, et celle n'ayant pas de prédisposition génétique mais conservant toutefois le risque de la population générale. Le deuxième niveau concerne les conséquences psychologiques liées à la prise en charge médicale préven-

tive des personnes à l'issue du résultat biologique.

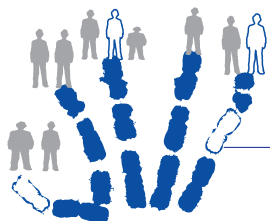
Conséquences psychologiques de l'analyse biologique

Dans la très grande majorité des cas, que les résultats des tests de prédisposition génétique soient favorables (absence de prédisposition) ou défavorables (présence d'une prédisposition), une conséquence bénéfique majeure peut être retrouvée : c'est la diminution de l'incertitude vis-à-vis du risque génétique. Dans la très grande majorité des cas, car il existe encore des « zones d'ombre », par exemple dans les formes héréditaires de cancers du sein et/ou de l'ovaire pour lesquelles tous les gènes ne sont pas encore connus et identifiables, une personne peut avoir eu une analyse des gènes de susceptibilité connus à l'heure actuelle, les gènes BRCA1 et BRCA2, sans qu'une mutation ait pu être retrouvée dans sa famille. Pour les personnes de cette famille, l'incertitude persiste à la suite de cette analyse car d'autres gènes de susceptibilité que ceux identifiés jusqu'à présent existent, mais ne sont pas identifiables, et toutes les mutations des deux gènes connus ne peuvent être mises en évidence en rou-

tine. Lorsqu'une mutation familiale n'a pas encore été identifiée, il existe donc certains cas où l'incertitude persiste malgré des premiers résultats négatifs (souvent appelés « non informatifs »).

Une corollaire positif de cette « certitude » va être la possibilité pour les personnes de mieux planifier leur avenir, non seulement au niveau individuel mais aussi au niveau familial et social au sens large (vie de couple, choix de reproduction, vie professionnelle, vie matérielle, choix de prévention). De nombreux exemples, notamment dans la maladie de Huntington, ont montré que tous les choix d'existence étaient influencés par la maladie : choix d'un conjoint suffisamment « gentil » pour assumer la maladie une fois celle-ci déclarée, choix de ne pas avoir de descendance ou au contraire d'avoir une descendance pour pouvoir assumer la maladie du parent... Pour les patientes n'étant pas à risque génétique de cancer du sein et/ou de l'ovaire, l'absence de questionnement vis-à-vis d'une éventuelle chirurgie prophylactique et un rythme moins intense de surveillance seront des éléments très positifs.

Dans certains cas de figure, l'analyse biologique donnera lieu à une nouvelle



sur l'information reçue, les résultats sont plus nuancés dans la mesure où 61 % d'entre elles considèrent que les explications étaient à la fois claires et suffisantes et 58 % estiment que les explications les ont aidées à prendre leur décision. Alors que les femmes rapportent plus fréquemment que l'information les a aidées dans leur décision quand elles estiment que les explications étaient claires et en quantité suffisante, on n'observe pas de relation entre leur opinion et leur âge ($p = 0,81$) ou la spécialité médicale du prescripteur ($p = 0,80$).

Lorsque l'on s'intéresse à l'opinion des femmes à propos des explications accompagnant la communication du résultat du test de dépistage, on observe une diminution de la proportion des femmes qui déclarent que les explications ont été claires et en quantité suffisante (54 % vs 61 % ; $p < 0,0001$). L'analyse des données montre que l'insatisfaction concernant les explications reçues est plus fréquemment rapportée parmi les 8,5 % de femmes à risque élevé de triso-

mie 21 (55 % vs 42 % ; $p = 0,035$) et parmi les 12 % de femmes à qui le résultat n'a pas été communiqué par le prescripteur du dépistage (44 % vs 60 % ; $p < 0,0002$).

Suite au dépistage, 79 % des femmes à risque élevé de trisomie 21 déclarent vouloir recourir à l'amniocentèse ; les autres pensent décliner la proposition de diagnostic prénatal (11 %) ou n'ont pas encore pris leur décision (10 %). Pour ce qui est des femmes à qui une amniocentèse n'a pas été proposée suite au dépistage, 5 % d'entre elles réclament un diagnostic prénatal et 8 % n'ont pas encore arrêté leur décision. On n'observe pas de relation significative entre la décision envisagée et l'âge des femmes ($p = 0,22$ parmi les femmes à risque élevé et $p = 0,40$ parmi les femmes à risque faible) ou le fait que l'information reçue lors de la proposition du test ait constitué une aide à leur décision de recours ($p = 0,18$). L'analyse des données montre également que les 14 % de femmes à risque élevé ou faible qui refusent ou hésitent quant à la proposition

Impact psychologique de la médecine prédictive

► connaissance ayant un statut de « bien familial » propre. C'est notamment le cas pour les mutations difficiles à identifier et à interpréter chez une personne en bonne santé ayant un risque héréditaire de cancer du sein. En effet, près de mille mutations ont déjà été identifiées sur les gènes BRCA1 et 2, et la recherche de la mutation familiale est longue, chère, laborieuse et incertaine. Elle doit se faire chez une personne ayant une probabilité élevée d'être porteuse, donc le plus souvent une personne déjà malade. Une fois cette mutation familiale identifiée, sa recherche chez les personnes saines de la famille sera simple, rapide et fiable. Pour cette raison, il est très important que l'information soit transmise à la descendance et aux apparentés, que cette information concerne l'absence ou la présence d'une mutation délétère. Dans certains cas, la transmission de cette information sera une mission impossible pour la personne testée, pouvant entraîner des difficultés psychologiques liées à la création et à la gestion de ce secret de famille.

Si l'on fait la synthèse des conséquences psychologiques négatives de l'analyse biologique, les résultats entraîne-

ront dans tous les cas des symptômes réactionnels classiques qui peuvent être anticipés tels qu'une anxiété, une phase dépressive ou de culpabilité. Dans la majorité des cas, ces symptômes ne constituent que l'expression d'une réaction « normale » à une information majeure [4]. Dans une minorité de cas cependant, et ces cas sont énoncés mais peu argumentés dans la littérature, ces conséquences peuvent devenir pathologiques. Ces résultats 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-vie, domaines dans lesquels la protection légale n'est en France que partielle. Certains effets négatifs ont aussi été démontrés pour la maladie 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, 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. L'impact de cette asymétrie familiale des résultats est ra-

rement anticipée par les candidats aux tests ; elle doit donc faire l'objet d'une réflexion et d'une discussion approfondie sur ses conséquences potentielles à l'intérieur d'une fratrie (sans oublier le cas particulier des jumeaux) ou de la descendance.

Conséquences psychologiques de la prise en charge préventive

L'introduction de mesures de prévention en aval des résultats des tests, si elle constitue un « idéal » vers lequel chaque spécialité médicale voudrait tendre, ne va pas sans poser des questionnements : questionnements liés, d'une part, au manque d'information sur l'efficacité des procédures recommandées et à une dynamique des connaissances beaucoup plus rapide dans le domaine de l'identification du risque que dans celui de l'évaluation des outils de prévention, questionnements liés, d'autre part, à l'introduction de nouvelles pratiques préventives, certaines agressives et non réversibles comme la chirurgie prophylactique, d'autres non dénuées d'effets secondaires comme la chimioprévention. Des études concernant le suivi psychologique des femmes ayant opté pour la chirurgie prophylactique sont en cours

médicale de recours ou non à l'amniocentèse, de même que les femmes à risque élevé qui souhaitent un diagnostic prénatal, expriment moins fréquemment que les autres leur satisfaction quant à la clarté et la quantité des explications sur le résultat du test (40 % vs 60 % ; $p < 0,0001$).

Il ressort de cette enquête qu'une proportion élevée de femmes exprime son insatisfaction concernant l'information reçue : au total, seulement 33 % des répondantes estiment, d'une part, que les explications sur le test de dépistage et son résultat ont été claires et en quantité suffisante et, d'autre part, que les explications délivrées lors de la proposition du test les ont aidées à prendre leur décision de recours au dépistage. Pour ce qui est de la décision envisagée suite au dépistage, les femmes à faible risque qui ne souhaitent pas recourir au diagnostic prénatal se distinguent des autres par une satisfaction plus fréquemment déclarée à propos des explications reçues sur le test de dépistage (lors de sa proposition et de la

communication du résultat), bien qu'elles soient malgré tout 47 % au total à estimer que ces explications n'étaient pas claires et/ou en quantité suffisante (vs 67 % ; $p < 0,0001$).

En conclusion...

Cette analyse de données, qui s'inscrit dans le contexte particulier du dépistage prénatal de la trisomie 21, apporte des éléments de discussion qui sont généralisables à l'ensemble du champ de la médecine prédictive.

Alors que la prise de décision du patient concernant le recours à l'acte médical nécessite qu'il intègre, rapidement, une information complexe sur la nature de l'acte et les implications potentielles de son résultat, il serait par trop simpliste de considérer une relation simple et directe entre satisfaction concernant l'information et aide à la décision de recours. D'une part, la compréhension de l'information délivrée est une composante fondamentale. Ainsi, l'information peut être

[32]. L'acceptabilité de ces pratiques varie très étroitement avec le pays d'appartenance et le recul de ces travaux est très insuffisant pour évaluer cet impact à plus long terme.

Lorsqu'une personne devient « à risque » à la suite d'un test génétique, elle peut faire l'objet d'une surveillance intensive qui pourra sécuriser ces personnes par l'intermédiaire de leur prise en charge médicale. C'est le cas de la majorité des femmes à risque génétique de cancer du sein, surveillées par des mammographies précoces et fréquentes. C'est aussi celui des personnes à risque de cancer du colon, suivies par des coloscopies. Cette surveillance n'a cependant pas que des avantages, pouvant entraîner des périodes de stress intense au moment de la réalisation des examens.

Par ailleurs, lorsque l'absence de risque génétique a été mise en évidence à la suite d'un test génétique, les personnes « négatives » vont être ré-orientées vers les schémas de surveillance de la population générale, schémas qui pourront être difficiles à accepter lorsque l'idée d'appartenir à une famille à risque aura été longtemps signifiée par l'adhésion au suivi intensif recommandé

préalablement à la réalisation des tests génétiques.

Quid du besoin de prise en charge psychologique ?

Dans la population générale, parmi les patients et les professionnels de santé, les attitudes envers les tests génétiques sont très favorables, un peu trop peut-être, notamment lorsque ces tests sont associés à des possibilités de prévention [28]. Le « un peu trop » provient du fait que l'existence d'une convergence d'opinions positives peut entraîner une prise de décision sans réelle anticipation des conséquences médicales, psychologiques et sociales des tests, tant d'un point de vue personnel que familial.

De bonnes conditions d'information sur les conséquences des tests génétiques et sur les possibilités de traitement et de prévention qui découlent de leurs résultats sont donc essentielles à mettre en place en amont de la décision de les passer. L'intérêt de protocoles « multi-étapes » prévoyant des temps de réflexion et de discussion itératifs entre des professionnels de différentes disciplines, non seulement généticiens mais aussi intervenants dans

le champ clinique de la spécialité, sont essentiels à souligner. Si l'intervention systématique de psychologues ou de psychiatres paraît indispensable pour les maladies neurologiques, elle paraît souhaitable « à la demande » dans le cadre d'autres pathologies. Il semble cependant que, pour des pathologies de pronostic inéluctable ou pour des pathologies pour lesquelles des choix prophylactiques non réversibles tels que celui de la chirurgie prophylactique puissent être envisagés par les patients, ce type d'aide doit être aussi systématisé, notamment en amont de la décision de test et de prévention. Enfin, il semblerait qu'un soutien psychologique au moment de l'annonce des résultats soit l'un des moments où l'aide d'un psychologue paraisse la plus légitime pour les patients, ceux-ci étant à ce moment-là particulièrement vulnérables.

Enfin, la multiplicité des applications cliniques de la médecine prédictive, qui n'en sont qu'à leurs balbutiements, implique la nécessité d'études spécifiques de leur impact psychologique, études de méthodologies complémentaires : qualitative et quantitative. ■