

## Vers une colonisation génétique de la médecine? Towards the Genetic Colonisation of Medicine?

Claire JULIAN-REYNIER, Jean-Paul MOATTI, Pascale BOURRET, François EISINGER et Hagay SOBOL

Volume 28, numéro 2, automne 1996

Technologies médicales et changement de valeurs

URI : <https://id.erudit.org/iderudit/001368ar>

DOI : <https://doi.org/10.7202/001368ar>

[Aller au sommaire du numéro](#)

Éditeur(s)

Les Presses de l'Université de Montréal

ISSN

0038-030X (imprimé)

1492-1375 (numérique)

[Découvrir la revue](#)

Citer cet article

JULIAN-REYNIER, C., MOATTI, J.-P., BOURRET, P., EISINGER, F. & SOBOL, H. (1996). Vers une colonisation génétique de la médecine? *Sociologie et sociétés*, 28(2), 141–155. <https://doi.org/10.7202/001368ar>

Résumé de l'article

Parce qu'elle constitue l'archétype d'une innovation en train de se faire et que son extension aux facteurs de risque des principales pathologies de l'adulte n'obéit pas encore à une trajectoire claire, la génétique médicale constitue un objet de recherche privilégié pour une approche en sciences sociales visant à dépasser la dialectique mécaniste entre offre et demande des modèles économiques et sociologiques traditionnels. Cet article est consacré plus particulièrement à l'émergence des consultations de génétique en oncologie, il est articulé autour de quatre champs principaux où sont susceptibles de se nouer des configurations d'acteurs, pour l'instant encore largement indéterminées, mais qui semblent déterminantes pour l'avenir et la portée du développement de cette activité. Le premier est celui des modes d'articulation entre activité clinique d'oncogénétique et recherche biologique " fondamentale ", le deuxième est celui de la frontière entre une activité demeurant restreinte et un éventuel " dépistage " beaucoup plus généralisé de facteurs de risque génétiques en population, frontière dont la délimitation dépendra directement des possibilités d'interventions à visée préventive, le troisième est celui des modes de spécialisation de l'oncologie génétique dans l'ensemble des disciplines médicales préexistantes, et enfin le dernier est celui de l'impact possible de la " médecine prédictive " sur les mécanismes d'assurance collectifs qui président actuellement à la gestion du risque-maladie en France comme au Canada.

## Vers une colonisation génétique de la médecine ?



CLAIRE JULIAN-REYNIER, JEAN-PAUL MOATTI, PASCALE BOURRET, FRANÇOIS EISINGER et HAGAY SOBOL

---

L'émergence et la diffusion des technologies biomédicales, entendues dans l'acception large de l'Office d'évaluation technologique du Congrès américain (OTA 1978) comme « l'ensemble des instruments, appareils, médicaments et procédures utilisées dans la prestation des services de santé, mais aussi l'organisation assurant la prestation de ces services », constituent très certainement un enjeu « problématique », au sens fort que donnent à ce terme les promoteurs de l'idée d'évaluation technologique (Banta, Behney *et al.* 1981). Ces technologies, dont l'étude peut prendre valeur d'exemple pour la compréhension des processus d'innovation en général (Blume, 1985), sont souvent rendues responsables de la hausse des dépenses de santé. Elles font l'objet, depuis le milieu des années 1970, d'une très abondante littérature tant épidémiologique, qu'économique et sociologique.

Quatre caractéristiques principales (Moatti et Mawas, 1992) confèrent aux technologies biomédicales valeur d'exemple. Elles sont directement associées à la production de connaissances scientifiques et de savoirs nouveaux. Elles interviennent dans un secteur d'activités qui échappe à la régulation par le marché même si certains éléments de ce système sont directement reliés au marché, (industries du médicament et du génie biologique et médical). Elles induisent un contenu particulier des relations entre l'offre et la demande, du fait de l'asymétrie d'information entre producteurs, les professionnels de santé, et consommateurs, les patients. Elles posent d'emblée des problèmes sociaux impliquant des arbitrages complexes (entre efficacité et équité, entre intérêts individuel et collectif, etc.).

Dans leur majorité, *les innovations médicales sont directement associées à la production de connaissances scientifiques et de savoirs nouveaux*. Elles offrent ainsi l'occasion d'étudier la dimension cognitive des processus d'innovation, sur laquelle les travaux actuels dans d'autres secteurs insistent particulièrement (Amendola et Gaffard, 1988). Parce qu'il comporte une part importante d'incertitude, le renouvellement des connaissances est fortement lié à la mise à jour de problèmes et solutions constitutives de paradigmes technologiques différents. Certes, toutes les avancées de la recherche médicale ne se traduisent pas forcément par « une ère de changement accéléré » (Minvielle et Pouvourville, 1990) : nombre d'innovations ne sont en fait que des améliorations apportées à des techniques préexistantes ou des extensions de leurs applications et n'ont pas d'impact déstabilisateur sur les modes d'organisation du système de soins. Cependant, depuis les années soixante-dix, les progrès génériques de la recherche

biologique offrent l'illustration par excellence du caractère inopérant de la « notion classique » de recherche appliquée « dès lors qu'elle laisse supposer une linéarité entre recherche fondamentale, recherche appliquée, développement et innovation » (Commissariat général du plan, 1989). Cette approche linéaire des stades de diffusion est une conception mise en cause dans d'autres champs d'analyse de l'innovation (Callon, 1989 ; Nelson, 1995). Elle est même critiquée, dans le domaine de la santé, par ses promoteurs initiaux (Banta et Thacker 1988).

Les analyses économiques de l'innovation ont longtemps été marquées par l'affrontement entre deux modèles fortement simplificateurs (Freeman 1982). Le modèle du *technological push* met en scène une sphère « autonome » de la science et de la technologie où chercheurs et ingénieurs élaborent et proposent des techniques nouvelles parmi lesquelles le marché sélectionne celles qui sont économiquement rentables. À l'opposé, le modèle du *market pull* donne le rôle central d'initiative et de filtre des projets aux acteurs économiques ; les scientifiques et techniciens, quelles que soient leurs illusions sur leur degré d'autonomie, ne feraient en définitive que « répondre » aux demandes qui leur sont adressées. Parce que la production de biens et services de santé échappe en grande partie à la régulation par le marché (Arrow, 1963), ces deux modèles apparaissent d'emblée inadaptés pour rendre compte des processus d'innovation médicale. Les analyses du progrès médical ont pourtant eu tendance à décliner des variantes de ces deux modèles en insistant tour à tour sur le rôle moteur des facteurs d'offre et de demande.

Qu'ils soient quelque peu hagiographiques ou qu'au contraire ils fassent preuve d'une grande lucidité critique sur leur propre démarche scientifique (Gros, 1986), la plupart des ouvrages de réflexion par les acteurs de la recherche médicale véhiculent le présupposé d'avancées visant à répondre à une meilleure satisfaction des besoins de l'humanité souffrante. En s'appuyant sur les multiples exemples de technologies médicales qui se généralisent sans que des évaluations préalables aient réellement permis de mesurer leur contribution à l'amélioration de la santé des populations, l'économie de la santé a dénoncé le fameux effet « d'induction de la demande par l'offre » (Evans, 1974) comme la source première des dysfonctionnements du système de soins. L'asymétrie d'information au bénéfice de l'expert-médecin vis-à-vis de son patient crée la possibilité objective pour le premier de prescrire, non pas dans le strict intérêt du second, mais dans son propre intérêt. Un de ces intérêts peut être par exemple de maximiser son revenu ou celui de sa corporation. Sans toujours partager le radicalisme de la critique « illichienne » (Illich, 1975), pour laquelle le niveau de l'offre de soins dans les pays développés ayant désormais atteint son efficacité de santé publique maximale, toute augmentation supplémentaire ne peut que multiplier les effets pervers, la sociologie médicale a eu tendance à étendre, au niveau macro-social, cette idée d'« induction de la demande par l'offre » : l'offre de technologies contribuerait à façonner la demande sociale correspondante sans forcément que la collectivité prenne conscience des répercussions potentielles, y compris éthiques, de ces développements (Mattéi 1992).

Les recherches économiques et sociologiques les plus récentes en matière d'innovation s'efforcent de dépasser cette dichotomie offre/demande pour souligner l'importance des configurations de réseaux qui lient organisations et acteurs hétérogènes. Les réflexions d'Hayek (Hayek, 1978) sur le marché concurrentiel comme « mécanisme d'apprentissage » ont contribué à rompre avec une vision de l'innovation comme « accession à un stock d'informations existantes » et à la concevoir, de façon dynamique comme « une procédure de découverte » et « un système ouvert dont la destination demeure indéterminée ». Les économistes « évolutionnistes », dont les travaux font désormais autorité en matière d'innovation industrielle (Nelson et Winte, 1982) ont fait triompher l'idée que le nombre et la nature des trajectoires possibles d'un changement technique ne peuvent être spécifiés a priori et émergent d'un processus dynamique impliquant des caractéristiques qui ne sont pas décelables quand est lancé le processus. Les notions de réseaux, d'intéressement et de traduction, qui visent à comprendre à travers quels rapprochements et déplacements, à la fois structurellement déterminés et parfois fortuits, vont émerger des mises en relation entre acteurs qui jusque-là n'interagissaient pas,

occupent également un rôle central dans les travaux de sociologie des sciences et de l'innovation, notamment initiés par Latour et Callon (Callon, 1989 ; Latour, 1989).

Parce qu'elle constitue l'archétype d'une innovation en train de se faire que d'aucuns qualifient d'absolument majeure pour la médecine du prochain siècle, et que son extension aux facteurs de risque des principales pathologies de l'adulte n'obéit pas encore à une trajectoire claire, *la génétique médicale peut constituer un objet de recherche privilégié pour une approche de sciences sociales visant justement à dépasser la dialectique mécaniste entre offre et demande des modèles économiques et sociologiques traditionnels*. C'est ce à quoi nous nous efforcerons dans cet article consacré plus particulièrement à l'émergence des consultations et du « diagnostic » génétique en cancérologie. Nous le ferons à partir d'un point de vue particulier qu'il nous est bien sûr indispensable d'explicitier : celui d'une équipe française de recherche en sciences sociales, attachée à un principe de confrontation interdisciplinaire entre l'épidémiologie, l'économie et la sociologie dont l'appartenance à l'Institut national de la santé et de la recherche médicale l'a conduite à se localiser au cœur d'un établissement hospitalier, le Centre régional de lutte contre le cancer de Marseille. Ce positionnement nous donne l'opportunité matérielle d'observer « en temps réel » un processus d'innovation, le développement de l'oncologie génétique, dès ses prémices, comme d'autres l'avaient fait avant nous pour d'autres domaines médicaux (Fox, 1988). Ce positionnement nous place simultanément, par notre propre production de connaissances, dans une situation d'« observateur engagé » susceptible d'interagir directement avec les acteurs concernés et ce faisant d'influencer, ne serait-ce que marginalement, le processus d'innovation lui-même.

#### GÉNÉTIQUE DE L'ADULTE : UNE INNOVATION EMBLÉMATIQUE ?

Les progrès récents de la génétique médicale montrent particulièrement bien que le point de départ d'un cycle d'innovation peut être la découverte par la recherche fondamentale d'une cible biologique susceptible d'être impliquée dans un mécanisme physio-pathologique. De façon radicale, certaines innovations en matière de biotechnologies conduisent à remettre en cause les formes traditionnelles de division du travail et de complémentarité entre les différents acteurs : les techniques de pointe élaborées dans leurs laboratoires par les biologistes pour les progrès de leurs disciplines constituent en même temps l'occasion d'initier des processus de soins nouveaux ; ce phénomène tend à produire un nouveau type de couplage entre science et technologie et de nouvelles configurations des réseaux d'innovation associant laboratoires de recherches, firmes industrielles et services cliniques en dissolvant les formes classiques de leur coopération.

Les découvertes dans le domaine de la génétique fondamentale et l'acquisition de nouvelles techniques d'études biologiques ont induit au cours des quarante dernières années l'organisation d'un nouveau secteur d'activités au sein des systèmes de santé, la génétique médicale. Pluridisciplinaire, tout à la fois biologique et clinique, la dynamique de cette nouvelle pratique est en cours d'évolution et sa diffusion gagne régulièrement de nouveaux terrains du secteur sanitaire.

Si la connaissance des principaux modes héréditaires doit tout à la génétique formelle et remonte à fort longtemps, Gregor Mendel décrivait pour la première fois, en 1865, les lois fondamentales de l'hérédité monogénique (Robert, 1983) : *le développement de l'activité de génétique médicale n'a pu se faire que grâce au lien privilégié qui l'unit à la biologie et à la recherche*. Plus que toute autre activité clinique, la génétique se caractérise par une proximité très grande avec la biologie, en particulier dans un premier temps avec les techniques biologiques de diagnostic. Le caryotype, première technique d'analyse du matériel génétique cellulaire, disponible au tout début des années soixante introduit l'outil paraclinique de « diagnostic » au côté du médecin, en particulier du pédiatre. C'est en effet dans le contexte du diagnostic des malformations congénitales et des retards mentaux que la cytogénétique, regroupant l'ensemble des techniques d'analyse cellulaire, a présenté d'emblée d'importantes retombées pratiques.

Au début des années soixante-dix, avec le développement des techniques de ponction amniotique permettant l'accès aux cellules fœtales, ce diagnostic devient possible au niveau prénatal, dévoilant l'intimité génétique fœtale au regard médical et social. Le caryotype fœtal devient outil paraclinique pour l'obstétricien. L'absence de thérapeutiques associées à ces techniques de diagnostic prénatal suscite des questionnements sur leur acceptabilité sociale (Shaw, 1984 ; Amos, Martinez et coll., 1991 ; Fletcher et Evans, 1992 ; Bouchard, Renaud et coll., 1995). Diagnostic génétique et élimination des fœtus atteints font craindre le retour de pratiques sociales peu glorieuses. Les termes génétique et eugénisme sont de nouveau couplés dans les débats sociaux, et l'utilisation du diagnostic prénatal dans le cadre de politiques de dépistage et dans un contexte de santé publique suscite des interrogations sur la génétique clinique (Amos, Martinez et coll., 1991). La pression sociale en faveur du diagnostic prénatal et le contexte médical relativement contrôlé de son développement en ont fait cependant pour la plupart des pays industrialisés une pratique désormais adoptée, institutionnalisée (Reid, 1991 ; Singer, 1993) et maintenant légiférée en France (loi 94-654 du 29 juillet 1994).

Les avancées de la recherche fondamentale dans le milieu des années quatre-vingt, après les développements de la biologie moléculaire, changent l'échelle du diagnostic : du chromosome, on passe au gène, des maladies chromosomiques, on passe aux maladies géniques. L'anticipation de l'histoire clinique est désormais possible pour les maladies monogéniques de l'enfant, mais aussi celles de l'adulte. C'est l'introduction du diagnostic « prédictif » dont la maladie de Huntington, démence héréditaire survenant à l'âge adulte pour le moment sans traitement possible, constitue l'exemple parfait : l'analyse biologique devient outil de prédiction. Là encore, la rationalité de l'application clinique de l'outil génétique est contestée dans des débats sociaux où le questionnement prend une forme différente. Il concerne ici l'intérêt pour un patient en bonne santé d'obtenir une information biologique sur l'éventualité d'une maladie à venir dans un horizon temporel plus ou moins indéterminé, sachant qu'il ne pourra en modifier l'histoire naturelle (European Community Huntington's disease collaborative study group, 1993 ; Terrenoire 1992, 1993). Plusieurs équipes ont contribué de manière parallèle et dans différentes cultures à mieux connaître l'impact psychologique et social de l'information sur le statut biologique de la maladie de Huntington à travers l'application de protocoles pilotes de recherche clinique (Craufurd, Kerzin-Storror et coll., 1989 ; Fox, Bloch et coll., 1989 ; Evers-Kiebooms 1990 ; Chapman 1992 ; Adam, Wiggins et al. 1993). Si l'histoire naturelle de la maladie des personnes de familles à risque ne peut, en l'état actuel, être modifiée, leur histoire sociale en sera bouleversée (Hayes, 1992 ; Huggins, Bloch et coll., 1992 ; Wiggins, Whyte et al. 1992 ; Steenstraten, Tibben et al. 1994) . Des conséquences positives liées à la levée de l'incertitude sur l'occurrence ou non de la maladie ont été décrites, mais aussi des conséquences négatives telles que la stigmatisation des sujets atteints et des sujets sains. C'est ainsi qu'on assiste à un changement de référence familiale, le groupe partageant le même statut biologique venant remplacer la référence habituellement faite à la famille entière.

Cette analyse biologique, devenue outil de pronostic, voit ses applications cliniques potentielles s'étendre à d'autres disciplines médicales telles que l'endocrinologie (Gagel, 1993 ; Davies, Kawaguchi et coll., 1994), l'ophtalmologie (Kaplan, Rozet et coll., 1995), la cardiologie (Cambien, Poirier et coll., 1992) etc., mais aussi à des pathologies dont le modèle héréditaire est différent. Des maladies monogéniques pour lesquelles l'atteinte biologique n'implique qu'un seul gène, on passe *désormais aux maladies multifactorielles impliquant un ou plusieurs gènes mais aussi éventuellement des facteurs environnementaux*. Parmi ces maladies multifactorielles, les pathologies cancéreuses sont parmi les plus importantes en termes de santé publique et de population concernée. Une meilleure compréhension de leur étiopathogénie les transforment progressivement, dans le milieu des années quatre-vingt, en maladies des gènes (Sobol, 1993). Maladie des gènes au niveau cellulaire, le cancer présente aussi, comme d'autres pathologies de l'adulte, des formes familiales héréditaires.

Nous nous situons ici, par rapport à l'objet d'étude, l'oncogénétique médicale, dans un temps que l'on pourrait dire « suspendu ». En effet, la création de l'activité d'oncogénétique est en cours de définition et d'élaboration de ses règles de fonctionnement et de son champ

d'activités (Murday, 1994 ; Sobol, Bignon et coll., 1995 ; Eisinger et Laffargue, 1995). La conception traditionnelle, qui sépare la production des technologies dans le cadre de « recherche et développement », des phénomènes d'adoption et de diffusion par et dans des espaces sociaux déterminés, aborde l'innovation technologique comme donnée existante et pleinement réalisée. Le « social » n'intervient dans de telles approches qu'en termes de « réaction » face à l'irruption d'un objet technique extérieur, ce qui tend à renforcer une conception dualiste de l'autonomie de la sphère technique par rapport à la sphère sociale. On voit combien une telle conception s'avère inopérante dans le cas de l'oncogénétique. L'oncogénétique doit être considérée en partie comme une activité nouvelle préparant un champ d'application pour les découvertes biologiques et techniques en train de s'élaborer. Son développement s'accompagne par ailleurs en France d'un cadre législatif susceptible d'en modifier l'organisation, ce cadre législatif concernant d'une part le diagnostic prédictif et d'autre part l'exercice professionnel de la génétique médicale.

Les observations que nous avons effectuées dans le cadre d'une confrontation quotidienne avec les praticiens du Département d'oncologie génétique du centre de lutte contre le cancer de Marseille, et plus largement avec la réflexion nationale engagée par la Fédération nationale des Centres de lutte contre le cancer sur ce sujet, ainsi qu'une première enquête nationale auprès des patient(e)s référé(e)s aux consultations d'oncogénétique, nous ont conduits à identifier quatre champs principaux où sont susceptibles de se nouer des configurations d'acteurs, pour l'instant encore largement indéterminées et « à géométrie variable », qui décideront de l'avenir et de la portée du développement de cette activité.

Chacun de ces champs renvoie à autant de débats, plus ou moins ouvertement conflictuels :

- celui des modes d'*articulation* entre activité *clinique* d'oncogénétique et *recherche biologique* « fondamentale » d'identification des gènes de prédisposition aux cancers ;
- celui de la frontière qui s'établira (ou non) entre une activité demeurant restreinte au *diagnostic* et un éventuel « *dépistage* » beaucoup plus généralisé de facteurs de risque génétiques dans la population, frontière dont la délimitation dépendra entre autres de l'existence ou non de possibilités d'interventions thérapeutiques à visée préventive ;
- celui des *modes de spécialisation de l'oncologie génétique* dans l'ensemble des disciplines médicales préexistantes ;
- celui de l'*impact possible de la « médecine prédictive »* sur les mécanismes d'*assurance collectifs* qui président actuellement à la gestion du risque-maladie en France comme au Canada.

#### LA RECHERCHE AU SERVICE DE LA CLINIQUE OU L' INVERSE ?

Il y a peu de temps encore, les pathologies héréditaires les mieux connues dans le cadre de l'oncologie se résumaient aux syndromes rares. À l'heure actuelle, les gènes de plus de vingt maladies héréditaires prédisposant au cancer ont été localisés et une quinzaine ont été isolés (Sobol, 1995 ; Thomas, 1995). En l'espace de quelques mois, des gènes prédisposant à certaines formes héréditaires de cancers parmi les plus fréquents ont été identifiés : deux pour le cancer du sein, quatre pour le cancer du côlon et un pour le mélanome malin. Enfin, à côté des syndromes se transmettant selon un mode héréditaire simple, une proportion plus vaste de cancers concernerait des sujets ayant une prédisposition génétique à un moindre degré ne faisant pas intervenir un gène majeur de susceptibilité (modèles multifactoriels et polygéniques) : dans ce cas, le cancer résulterait d'une interaction gène(s)-environnement et apparaîtrait en l'absence de contexte familial évocateur.

Dès à présent dans la pratique clinique, les techniques biologiques d'identification d'un risque génétique de cancer peuvent être utilisées pour les formes familiales de cancers du sein et de l'ovaire liées au gène BRCA1, qui représentent approximativement la moitié des formes héréditaires de cancer du sein (Easton, Bishop et coll., 1993 ; Hoskins, Stopfer et coll., 1995).

Les recherches actuelles sont centrées sur l'étude des mutations de ce gène et sur leur signification clinique et biochimique (Easton, Ford et coll., 1995 ; Shattuck-Eidens, McClure et coll., 1995 ). Un autre gène majeur impliqué dans les cancers du sein héréditaires (BRCA2) a été localisé et vient d'être cloné (Wooster et coll., 1995). Les travaux actuels se penchent sur l'existence d'un troisième gène de prédisposition au cancer du sein, BRCA3, qui serait localisé sur le chromosome 8 (Sobol, Birnbaum et coll., 1994). La pratique clinique peut aussi utiliser les examens biologiques pour certaines formes héréditaires du cancer du côlon telles que l'étude des mutations du gène APC dans la polypose adénomateuse familiale, qui ne représente que moins de 1% des cancers du côlon (Denis et Lustenberger, 1995) ou étudier les gènes (hMSH2, hMLH1, hPMS1, hPMS2) impliqués dans les formes Héréditaires Non Polyposiques du Cancer Côlorectal (HNPCC) (Thomas, 1995). Enfin, d'autres gènes impliqués dans des formes spécifiques et rares de cancers héréditaires tels que les néoplasies endocriniennes multiples, le rétinoblastome ou dans des syndromes génétiques rares connus pour être associés à des tumeurs sont aussi déjà accessibles à l'étude biologique.

Si les conditions cognitives favorables à l'émergence de l'oncogénétique ne concernent encore qu'un champ d'application relativement restreint, la vitesse d'acquisition extrêmement rapide des connaissances dans ce domaine au cours des deux dernières années donne à penser que ces outils seront très rapidement disponibles, et ce pour la majorité des formes héréditaires de cancer. Dans la phase initiale d'élaboration des outils biologiques qui a prévalu jusqu'à présent, une ambiguïté a fortement marqué le démarrage de l'activité clinique d'oncologie génétique. Son objectif initial était un objectif de recherche visant à *alimenter en matériau biologique* « informatif » les groupes lancés à la poursuite de l'identification de gènes de susceptibilité. Cet objectif a dû très vite dans un deuxième temps s'adapter aussi aux demandes des familles à antécédents de cancers venant consulter alors qu'aucune perspective claire d'intervention ne pouvait leur être proposée. Les agencements initiaux qui se sont noués entre biologistes-chercheurs, cliniciens et patients consultants, à l'occasion d'activités d'oncologie génétique, correspondent en réalité à un renversement de l'ordre des enchaînements que la génétique médicale avait connu dans le passé. La nécessité d'assurer le maintien de la transparence du lien entre recherche et consultations d'oncogénétique paraît indispensable à l'acceptabilité sociale du développement de cette activité (ASHG, 1994).

Dans le domaine des consultations de conseil génétique traditionnel, rattachées à un projet reproductif, la rencontre entre le patient et le « biologiste-chercheur » pouvait se faire dans le cadre d'une démarche classique de diagnostic d'une pathologie de l'enfant ou de l'adulte ou d'un trouble de fertilité du couple. L'information génétique pouvait faire l'objet d'une demande spontanément exprimée par les intéressés, à savoir les parents, ou être proposée par le clinicien impliqué dans le diagnostic. Dans le cadre de la cancérologie, quand un patient est pris en charge par le système de santé, c'est qu'il est déjà atteint d'un cancer ; sa demande est donc avant tout une demande de prise en charge thérapeutique pour lui-même. À l'heure actuelle, l'outil génétique n'a pas d'utilité clinique directe pour le patient déjà atteint, même s'il peut, dans certains cas, guider une prise en charge thérapeutique et donner un diagnostic étiologique ; le patient n'est concerné qu'« indirectement » à travers les membres de sa famille qui pourraient souhaiter savoir s'ils sont à risque. Ce sont les biologistes qui sont demandeurs de familles de sujets atteints afin de procéder à l'analyse de leur génome, et ils doivent passer, pour contacter ces familles, par l'intermédiaire de la médecine clinique qui leur fournit un cas index. Parce que le lieu de rencontre entre le biologiste-chercheur et le patient, malade ou non n'existait pas naturellement dans l'organisation de nos systèmes de santé et pour que l'activité de recherche se développe, il a donc été nécessaire de créer ces lieux de rencontre.

À l'échelle internationale, les premières expériences de consultations spécialisées d'oncologie génétique commencent à être rapportées à partir de 1989 (Hoskins, 1989 ; Houlston, Murday et coll., 1990). En France, elles ont été initiées de manière locale dès 1987 puis étendues à l'ensemble du pays, soit à une trentaine de centres actuellement, suite à la mise en place en 1991 par la Fédération nationale des Centres de lutte contre le cancer (FNCLCC) du groupe Génétique et Cancer (Sobol, Bignon et coll., 1995).

### DIAGNOSTIC OU DEPISTAGE : TELLE EST LA QUESTION ?

Si un pourcentage limité (de 5 à 10 %) des cancers sont considérés comme ayant une composante héréditaire, c'est assez pour représenter, en termes absolus, un grand nombre de sujets : 1 200 à 2 500 des nouveaux cas de cancer du sein diagnostiqués annuellement en France, respectivement 750 à 1 000 nouveaux cas de cancers colorectaux associés à des formes héréditaires. Au total, dans la population française, 450 000 à 900 000 personnes constitueraient la cible « optimale » des consultations de génétique du cancer, soit un recrutement potentiel pour la génétique médicale plus nombreux que celui de n'importe quelle autre pathologie héréditaire non cancéreuse, à l'exception des maladies cardiovasculaires. De plus, dans ces formes familiales, l'âge d'apparition du cancer est en général nettement plus précoce que pour les formes sporadiques : par exemple, parmi les cancers colorectaux apparus avant 50 ans, un syndrome héréditaire non polyposique de cancer colorectal (HNPCC) pourrait être retrouvé jusque dans 30 % des cas (Murday 1994). L'impact des activités actuelles d'oncologie génétique demeure encore très limité en regard de cette cible potentielle (Sobol, Bignon et coll., 1995) et plus encore, des espoirs de « prédiction » généralisée des risques de cancer qu'elle suscite dans certains discours (Rosenau 1994).

L'enquête nationale dont nous parlions plus haut a été réalisée de janvier 1994 à janvier 1995 dans six Centres de lutte contre le cancer (Clermont-Ferrand, Lille, Marseille, Nantes, Paris-Saint-Cloud, Toulouse) auprès de tous les patients venant en consultation d'oncogénétique. Un auto-questionnaire était remis au patient en salle d'attente, avant la consultation ; un autre auto-questionnaire était envoyé à domicile après la consultation. Les médecins oncogénéticiens remplissaient par ailleurs, pour chaque patient, une fiche concernant la santé du consultant et l'existence possible d'un risque génétique de pathologie cancéreuse évalué d'après établissement de l'arbre généalogique.

Cette enquête, dont les résultats présentés ici (Julian-Reynier, Eisinger et coll., 1996) portent sur 391 répondants (taux de réponse 95 %), permet de mieux connaître les caractéristiques socio-démographiques et médicales des consultants, mais aussi les filières d'accès et les sources d'information actuelles sur l'existence de cette consultation. Ces consultants étaient partagés en une « petite » moitié ayant eu un antécédent de cancer et une « grande » moitié en bonne santé. Dans 74 % des cas, c'était un médecin qui les avait référés et dans 7 % des cas leur famille ; dans 16%, ils ne devaient cette consultation qu'à leur propre initiative. Lorsque les patients (représentés à 90 % par des femmes, l'indication principale de recours étant le cancer du sein) étaient venus consulter sur prescription médicale, ils estimaient qu'ils étaient réceptifs lorsque le médecin leur avait proposé la consultation d'oncogénétique (51 %) ou qu'ils souhaitaient de toute façon avoir cette consultation (33 %). Dans une minorité de cas (16 %), ils estimaient cependant ne répondre qu'à la seule demande médicale. La première source d'information sur l'existence des consultations était les professionnels de la santé, médecins (49 %) ou personnel des centres de lutte contre le cancer (30 %) ; venaient ensuite la famille dans 12 % des cas et les médias dans 11 %. Pour la majorité de l'échantillon (73 %), l'existence d'un risque génétique de cancer était probable selon les médecins oncogénéticiens. Les patients venus de leur propre initiative couraient moins souvent de risques génétiques réels que ceux envoyés par leur famille ou un médecin. Par ailleurs, avant la consultation et que l'existence d'un risque génétique soit ou non confirmée en fin de compte, plus de 75 % des consultants pensaient que leur famille courait un risque élevé de cancer.

Cette enquête suggère qu'à l'heure actuelle, en France, les activités d'oncologie génétique répondent pour l'essentiel à des inquiétudes préexistantes dans les familles et touchent une population motivée et plutôt bien ciblée. L'information sur le risque familial de pathologie cancéreuse vient dans plus des trois quarts des cas renforcer les croyances et les perceptions sociales antérieures à la consultation.

L'enquête montre également que pour les patients n'ayant jamais eu de cancer antérieurement (Julian-Reynier, Eisinger et al. 1996), 16,3 % souhaitaient uniquement une information sur le risque, 33,5 % uniquement une information sur la prévention et 45 % à la

fois sur le risque et la prévention. Cet intérêt pour la possibilité d'une intervention préventive augmente avec le niveau d'études, niveau d'études lui-même significativement plus élevé dans la population de consultants comparé à celui de la population générale de référence : en effet parmi les femmes consultants, 42 % avaient un niveau d'étude supérieur au baccalauréat, contre seulement 10 % dans la population générale de même âge et de même sexe. Cet accès privilégié des personnes ayant un niveau d'études plus élevé aux consultations de génétique avait déjà été démontré dans le cas du diagnostic prénatal, en particulier dans sa phase initiale de diffusion (Moatti, Le Gales et coll., 1990). Par ailleurs, les attitudes vis-à-vis de la mise en évidence d'une éventuelle prédisposition génétique sont extrêmement favorables, puisque 93 % des femmes interrogées seraient en faveur d'un dépistage du cancer du sein et 86 % d'un cancer du côlon (Julian-Reynier, Chabal et coll., 1995). Peu d'études publiées concernent les réactions de sujets à antécédent familial de cancer vis-à-vis de la possibilité d'un diagnostic biologique individuel de confirmation (ou d'infirmité) de la susceptibilité génétique et l'acceptabilité d'un tel diagnostic semble *a priori* très élevée (Croyle et Lerman, 1993 ; Lerman, Daly et coll., 1994).

Dans notre enquête, parmi les 263 patients ayant effectivement un risque génétique selon le médecin oncogénéticien, 53 paraissent rassurés après la consultation, allant jusqu'à penser dans le tiers des cas que leur famille n'était pas « à risque élevé » alors qu'ils pensaient à juste titre le contraire avant la consultation (Julian-Reynier, Chabal et coll., 1995). La seule variable qui puisse expliquer statistiquement cette « fausse réassurance » après consultation pour près d'un quart des sujets pourtant effectivement à risque est l'incertitude médicale quant au risque génétique. L'information probabiliste donnée dans le cadre de telles consultations de génétique semble très difficile à transmettre en raison de la complexité des perceptions individuelles et collectives du risque, ce qui confirme les résultats d'études analogues dans le domaine du conseil génétique traditionnel (Wertz, Sorenson et coll., 1986).

La trajectoire future de l'oncologie génétique dépendra pour une large part de la façon dont son acceptabilité « sociale » viendra (ou non) servir d'argument de légitimation en faveur d'un changement complet d'échelle. De même, le degré jusqu'où un « principe de précaution » sera ou non appliqué dans l'anticipation d'éventuels effets pervers du rendu d'un diagnostic prédictif de susceptibilité au cancer influencera inévitablement le rythme et l'extension de cette activité. Ces effets pervers peuvent être, dans une famille à risque où une mutation spécifique a été identifiée, soit une sécurisation engendrant un sentiment d'invulnérabilité pouvant inciter à négliger la surveillance voire à adopter d'autres comportements à risque (tabagisme) si la personne testée se révèle non porteuse, soit des effets de type anxigène individuels et familiaux si la personne testée se révèle porteuse de la mutation.

Devant l'impact limité en termes de réduction de mortalité et de morbidité des programmes de dépistage de masse (mammographies systématiques pour les femmes de 50 ans et plus, frottis cervico-vaginaux, hémocult) s'adressant à la population générale (Griffith et Ruitenber, 1987), la tentation est grande de « cibler » les sous-groupes de population à « haut risque génétique ». On peut en effet légitimement espérer une plus grande efficacité préventive, à un coût moindre, dans des groupes de population au risque absolu très élevé. Ainsi, pour une femme porteuse d'une mutation sur le gène BRCA1, le risque de développer un cancer du sein avant l'âge de 70 ans est de l'ordre de 87 % soit environ 7 fois plus que les femmes de la population générale (Easton, Ford et al. 1995).

Dans l'état actuel, *l'obstacle principal au développement de programmes de dépistage*, même réservés aux seuls sujets à « haut risque familial », est *l'absence*, à de très rares exceptions, *d'interventions médicales préventives pour lesquelles un bénéfice direct a pu être démontré* pour ces personnes. Lorsqu'une polypose adénomateuse familiale a été identifiée, il est désormais établi qu'il faut chez les sujets apparentés débiter une surveillance par coloscopie dès l'adolescence et proposer la mise en évidence de mutations du gène APC qui seront retrouvées dans plus de 80 % des cas chez les sujets atteints. Lorsqu'une mutation a été mise en évidence dans une famille, la recherche directe de cette mutation, située sur le bras court du chromosome 5, permet en effet de distinguer sujets atteints et non atteints par une simple prise de

sang. Pour les sujets porteurs de la maladie, une côlectomie sera proposée dès qu'il n'est plus possible de faire une surveillance par coloscopie. Mais le consensus médical sur cette attitude a été d'autant plus facilement obtenu (Denis et Lustenberger, 1995) que la pénétrance de l'anomalie est de 100 % (tous les porteurs feront une polypose et toutes les polyposes conduiront après 40 ans à un cancer du côlon) et que l'identification de sujets ayant une probabilité proche de la certitude de contracter précocement la maladie permet de limiter les actions très médicalisées à ces seuls individus dans les familles touchées.

Des interventions « préventives » tout aussi radicales (mammectomie, ovariectomie) sont d'ores et déjà proposées, en particulier aux États-Unis, aux femmes à « haut risque génétique » de cancer, mais sans qu'une véritable évaluation de leurs avantages en termes d'amélioration de la survie, en regard de leurs inconvénients (traitement fortement mutilant avec de multiples conséquences psychologiques) ait jamais été effectuée (Hoskins, Stopfer et al., 1995).

De même, les sujets à risque génétique pourraient être les premières cibles d'interventions de prévention primaire par modification du régime alimentaire (cas des cancers colorectaux) ou par chimioprévention (anti-inflammatoires non stéroïdiens comme l'aspirine dans les cancers du côlon, hormonothérapie dans les cancers du sein). Mais aucune enquête épidémiologique n'a démontré indiscutablement les vertus d'une généralisation de telles interventions. En France, ce sont pour l'essentiel des protocoles de surveillance médicale intensive (mammographies ou coloscopies régulières) qu'on est en train de mettre en place pour ces sujets.

Il découle de ce constat qu'en l'état actuel, toute intervention préventive en direction des sujets à haut risque familial n'a de sens, y compris éthique, que dans le cadre de protocoles d'évaluation expérimentaux, si possible randomisés, dont on peut espérer qu'ils permettront d'établir le bilan « risque-bénéfice » de telles actions. En pratique, le débat qui se pose est même plutôt de s'interroger sur le bien-fondé éthique de certains essais d'intervention aux fins d'évaluation et de recherche, comme le montre l'exemple du tamoxifène.

Ce dernier est un médicament qui s'est indiscutablement révélé très actif dans le traitement du cancer du sein pour éviter soit les rechutes, soit des cancers dans le sein controlatéral. Pour cette raison l'Institut national de la santé américain (NIH) a lancé en 1992 (Jordan, 1995) un essai visant à inclure 16 000 femmes pour évaluer s'il pouvait également avoir un effet préventif ; l'essai touche les femmes de 60 ans et plus et les femmes de 35 à 59 ans « dont le risque à 5 ans est équivalent ou supérieur à celui d'une femme de 60 ans », un seul antécédent de premier degré (mère, sœur) de cancer du sein suffisant, dans la quasi-totalité des cas, à justifier l'inclusion. Des essais analogues, quoique utilisant des critères de risque plus restrictifs, sont aussi en cours en Grande-Bretagne et en Italie. De tels essais ont suscité de multiples polémiques.

En France, une consultation d'experts organisée début 1994 par la FNLCC a conclu qu'un tel essai ne se justifiait en aucun cas « en l'état actuel de la science » pour les femmes jeunes avant la ménopause ; pour les femmes ménopausées « les éléments n'étaient pas réunis pour démarrer un tel essai » dans notre pays (Eisinger, Laffargue *et al.*, 1995) par contre, celles ayant un facteur de risque histologique pourraient éventuellement en bénéficier. Les experts français ont estimé de fait que les bénéfices qui pouvaient être raisonnablement anticipés, en l'absence de risque génétique individualisé, n'étaient pas suffisants pour justifier les risques encourus (risque iatrogène d'induction de cancers de l'utérus du fait de la consommation régulière de tamoxifène, coûts psychologiques, médicalisation à grande échelle, etc.).

Le deuxième débat préalable au lancement de toute expérience d'intervention est celui de la *définition du niveau de risque (et donc du degré d'antécédents familiaux) qui sera choisi*. En prenant l'exemple du cancer colorectal, le tableau 1 suggère bien que, selon le seuil choisi, la taille des populations concernées, les coûts et les résultats des actions proposées pourront varier considérablement. Un critère élargi, correspondant à un risque relatif de cancer multiplié par 2 ou 3 par rapport au reste de la population et visant à proposer un suivi, voire un diagnostic biologique de risque génétique, à toutes les personnes déclarant un antécédent de cancer chez un ascendant, un descendant ou collatéral direct (1<sup>er</sup> degré génétique) reviendrait à viser

près du quart de la population française : dans une enquête auprès d'un échantillon représentatif de la population de 18 à 75 ans (Eisinger, Moatti *et al.*, 1994), 49,2 % des répondants déclaraient « avoir été confrontés au cancer dans leur famille proche », et pour 47 % de ceux-ci, il s'agissait d'un cas ayant affecté un parent ou enfant au 1<sup>er</sup> degré. Une consultation de génétique auprès de plus de 9 millions d'adultes impliquerait l'emploi de plus de 6 000 généticiens (si l'on compte en moyenne une heure trente par patient et un temps de travail mensuel de 169 heures) pour répondre à cette demande en une année si le recrutement était fait sur la base d'un patient au premier degré atteint de cancer (parents, enfants, fratrie). La France compte actuellement moins d'une trentaine de médecins faisant des consultations d'oncogénétique et moins de 150 généticiens potentiels, tous types de pratiques confondus (Mattéi, 1995). Ce fossé entre besoins potentiels, et réalité des compétences existantes souligne l'importance pour la dynamique future de l'oncogénétique des modes de structuration professionnelle qui seront choisis, et qui peuvent différer selon les pays et les contextes culturels.

TABLEAU I

Estimation du risque de cancer côlorectal (CCR) en fonction des antécédents familiaux de CCR  
(Murday, cité par Hodgson et Maher, 1993).

Apparentés atteints	Risque relatif de CCR	Risque cumulé de CCR
1 1 <sup>er</sup> degré	3	6 %
1 1 <sup>er</sup> degré ≤ 45 ans	5	10 %
1 1 <sup>er</sup> et un 2 <sup>e</sup> degré	4	8 %
2 parents	6	12 %
2 1 <sup>er</sup> degré	8,5	17 %
3 1 <sup>er</sup> degré	25	50 %

### NOUVELLE SPÉCIALITÉ MÉDICALE OU NOUVEL EXERCICE DE LA MÉDECINE ?

Face à l'irruption des nouvelles connaissances en génétique et à leur transfert vers la clinique, les différents systèmes de santé adoptent en effet des positions diverses quant à l'organisation du secteur d'activités de la génétique médicale.

Schématiquement, *deux conceptions peuvent s'opposer dans la spécialisation de génétique*. Celle que l'on pourrait rapidement qualifier de transversale. Elle viserait à créer une nouvelle spécialité médicale d'exercice, bien codifiée et réservée à des médecins uniquement spécialistes de ce champ de compétences, les autres médecins spécialistes d'autres disciplines médicales (telles la cancérologie, la cardiologie, la pédiatrie, etc.) ne disposant pas de la possibilité d'exercer une compétence en génétique à côté de leur discipline d'origine. Ce médecin « super spécialiste » en génétique médicale serait en théorie capable de répondre à toutes les demandes de ce secteur d'activités, que ce soit des demandes d'analyse biologique (cytogénétique ou de biologie moléculaire) ou des demandes d'expertise clinique (diagnostic de syndromes malformatifs ou de toutes les maladies ayant une composante génétique). Dans cette conception, une période transitoire est bien sûr nécessaire, de manière à intégrer dans un courant qui devrait être bientôt dominant les « brebis perdues » faisant de la génétique dans le cadre de leur pratique actuelle, tels les médecins des centres de lutte contre le cancer, mais seuls ceux qui répondent à des « critères » orthodoxes de formation seraient effectivement réintégrés dans la nouvelle spécialité. Ces critères de spécialisation et de « réintégration » sont définis par la loi française et ses décrets d'application qui sont en cours d'élaboration. Cette conception transversale est celle qui semble devoir être adoptée par la France qui a opté pour la création de la génétique médicale comme spécialité d'exercice en février 1995. Il va sans dire que cette spécialisation exclut de la définition clinique et biologique du risque génétique la participation

du généraliste ou d'autres personnels paramédicaux tels que les infirmières. Les généticiens pourront être des « généticiens-généralistes », mais les généralistes ne seront pas *a priori* intégrés dans l'étape de diagnostic et de définition du risque génétique (Mattéi, 1995).

Une deuxième conception, peut pour sa part être qualifiée de pyramidale : elle consiste à intégrer à tous les échelons des activités médicales ou paramédicales, de nouvelles compétences en génétique. À chaque type de pratique correspondent des tâches spécifiques liées à différents niveaux de compétences. Le généraliste doit pouvoir reconnaître les maladies génétiques et envoyer ses patients si nécessaire à de « vrais » spécialistes en génétique. Le conseiller génétique, non médecin, contribue à la prise en charge psychologique et sociale des patients et des familles et donne des informations simples sur la nature génétique des pathologies. L'information sur le risque biologique ou le diagnostic de syndromes ne peut être conduite que par le spécialiste en génétique. Ce « super-spécialiste » en génétique est en fait conçu dans un système très hiérarchique comme l'acteur de dernier recours à qui seules les demandes les plus complexes seront adressées, les autres ayant été satisfaites au cours de l'« ascension » de la pyramide. Cette conception correspond à la structure de la spécialité de génétique médicale en Grande-Bretagne (Harris et Rhind, 1993), qu'il faut resituer dans l'organisation du système de santé britannique. Elle est conçue dans l'optique d'une « armée de fantassins » indispensables pour affronter la demande potentielle vis-à-vis d'une génétique « colonisante ».

Comme on le comprend aisément, chacune de ces conceptions renvoie à un pari différent sur le rythme et le degré d'extension des activités de génétique de l'adulte. La conception française table beaucoup moins que la britannique sur une généralisation de type dépistage à court terme. En même temps qu'elles contiennent une part d'autoprophétie réaliste, une structuration plutôt restrictive de l'offre de soins peut bien sûr freiner la dynamique de diffusion, comme on l'a déjà vu avec le rythme moins rapide de diffusion en France de certaines techniques (comme le diagnostic prénatal par choriocentèse précoce, par exemple).

### MÉDECINE PRÉDICTIVE : UN FERMENT DE DÉSAGRÉGATION DE LA SOLIDARITÉ AUTOUR DE L'ASSURANCE-MALADIE ?

L'enjeu du passage ou non à une *recherche biologique systématique des facteurs de risque génétiques est de taille, son potentiel déstabilisateur sur nos systèmes de solidarité sociale est déjà suffisamment inquiétant* pour susciter des débats entre décideurs politiques, représentants des assurances, médecins et chercheurs.

Ainsi que le signalait, dès 1991 l'éditorialiste de Nature (Maddox 1991), dans son « plaidoyer » pour le projet « Génome Humain » : « l'affirmation que les personnes assez infortunées pour être porteuses d'anomalies génétiques identifiables ne doivent pas se voir refuser une assurance doit être analysée dans les mêmes termes que la revendication des personnes, dénuées d'anomalie génétique, de ne pas payer plus que nécessaire ».

Tout système d'assurance, qu'il soit privé ou socialisé, comme notre assurance-maladie, repose en effet sur un principe de regroupement des risques individuels afin de jouer sur la loi des grands nombres. En même temps, dès lors que peut être obtenue, à des coûts non prohibitifs, une information différenciée sur les niveaux de risque individuel, l'assurance aura spontanément tendance à séparer les classes de risque et les contrats qui leur sont associées. Dans le cas contraire, les individus ayant un risque inférieur à la moyenne du groupe auront objectivement intérêt à ne plus s'assurer (ou à fuir le groupe) pour ne plus payer des primes calculées sur des risques moyens et donc surévaluées par rapport à leur risque réel : c'est ce que les économistes appellent le phénomène de sélection adverse (Akerlof, 1970). Jusqu'à présent, les systèmes d'assurance-maladie socialisée ont su éviter de telles différenciations en imposant l'existence et l'obligation d'un contrat unique pour tous, ce qui garantit un mécanisme de solidarité entre générations et les bien-portants et les malades. Tout individu peut penser qu'il pourra en bénéficier lui-même à un moment ou un autre de sa vie, du moins tant qu'est garantie la pérennité à long terme du système. Celui-ci ne laisse donc qu'une place limitée aux assurances complémentaires pour la couverture du risque de maladie. L'existence d'un contrat unique

d'assurance-maladie pour tous les individus, quel que soit leur niveau de risque, n'a cependant aucune justification économique intrinsèque (Tanti-Hardouin, 1994). Elle découle plutôt de considérations d'équité qui estiment que l'assurance doit ici corriger l'effet matériel de la maladie ou du handicap, et qu'il faut donc considérer comme socialement la meilleure la situation où l'écart entre effets différents de maladies et handicaps différents sur les revenus des individus soit le plus faible possible.

À partir du moment où la médecine prédictive proposera des moyens techniques simples de disposer d'une information différenciée sur les probabilités individuelles a priori de risque de subir une maladie grave parmi les « bien-portants », elle *fournira, qu'elle le veuille ou non, une base nouvelle aux tentations d'adapter l'assurance à ces catégories différentes de risque*, ce qui est déjà décrit dans les systèmes de santé libéraux (Wertz, 1992 ; Faden et Kass, 1993 ; Alper, Geller et coll., 1994).

Pour la majorité des systèmes de santé européens et pour le Canada, où un contrat unique et obligatoire d'assurance-maladie socialisée existe pour tous les individus, le potentiel d'utilisation discriminatoire d'outils techniques de diagnostic de susceptibilité génétique par les assurances demeure en l'état actuel limité au domaine des assurances complémentaires et surtout des assurances-vie (Sandberg, 1995). Dans ce domaine et à long terme, les interdictions nationales légales (loi 94-653 du 29 juillet 1994) et les engagements déontologiques internes aux compagnies d'assurances (les compagnies françaises privées ont en 1994 adopté un moratoire de cinq ans sur l'usage de tests génétiques dans la passation de contrats d'assurance-vie ou d'assurance-santé complémentaire) n'empêcheront pas les assurances de se prémunir contre l'éventualité de phénomènes de « sélection adverse » (Sandberg, 1995).

Si à terme le diagnostic biologique des composantes génétiques de l'ensemble des pathologies était généralisé dans un contexte technologique ouvrant la voie à un immense marché potentiel, l'équilibre des systèmes socialisés d'assurance-maladie pourrait être remis en question. Si notre société veut désamorcer un potentiel de dérapage discriminatoire, d'autant plus insidieux qu'il avancera sous le drapeau du progrès scientifique et thérapeutique (Rosenau, 1994), il faudra soit qu'une autorégulation de la profession médicale limite la diffusion du diagnostic génétique de susceptibilité à des groupes restreints « à très haut risque » et renonce à utiliser ces outils pour un dépistage de masse, soit que notre système d'assurance-maladie s'adapte à cette situation nouvelle en acceptant de sacrifier son universalité apparente pour mieux protéger les individus (socialement ou génétiquement) les plus vulnérables, et acceptent par exemple que « l'assurance-prévention » soit gérée de manière différenciée de l'assurance-maladie.

Claire JULIAN-REYNIER

Jean-Paul MOATTI

Pascale BOURRET

François EISINGER

Hagay SOBOL

INSERM Unité 379, Institut Paoli-Calmettes

232 Bd de Sainte Marguerite

13273 Marseille cedex 9, France

## RÉSUMÉ

Parce qu'elle constitue l'archétype d'une innovation en train de se faire et que son extension aux facteurs de risque des principales pathologies de l'adulte n'obéit pas encore à une trajectoire claire, la génétique médicale constitue un objet de recherche privilégié pour une approche en sciences sociales visant à dépasser la dialectique mécaniste entre offre et demande des modèles économiques et sociologiques traditionnels. Cet article est consacré plus particulièrement à l'émergence des consultations de génétique en cancérologie, il est articulé autour de quatre champs principaux où sont susceptibles de se nouer des configurations d'acteurs, pour l'instant encore largement indéterminées, mais qui semblent déterminantes pour l'avenir et la portée du développement de cette activité. Le premier est celui des modes d'articulation entre activité clinique d'oncogénétique et recherche biologique « fondamentale », le deuxième est celui de la frontière entre une activité demeurant restreinte et un éventuel « dépistage » beaucoup plus généralisé de facteurs de

risque génétiques en population, frontière dont la délimitation dépendra directement des possibilités d'interventions à visée préventive, le troisième est celui des modes de spécialisation de l'oncologie génétique dans l'ensemble des disciplines médicales préexistantes, et enfin le dernier est celui de l'impact possible de la « médecine prédictive » sur les mécanismes d'assurance collectifs qui président actuellement à la gestion du risque-maladie en France comme au Canada.

#### SUMMARY

Because it constitutes the archetype of an innovation now taking place and because its extension to risk factors in the principal adult pathologies does not as yet follow any clear trajectory, medical genetics is an object of research particularly appropriate for a social sciences approach seeking to go beyond the mechanistic dialectics of supply and demand provided by traditional economic and sociological models. Dealing more specifically with the emergence of genetic consultations in cancerology, this paper is centered on four main areas in which different configurations of actors are likely to appear, still mostly undetermined but which would seem to have a decisive role in the future and the degree of development of this activity. The first is the type of links between clinical activity in oncogenetics and "fundamental" biological research, the second is the frontier between an activity which remains uncommon and the eventual "detection" on a much larger scale of genetic risk factors in the population, a frontier whose limits will directly depend on the possibility of interventions of a preventive nature. The third area relates to the modes of specialization in genetic oncology within the whole of already existing medical disciplines, and finally the last is the possible impact of "preventive medicine" on mechanisms of group insurance which now preside over the risk management of illness in France as in Canada.

#### RESUMEN

Puesto que la genética médica constituye el arquetipo de una innovación en curso y cuya extensión a los factores de riesgo de las principales patologías del adulto no responde aún a una trayectoria clara, la genética médica constituye un objeto de investigación privilegiado para una perspectiva de las ciencias sociales que apunte a superar la dialéctica mecanicista de la oferta y la demanda propia de los modelos económicos y sociológicos tradicionales. El presente artículo, que aborda más precisamente la emergencia de las consultas genéticas en oncología, se articula alrededor de cuatro campos principales donde son susceptibles de entrelazarse configuraciones de actores, por el momento ampliamente indeterminados, pero que parecen decisivas para el futuro y para el alcance de esta actividad. El primero es el de los modos de articulación entre actividad clínica de oncogenética e investigación biológica « fundamental ». El segundo, el de la frontera entre una actividad que sigue siendo restringida y un eventual diagnóstico precoz mucho más generalizado de los factores de riesgo genéticos de la población, frontera cuya determinación dependerá directamente de las posibilidades de intervenciones a carácter preventivo. El tercero es el de los modos de especialización de la oncología genética en el conjunto de las disciplinas médicas preexistentes y, finalmente, el del impacto posible de la « medicina preventiva » sobre los mecanismos de seguros colectivos que rigen actualmente la gestión del riesgo inherente a la enfermedad en Francia y en Canadá.

#### BIBLIOGRAPHIE

- ADAM, S., S. WIGGINS, et coll. (1993), « Five Year Study of Prenatal Testing for Huntington's Disease : Demand, Attitudes, and Psychological Assessment, » *Journal of Medical Genetics*, vol. 30, pp. 549-556.
- AKERLOF, G. A. (1970), « The Market for « Lemons » : Quality Uncertainty and the Market Mechanism. » *Quarterly Journal of Economics*, vol. 84, pp.488-500.
- ALPER, J. S., L. N. GELLER et coll. (1994), « Genetic Discrimination and Screening for Hemochromatosis », *Journal of Public Health Policy*, pp. 345-358.
- AMENDOLA, M. et GAFFARD J.-L. (1988), *La Dynamique de l'innovation*, Paris, Economica.
- AMOS, C. I., MARTINEZ M. et coll. (1991), « Genetics and Public Health : Means, Ends, and Justices, » *American Journal of Human Genetics*, vol. 48, pp. 1201-1202.
- ARROW, K. J. (1963), « Uncertainty and the Welfare Economics of Medical Care », *American Economic Review*, vol. 53, pp. 941-973.
- ASHG (1994), « Statement of the American Society of Human Genetics on Genetic Testing for Breast and Ovarian Cancer Predisposition », *American Journal of Human Genetics*, vol. 55, pp. i-v
- BANTA, D., BEHNEY C., et coll. (1981), *Toward Rational Technology in Medicine*, New-York, Springer & Co.
- BANTA, D. et THACKER S. (1988), « The Case for Reassessment of Health Care Technology », *Journal of the American Medical Association*, n° 264, pp. 235-240.
- BLUME, S. (1985), « The Significance of Technological Change in Medicine : An Introduction », *Research Policy*, n° 14, pp. 173-177.
- BOUCHARD, L., RENAUD M., et coll. (1995), « Selective Abortion : A New Moral Order ? Consensus and Debate in the Medical Community », *International Journal of Health Services*, vol. 25, n° 1, pp. 65-84.
- CALLON, M. (1989), *La Science et ses réseaux*, Paris, Éditions La Découverte.
- CAMBIEN, F., POIRIER O., et coll. (1992), « Deletion Polymorphism in the Gene for Angiotensin converting Enzyme is a Potent Risk Factor for Myocardial Infarction », *Nature*, n° 359, pp. 641-644.
- CHAPMAN, M. A. (1992), « Canadian Experience with Predictive Testing for Huntington Disease : Lessons for Genetic Testing Centers and Policy Makers », *American Journal of Medical Genetics*, n° 42 pp. 491-498.
- COMMISSARIAT GÉNÉRAL DU PLAN (1989), *La Science, la technologie, l'innovation : une politique globale*, Rapport de l'Intergroupe Recherche et Développement technologique, Paris, La Documentation française.

- CRAUFURD, D., KERZIN-STORRAR L., et coll. (1989), « Uptake of Presymptomatic Predictive Testing for Huntington's disease », *Lancet*, p. 603.
- CROYLE, R. T. et coll. LERMAN C. (1993), « Interest in Genetic Testing for Colon Cancer Susceptibility : Cognitive and Emotional Correlates », *Preventive Medicine*, n° 22 pp. 284-292.
- DAVIES, J.-L., KAWAGUCHI Y., et coll. (1994), « A Genome Wide Search for Human Type 1 Diabetes Susceptibility Genes », *Nature*, n° 371, pp. 130-136.
- DENIS, M. et LUSTENBERGER P. (1995), « Polypose adénomateuse familiale », *Médecine Sciences*, n° 11, pp. 443-446.
- EASTON, D. F., BISHOP D. T., et coll. (1993), « Genetic Linkage Analysis in Familial Breast Cancer : Results from 214 Families », *American Journal of Human Genetics*, n° 52, pp. 678-701.
- EASTON, D. F., FORD, D. et coll. (1995), « Breast and Ovarian Cancer Incidence in BRCA1-Mutation », *American Journal of Human Genetics*, n° 56, pp. 265-271.
- EISINGER, F., LAFFARGUE F., et coll. (1995), « Recommandations de la Fédération nationale des Centres de lutte contre le cancer (FNCLCC) concernant les essais de prévention médicamenteuse par le tamoxifène dans la cancer du sein », *Bulletin du Cancer*, n° 82, pp. 237s-238s.
- EISINGER, F., MOATTI, J. et coll. (1994), « Attitudes de la population féminine française face au dépistage des cancers... », *Bulletin du cancer*, n° 81, pp. 683-690.
- EUROPEAN COMMUNITY HUNTINGTON'S DISEASE COLLABORATIVE STUDY GROUP (1993), « Ethical and Social Issues in Presymptomatic Testing for Huntington's Disease : A European Community Collaborative Study », *Journal of Medical Genetics*, n° 30, pp. 1028-1035.
- EVANS, R. G. (1974), *Supplier Induced Demand, Some Empirical Evidence and Implications, The economics of health and medical care*, Londres, Macmillan.
- EVERS-KIEBOOMS, G. (1990), « Predictive Testing for Huntington's Disease in Belgium », *Journal of Psychosomatic Obstetrics and Gynaecology*, vol. II, n° 1, pp. 61-72.
- FADEN, R. R. et KASS N. E. (1993), « Genetic Screening Technology : Ethical Issues in Access to Test by Employers and Health Insurance Companies », *Journal of Social Issues*, vol. 49, n° 2, pp. 75-88.
- FLETCHER, J. C. et EVANS M. I. (1992), « Ethics in Reproductive Genetics », *Clinical Obstetrics and Gynecology*, vol. 35, n° 4, pp. 763-782.
- FOX, R. (1988), *L'Incertitude médicale*, Paris, L'Harmattan.
- FOX, S., BLOCH M., et coll. (1989), « Predictive Testing for Huntington Disease : Description of a Pilot Project in British Columbia », *American Journal of Medical Genetics*, n° 32, pp. 211-216.
- FREEMAN, C. (1982), *The Economics of Innovation*, Londres, F. Pinter.
- GAGEL, R. F. (1993), « The Role of Genetic Screening in the Management of Hereditary Malignancy », *Hormone and Metabolic Research*, n° 48, pp. 481-483.
- GRIFFITH, D. et RUITENBERG E. (1987). *Dépistage préventif chez les adultes. Evaluation des méthodes et des programmes*. Maisonneuve.
- GROS, F. (1986), *Les Secrets du gène*, Paris, Odile Jacob.
- HARRIS, R. et RHIND J. A. (1993), « The Speciality of Clinical Genetics : European Society of Human Genetics Survey », *Journal of Medical Genetics*, n° 30, pp. 147-152.
- HAYEK, F. (1978), *New Studies in Philosophy, Politics, Economics and the History of Ideas*, Chicago, University of Chicago Press.
- HAYES, C. V. (1992), « Genetic Testing for Huntington's Disease. A Family Issue », *New England Journal of Medicine*, n° 327, p. 20.
- HODGSON, S. V. et MAHER E. R. (1993), *A Practical Guide to Human Cancer Genetics*, Cambridge, Cambridge University Press.
- HOSKINS, I. A. (1989), « Genetic Counseling for Cancer Patients and their Families », *Oncology*, n° 3, pp. 84-92.
- HOSKINS, K. F., STOPFER J. E., et coll. (1995), « Assessment and Counseling for Women with a Family History of Breast Cancer », *Journal of the American Medical Association*, vol. 273, n° 7, pp. 577-585.
- HOULSTON, R. S., MURDAY V.V., et coll. (1990), « Screening and Genetic Counselling for Relatives of Patients with Colorectal Cancer in a Family Cancer Clinic », *British Medical Journal*, vol. 301, n° 18-25, pp. 366-368.
- HUGGINS, M., BLOCH M., et coll. (1992), « Predictive Testing for Huntington Disease in Canada : Adverse Effects and Unexpected Results in those Receiving a Decreased Risk », *American Journal of Medical Genetics*, n° 42, pp. 508-515.
- ILLICH, I. (1975), *Némésis médicale (l'expropriation de la santé)*, Paris, Du Seuil.
- JORDAN, V. C. (1995), « Tamoxifen for Breast Cancer Prevention », *Proceedings of the Society for Experimental Biology & Medicine* vol. 208 n° 2 pp. 144-149.
- JULIAN-REYNIER, C., CHABAL F., SOBOL, H. et coll. (1995), « Risk Perception, Anxiety and Attitudes Towards Predictive Testing after Cancer Genetic Consultations », *American Journal of Human Genetics*, vol. 57 pp. A296.
- JULIAN-REYNIER, EISINGER C., F. CHABAL, F. ET COLL. (1996) « Cancer Genetic Clinics : Target Population and Expectations », *Eur J Cancer*, 32A : pp. 398-403.
- KAPLAN, J., J.-M. ROZET, et coll. (1995), « Des gènes pour les dystrophies rétinienne des enfants », *Médecine Sciences*, vol. II, pp. 325-335.
- LATOUR, B. (1989), *La Science en action*, Paris, La Découverte.
- LERMAN, C., DALY M., et coll. (1994), « Attitudes about Genetic Testing for Breast-Ovarian Cancer Susceptibility », *Journal of Clinical Oncology*, vol. 12, n° 4, pp. 843-850.
- MADDOX, J. (1991), « The Case for The Human Genome », *Nature*, vol. 353, pp. 11-14.

- MATTÉI, J. (1992), *Les Retombées sociales du diagnostic prénatal : expériences et interrogations du généticien*, évaluation des innovations technologiques et décisions en santé publique, Paris, INSERM, La Documentation française, pp. 221-225.
- MATTÉI, J.-F. (1995). *La Génétique médicale*, Rapport à Mme le Ministre de la Santé publique et de l'Assurance-maladie.
- MINVIELLE, E. et POUVOURVILLE G. (1990), *Le Progrès technique en santé : un répertoire des principales tendances*, Centre de recherches en gestion de l'École polytechnique.
- MOATTI, J. et C. MAWAS (1992), *Évaluation des innovations technologiques et décisions en santé publique*, Paris, INSERM.
- MOATTI, J. P., LE GALES C., et coll. (1990), « Socio-Cultural Inequities in Access to Prenatal Diagnosis : The Role of Insurance Coverage and Regulatory Policies », *Prenatal Diagnosis*, n° 10, pp. 313-325.
- MURDAY, V. (1994), « Genetic Counselling in the Cancer Family Clinic », *European Journal of Cancer*, vol. 30A, n° 13, pp. 2012-2015.
- NELSON, R. (1995), « Recent Evolutionary Theorizing about Economic Change », *J Eco Lit*, vol. 33, pp. 49-90.
- NELSON, R. et WINTÉ S. (1982), *An Evolutionary Theory of Economic Change*, Cambridge, Harvard University Press.
- OTA, (1978), Congress of the United States : *Assessing the efficacy and safety of medical technologies*, Washington, DC, Government printing office.
- REID, M. (1991), *The Diffusion of Four Prenatal Screening Tests across EEC Countries*, King's Londres, Fund Center.
- ROBERT, J.-M. (1983), *Génétique*, Paris, Flammarion-Médecine Sciences.
- ROSENAU, P. V. (1994), « Cost Consequences of the New Gene Technology for Health Policy », *International Journal of Technology Assessment in Health Care*, vol. 10, n° 4, pp. 546-561.
- SANDEBERG, P. (1995), « Genetic Information and Life Insurance : A Proposal for an Ethical European Policy », *Social Science and Medicine*, vol. 40, n° 11, pp. 1549-1559.
- SHATTUCK-EIDENS, D., MCCLURE M., et coll. (1995), « A Collaborative Survey of 80 Mutations in the BRCA1 Breast and Ovarian Cancer Susceptibility Gene, Implications for Presymptomatic Testing and Screening », *Journal of the American Medical Association*, vol. 273, n° 7, pp. 535-541.
- SHAW, M. W. (1984), « To be or not to be ? That is the Question », *American Journal of Human Genetics*, vol. 36, pp. 1-9.
- SINGER, E. (1993), « Public Attitudes toward Fetal Diagnosis and the Termination of Life », *Social Indicators Research*, n° 281, pp. 117-136.
- SOBOL, H. (1993), « Hérité et cancers », *La Revue du praticien*, n° 4, pp. 480-488.
- SOBOL, H. (1995), « Prédilection génétique au cancer. Les progrès récents et leurs conséquences », *Lyon Méditerranée médical*, Médecine du sud-est ; Colloque du GGC de la FNCLCC, pp. 1-2.
- SOBOL, H., BIGNON Y.-J., et coll. (1995), « Le groupe Génétique et Cancer de la FNCLCC. Les consultations d'oncogénétique en 1994, analyse de l'activité : enquête sur 203 consultations », *Eurocancer 95*, Paris, John Libbey Eurotext, pp. 43-46.
- SOBOL, H., BIRNBAUM D., et coll. (1994), « Evidence for a Third Breast-Cancer Susceptibility Gene », *Lancet*, vol. 344, n° 8930, pp. 1151-1152.
- STEENSTRATEN, M. V. D., A. TIBBEN, et coll. (1994), « Predictive Testing for Huntington Disease : Nonparticipants Compared with Participants in the Dutch Program », *American Journal of Human Genetics*, n° 55, pp. 618-625.
- TANTI-HARDOUIN, N. (1994), « L'efficience dans le financement des dépenses de santé », *Économie de la Santé*, Paris, Arnaud Colin, pp. 217-244.
- TERRENOIRE, G. (1992), « Huntington's Disease and the Ethics of Genetic Prediction », *J Med Ethics*, n° 18, pp. 79-85.
- TERRENOIRE, G. (1993), Médecine prédictive, l'épreuve de l'expérience : dépistage présymptomatique de la maladie de Huntington, *Sciences sociales et santé*, n° 6, pp. 99-121.
- THOMAS, G. (1995), « Dix ans de recherche sur les prédispositions génétiques au développement des tumeurs », *Médecine sciences*, vol. 11, pp. 336-349.
- WERTZ, D. C. (1992), « Ethical and Legal Implications of the New Genetics : Issues for Discussion », *Social Science and Medicine*, vol. 35, n° 4, pp. 495-505.
- WERTZ, D. C., SORENSON J. R., et coll. (1986), « Clients' Interpretation of Risks Provided in Genetic Counseling », *American Journal of Human Genetics*, n° 39, pp. 253-264.
- WIGGINS, S., P. WHYTE, et coll. (1992), « The Psychological Consequences of Predictive Testing for Huntington's Disease », *New England Journal of Medicine*, vol. 327, n° 20, pp. 1401-1405.
- WOOSTER, R., BIGNELL, G., LANCASTER, J., et coll. (1995), « Identification of the Breast Cancer Susceptibility Gene BRCA2 », *Nature*, n° 378, pp. 789-792.