

RECOMMANDATIONS PROFESSIONNELLES

Chirurgie prophylactique des cancers avec prédisposition génétique

COLLECTION

Recommandations & référentiels

CANCER DU SEIN ET DE L'OVAIRE

POLYPOSE ADÉNOMATEUSE
FAMILIALE

HNPCC / LYNCH

CANCER GASTRIQUE DIFFUS
HÉRÉDITAIRECANCER MÉDULLAIRE DE LA
THYROÏDEDESTINÉ A L'USAGE
DES PROFESSIONNELS DE SANTÉ

l'Institut National du Cancer est l'agence nationale sanitaire et scientifique chargée de coordonner la lutte contre le cancer en France.

Ce document est téléchargeable sur
www.e-cancer.fr

CE DOCUMENT S'INSCRIT DANS LA MISE EN ŒUVRE DU PLAN CANCER 2009-2013

Mesure 23 :

Développer des prises en charge spécifiques pour les personnes atteintes de cancers rares ou porteuses de prédispositions génétiques ainsi que pour les personnes âgées, les enfants et les adolescents

action 23.3 : Suivre les personnes à risque génétique



Ce document doit être cité comme suit : © *Chirurgie prophylactique des cancers avec prédisposition génétique*.
Collection Recommandions & référentiels, INCa, Boulogne-Billancourt, décembre 2009.

Ce document peut être reproduit ou diffusé librement pour un usage personnel et non destiné à des fins commerciales ou pour de courtes citations. Pour tout autre usage, il convient de demander l'autorisation auprès de l'INCa en remplissant le formulaire de demande de reproduction disponible sur le site Internet www.e-cancer.fr ou auprès du département communication institutionnelle de l'INCa à l'adresse suivante : publication@institutcancer.fr

TABLE DES MATIÈRES

AVANT-PROPOS.....	5
MÉTHODE	6
CHAPITRE 1. CHIRURGIE PROPHYLACTIQUE DANS LA PRISE EN CHARGE DU CANCER DU SEIN AVEC PRÉDISPOSITION GÉNÉTIQUE	7
RECOMMANDATIONS.....	9
ARGUMENTAIRE.....	12
Femme porteuse d'une mutation BRCA1/2, indemne	12
Femme porteuse d'une mutation BRCA1/2 atteinte d'un cancer du sein (risque controlatéral)	25
Femme non porteuse d'une mutation BRCA1/2, à risque génétique probable.....	31
POINTS-CLÉS.....	32
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES	33
CHAPITRE 2. CHIRURGIE PROPHYLACTIQUE DANS LA PRISE EN CHARGE DU CANCER DE L'OVAIRE AVEC PRÉDISPOSITION GÉNÉTIQUE	37
RECOMMANDATIONS.....	39
ARGUMENTAIRE.....	41
Syndrome sein-ovaire	41
Syndrome HNPCC/Lynch	50
POINTS-CLÉS.....	53
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES	54
CHAPITRE 3. CHIRURGIE PROPHYLACTIQUE DANS LA PRISE EN CHARGE DES POLYPOSES ADÉNOMATEUSE FAMILIALE ET LIÉE À MYH	57
RECOMMANDATIONS.....	59
ARGUMENTAIRE.....	62
Polypose adénomateuse familiale : quand proposer une intervention chirurgicale prophylactique colorectale ? :.....	62
QUAND PROPOSER UNE INTERVENTION CHIRURGICALE PROPHYLACTIQUE COLORECTALE ?	62
Polypose adénomateuse familiale : choix de l'intervention prophylactique colorectale	65
Particularités des tumeurs desmoïdes	73
Prise en charge des adénomes duodénaux dans la polypose adénomateuse familiale.....	74
Chirurgie prophylactique en cas de polypose liée à MYH.....	87
POINTS-CLÉS.....	89
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES	91
CHAPITRE 4. CHIRURGIE PROPHYLACTIQUE DANS LE CADRE DU SYNDROME HNPCC/LYNCH... ..	97
RECOMMANDATIONS.....	99
ARGUMENTAIRE.....	102
Généralités	102
Chirurgie prophylactique colorectale	114
Chirurgie prophylactique gynécologique	124

Chirurgie prophylactique vis-à-vis des autres localisations tumorales à risque dans le contexte du syndrome HNPCC/Lynch.....	126
POINTS-CLÉS.....	129
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	130

CHAPITRE 5. CANCER GASTRIQUE DIFFUS HÉRÉDITAIRE (CGDH).....	133
RECOMMANDATIONS.....	135
ARGUMENTAIRE.....	137
Génétique	138
Gastrectomie totale préventive	142
Surveillance endoscopique	144
Chimioprévention.....	145
Cas des familles à risque sans mutation du gène CDH1.....	146
Conduite à tenir vis-à-vis des cancers associés.....	146
Cas des CGDH symptomatiques	147
Registre CGDH et recherche.....	147
POINTS-CLÉS.....	149
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	150

CHAPITRE 6. CANCER MÉDULLAIRE FAMILIAL NÉOPLASIE ENDOCRINIENNE MULTIPLE DE TYPE 2	153
RECOMMANDATIONS.....	155
ARGUMENTAIRE.....	158
Génétique des NEM2.....	159
Traitement du CMT chez le cas index.....	164
Traitement du CMT chez les sujets identifiés génétiquement à risque	166
POINTS-CLÉS.....	173
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	174

CHAPITRE 7. DIMENSION PSYCHOLOGIQUE DU RECOURS À LA MASTECTOMIE/ANNEXECTOMIE PROPHYLACTIQUE CHEZ LES PERSONNES À RISQUE FAMILIAL D'UNE MALADIE CANCÉREUSE	179
POINTS-CLÉS.....	181
ARGUMENTAIRE.....	182
Enjeux psychologiques et qualité de vie	184
Modalités du processus de décision : une décision partagée ?.....	197
Modalités de l'adaptation psychologique : importance d'un suivi	203
Conclusion	207
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	209

CHAPITRE 8. ASPECT ASSURANTIELS DE LA PRISE EN CHARGE DES PERSONNES À HAUT RISQUE DE CANCER	211
--	------------

ANNEXES	215
---------------	-----

AVANT-PROPOS

L'identification de gènes de prédisposition au cancer a permis l'introduction de nouvelles analyses génétiques destinées aux personnes dont les antécédents médicaux personnels et/ou familiaux sont évocateurs d'une forme héréditaire de cancer. Le Plan Cancer élaboré en 2003 a largement soutenu le développement du diagnostic des prédispositions génétiques en France. Quatre appels à projets ont été lancés entre 2003 et 2007 pour renforcer et structurer l'oncogénétique *via* un soutien global annuel de 13,1 millions d'euros.

En 2007, 102 sites de consultations étaient répartis dans 66 villes sur l'ensemble du territoire. Vingt-six mille consultations d'oncogénétique y ont été effectuées, dont 70 à 80 % sont liées aux cancers du sein et/ou de l'ovaire et aux cancers digestifs. Ces consultations ont débouché sur la prescription de tests génétiques pour 12 000 personnes en 2007, cas index et apparentés. Les personnes présentant une mutation génétique ou une histoire familiale évocatrice de prédisposition génétique se voient proposer une stratégie de prise en charge spécifique, basée sur la surveillance et/ou la chirurgie prophylactique, et adaptée aux différents risques tumoraux associés à l'altération génétique identifiée. Des recommandations ont été établies à ce sujet par des groupes d'experts réunis à la demande du Ministère de la Santé en 2004¹.

La chirurgie prophylactique constitue un temps particulièrement fort du parcours médical de ces patients et de leur entourage. Une série de 6 recommandations est donc publiée en 2009. Quatre de ces guides ont une approche par organe (cancer du sein, cancer de l'ovaire, cancer médullaire de la thyroïde, cancer gastrique), les deux autres une approche par syndrome (polypose adénomateuse familiale et syndrome HNPCC/Lynch).

Ces recommandations complètent et actualisent les recommandations de 2004 afin de mieux cibler les indications de la chirurgie prophylactique, les éventuelles alternatives, les aspects techniques, les retentissements psychologiques voire sociaux-familiaux des interventions chirurgicales prophylactiques. La publication de 6 guides de recommandations distincts permet de mieux prendre en compte les différences de prise en charge liées notamment aux niveaux de risques et à l'âge d'apparition des cancers, au pronostic de l'éventuel cancer qui surviendrait en l'absence de chirurgie prophylactique, aux conséquences physiques et psychologiques d'une chirurgie survenant sur un organe *a priori* sain.

Quoiqu'il en soit, la prise en charge des patients pour lesquels se pose la question d'une intervention chirurgicale prophylactique implique fortement l'équipe médicale qui doit accompagner le patient dans la formulation de sa demande et dans sa décision finale. La complexité et le poids de cette prise en charge a d'ailleurs conduit l'INCa à compléter ou à établir une documentation destinée aux patients.

¹ F. Eisinger *et al.* Identification et prise en charge des prédispositions héréditaires aux cancers du sein et de l'ovaire. Bulletin du Cancer 2004. 91(3) : 219-37.
S. Olschwang *et al.* Identification et prise en charge du syndrome HNPCC, prédisposition héréditaire aux cancers du côlon, du rectum et de l'utérus. Bulletin du Cancer 2004. 91(4) : 303-15.

MÉTHODE

L'Institut National du Cancer (INCa) a missionné le Professeur Jean-Pierre Lefranc en avril 2007 pour piloter un groupe de travail sur la chirurgie prophylactique des cancers avec prédisposition génétique. Quarante experts ont été réunis à partir de la fin 2007 pour élaborer des recommandations sur ce sujet à destination des médecins spécialistes avec un accompagnement méthodologique du département des recommandations de l'INCa.

Les travaux sur les différents chapitres (polypose adénomateuse familiale, syndrome HNPCC/Lynch, cancer gastrique diffus héréditaire, cancer du sein et de l'ovaire BRCA, néoplasies endocriniennes multiples de type 2) ont été conduits en sous-groupes selon les spécialités médicales des membres du groupe de travail. Compte tenu de la spécificité et de la relative rareté de l'expertise en France sur le thème abordé, le travail fourni par chacun des sous-groupes a ensuite été soumis à la relecture de l'ensemble du groupe de travail ainsi qu'à des relecteurs étrangers francophones chaque fois que possible.

La méthode d'élaboration utilisée pour ces recommandations est une adaptation de la méthode RPC publiée par la Haute autorité de santé². Elle repose sur l'analyse critique des données scientifiques disponibles et sur le jugement argumenté des experts au sein d'un groupe de travail pluridisciplinaire représentatif des modes d'exercice et des disciplines concernées par la prise en charge des cancers avec prédisposition génétique.

Les recommandations proposées sont classées en grade A, B ou C (cf. tableau). Cette gradation repose sur le niveau de preuve scientifique de la littérature. Le niveau de preuve d'une étude caractérise la capacité de l'étude à répondre à une question posée. Il repose notamment sur l'adéquation du protocole de l'étude à la question posée, l'existence ou non de biais dans sa réalisation, la puissance de l'étude. Des accords professionnels sont également proposés. Un accord professionnel exprime une opinion quasi unanime des professionnels. Cet accord professionnel correspond à un fait d'observation.

La nécessité d'une actualisation de ces recommandations devra être évaluée dans les trois années suivant la publication.

6

NIVEAU DE PREUVE SCIENTIFIQUE FOURNI PAR LA LITTÉRATURE	GRADE DES RECOMMANDATIONS
Niveau 1 Essais comparatifs randomisés de forte puissance Méta-analyse d'essais comparatifs randomisés Analyse de décision basée sur des études bien menées	A Preuve scientifique établie
Niveau 2 Essais comparatifs randomisés de faible puissance Études comparatives non randomisées bien menées Études de cohorte	B Présomption scientifique
Niveau 3 Études cas-témoin	C Faible niveau de preuve scientifique
Niveau 4 Études comparatives comportant des biais importants Études rétrospectives Séries de cas Études épidémiologiques descriptives (transversale, longitudinale)	

² Guide d'analyse de la littérature et gradation des recommandations. Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. Janvier 2000.

CHAPITRE 1.

CHIRURGIE PROPHYLACTIQUE DANS LA PRISE EN CHARGE DU CANCER DU SEIN AVEC PRÉDISPOSITION GÉNÉTIQUE

S. GIARD, P. PUJOL, P. VENNIN, J.-P. LEFRANC, F. EISINGER, C. NOGUÈS, N. TUBIANA-MATHIEU, A. LESUR, R. VILLET

RECOMMANDATIONS

FEMME PORTEUSE D'UNE MUTATION BRCA1/2, INDEMNE

Malgré son caractère mutilant, la mastectomie bilatérale prophylactique reste la mesure la plus efficace de prévention du risque de cancer du sein chez une femme indemne porteuse d'une mutation BRCA1/2. Elle fait partie des options de prise en charge devant être discutées, les autres options étant la surveillance mammaire, l'ovariectomie et les traitements médicaux dans le cadre d'essais.

1. MASTECTOMIE BILATÉRALE PROPHYLACTIQUE

Les indications

La mastectomie bilatérale prophylactique peut être envisagée sur demande de la patiente qui a été correctement informée.

Tout geste de mastectomie prophylactique doit être discuté après concertation du chirurgien et de l'oncogénéticien impliqués dans la prise en charge de la patiente (accord professionnel). Une consultation avec un psychologue doit systématiquement être proposée à la patiente (accord professionnel). On veillera à ce qu'une période de réflexion pour la patiente soit respectée.

Bilan avant chirurgie prophylactique

Une IRM mammaire est recommandée avant la chirurgie préventive mammaire. Il n'est cependant pas utile de la refaire si elle date de moins de 4 à 6 mois (accord professionnel). Dans le cas où l'IRM est positive, il est recommandé de réaliser si possible une biopsie sous IRM. Une échographie ciblée suivie d'une biopsie (en cas de lésion retrouvée) peut être une alternative. La procédure de prélèvement du ganglion sentinelle est déconseillée lors d'une chirurgie préventive mammaire si l'IRM est normale (accord professionnel).

Techniques chirurgicales

Il est recommandé d'expliquer que la mastectomie bilatérale prophylactique peut se faire selon trois techniques (Grade C) :

- mastectomie avec résection de peau et de la PAM ;
- mastectomie avec conservation de l'étui cutané ;
- mastectomie avec conservation de l'étui cutané et de la PAM.

Pour faire le choix de la technique chirurgicale, la patiente devra être informée au préalable :

- du risque résiduel de cancer après mastectomie bilatérale prophylactique, vraisemblablement très faible, mais qu'on ne peut pas exclure en particulier en cas de préservation cutanée et surtout de la PAM ;

- que les résultats esthétiques varient selon le type de mastectomie envisagé : ainsi les mastectomies avec conservation de l'étui cutané donnent de meilleurs résultats que les mastectomies conventionnelles et les mastectomies préservant la PAM donnent de meilleurs résultats que celles ne conservant que l'étui ;
- qu'aucun bénéfice fonctionnel (sensibilité, facilité d'intégration de la reconstruction au schéma corporel, etc.) n'a été clairement démontré pour un type de mastectomie par rapport à un autre.

Reconstruction mammaire

La décision d'une reconstruction doit relever du choix de la patiente après exposé des différentes possibilités (reconstruction ou pas, immédiate ou différée, les différentes techniques de reconstruction) (accord professionnel). La reconstruction par lambeaux libres peut être un choix technique retenu notamment pour des patientes ayant une exigence esthétique très importante et/ou refusant la perspective de corps étrangers prothétiques. Si cette option intéresse ou est retenue par la patiente, il faut alors savoir la référer, au moins pour avis, aux (rares) équipes spécialisées qui réalisent actuellement ce type de chirurgie (accord professionnel).

Surveillance après mastectomie bilatérale prophylactique

Après la reconstruction, il est recommandé de proposer une surveillance clinique, avec inspection et palpation des sites mammaires selon un rythme annuel ou biennal (accord professionnel). Aucune imagerie systématique n'est recommandée (accord professionnel).

2. CONDUITE À TENIR EN L'ABSENCE DE MASTECTOMIE BILATÉRALE PROPHYLACTIQUE

Surveillance mammaire en l'absence de mastectomie bilatérale prophylactique

Pour les femmes qui ne choisissent pas la chirurgie prophylactique mammaire, l'examen de surveillance mammaire de référence est l'IRM avec injection de gadolinium, associée à une mammographie/échographie à un rythme annuel (les examens sont ciblés en cas de prise de contraste suspecte (ACR3 ou plus) (accord professionnel). Le risque de rappel ou de faux-positif en particulier avec l'IRM doit être signalé avant l'examen. Ce bilan est recommandé à partir de l'âge de 30 ans ou plus tôt en cas de formes très précoces dans la famille (accord professionnel).

Ovariectomie prophylactique

L'ovariectomie est un moyen de réduire le risque de cancer du sein chez la femme indemne porteuse d'une mutation BRCA1/2 et doit être présentée comme une option lors des discussions (Grade C). L'âge moyen à partir duquel l'ovariectomie est généralement recommandée est de 40 ans et après accomplissement des projets de grossesse.

Cet âge peut être modulé par le type de prédisposition (le risque lié à BRCA2 étant plus faible et plus tardif), la présence de cancers ovariens et leur âge de survenue dans la famille, un antécédent personnel de cancer du sein ayant induit une ménopause précoce. L'information nécessite une discussion sur les risques, le degré de protection mammaire et ovarien, les symptômes de la ménopause et leur possibilité de prise en charge (THS de courte durée).

Il n'y a pas de contre-indication au traitement de substitution après chirurgie ovarienne chez les femmes non ménopausées lorsqu'il y a des symptômes liés à la castration (accord professionnel). Il convient d'informer les patientes que le traitement substitutif pourrait réduire le bénéfice attendu de l'annexectomie, en particulier pour les traitements au long cours (accord professionnel). Le traitement hormonal après 50 ans n'est pas recommandé

(accord professionnel), il peut être discuté au cas par cas en présence de symptômes invalidants. Quel que soit l'âge, on recommande un traitement aux doses minimales qui permettent le soulagement des symptômes (accord professionnel).

Autres traitements

La prescription d'un traitement médical à visée préventive ne peut être faite en France pour l'instant que dans le cadre d'un protocole évaluatif (accord professionnel).

Il n'y a pas lieu actuellement de contre-indiquer l'utilisation de la pilule contraceptive chez les femmes porteuses d'une mutation BRCA1 ou BRCA2 (accord professionnel). Les patientes doivent être informées des bénéfices probables de la contraception orale sur la réduction du risque de cancer de l'ovaire (grade B).

FEMME PORTEUSE D'UNE MUTATION BRCA1/2, ATTEINTE D'UN CANCER DU SEIN (RISQUE CONTROLATÉRAL)

La mastectomie controlatérale immédiate, ou retardée par rapport au traitement du premier cancer, est une option envisageable en cas de mutation documentée BRCA1/2. Les situations sont complexes et particulières, les décisions doivent être réfléchies et discutées au cas par cas (accord professionnel).

Si la mutation n'est pas connue mais l'histoire familiale évocatrice d'un contexte héréditaire, une consultation d'oncogénétique peut être envisagée « en urgence » dans le but d'éclaircir l'histoire familiale et si nécessaire dans le but d'obtenir les résultats du test avant le traitement local de la tumeur mammaire, en particulier avant la radiothérapie en cas de possibilité de traitement conservateur (accord professionnel).

L'information et la décision du geste chirurgical uni ou bilatéral devront s'appuyer sur l'évaluation des risques à l'aide d'algorithmes ou de nomogrammes d'aide à la décision (Adjuvant ! Online pour le risque évolutif général du cancer, tufts-nemc.org/ibtr pour le risque de récurrence locale après traitement conservateur du côté atteint, ces risques étant à mettre en balance avec le risque de 25 à 30 % à 10 ans d'atteinte du côté sain) (accord professionnel).

FEMME NON PORTEUSE D'UNE MUTATION BRCA1/2, À RISQUE GÉNÉTIQUE PROBABLE

Une mastectomie bilatérale peut être envisagée dans le cas où il existe une volonté d'attitude préventive de la part de la femme et une forte présomption de prédisposition génétique, notamment en cas d'antécédent personnel de cancer (accord professionnel). Compte tenu de la complexité de cette situation, la décision relève d'une approche multidisciplinaire avec au minimum le chirurgien et l'oncogénéticien impliqués dans la prise en charge de la patiente.

L'annexectomie ne doit pas être envisagée, sauf dans les cas où les cancers ovariens ont été rapportés dans la famille (accord professionnel).

ARGUMENTAIRE

CHIRURGIE PROPHYLACTIQUE DANS LA PRISE EN CHARGE DU CANCER DU SEIN AVEC PREDISPOSITION GENETIQUE

FEMME PORTEUSE D'UNE MUTATION BRCA1/2, INDEMNÉ

Environ 25 % des femmes atteintes de cancer du sein ont un antécédent familial de cancer du sein. Dans 10 % des cas, un syndrome héréditaire est très probable [1].

Parmi les « facteurs » génétiques, certains ont une pénétrance (c'est-à-dire un risque d'atteinte) très forte (BRCA1, BRCA2, p53, PTEN, CDH1) d'autres plus modérée (ATM, CHECK2, PALB2). Les allèles de très forte pénétrance sont rares en population générale (moins de 1 % des femmes). Les moins rares concernent BRCA1 et BRCA2 dont les mutations rendent compte d'environ 2 à 5 % des cancers du sein. Ce pourcentage varie selon les ethnies car il existe des mutations fondatrices. Nous considérerons ici essentiellement les mutations BRCA1 et BRCA2 qui représentent la grande majorité des indications de chirurgie préventive. Les autres situations (Li Fraumeni, Cowden, CDH1) sont exceptionnelles et exposent à d'autres risques tumoraux, parmi lesquels le cancer du sein n'est pas toujours la préoccupation principale.

Les cancers du sein liés à BRCA1 sont souvent « triple négatif » ou *basal-like* (pas de récepteurs estrogènes ou progestérone, pas de sur-expression de HER2-neu) et souvent plus évolutives que les formes sporadiques. Dans tous les cas, il n'existe pas suffisamment de données pour différencier la prise en charge d'une tumeur primitive liée à BRCA1 ou sporadique. Ainsi la question de la chirurgie prophylactique se pose essentiellement en raison du risque cumulatif important de cancer du sein.

À ce jour, les cancers du sein liés à BRCA2 n'ont pas été associés à un phénotype spécifique, mais des différences avec les cancers sporadiques ont été décrites, en particulier une grande fréquence de haut grade et de récepteurs positifs [2,3].

1. ESTIMATION DU RISQUE

Les mutations BRCA1/2 exposent à des risques majeurs de cancer du sein et de l'ovaire qui peuvent atteindre 90 % en risque cumulatif pour la vie entière pour le risque de cancer du sein. Ces risques peuvent être visualisés sur des histogrammes par décennie pour les cancers du sein et pour les cancers de l'ovaire, et en fonction de la mutation BRCA1 ou BRCA2 [4]. Les estimations des pénétrances sont très variables selon les études [5,6] pour des raisons multiples : type d'étude, différences de recrutement des populations étudiées, intervention d'autres gènes, différences d'expositions hormonales, année de naissance [6,7]. Il peut être pour la femme plus rassurant, réaliste et informatif de regarder les risques annuels plutôt que les risques cumulatifs (cf. Tableau 1). En effet, il est important de noter que dans les tranches d'âge pour lesquelles le risque cumulatif est le plus élevé, 98 % des femmes n'auront pas dans l'année un cancer du sein.

Tableau 1. Risque annuel de cancer du sein pour BRCA1 et BRCA2 [8]

ÂGE	BRCA1	BRCA2
20-24 ans	0,02 %	0,02 %
25-29 ans	0,11 %	0,12 %
30-34 ans	0,74 %	0,36 %
35-39 ans	1,59 %	0,78 %
40-44 ans	2,92 %	0,91 %
45-49 ans	4,28 %	1,34 %
50-54 ans	2,65 %	1,76 %
55-59 ans	3,01 %	2,00 %
60-64 ans	2,70 %	2,17 %
65-69 ans	2,96 %	2,38 %

2. LA CHIRURGIE PROPHYLACTIQUE MAMMAIRE

2.1. Quel type de mastectomie ?

2.1.1. Définitions

Trois types de mastectomie sont actuellement réalisés [9,10] : la mastectomie totale, la mastectomie avec conservation de l'étui cutané (*skin sparing-mastectomy*), la mastectomie avec conservation de la plaque aréolo-mamelonnaire (PAM) (*nipple-sparing mastectomy*).

Le but de ces trois techniques est de réaliser l'ablation du maximum de tissu glandulaire en sachant que l'origine embryologique du sein et les variations interindividus ne permettent pas de définir des limites anatomiques chirurgicales par rapport aux structures voisines qui assureraient l'exhaustivité de cette exérèse glandulaire.

◆ La mastectomie totale

La mastectomie totale consiste en l'ablation de la glande avec une ellipse cutanée, légèrement oblique remontant vers le creux axillaire afin de faciliter la reconstruction, en préservant au maximum la laxité du futur quadrant inféro-externe, circonscrivant la PAM qui est emportée avec le reste de la glande. C'est la seule technique à réaliser en cas de mastectomie seule afin d'éviter les surplus cutanés qui gêneront l'appareillage prothétique et qui ne seront de toute façon pas utilisables pour une éventuelle reconstruction ultérieure, compte tenu des phénomènes de rétraction cicatricielle.

◆ La mastectomie avec conservation de l'étui cutané

La PAM est enlevée en monobloc avec le reste de la glande. L'étui cutané est ainsi préservé soit dans sa totalité, soit en le réduisant (incision elliptique peri-PAM, ou incision en T inversé suivant un schéma de mammoplastie type Wise) lorsque le sein est très ptosé et/ou très large (pour limiter les risques vasculaires sur ce lambeau cutané « au hasard ») pour adapter l'étui cutané au volume que l'on souhaite reconstruire.

◆ La mastectomie avec conservation de la PAM

Encore parfois appelée mastectomie sous-cutanée, elle en diffère cependant par deux points : la dissection par rapport à la peau se fait dans le plan dit des crêtes de Duret et l'épaisseur de la peau et du tissu sous-cutané laissé en place ne devrait pas excéder 5 mm [11]. Ce plan de dissection est également celui de la mastectomie avec conservation de l'étui cutané. La dissection en arrière de la PAM se fait dans le plan laissant en place le moins de tissu glandulaire possible tout en préservant la vascularisation (épaisseur de 5 mm ?). Ces prélèvements rétro-PAM sont remis séparément du reste de la pièce pour une étude histologique ciblée, l'existence de lésions atypiques, voire malignes faisant réviser *a posteriori* (pas d'examen extemporané) la conservation de la PAM ou du cône mamelonnaire. À noter que la technique de conservation de la PAM ne peut être proposée que si la reconstruction associée peut remplacer « volume pour volume » le sein naturel (sans nécessité de réduction importante de l'étui cutané pour l'adapter au volume reconstruit).

2.1.2. Données de la littérature

◆ Le risque d'une exérèse limitée

Le risque résiduel de cancer après mastectomie bilatérale dite prophylactique est vraisemblablement très faible. Il existe quel que soit le type de mastectomie réalisée mais ne semble pas dépendre (pour l'instant) du type de mastectomie choisie [12-14]. Il est cependant difficile d'affirmer actuellement l'absence de sur-risque lié à la préservation cutanée et surtout à la préservation de la PAM, compte tenu de la rareté de l'événement considéré (1 récurrence mamelonnaire pour 7 récurrences locales chez 575 patientes, [12], aucune récurrence mamelonnaire sur 2 récurrences locales sur 124 mastectomies prophylactiques [14]), du recul variable des études, de l'hétérogénéité des patientes incluses, mutées ou non, des techniques employées... et de l'absence d'étude prospective comparative. L'hypothèse d'un sur-risque lié à la préservation de l'étui cutané ou à la préservation de l'étui cutané et de la PAM n'a pas été confirmée ou infirmée jusqu'à maintenant.

◆ L'avantage des conservations cutanées ou cutanées + PAM

Elles donnent de meilleurs résultats esthétiques que les mastectomies conventionnelles, et les mastectomies préservant la PAM de meilleurs résultats que celles ne conservant que l'étui, tant du point de vue des observateurs que des patientes elles-mêmes [14,15], mais ce gain de meilleure image ne retient pas, au contraire, sur le taux de satisfaction globale des patientes (peur du sur-risque de cancer ? taux de réinterventions plus important ?...) [16].

Quant au bénéfice fonctionnel de la conservation de la PAM (fonction érectile et sensibilité), il a été peu étudié : 52 à 75 % des patientes [15,17] disaient avoir conservé une sensibilité au moins partielle de leur PAM (mais une radiothérapie localisée était associée à la conservation de la PAM).

◆ Inconvénient des conservations cutanées et de PAM : la nécrose

D'étendue variable, elle complique 5 à 25 % de ces mastectomies [10,18,19]. Elle est majorée lorsque sont associées des résections de cicatrice antérieure, une incision complexe type Wise (26,5 % de nécrose), les facteurs habituels de risque vasculaire : tabac, diabète [19]. La nécrose de la PAM survient dans 6 à 30 % des conservations [20-23] et serait totale dans la moitié des cas [24]. Les autres complications de la conservation de PAM sont la décoloration (43 %), les malpositions et distorsions [15].

2.1.3. Conclusions

Le geste chirurgical doit trouver un équilibre entre (niveau de preuve 4) :

- la crainte de laisser du tissu glandulaire en place, susceptible de faire le lit d'un cancer ultérieur ;
- la crainte d'une exérèse trop poussée vers la peau, menaçant sa vascularisation et donc source de nécrose et de menace sur la reconstruction ;
- le souci du meilleur résultat esthétique et « fonctionnel » possible, lié lui à la qualité, l'épaisseur et l'étendue des tissus cutanés et sous-cutanés préservés.

Des indications communes aux trois techniques peuvent être données pour assurer une exérèse optimale (niveau de preuve 4) :

- en profondeur, l'exérèse doit aller jusqu'au fascia prépectoral ;
- latéralement, les limites de l'exérèse peuvent être matérialisées par un schéma préopératoire qui marque sur la peau les contours du sein par rapport au thorax : le sillon inférieur et externe. En dedans et en haut, la main de l'opérateur mobilise le sein sur le thorax pour faire apparaître ses contours par rapport au reste de la paroi. En fin d'intervention, la surface de la pièce d'exérèse doit correspondre à ce schéma préopératoire ;
- en superficie (peau), les limites sont variables en fonction du type de mastectomie choisie.

La demande de la patiente constitue le paramètre le plus informatif de l'acceptabilité et de la satisfaction de cette mesure préventive *a posteriori* [25]. L'histoire familiale est souvent un élément déterminant de la demande [25].

2.2. Quel type de reconstruction ?

La majorité des mastectomies prophylactiques sont associées à une reconstruction, le plus souvent immédiate et le plus souvent par implants prothétiques. La décision d'une reconstruction relève du choix de la patiente après exposé des différentes possibilités (reconstruction ou non, immédiate ou différée, techniques de reconstruction possibles, avantages et inconvénients des différentes situations).

2.2.1. La reconstruction par implants prothétiques

◆ Définition

C'est la mise en place d'une prothèse située au moins en partie en position rétromusculaire (rétropectorale). Ces prothèses sont constituées d'une enveloppe de silicone et d'un contenant pouvant être soit du sérum physiologique, soit un gel de silicone (préférée le plus souvent en reconstruction pour éviter les effets de vagues (plissement) visibles des prothèses « salines »). Dans certains cas, la mise en place de cette prothèse préremplie est précédée par la mise en place d'une prothèse d'expansion (*expander*), prothèse qui peut être gonflée progressivement après sa mise en place par injections répétées transcutanées de sérum physiologique. Cette technique d'expansion peut être proposée lorsque le chirurgien estime que la qualité des tissus qui entoureront la prothèse ne permet pas d'avoir d'emblée le volume mammaire souhaité.

◆ Données de la littérature

En période préopératoire précoce, les effets secondaires et complications sont dominés par les douleurs, les hématomes, l'infection, la nécrose, la luxation de prothèse, plus à distance par la contracture capsulaire et la rupture. Ces « complications » surviennent, dans les séries ne s'intéressant qu'aux mastectomies prophylactiques bilatérales [18,26-29] dans 30 à 66 % des cas, le chiffre le plus bas correspondant aux complications ayant nécessité une réintervention précoce ou tardive. L'équipe de la Mayo Clinic [29] insiste particulièrement sur la nécessité d'informer les patientes du risque de réintervention (52 % de leurs opérées ayant au moins une réintervention, 27 % au moins 2). Le risque de perte définitive de prothèse par complication ne dépasse pas 5 %. Enfin, les dernières revues et études de cohorte [30,31] ont confirmé l'absence de sur-risque de maladie inflammatoire (connectivite, fibromyalgie) chez les porteuses de prothèse à gel de silicone.

2.2.2. La reconstruction par lambeaux musculo-cutanés

◆ Définition

C'est l'utilisation de tissus autologues transférés sur le site de mastectomie en conservant leur vascularisation d'origine (lambeaux pédiculés) ou après section du pédicule d'origine, rebranché (microanastomose) sur un pédicule local (lambeaux libres).

◆ Données de la littérature

Soixante-dix à 80 % des reconstructions sont effectuées par prothèse [26,27,29]. L'alternative est le recours aux techniques de lambeaux musculo-cutanés. Les lambeaux musculo-cutanés bilatéraux pédiculés (grand dorsal, TRAM) [32-34] sont peu étudiés dans la littérature voire pas si l'on ne s'intéresse qu'aux reconstructions dans le cadre des prophylaxies pour risque génétique. Les lambeaux musculo-cutanés les plus utilisés actuellement pour une chirurgie prophylactique bilatérale sont les lambeaux libres (avec anastomoses microchirurgicales) permettant une épargne musculaire et limitant donc les séquelles du site donneur.

La morbidité spécifique est constituée par le risque de nécrose du lambeau, partielle dans 2 à 9 % des cas [35-38], totale dans moins de 1 % des cas [35,36,38]. La nécrose peut également survenir au niveau du site des prélèvements (4,2 % des sites abdominaux pour les DIEP [37]). À plus long terme, la morbidité semble surtout celle du site de prélèvement : 0,7 à 6,6 % de hernie ou déhiscence de la paroi abdominale (bulge) après DIEP [35-37,39]. Sur une série de 1 195 lambeaux libres [40], le taux de complications est estimé à 27,9 %, avec 7,7 % de complications majeures, 3 % de complications jugées irréversibles dans une autre série [26]. Le taux de réinterventions pour complications varie de 6 à 21 % [26,36-38].

2.2.3. Conclusions

La reconstruction par implants prothétiques est la technique la plus « simple » de reconstruction qui ne nécessite pas d'autre abord ni cicatrice que celui de la mastectomie et évite donc la morbidité propre des sites donneurs. Néanmoins, la présence de ces corps étrangers non sensibles, peu ou pas mobiles notamment lors des changements de position, nécessite un temps d'adaptation plus ou moins long pour les femmes. Ce type de reconstruction ne permet pas d'obtenir des seins de très grande taille et/ou très ptosés (niveau de preuve 4).

Les lambeaux libres (DIEP, fessiers, « Rubens »...) donnent un résultat plus proche du sein naturel : volume, degré de ptose, consistance, mobilité, évolution à long terme, voire sensibilité permettant le plus souvent d'éviter la mise en place d'un corps étranger prothétique et ses inconvénients (niveau de preuve 4).

En revanche, il s'agit d'une chirurgie lourde en moyens humains et matériels pour sa réalisation, nécessitant des équipes rompues à la microchirurgie, avec souvent un recours à deux équipes chirurgicales pour limiter le temps opératoire qui reste long, de 7 à 10 heures en moyenne [35,37,41,42] (niveau de preuve 4). Pour la patiente, c'est accepter un site cicatriciel supplémentaire.

Au total, la reconstruction est le plus souvent immédiate et par implants prothétiques. L'utilisation des lambeaux libres reste rare. Il s'agit cependant d'une option possible pour le choix d'une reconstruction bilatérale.

2.3. Quel bilan avant une chirurgie prophylactique mammaire ?

Le taux de lésions malignes occultes découvertes sur pièces de mastectomie prophylactique varie dans les études publiées de 0 à 10 % [18,28,43-46]. Cette variabilité s'explique par l'hétérogénéité des populations retenues, mutées ou non, indemnes ou non de cancer. Dans toutes les séries, les lésions malignes sont majoritairement (au moins 2/3 des cas [44]) des carcinomes intracanalaires, le reste étant des canaux invasifs de taille inférieure à 5 mm et donc à risque extrêmement faible d'atteinte ganglionnaire. La mastectomie totale serait donc le traitement suffisant de ce type de lésion. En cas de carcinome infiltrant, une exploration chirurgicale axillaire secondaire devrait néanmoins être discutée (ganglion sentinelle ± curage axillaire).

En conclusion, l'excellent pronostic des rares lésions découvertes sur les pièces de mastectomie prophylactique, ne justifie pas la réalisation systématique d'une procédure de ganglion sentinelle [43,47], ni de refaire une IRM mammaire si elle date de moins de 4 à 6 mois [43] (niveau de preuve 4). Dans le cas où l'IRM est positive, il est recommandé de réaliser si possible une biopsie sous IRM. Une échographie mammaire ciblée suivie d'une biopsie (en cas de lésion retrouvée) peut être une alternative.

2.4. Quelle surveillance après reconstruction ?

Il n'existe actuellement pas d'étude dans la littérature s'intéressant spécifiquement au suivi des femmes porteuses d'une mutation ayant bénéficié d'une chirurgie prophylactique mammaire (avec ou sans reconstruction).

Les deux enjeux de cette surveillance sont d'une part la détection de la survenue d'un cancer et d'autre part la détection des complications de la reconstruction. Compte tenu du faible risque de cancer ultérieur, de leur localisation essentiellement superficielle (cf. supra) d'une part, et compte tenu du choix prophylactique fait pour « soulager » les patientes de leur anxiété vis-à-vis du cancer d'autre part, il ne semble pas utile de proposer plus qu'une surveillance clinique avec inspection et palpation des sites mammaires et ganglionnaires indépendants. Reste le problème des complications à long terme de la reconstruction. Le seul ne relevant éventuellement pas d'un examen clinique pour sa détection, est le risque de rupture prothétique asymptomatique. La question essentielle est de savoir s'il existe un inconvénient à laisser en place une prothèse rompue sans retentissement clinique, y compris esthétique et quel serait pour la patiente le bénéfice à en faire le dépistage présymptomatique par un bilan d'imagerie. Cette question n'est pas résolue actuellement.

2.5. Conséquences psychosociales de la chirurgie prophylactique

Cf. texte sur la dimension psychologique du recours à la mastectomie prophylactique chez les personnes à risque familial d'une maladie cancéreuse, accessible sur le site de l'INCa : www.e-cancer.fr.

3. LES AUTRES MOYENS DE RÉDUCTION DU RISQUE DE CANCER DU SEIN

3.1. L'annexectomie bilatérale

Les premières études ont mis en exergue une nette réduction du risque de cancer du sein chez les femmes porteuses d'une mutation BRCA1 et BRCA2 qui avaient choisi la chirurgie préventive des annexes plutôt que la surveillance [48-50]. Mais les deux études qui ont analysé séparément les conséquences de la chirurgie ovarienne en fonction du gène n'ont pas vu de différence significative de réduction du risque de cancer du sein avec les mutations de BRCA2 chez les femmes indemnes porteuses d'une mutation [51] ou du risque de cancer controlatéral [52]. L'opinion générale était donc une réduction du risque de l'ordre de 50 % pour BRCA1 et incertaine pour BRCA2. Ces enquêtes étaient cependant rétrospectives avec les difficultés d'interprétation que l'on connaît [53]. Par exemple, le choix de faire une chirurgie ovarienne préventive n'est pas indépendant de la prévalence de l'atteinte ovarienne dans la famille et le risque pour les apparentés est corrélé au site des cancers (sein ou ovaire) de la famille [54]. Le nombre de femmes porteuses d'une mutation BRCA2 était aussi dans les premières études nettement inférieur aux mutations de BRCA1, d'où une faible puissance de la comparaison. En revanche, dans la seule étude prospective publiée [55] concernant 1 079 femmes âgées de plus de 30 ans, mutées BRCA1 ou BRCA2 et après 3 ans de suivi, la réduction du risque de cancer de sein est de 40 % chez les femmes porteuses d'une mutation BRCA1 opérées par rapport aux femmes surveillées (Hazard ratio 0,61 IC95 % [0,30-1,22], 15 cancers/368 femmes opérées, 19 cancers/178 femmes surveillées) alors que chez les femmes porteuses d'une mutation BRCA2, la réduction du risque de cancer du sein est de 70 % chez les opérées par rapport aux femmes surveillées (Hazard ratio 0,28 IC95 % [0,08-0,92]). Le point le plus intéressant de cette étude est la réduction du nombre de tumeurs RE+ (7 *versus* 2) avec la chirurgie des ovaires et l'absence de différence du nombre des tumeurs RE- (14 avec la chirurgie, 11 avec la surveillance). Ces chiffres sont cohérents avec les autres études prospectives de manipulations hormonales dans les cancers du sein qui ont toutes montré une réduction du risque de cancer du sein RE+ sans changement pour les tumeurs RE- [56,57]. Dans les études rétrospectives qui ont vu une diminution du risque de cancer controlatéral avec le tamoxifène chez les patientes mutées BRCA1 [58,59], il est possible que la prescription initiale ait été liée au statut RE+ de la première tumeur et que l'on ait observé une réduction du risque controlatéral des tumeurs RE+ du fait de la relation entre le statut de la première et de la deuxième tumeur dans les formes BRCA1/2 [60].

Une méta-analyse publiée en 2009 confirme l'effet préventif de l'annexectomie quel que soit le type de mutation [61].

Cette chirurgie ovarienne est beaucoup plus souvent acceptée que la chirurgie préventive mammaire [62,63] et trois fois plus réalisée [64]. Cependant, seulement 40 à 60 % des femmes de plus de 50 ans semblent avoir réalisé une annexectomie dans différentes séries (communication San Antonio, cohorte GENEPSO).

L'annexectomie chez la femme en activité génitale est associée aux conséquences de la privation hormonale brutale. Si la réduction observée du risque de cancer du sein après la castration passe au moins en partie par la déficience hormonale, les résultats de 2 études sont rassurants au sujet de l'utilisation d'un traitement substitutif après la chirurgie. Dans l'étude internationale « PROSE » [65], la réduction du risque de cancer du sein associé à l'ovariectomie prophylactique n'est pas significativement différente selon l'utilisation (0,37 IC 95 % 0,14-0,96) ou non (0,38 IC 95 % 0,09-1,59) d'un traitement substitutif de courte durée (3,2 ans en moyenne). Une étude cas témoins de 472 femmes ménopausées (les trois quarts naturellement) avec une mutation BRCA1, n'a pas décrit d'augmentation du risque de cancer du sein associé au THS mais, au contraire, une réduction du risque avec les estrogènes seuls [66]. Ces deux études sont sans doute à interpréter avec une grande prudence [67]. On peut cependant en retenir qu'il n'y a pas de contre-indication à un traitement estrogénique ou estroprogestatif en cas de symptômes de la ménopause, au moins pour une courte durée.

On peut s'appuyer également sur une analyse décisionnelle selon le modèle de Markov, qui a repris les données qui étaient disponibles en 2004, pour estimer les gains de survie apportés par la chirurgie préventive ovarienne avec ou sans traitement de substitution [68]. D'après ce modèle, la chirurgie prophylactique ovarienne allonge l'espérance de vie des femmes porteuses d'une mutation BRCA1/2 de façon significative. Le gain en années va de 3,34 à 4,65 ans selon l'âge de l'ovariectomie. Ce gain est peu modifié (+ 0,17 à - 0,34) par le traitement hormonal lorsqu'il est interrompu à 50 ans, mais une réduction nette (- 0,79 à - 1,09) de l'espérance de vie est observée lorsque le traitement est poursuivi toute la vie. Par exemple, le gain lié au traitement substitutif jusque 50 ans est de 0,79 années pour les femmes qui choisissent la chirurgie préventive mammaire et ovarienne. La perte en années liée au traitement hormonal est estimée à 1,09 si l'on fait la chirurgie ovarienne seule à 30 ans avec un traitement hormonal la vie entière [68].

3.2. Les moyens médicaux

3.2.1. Les SERM (Selective estrogen receptor modulator)

Les grandes études de prévention par tamoxifène *versus* placebo (NSABPP1, ROYAL MARSDEN, Italienne, IBIS1) [69-71] ont été effectuées dans la population générale à haut risque ou à risque intermédiaire. Globalement, la méta-analyse publiée en 2003 [57] donne une réduction de 38 % de l'incidence des cancers du sein avec le tamoxifène. Il n'y a pas de diminution du risque pour les cancers sans récepteurs des estrogènes (Hazard ratio 1,22 IC95 % [0,89-1,67]) mais une diminution de 48 % (IC95 % [36-58] ; $p < 0,0001$) pour les cancers avec ces récepteurs. Dans l'étude prospective randomisée du NSABP-P1, une évaluation d'une sous-population de femmes porteuses d'une mutation a été effectuée et a montré une diminution du risque de 62 % chez les femmes porteuses d'une mutation BRCA2, sans différence chez les femmes porteuses d'une mutation BRCA1 [71]. Le faible nombre de cas (19 au total) ne permet pas de conclure de façon significative sur le plan statistique. Une autre analyse rétrospective de la même étude randomisée constate une avance au diagnostic d'un an avec le tamoxifène pour les tumeurs RH- qui pourrait être liée à la réduction de la densité de la glande mammaire avec le tamoxifène. Il n'y a cependant pas de différence pour les tumeurs RH+ [72].

Dans l'étude IBIS1 [69,70] qui a été effectuée chez 7 152 femmes âgées de 35 à 70 ans avec un suivi médian de 50 mois, sachant que 95 % de ces femmes appartiennent à une famille de cancer, le tamoxifène réduit de 33 % le risque de cancer du sein par rapport au placebo. En parallèle, il existe une augmentation du cancer de l'endomètre non statistiquement significative et une augmentation des événements thromboemboliques statistiquement significative.

Dans les essais préventifs utilisant le raloxifène comme l'essai MORE ou CORE, il n'y a pas eu de sous-population mutée étudiée, pas plus que dans l'étude STAR qui compare tamoxifène et raloxifène en prévention du cancer du sein.

Une question concerne les conséquences du tamoxifène après ovariectomie prophylactique d'autant que le tamoxifène utilisé seul chez les femmes non ovariectomisées peut augmenter le nombre de kystes fonctionnels ovariens étant donné la stimulation ovarienne secondaire au tamoxifène.

Dans l'enquête cas témoins de Gronwald [58], l'utilisation du tamoxifène a été comparée chez 285 femmes porteuses d'une mutation BRCA1/2 avec un cancer bilatéral et 751 femmes témoins mutées avec un cancer unilatéral. Le tamoxifène est associé à une réduction du risque de cancer du sein controlatéral indépendamment de l'ovariectomie (Odd ratio 0,50 IC95 % [0,30-0,85] pour BRCA1 et Odd ratio 0,42 IC95 % [0,17-1,02] pour BRCA2). Cet effet est particulièrement mis en évidence chez la femme préménopausée ou avec une ménopause naturelle. Dans cette étude rétrospective, il est possible qu'il y ait un biais de prescription lié à la présence de récepteurs aux estrogènes sur la tumeur initiale.

Dans l'étude de Metcalfe qui objective la variabilité des pratiques chez les femmes porteuses d'une mutation suivant les pays, 5,5 % des femmes ont utilisé du tamoxifène, 2,9 % du raloxifène et 50 % suivaient un programme de surveillance [73].

3.2.2. Les inhibiteurs d'aromatase

Les traitements préventifs par inhibiteurs d'aromatase sont à l'étude (essai LIBER évaluant l'efficacité préventive du letrozole chez les femmes ménopausées porteuses d'une mutation BRCA1/2) et il n'existe pas actuellement de données disponibles sur leur efficacité chez les femmes porteuses d'une mutation.

3.2.3. Contrôle du poids et les mesures nutritionnelles

De nombreuses études épidémiologiques ont mis en évidence l'influence de l'indice de masse corporelle (IMC) et de la prise de poids sur l'incidence du cancer du sein en fonction du statut ménopausique. Il apparaît une relation entre l'IMC et l'incidence du cancer en postménopause.

L'étude de la *Nurse health study*, évaluant l'effet de changement de poids sur l'incidence de cancer du sein chez 87 143 femmes ménopausées, a montré le rôle de la prise de poids sur l'incidence du cancer du sein.

En 2005, une étude cas témoin [74] effectuée sur 1 073 paires de femmes avec mutations BRCA1/2 a montré qu'une perte de poids de 4,5 kg ou plus chez les femmes porteuses d'une mutation BRCA1 entre 18 et 30 ans était associée à une diminution du risque de développer un cancer du sein à l'âge de 40 ans (Odd ratio 0,47 IC95 % [0,28-0,79]). Cet effet disparaissait lorsque la perte de poids survenait après 30 ans.

L'impact de la nutrition, en particulier l'impact d'un régime avec un niveau bas de graisse, comme dans l'étude WHI, l'impact des anti-oxydants (SUVIMAX), des phyto-oestrogènes (méta-analyse 2005), l'utilisation de différents nutriments comme la vitamine E, l'utilisation de rétinoïdes, de bêta-carotènes n'a pas fait l'objet d'études spécifiques chez les femmes à risque familial ou mutées BRCA1, BRCA2.

3.3. Conclusions

L'annexectomie bilatérale en préménopause réduit le risque de cancer du sein d'environ 50 % (niveau de preuve 4).

La chirurgie ovarienne réduit probablement le risque de cancer du sein associé à BRCA1 mais il est vraisemblable que l'effet prédomine sur les tumeurs qui expriment les récepteurs hormonaux. Comme les tumeurs liées à BRCA1 sont généralement RE- et les tumeurs liées à BRCA2 le plus souvent RE+, on s'attend à ce que la réduction du risque soit plus prononcée pour BRCA2 que pour BRCA1 (niveau de preuve 4).

Le choix d'une ovariectomie, dans le but de réduire le risque de cancer du sein, ne peut être dissocié du choix de l'annexectomie préventive des cancers de l'ovaire et de la trompe et aussi de la décision de faire ou non une chirurgie préventive mammaire.

Les symptômes de privation hormonale peuvent être soulagés par un traitement de substitution, œstrogénique en cas d'hystérectomie associée, œstroprogestatif sinon. Chez les femmes jeunes, une prescription d'analogues de la LHRH sur une courte période (trois mois), avant la décision d'ovariectomie prophylactique, peut aider à prendre conscience du retentissement de la privation hormonale avant la décision de ce geste chirurgical irréversible. Une éventuelle diminution par le traitement de substitution du bénéfice attendu sur la réduction du risque mammaire est possible, elle n'est pas quantifiée actuellement (niveau de preuve 4). En cas de symptomatologie liée à la ménopause induite, la prescription d'un THS aux doses adaptées et sur un temps réduit n'est donc pas contre-indiquée [66].

Les traitements par SERM ont montré leur efficacité en termes de réduction d'incidence chez les femmes à haut risque familial (niveau de preuve 1). Cependant, ni les bénéfices, ni les risques (risques thromboemboliques) n'ont été clairement évalués, en particulier chez les femmes porteuses d'une mutation BRCA1 ou BRCA2.

Les traitements préventifs par inhibiteurs d'aromatase sont à l'étude.

4. CONDUITE À TENIR EN L'ABSENCE DE CHIRURGIE PROPHYLACTIQUE MAMMAIRE

4.1. Surveillance mammaire

La mammographie est le test de référence du dépistage des cancers du sein. Considérant les difficultés de l'interprétation des clichés chez la femme jeune et la réticence de la plupart des femmes envers la chirurgie mammaire préventive, d'autres solutions ont été recherchées. Depuis quelques années, l'IRM dynamique avec injection de gadolinium a été ajoutée à l'imagerie traditionnelle (mammographie/échographie) pour les femmes considérées à très haut risque de cancer du sein. Il est avéré que l'IRM augmente notablement la sensibilité du dépistage annuel (94 % IC95 % [86-98]) au prix d'une baisse de spécificité (3 à 5 fois plus de rappels en raison des faux positifs de l'IRM) [75]. Du fait des caractéristiques en imagerie des tumeurs BRCA1/2, des difficultés d'analyse des clichés, de l'expérience encore limitée des radiologues, la majorité des femmes qui auront une surveillance annuelle par IRM, mammographie et échographie seront confrontées à un rappel ou à un contrôle rapproché [76].

Une revue systématique publiée en 2007 [77] a évalué les performances de l'IRM et de la mammographie pour dépister un cancer du sein chez des femmes à haut risque. Deux des 11 études analysées n'avaient inclus que des femmes porteuses d'une mutation BRCA1/2 [78,79]. La probabilité de laisser une anomalie ACR4 ou plus après un examen négatif avec une prévalence de 2 % est de 1,4 % pour la mammographie seule et de 0,3 % avec les 2 examens. Globalement, le taux de cancers de l'intervalle avec l'association n'est pas supérieur à 10 %. Plus de la moitié de ces tumeurs mesurent moins de 10 mm ou sont *in situ*, et le taux d'envahissement ganglionnaire des cancers invasifs varie de 12 à 21 % [77].

22

4.2. La contraception orale

Dans la population générale, la contraception orale avant l'âge de 20 ans est associée à une augmentation modérée du risque de cancer du sein. Les études faites chez les femmes porteuses d'une mutation BRCA1/2 sont contradictoires.

Une étude cas témoins de 1 311 paires de femmes [80] a pu suggérer que l'utilisation de la contraception orale n'avait pas d'effet délétère chez les femmes porteuses d'une mutation BRCA2. Par contre, la contraception avait un effet délétère modeste chez les femmes porteuses d'une mutation BRCA1 (Odd ratio 1,20 IC95 % [1,02-1,40]).

Au contraire, Haile, dans une étude de 497 femmes porteuse d'une mutation BRCA1 dont 195 avec un cancer du sein et 307 femmes porteuses d'une mutation BRCA2, dont 128 avec cancer du sein, constate que la contraception orale n'a pas d'effet sur le risque de cancer du sein chez les femmes porteuses d'une mutation BRCA1, alors qu'à partir de 5 ans d'utilisation, elle a un effet négatif sur les femmes BRCA2 (Odd ratio 2,06 IC95 % [1,08-3,94]). Cet effet n'est pas influencé par la durée de l'utilisation [81].

Dans une étude rétrospective à partir d'une cohorte internationale (IBCCS) de 1 593 femmes porteuses d'une mutation BRCA1/2, Brohet observe une augmentation modérée (Hazard ratio 1,47 IC95 % [1,16-1,87]) du risque de cancer du sein qui ne diminue pas après l'arrêt de la pilule contraceptive. Il n'observe donc pas de différence de risque entre les utilisatrices en cours et celles qui ont utilisé antérieurement la pilule, comme c'est le cas en population générale. En revanche, l'utilisation d'une contraception orale à long terme, c'est-à-dire de 4 ans ou plus, avant une première grossesse, est associée à une augmentation du risque chez les femmes porteuses d'une mutation BRCA1 (Hazard ratio 1,49 IC95 % [1,05-2,11]) et chez les porteuses d'une mutation BRCA2 (Hazard ratio 2,58 IC95 % [1,21-5,49]) [82].

4.3. Traitement hormonal de la ménopause naturelle

Il n'y a dans la littérature qu'une seule étude sur le traitement hormonal de la ménopause chez les femmes ménopausées naturellement et mutées BRCA1 [66]. Il s'agit d'une étude cas témoins qui décrit une diminution du risque de cancer du sein avec le traitement substitutif, en particulier dans le cas d'un traitement œstrogénique seul. D'importantes réserves d'ordre méthodologique ont cependant été formulées [67]. Dans une étude réalisée au Québec destinée à mesurer les conséquences de la publication de l'étude du WHI sur l'utilisation du traitement substitutif chez les femmes qui ont été testées pour BRCA1/2 [83], on se rend compte que l'utilisation du traitement hormonal est rare (3 %) chez les femmes porteuses d'une mutation même après ovariectomie avant la ménopause.

4.4. Conclusions

◆ Surveillance mammaire

La surveillance par IRM mammaire augmente le nombre de cancers diagnostiqués (niveau de preuve 2). Il n'y a cependant pas d'information sur la réduction du risque de décès apporté par la mammographie, l'association IRM-mammographie, ou l'association IRM-mammographie-échographie. Compte tenu du nombre de prises de contraste ACR3 nécessitant des contrôles rapprochés, du taux de faux-positifs et du faible recul, le rapport bénéfice/risque de cette surveillance n'est pas connu actuellement. Faute d'études randomisées, ce rapport bénéfice/risque sera difficile à estimer précisément, mais dans tous les cas, étant donné la sensibilité de la méthode et l'absence d'irradiation, l'IRM est devenue l'examen de surveillance mammaire de référence des femmes à haut risque de cancer du sein.

On peut s'interroger sur l'utilité de la mammographie et de l'échographie systématiques chez les femmes avant 40 ans lorsque l'IRM est normale [84] ce d'autant que les mutations BRCA1/2 sont associées à un déficit des systèmes de réparation de l'ADN. On peut donc craindre chez les femmes mutées une sensibilité particulière aux radiations ionisantes. Une modélisation récente (fondée sur plusieurs hypothèses) a comparé les risques de l'irradiation mammaire au bénéfice de la mammographie [85]. Par exemple, d'après le modèle, dans le cas où la réduction de la mortalité chez les femmes jeunes est de 15-25 %, le bénéfice de la mammographie annuelle de dépistage n'apparaît qu'à partir de 35 ans. Compte tenu de l'imprécision des éventuels bénéfices, les recommandations internationales sont assez variables [4].

Il est essentiel que les femmes qui choisissent la surveillance mammaire aient bien compris :

- qu'il ne s'agit pas d'éviter la maladie ;
- que la plupart des lésions identifiées lors de cette surveillance seront des cancers invasifs associés à un risque de décès (variable) sans doute faible mais non nul ;

- que la surveillance mammaire régulière ne garantit pas la découverte d'une tumeur de petite taille
- et enfin que les cancers de l'intervalle sont possibles en particulier pour les porteuses de mutations BRCA1.

◆ **Contraception orale**

La littérature a montré que la contraception orale est associée à une réduction importante et prolongée du risque de cancer de l'ovaire, y compris dans les populations BRCA1/2 (niveau de preuve 2). En revanche, son influence sur le risque de cancer du sein est mal évaluée compte tenu du caractère rétrospectif des études, des risques de biais, qui sont probablement encore plus importants que dans les études faites dans la population générale, et incitent à une grande prudence dans l'interprétation de ces données qui sont parfois contradictoires (niveau de preuve 4).

FEMME PORTEUSE D'UNE MUTATION BRCA1/2, ATTEINTE D'UN CANCER DU SEIN (RISQUE CONTROLATÉRAL)

Le risque controlatéral est souvent l'objet d'une inquiétude majeure de la part de la patiente qui a eu l'expérience d'un cancer du sein. Le risque accru de cancer controlatéral constitue la différence la plus significative du risque de rechute entre les cancers du sein BRCA1/2 et les formes sporadiques.

1. ESTIMATION DU RISQUE

Les risques de cancer controlatéral sont très élevés en présence d'une mutation BRCA1/2. Selon les séries, ce risque varie de 10 à 31 % à 5 ans et de 25 à 31 % à 10 ans en cas de mutation, alors qu'ils sont de 2 à 12 % à 5 ans et de 4 à 8 % à 10 ans pour les cas sporadiques. Cela correspond à un risque annuel de 2 à 3 % [86] et donc un risque relatif de 4 à 6 si l'on prend un risque de base annuel de 0,5 %. Comme ce risque n'a pas tendance à diminuer avec le temps, contrairement au risque de récurrence locale ou de métastase à distance, il est d'autant plus significatif que le pronostic du premier cancer est favorable et que la femme est jeune.

L'étude de Metcalfe [52] estime un risque de pratiquement 30 % à 10 ans, risque réduit par le tamoxifène, la castration (surtout avant 50 ans) et pour les mutations de BRCA2. Les mêmes risques (26 % à 10 ans et 39 % à 15 ans) sont calculés par Pierce [87].

La relation entre l'augmentation du risque de cancer controlatéral lié au jeune âge et la mutation n'est pas simple. Au total, le risque controlatéral est évalué à 40 % à 10 ans chez les femmes qui ont une mutation et qui sont atteintes avant 50 ans [88].

Le risque de cancer controlatéral dans les formes héréditaires non liées à BRCA1/2 a été parfois décrit comme étant aussi élevé que celui lié aux mutations BRCA1/2 [89], mais d'autres calculs font état de biais de sélection qui pourraient surestimer ces risques, les patientes testées après le diagnostic de cancer du sein ayant en moyenne une durée d'exposition plus longue au risque controlatéral [90].

Le risque de récurrence locale dans le sein traité (qui peut influencer le choix de la prise en charge controlatérale) n'est pas très différent en cas de mutation BRCA1/2 et dans les formes sporadiques [86,91,92]. Le recul est cependant souvent limité à quelques années, la localisation de la récurrence (dans le même quadrant ou non) est rarement significée et l'influence des traitements systémiques n'est pas prise en compte [87]. Dans une petite série de femmes avec une mutation BRCA1 (n = 22), le risque est quasiment de 50 % à 12 ans et n'apparaît pas dans les premières années [93].

En conclusion, si l'augmentation du risque de cancer controlatéral, en cas de mutation BRCA, est acquise (niveau de preuve 2), le bénéfice éventuel sur la survie de la chirurgie préventive ou d'un diagnostic précoce du cancer controlatéral n'est pas documenté (niveau de preuve 4).

Les résultats publiés sont d'interprétation limitée par la petite taille des populations étudiées, le caractère rétrospectif de presque toutes les séries [94].

Enfin, ces études rétrospectives ne prennent pas en considération, du fait de la petite taille de l'échantillon, le gène en cause (BRCA1 ou BRCA2) qui n'est probablement pas indépendant du bénéfice du tamoxifène ou de la castration.

2. INDICATIONS DE LA MASTECTOMIE CONTROLATÉRALE

Une revue Cochrane a répertorié en 2004 huit études incluant 1 708 patientes qui ont eu une chirurgie mammaire prophylactique controlatérale [94]. Les auteurs concluent que cette chirurgie diminue le risque de cancer controlatéral d'environ 95 % mais sans modifier la survie. Dans cette revue systématique les reculs sont variables, les indications dépassent le cadre de l'hérédité, les analyses moléculaires n'ont pas été faites, les modalités du geste chirurgical sont variables et ne répondent plus aux « standards » actuels. En particulier, les anciennes mastectomies « sous-cutanées » conservant la plaque aréolo-mamelonnaire laissaient en place une partie substantielle de la glande [95].

Il n'y a pas d'études randomisées, elles n'ont pas été faites et ne le seront sans doute jamais. Nous n'avons donc pas les moyens d'éviter le biais de sélection inévitable qui amène à la chirurgie controlatérale les patientes qui ont un pronostic favorable.

Dans la série de Metcalfe (491 patientes atteintes de cancer du sein stade I et II, mutées BRCA1 ou BRCA2) [52] avec un suivi médian de 9,2 ans, une seule rechute sur la cicatrice est survenue parmi 146 femmes qui avaient eu une mastectomie bilatérale d'emblée ou une mastectomie préventive controlatérale secondaire, alors que dans le groupe des 336 femmes qui ont gardé le sein controlatéral, on compte 97 cancers controlatéraux (Hazard ratio 0,03 ; $p = 0,0005$).

Dans la série de Rotterdam (181 patientes, environ la moitié sont mutées BRCA1/2), aucune n'a eu de cancer du sein controlatéral à quatre ans et demi, mais 16 sont décédées du premier cancer du sein [18].

Le nombre de femmes atteintes qui s'orientent secondairement vers une chirurgie préventive controlatérale est important mais varie selon les séries (18 % à Washington [96], 53 % aux Pays-Bas [97]). Il varie aussi selon le moment où la mutation est connue [98]. Les études récentes confirment les différences de taux de chirurgies préventives controlatérales en fonction du pays [73,99]. Ce taux varie de 0 en Norvège à quasiment 50 % aux États-Unis, et 5 % en Europe. Les facteurs prédictifs de mastectomie controlatérale en Amérique du nord sont le jeune âge, le type de chirurgie initiale (15 % en cas de chirurgie conservatrice et 63 % en cas de mastectomie). Les femmes qui ont eu une annexectomie sont plus susceptibles d'avoir une mastectomie controlatérale (33 *versus* 18 %) [99]. Le même auteur [100] a décrit une importante variation en fonction de la région du taux de chirurgies préventives faites dans son pays (le Canada) suggérant que la part de différence de « culture » n'est sans doute pas la seule à expliquer les variations connues entre les pays [63]. Il est vraisemblable que les différences de la relation médecin-patient expliquent aussi une partie de ces divergences. Dans la série de Montgomery [101], l'avis du médecin vient en premier lieu comme déterminant du choix de la chirurgie controlatérale. À noter que dans cette importante enquête internationale ($n = 927$) le taux de reconstruction mammaire immédiate (RMI) n'est pas mentionné et le cancer du sein était connu au moment du test génétique [73].

Lorsque la recherche de mutation est faite lors du diagnostic du cancer du sein, l'étude de Schwartz *et al.* rapporte que sur 31 femmes, pratiquement la moitié de celles qui ont une mutation choisissent la mastectomie bilatérale [102] et 7 sur 7 ont également fait ce choix dans l'étude de Weitzel *et al.* [103].

2.1. Patiente mutée (BRCA1/2) chez laquelle est diagnostiqué un cancer

Le traitement du cancer, l'évaluation de son pronostic et le risque controlatéral lié à la mutation doivent être pris en charge conjointement. Les risques de rechute et de décès à 10 ans peuvent être estimés par des logiciels (le plus utilisé est Adjuvant ! Online) selon les caractéristiques de la tumeur, mais il n'est pas acquis que les facteurs pronostiques traditionnels (taille tumorale, grade histopronostique) s'appliquent de la même façon en cas de mutation BRCA1 [104]. La plupart des femmes dans ces situations seront vraisemblablement surveillées par IRM, qui vont permettre des diagnostics plus nombreux [75,105]. L'information sur le risque controlatéral fait partie de l'information sur les risques futurs (récidive locale, métastase à distance, rechute controlatérale).

Les facteurs qui vont influencer le choix d'une chirurgie préventive controlatérale sont liés au risque de rechute du premier cancer et à la perception de ce risque par la patiente.

La discussion doit prendre en compte, d'une part les risques de récurrence et le pronostic qui en découle, d'autre part le contexte personnel.

Les risques :

- l'âge de survenue du cancer ;
- le pronostic du cancer du sein (mesuré par la taille, l'atteinte ganglionnaire, le caractère invasif de la tumeur, le grade histologique, les récepteurs stéroïdiens, l'expression d'HER2-neu) ;
- les traitements systémiques éventuellement associés (chimiothérapie, traitements à visée hormonale (tamoxifène, anti-aromatase chez les femmes ménopausées, chirurgie préventive des annexes).

Le contexte personnel :

- la perception de la maladie à travers le vécu familial (nombre de cas de cancers du sein/ovaire, proximité des personnes touchées, nombre de décès par cancer dans la famille) ;
- la présentation par les soignants des risques et des options ;
- le type de chirurgie du sein atteint (mastectomie ou conservation possible) ;
- les conditions de reconstruction mammaire immédiate (RMI) uni ou bilatérale ;
- désir de symétrie en cas d'obésité.

2.2. Cancer du sein survenant chez une femme non testée mais appartenant à une famille ayant une mutation connue

Si la plupart des femmes appartenant à une famille dont le risque a été documenté par une mutation sont informées, elles ne consultent pas toujours [106]. Il se peut aussi que l'appartenance à une famille à risque ne soit reconnue que lors de l'apparition du cancer du sein. Lorsque la mutation familiale est identifiée, le laboratoire de biologie moléculaire est capable de confirmer rapidement (en quelques jours) la présence (ou l'absence plus rarement) de la mutation chez la personne atteinte. Il est préférable de s'assurer de la présence de la mutation familiale vu la possibilité de phénocopies (6 % pour Meijers-Heiboer [98]). Dans ce cas on en revient à la situation précédente d'un cancer du sein avec mutation BRCA1/2. La différence est dans la connaissance d'une mutation dans le contexte aigu de la prise en charge du cancer du sein.

2.3. Cancer du sein survenant chez une femme appartenant à une famille à risque héréditaire non encore testée

Il s'agit d'une situation fréquente. La famille n'a peut être pas fait la démarche ou c'est la tumeur supplémentaire qui vient d'être diagnostiquée qui fait que la famille entre dans le cadre des analyses moléculaires à la recherche d'une mutation. Il peut s'agir aussi d'un cancer du sein survenant de façon apparemment isolée mais dont les caractéristiques (âge de survenue, phénotype basal/triple négatif) font évoquer une mutation BRCA1/2. Il est possible d'envisager une recherche de mutation BRCA1/2, en sachant que le délai nécessaire actuellement n'est pas compatible avec l'organisation habituelle du traitement.

Ce délai est variable selon les laboratoires, mais l'analyse peut être demandée en priorité si elle influence le traitement resté en attente. L'importance des conséquences de la découverte d'une mutation BRCA peut sans doute légitimer de temporiser quelque temps avant de décider du traitement définitif [107], en particulier dans la discussion entre traitement conservateur radiochirurgical associé à une surveillance controlatérale et mastectomie bilatérale, d'autant que les informations sur le risque controlatéral et ses possibles conséquences peuvent être lourdes à gérer au moment du diagnostic et pendant les traitements initiaux [108]. Le fait de commencer par un traitement systémique (chimiothérapie ou traitement à visée hormonale), si les circonstances cliniques (âge, taille de la tumeur) le justifient, peut permettre d'attendre les résultats des analyses moléculaires et de laisser le temps de la réflexion avant des décisions pour certaines irréversibles.

Il peut être judicieux de proposer une consultation d'oncogénétique dès la consultation initiale pour cancer du sein lorsque le contexte est évocateur d'une hérédité BRCA1/2 (accord professionnel). Ceci peut permettre d'adapter le traitement local en fonction des conclusions de la consultation d'oncogénétique, voire en fonction du résultat des analyses génétiques si les circonstances permettent d'obtenir le résultat avant la discussion sur le traitement local. En particulier, comme ce sont souvent des femmes jeunes avec une tumeur palpable, une chimiothérapie néoadjuvante peut permettre d'obtenir la consultation d'oncogénétique, le résultat du séquençage des deux gènes et le temps de la réflexion avant de s'engager sur le traitement local du ou des seins. La majorité de ces femmes n'auront pas de mutation délétère identifiée, mais l'alternative chirurgie conservatrice/radiothérapie associée à une surveillance du sein controlatéral *versus* mastectomie bilatérale, avec éventuelle reconstruction immédiate pour celles qui ont une mutation, mérite probablement le passage sans retard par la consultation d'oncogénétique. Il est bon de rappeler pour le clinicien qui prend en charge la patiente que l'entretien avec un consultant en génétique n'est évidemment pas un engagement à faire les analyses.

2.4. Femme porteuse d'une mutation ayant un antécédent de cancer du sein traité

Si les experts sont unanimes à recommander de faire le maximum pour identifier la mutation avant le diagnostic de cancer [109], de nombreuses patientes auront leur diagnostic de mutation en même temps ou après le cancer du sein. Actuellement, la consultation d'oncogénétique initiale se situe en effet le plus souvent à distance du traitement. Les recommandations de surveillance des cancers du sein donnent désormais les indications des consultations d'oncogénétique [110].

Les données de la littérature ne mentionnent pas toujours le délai entre le traitement du cancer du sein et la mastectomie controlatérale. Dans la série de Herrinton, un peu plus de la moitié des femmes ont eu l'intervention dans les 4 mois qui ont suivi le traitement initial,

donc comme traitement de première intention [111]. On imagine que la proportion des femmes qui choisiront la mastectomie controlatérale comme traitement radical initial sera plus importante que celles qui s'orienteront secondairement vers le même geste. Néanmoins, les données de la littérature sur ce sujet restent limitées.

2.5. Conclusions

Les situations sont extrêmement différentes selon que le cancer du sein vient d'être diagnostiqué ou est surveillé, selon que la famille a été testée ou non, selon qu'une mutation familiale a été identifiée ou non, selon que la patiente est connue pour avoir ou pas une mutation.

3. PROBLÈMES TECHNIQUES DE LA CHIRURGIE CONTROLATÉRALE

Il n'y a actuellement pas d'étude dans la littérature s'intéressant spécifiquement aux problèmes techniques de la chirurgie mammaire (essentiellement sur le plan de la reconstruction) pour les femmes ayant déjà eu un traitement pour cancer du sein et chez lesquelles se pose le problème d'un geste « prophylactique » contro, voire bilatéral. Le choix de la ou des techniques de reconstruction, si cette dernière est souhaitée par la patiente, va tenir compte de la situation différente des deux seins : (déjà traité ou non) pour essayer d'obtenir un résultat aussi symétrique que possible alors que la situation de départ est différente. Deux types de situation se présentent.

Dans la première, la patiente a déjà eu un traitement complet de son cancer du sein et se trouve dans une situation de demande prophylactique unie (si le traitement initial n'était pas conservateur ou si le choix se porte uniquement sur le sein indemne (cf. *supra*)) ou bilatérale. Le choix de la technique de conservation dépend bien sûr des différentes situations :

- Traitement antérieur radiochirurgical conservateur d'un côté que l'on ne souhaite pas modifier et MT prophylactique de l'autre en sachant alors que la technique de reconstruction devra être choisie pour donner un résultat morphologique aussi proche que possible du sein traité, car il est déconseillé de réaliser une symétrisation sur sein conservé irradié (risque de complications cicatricielles et glandulaires, techniques de plastie glandulaire difficiles à réaliser du fait de la mauvaise plasticité de la glande irradiée, risque de sein « pierreux » après ces plasties, et donc mauvais résultats esthétiques).
- Sein traité ayant déjà eu une reconstruction, la solution « idéale » est de proposer la même technique de reconstruction pour la chirurgie prophylactique controlatérale, en sachant qu'elle n'est pas toujours souhaitée par la patiente, notamment quand la reconstruction initiale a été faite par lambeau musculo-cutané et que la patiente juge ce geste « trop lourd » en termes fonctionnels.
- Sein traité ayant eu une mastectomie totale avec ou sans irradiation, ou totalisation demandée également du côté du traitement radiochirurgical antérieur : les choix techniques devront prendre en compte le manque de tissu cutané du côté déjà traité, ainsi que des résultats différents que pourraient donner une même technique de reconstruction sur un sein irradié d'un côté et indemne de l'autre.

La deuxième situation de choix technique est celle d'une patiente à contexte héréditaire chez laquelle vient d'être découvert un cancer du sein. Si celui-ci relève d'un traitement conservateur, il semble raisonnable de lui proposer la chirurgie conservatrice dans un premier

temps, permettant ainsi d'obtenir les facteurs nécessaires aux traitements adjuvants et au pronostic (pertinence ou non du geste controlatéral selon l'importance du risque métastatique du cancer qui vient d'être découvert). La chirurgie conservatrice réalisée et les facteurs histologiques obtenus, se pose alors le problème d'intégrer la discussion du risque héréditaire. Dans l'idéal, la stratégie après chirurgie (en particulier le fait d'en rester à un traitement conservateur) devrait être décidée avant la réalisation de la radiothérapie. Le contexte anxiogène du diagnostic récent de cancer et de sa prise en charge, les délais nécessaires pour préciser le risque génétique rendent cette solution « idéale » difficilement réalisable en pratique. Il s'agit d'une situation nouvelle dont les acteurs de la prise en charge d'un cancer du sein doivent être avertis afin d'intégrer d'emblée le contexte héréditaire voire génétique, avec ses possibles retombées sur le traitement local, dès la première discussion stratégique de prise en charge de ces patientes.

Enfin, dans une revue récente, Zacharia *et al.* [28] relèvent le fait qu'il n'y a pas d'étude s'intéressant spécifiquement aux suites et à la morbidité spécifique de la chirurgie prophylactique chez les patientes ayant déjà eu un cancer du sein. Une seule étude [18] relève des taux de complications comparables après reconstruction chez des patientes indemnes ou ayant eu un cancer avec un taux global de complications et effets secondaires de 50 % dont 70 % avaient nécessité une réintervention. À noter dans cette étude, pour les complications précoces (infection, nécrose, saignement, luxation de prothèse), un taux d'infection plus élevé (26 vs 13 %) dans le groupe des patientes ayant déjà eu un cancer, alors que les taux étaient moindres pour les autres complications. Les taux de complications tardives (coque, luxation prothèse, mauvais résultats esthétiques) sont comparables dans les deux groupes.

4. LES AUTRES MOYENS DE RÉDUCTION DU RISQUE

Schrag *et al.* ont évalué l'intérêt de plusieurs stratégies chez les patientes avec mutation en utilisant un modèle de Markov [112]. Cinq stratégies ont été prises en compte : tamoxifène 5 ans, ovariectomie, mastectomie controlatérale ou association des stratégies. Les résultats dépendent du type de mutation mais globalement pour les jeunes femmes porteuses d'une mutation, le tamoxifène permet à l'âge de 30 ans un gain de vie de 0,4 à 1,3 ans, l'ovariectomie prophylactique de 0,2 à 1,8 ans et la mastectomie controlatérale de 0,6 à 2,1 ans.

Une enquête cas témoins [59] suggère que le tamoxifène protège du cancer du sein controlatéral. L'étude compare l'utilisation du tamoxifène chez 209 femmes porteuses d'une mutation avec un cancer bilatéral par rapport à 384 femmes porteuses d'une mutation avec un cancer unilatéral : l'utilisation du tamoxifène pendant 2 à 4 ans est associée à une diminution du risque de 75 % qu'il y ait eu ovariectomie ou non.

5. CONSÉQUENCES PSYCHOSOCIALES

Cf. texte sur la dimension psychologique du recours à la mastectomie prophylactique chez les personnes à risque familial d'une maladie cancéreuse, accessible sur le site de l'INCa : www.e-cancer.fr.

FEMME NON PORTEUSE D'UNE MUTATION BRCA1/2, À RISQUE GÉNÉTIQUE PROBABLE

1. ESTIMATION DU RISQUE

Pour une femme dont l'histoire familiale et/ou individuelle (âge de la patiente) a justifié une analyse BRCA1/2 qui n'a pas identifié de mutation, la probabilité de mutation établie selon plusieurs modèles (Claus, BRCAPRO, BOADICEA, Manchester, Tyrer-Cuzick) peut aider à estimer la possibilité d'une prédisposition génétique, mais celle-ci reste incertaine. Des éléments comme la précocité, la multifocalité, le nombre de cas, la verticalité, ou l'association sein-ovaire, prennent toute leur valeur pour le calcul du risque individuel (expertise collective INSERM [113], recommandations de Saint-Paul-de-Vence [114]). Indépendamment de l'histoire familiale, les critères morphologiques (triple négatif, phénotype basal) peuvent aider à prévoir la probabilité de mutation en particulier pour BRCA1 et dans les familles avec un cancer du sein chez l'homme ou lorsque les antécédents sont mal connus.

Pour une femme dont l'histoire familiale n'a pas fait retenir l'analyse BRCA1/2, une méthode utilisant différents paramètres, surtout non familiaux, peut permettre d'estimer un risque de cancer du sein, tels que le modèle de Gail ou le modèle de Barlow. Il faut cependant être bien conscient que ce calcul de risque, solide pour un groupe, ne permet pas d'estimer de façon fiable un risque individuel et a peu de valeur discriminante entre les niveaux de risque [115].

2. INDICATIONS DE LA CHIRURGIE PROPHYLACTIQUE

La discussion d'une chirurgie prophylactique ne peut dans ce cas s'appuyer sur un calcul de risque précis. En dehors du cas où la femme a déjà développé un cancer du sein, la probabilité qu'elle ne soit pas porteuse de la prédisposition génétique familiale est de 50 % si elle est apparentée au premier degré, ce qui ne paraît pas être un risque « a priori » suffisant pour envisager un geste mutilant, d'autant que les tumeurs non BRCA1/2 sont peut-être moins évolutives que celles liées aux mutations [105].

3. CONCLUSION

Dans le cas d'une femme indemne non porteuse d'une mutation BRCA1/2, une chirurgie prophylactique ne peut pas s'appuyer sur un calcul de risque précis.

POINTS-CLÉS

CANCER DU SEIN

Femmes indemnes

1. Malgré son caractère mutilant, la mastectomie bilatérale prophylactique est la mesure la plus efficace de prévention du risque de cancer du sein chez une femme porteuse d'une mutation BRCA1/2. Elle fait partie des options de prise en charge devant être discutées.
2. Tout geste de mastectomie prophylactique doit être discuté après concertation du chirurgien et de l'oncogénéticien impliqués dans la prise en charge de la patiente (accord professionnel). Une consultation avec un psychologue doit systématiquement être proposée à la patiente (accord professionnel). On veillera à ce qu'une période de réflexion pour la patiente soit respectée.
3. Il s'agit d'un choix personnel de la personne porteuse d'une mutation BRCA1/2. La décision de la patiente, qu'elle soit de recourir, ou de ne pas recourir, à la chirurgie prophylactique est légitime.
4. Il est recommandé d'expliquer que la mastectomie bilatérale prophylactique peut se faire selon trois techniques (Grade C) :
 - mastectomie avec résection de peau et de la PAM ;
 - mastectomie avec conservation de l'étui cutané ;
 - mastectomie avec conservation de l'étui cutané et de la PAM.
5. La décision d'une reconstruction doit relever du choix de la patiente après exposé des différentes possibilités (reconstruction ou pas, immédiate ou différée, les différentes techniques de reconstruction) (accord professionnel).
6. Pour les femmes qui choisissent de ne pas recourir à la chirurgie prophylactique mammaire, l'examen de surveillance mammaire de référence est l'IRM avec injection de gadolinium, associée à une mammographie/échographie à un rythme annuel (accord professionnel). Ce bilan est recommandé à partir de l'âge de 30 ans ou plus tôt en cas de formes très précoces dans la famille (accord professionnel).

Femmes atteintes d'un cancer du sein

7. La mastectomie controlatérale immédiate, ou retardée par rapport au traitement du premier cancer, est une option envisageable en cas de mutation documentée BRCA1/2. Les situations sont complexes et particulières, les décisions doivent être réfléchies et discutées au cas par cas (accord professionnel).

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Lynch HT, Silva E, Snyder C, Lynch JF. Hereditary breast cancer: part I. Diagnosing hereditary breast cancer syndromes. *Breast J* 2008; 14 : 3-13
2. Bane AL, Beck JC, Bleiweiss I, *et al.* BRCA2 mutation-associated breast cancers exhibit a distinguishing phenotype based on morphology and molecular profiles from tissue microarrays. *Am J Surg Pathol* 2007; 31 : 121-8
3. Lakhani SR, Jacquemier J, Sloane JP, *et al.* Multifactorial analysis of differences between sporadic breast cancers and cancers involving BRCA1 and BRCA2 mutations. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90 : 1138-45
4. Robson M, Offit K. Clinical practice. Management of an inherited predisposition to breast cancer. *N Engl J Med* 2007; 357 : 154-62
5. Chen S, Parmigiani G. Meta-analysis of BRCA1 and BRCA2 penetrance. *J Clin Oncol* 2007; 25 : 1329-33
6. Offit K. BRCA mutation frequency and penetrance: new data, old debate. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98 : 1675-7
7. Begg CB, Haile RW, Borg A, *et al.* Variation of breast cancer risk among BRCA1/2 carriers. *JAMA* 2008; 299 : 194-201
8. Antoniou A, Pharoah PD, Narod S, *et al.* Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case Series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. *Am J Hum Genet* 2003; 72 : 1117-30
9. Garcia-Etienne CA, Borgen PI. Update on the indications for nipple-sparing mastectomy. *J Support Oncol* 2006; 4 : 225-30
10. Spear SL, Carter ME, Schwarz K. Prophylactic mastectomy: indications, options, and reconstructive alternatives. *Plast Reconstr Surg* 2005; 115 : 891-909
11. Torresan RZ, dos Santos CC, Okamura H, Alvarenga M. Evaluation of residual glandular tissue after skin-sparing mastectomies. *Ann Surg Oncol* 2005; 12 : 1037-44
12. Hartmann LC, Schaid DJ, Woods JE, *et al.* Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in women with a family history of breast cancer. *N Engl J Med* 1999; 340 : 77-84
13. McDonnell SK, Schaid DJ, Myers JL, *et al.* Efficacy of contralateral prophylactic mastectomy in women with a personal and family history of breast cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19 : 3938-43
14. Sacchini V, Pinotti JA, Barros AC, *et al.* Nipple-sparing mastectomy for breast cancer and risk reduction: oncologic or technical problem? *J Am Coll Surg* 2006; 203 : 704-14
15. Gerber B, Krause A, Reimer T, *et al.* Skin-sparing mastectomy with conservation of the nipple-areola complex and autologous reconstruction is an oncologically safe procedure. *Ann Surg* 2003; 238 : 120-7
16. Frost MH, Slezak JM, Tran NV, *et al.* Satisfaction after contralateral prophylactic mastectomy: the significance of mastectomy type, reconstructive complications, and body appearance. *J Clin Oncol* 2005; 23 : 7849-56
17. Petit JY, Veronesi U, Orecchia R, *et al.* Nipple-sparing mastectomy in association with intra operative radiotherapy (ELIOT): A new type of mastectomy for breast cancer treatment. *Breast Cancer Res Treat* 2006; 96 : 47-51
18. Heemskerk-Gerritsen BA, Brekelmans CT, Menke-Pluymers MB, *et al.* Prophylactic mastectomy in BRCA1/2 mutation carriers and women at risk of hereditary breast cancer: long-term experiences at the Rotterdam Family Cancer Clinic. *Ann Surg Oncol* 2007; 14 : 3335-44
19. Woerdeman LA, Hage JJ, Smeulders MJ, Rutgers EJ, van der Horst CM. Skin-sparing mastectomy and immediate breast reconstruction by use of implants: an assessment of risk factors for complications and cancer control in 120 patients. *Plast Reconstr Surg* 2006; 118 : 321-30
20. Crowe JP, Jr., Kim JA, Yetman R, Banbury J, Patrick RJ, Baynes D. Nipple-sparing mastectomy: technique and results of 54 procedures. *Arch Surg* 2004; 139 : 148-50
21. Mori H, Umeda T, Osanai T, Hata Y. Esthetic evaluation of immediate breast reconstruction after nipple-sparing or skin-sparing mastectomy. *Breast Cancer* 2005; 12 : 299-303
22. Mustonen P, Lepisto J, Papp A, *et al.* The surgical and oncological safety of immediate breast reconstruction. *Eur J Surg Oncol* 2004; 30 : 817-23
23. Verheyden CN. Nipple-sparing total mastectomy of large breasts: the role of tissue expansion. *Plast Reconstr Surg* 1998; 101 : 1494-500
24. Komorowski AL, Zanini V, Regolo L, Carolei A, Wysocki WM, Costa A. Necrotic complications after nipple- and areola-sparing mastectomy. *World J Surg* 2006; 30 : 1410-3
25. Metcalfe KA, Esplen MJ, Goel V, Narod SA. Predictors of quality of life in women with a bilateral prophylactic mastectomy. *Breast J* 2005; 11 : 65-9
26. Barton MB, West CN, Liu IL, *et al.* Complications following bilateral prophylactic mastectomy. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2005; 61-6
27. Contant CM, Menke-Pluijmers MB, Seynaeve C, *et al.* Clinical experience of prophylactic mastectomy followed by immediate breast reconstruction in women at hereditary risk of breast cancer (HB(O)C) or a proven BRCA1 and BRCA2 germ-line mutation. *Eur J Surg Oncol* 2002; 28 : 627-32
28. Zakaria S, Degnim AC. Prophylactic mastectomy. *Surg Clin North Am* 2007; 87 : 317-31, viii
29. Zion SM, Slezak JM, Sellers TA, *et al.* Reoperations after prophylactic mastectomy with or without implant reconstruction. *Cancer* 2003; 98 : 2152-60
30. Fryzek JP, Holmich L, McLaughlin JK, *et al.* A nationwide study of connective tissue disease and other rheumatic conditions among Danish women with long-term cosmetic breast implantation. *Ann Epidemiol* 2007; 17 : 374-9
31. Lipworth L, Tarone RE, McLaughlin JK. Silicone breast implants and connective tissue disease: an updated review of the epidemiologic evidence. *Ann Plast Surg* 2004; 52 : 598-601

32. Bajaj AK, Chevray PM, Chang DW. Comparison of donor-site complications and functional outcomes in free muscle-sparing TRAM flap and free DIEP flap breast reconstruction. *Plast Reconstr Surg* 2006; 117 : 737-46
33. Delaporte T, Sinna R, Perol D, Garson S, Vasseur C, Delay E. Reconstruction mammaire bilatérale par lambeau myocutanéograisieux de grand dorsal (31 cas consécutifs). *Ann Chir Plast Esthet* 2006; 51 : 482-93
34. Smith BK, Cohen BE, Biggs TM, Suber J. Simultaneous bilateral breast reconstruction using latissimus dorsi myocutaneous flaps: a retrospective review of an institutional experience. *Plast Reconstr Surg* 2001; 108 : 1174-81
35. Drazan L, Vesely J, Hyza P, et al. Bilateral breast reconstruction with DIEP flaps: 4 years' experience. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2007;
36. Gill PS, Hunt JP, Guerra AB, et al. A 10-year retrospective review of 758 DIEP flaps for breast reconstruction. *Plast Reconstr Surg* 2004; 113 : 1153-60
37. Guerra AB, Metzinger SE, Bidros RS, et al. Bilateral breast reconstruction with the deep inferior epigastric perforator (DIEP) flap: an experience with 280 flaps. *Ann Plast Surg* 2004; 52 : 246-52
38. Hofer SO, Damen TH, Mureau MA, Rakhorst HA, Roche NA. A critical review of perioperative complications in 175 free deep inferior epigastric perforator flap breast reconstructions. *Ann Plast Surg* 2007; 59 : 137-42
39. Nahabedian MY, Momen B. Lower abdominal bulge after deep inferior epigastric perforator flap (DIEP) breast reconstruction. *Ann Plast Surg* 2005; 54 : 124-9
40. Mehrara BJ, Santoro TD, Arcilla E, Watson JP, Shaw WW, Da Lio AL. Complications after microvascular breast reconstruction: experience with 1195 flaps. *Plast Reconstr Surg* 2006; 118 : 1100-9
41. DellaCroce FJ, Sullivan SK. Application and refinement of the superior gluteal artery perforator free flap for bilateral simultaneous breast reconstruction. *Plast Reconstr Surg* 2005; 116 : 97-103
42. Hamdi M, Blondeel P, Van LK, Tondou T, Monstrey S. Bilateral autogenous breast reconstruction using perforator free flaps: a single center's experience. *Plast Reconstr Surg* 2004; 114 : 83-9
43. Black D, Specht M, Lee JM, et al. Detecting occult malignancy in prophylactic mastectomy: preoperative MRI versus sentinel lymph node biopsy. *Ann Surg Oncol* 2007; 14 : 2477-84
44. Boughey JC, Khakpour N, Meric-Bernstam F, et al. Selective use of sentinel lymph node surgery during prophylactic mastectomy. *Cancer* 2006; 107 : 1440-7
45. Hermsen BB, van Diest PJ, Berkhof J, et al. Low prevalence of (pre) malignant lesions in the breast and high prevalence in the ovary and Fallopian tube in women at hereditary high risk of breast and ovarian cancer. *Int J Cancer* 2006; 119 : 1412-8
46. Soran A, Falk J, Bonaventura M, Keenan D, Ahrendt G, Johnson R. Is routine sentinel lymph node biopsy indicated in women undergoing contralateral prophylactic mastectomy? Magee-Womens Hospital experience. *Ann Surg Oncol* 2007; 14 : 646-51
47. Boughey JC, Cormier JN, Xing Y, et al. Decision analysis to assess the efficacy of routine sentinel lymphadenectomy in patients undergoing prophylactic mastectomy. *Cancer* 2007; 110 : 2542-50
48. Kauff ND, Satagopan JM, Robson ME, et al. Risk-reducing salpingo-oophorectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *N Engl J Med* 2002; 346 : 1609-15
49. Rebbeck TR, Levin AM, Eisen A, et al. Breast cancer risk after bilateral prophylactic oophorectomy in BRCA1 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91 : 1475-9
50. Rebbeck TR, Lynch HT, Neuhausen SL, et al. Prophylactic oophorectomy in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations. *N Engl J Med* 2002; 346 : 1616-22
51. Eisen A, Lubinski J, Klijn J, et al. Breast cancer risk following bilateral oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: an international case-control study. *J Clin Oncol* 2005; 23 : 7491-6
52. Metcalfe K, Lynch HT, Ghadirian P, et al. Contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J Clin Oncol* 2004; 22 : 2328-35
53. Klaren HM, van't Veer LJ, van Leeuwen FE, Rookus MA. Potential for bias in studies on efficacy of prophylactic surgery for BRCA1 and BRCA2 mutation. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95 : 941-7
54. Lee JS, John EM, McGuire V, et al. Breast and ovarian cancer in relatives of cancer patients, with and without BRCA mutations. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15 : 359-63
55. Kauff ND, Domchek SM, Friebel TM, et al. Risk-reducing salpingo-oophorectomy for the prevention of B. *J Clin Oncol* 2008; 26 : 1331-7
56. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005; 365 : 1687-717
57. Cuzick J, Powles T, Veronesi U, et al. Overview of the main outcomes in breast-cancer prevention trials. *Lancet* 2003; 361 : 296-300
58. Gronwald J, Tung N, Foulkes WD, et al. Tamoxifen and contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 carriers: an update. *Int J Cancer* 2006; 118 : 2281-4
59. Narod SA, Brunet JS, Ghadirian P, et al. Tamoxifen and risk of contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: a case-control study. Hereditary Breast Cancer Clinical Study Group. *Lancet* 2000; 356 : 1876-81
60. Weitzel JN, Robson M, Pasini B, et al. A comparison of bilateral breast cancers in BRCA carriers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14 : 1534-8
61. Rebbeck TR, Kauff ND, Domchek SM. Meta-analysis of risk reduction estimates associated with risk-reducing salpingo-oophorectomy in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101 : 80-7
62. Eisinger F, Stoppa-Lyonnet D, Lasset C, et al. Comparison of physicians' and cancer prone women's attitudes about breast/ovarian prophylactic surgery. Results from two national surveys. *Fam Cancer* 2001; 1 : 157-62
63. Julian-Reynier CM, Bouchard LJ, Evans DG, et al. Women's attitudes toward preventive strategies for hereditary breast or ovarian carcinoma differ from one country to another: differences among English, French, and Canadian women. *Cancer* 2001; 92 : 959-68
64. Scheuer L, Kauff N, Robson M, et al. Outcome of preventive surgery and screening for breast and ovarian cancer in BRCA mutation carriers. *J Clin Oncol* 2002; 20 : 1260-8

65. Rebbeck TR, Friebel T, Wagner T, *et al.* Effect of short-term hormone replacement therapy on breast cancer risk reduction after bilateral prophylactic oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: the PROSE Study Group. *J Clin Oncol* 2005; 23 : 7804-10
66. Eisen A, Lubinski J, Gronwald J, *et al.* Hormone therapy and the risk of breast cancer in BRCA1 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100 : 1361-7
67. Chlebowski RT, Prentice RL. Menopausal hormone therapy in BRCA1 mutation carriers: uncertainty and caution. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100 : 1341-3
68. Armstrong K, Schwartz JS, Randall T, Rubin SC, Weber B. Hormone replacement therapy and life expectancy after prophylactic oophorectomy in women with BRCA1/2 mutations: a decision analysis. *J Clin Oncol* 2004; 22 : 1045-54
69. Cuzick J, Forbes J, Edwards R, *et al.* First results from the International Breast Cancer Intervention Study (IBIS-I): a randomised prevention trial. *Lancet* 2002; 360 : 817-24
70. Cuzick J, Forbes JF, Sestak I, *et al.* Long-term results of tamoxifen prophylaxis for breast cancer--96-month follow-up of the randomized IBIS-I trial. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99 : 272-82
71. King MC, Wieand S, Hale K, *et al.* Tamoxifen and breast cancer incidence among women with inherited mutations in BRCA1 and BRCA2: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP-P1) Breast Cancer Prevention Trial. *JAMA* 2001; 286 : 2251-6
72. Shen Y, Costantino JP, Qin J. Tamoxifen chemoprevention treatment and time to first diagnosis of estrogen receptor-negative breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100 : 1448-53
73. Metcalfe KA, Birenbaum-Carmeli D, Lubinski J, *et al.* International variation in rates of uptake of preventive options in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Int J Cancer* 2008; 122 : 2017-22
74. Kotsopoulos J, Olopado OI, Ghadirian P, *et al.* Changes in body weight and the risk of breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Breast Cancer Res* 2005; 7 : R833-R843
75. Lord SJ, Lei W, Craft P, *et al.* A systematic review of the effectiveness of magnetic resonance imaging (MRI) as an addition to mammography and ultrasound in screening young women at high risk of breast cancer. *Eur J Cancer* 2007; 43 : 1905-17
76. Lee JM, Kopans DB, McMahon PM, *et al.* Breast cancer screening in BRCA1 mutation carriers: effectiveness of MR imaging--Markov Monte Carlo decision analysis. *Radiology* 2008; 246 : 763-71
77. Warner E, Messersmith H, Causer P, Eisen A, Shumak R, Plewes D. Systematic review: using magnetic resonance imaging to screen women at high risk for breast cancer. *Ann Intern Med* 2008; 148 : 671-9
78. Hagen AI, Kvistad KA, Maehle L, *et al.* Sensitivity of MRI versus conventional screening in the diagnosis of BRCA-associated breast cancer in a national prospective series. *Breast* 2007; 16 : 367-74
79. Warner E, Plewes DB, Hill KA, *et al.* Surveillance of BRCA1 and BRCA2 mutation carriers with magnetic resonance imaging, ultrasound, mammography, and clinical breast examination. *JAMA* 2004; 292 : 1317-25
80. Narod SA, Dube MP, Klijn J, *et al.* Oral contraceptives and the risk of breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94 : 1773-9
81. Haile RW, Thomas DC, McGuire V, *et al.* BRCA1 and BRCA2 mutation carriers, oral contraceptive use, and breast cancer before age 50. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15 : 1863-70
82. Brohet RM, Goldgar DE, Easton DF, *et al.* Oral contraceptives and breast cancer risk in the international BRCA1/2 carrier cohort study: a report from EMBRACE, GENEPSO, GEO-HEBON, and the IBCCS Collaborating Group. *J Clin Oncol* 2007; 25 : 3831-6
83. Dorval M, Vallee MH, Plante M, Chiquette J, Gaudet M, Simard J. Effect of the Women's Health Initiative study publication on hormone replacement therapy use among women who have undergone BRCA1/2 testing. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007; 16 : 157-60
84. Kuhl CK, Schrading S, Weigelt S, *et al.* Management recommendations for women at increased familial risk for breast cancer: Results of a prospective national multimodality cohort study. *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)* 2008; 26 : 1500
85. Berrington de GA, Berg CD, Visvanathan K, Robson M. Estimated risk of radiation-induced breast cancer from mammographic screening for young BRCA mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101 : 205-9
86. Liebens FP, Carly B, Pastijn A, Rozenberg S. Management of BRCA1/2 associated breast cancer: a systematic qualitative review of the state of knowledge in 2006. *Eur J Cancer* 2007; 43 : 238-57
87. Pierce LJ, Levin AM, Rebbeck TR, *et al.* Ten-year multi-institutional results of breast-conserving surgery and radiotherapy in BRCA1/2-associated stage I/II breast cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24 : 2437-43
88. Verhoog LC, Brekelmans CT, Seynaeve C, Meijers-Heijboer EJ, Klijn JG. Contralateral breast cancer risk is influenced by the age at onset in BRCA1-associated breast cancer. *Br J Cancer* 2000; 83 : 384-6
89. Shahedi K, Emanuelsson M, Wiklund F, Gronberg H. High risk of contralateral breast carcinoma in women with hereditary/familial non-BRCA1/BRCA2 breast carcinoma. *Cancer* 2006; 106 : 1237-42
90. Tilanus-Linthorst MM, Alves C, Seynaeve C, Menke-Pluymers MB, Eggermont AM, Brekelmans CT. Contralateral recurrence and prognostic factors in familial non-BRCA1/2-associated breast cancer. *Br J Surg* 2006; 93 : 961-8
91. Kirova YM, Stoppa-Lyonnet D, Savignoni A, Sigal-Zafrani B, Fabre N, Fourquet A. Risk of breast cancer recurrence and contralateral breast cancer in relation to BRCA1 and BRCA2 mutation status following breast-conserving surgery and radiotherapy. *Eur J Cancer* 2005; 41 : 2304-11
92. Robson ME, Chappuis PO, Satagopan J, *et al.* A combined analysis of outcome following breast cancer: differences in survival based on BRCA1/BRCA2 mutation status and administration of adjuvant treatment. *Breast Cancer Res* 2004; 6 : R8-R17
93. Haffty BG, Harrold E, Khan AJ, *et al.* Outcome of conservatively managed early-onset breast cancer by BRCA1/2 status. *Lancet* 2002; 359 : 1471-7
94. Lostumbo L, Carbine N, Wallace J, Ezzo J. Prophylactic mastectomy for the prevention of breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; CD002748
95. Tuttle TM, Habermann EB, Grund EH, Morris TJ, Virnig BA. Increasing use of contralateral prophylactic mastectomy for breast cancer patients: a trend toward more aggressive surgical treatment. *J Clin Oncol* 2007; 25 : 5203-9

96. Graves KD, Peshkin BN, Halbert CH, DeMarco TA, Isaacs C, Schwartz MD. Predictors and outcomes of contralateral prophylactic mastectomy among breast cancer survivors. *Breast Cancer Res Treat* 2007; 104 : 321-9
97. van Sprundel TC, Schmidt MK, Rookus MA, *et al.* Risk reduction of contralateral breast cancer and survival after contralateral prophylactic mastectomy in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers. *Br J Cancer* 2005; 93 : 287-92
98. Meijers-Heijboer H, Brekelmans CT, Menke-Pluymers M, *et al.* Use of genetic testing and prophylactic mastectomy and oophorectomy in women with breast or ovarian cancer from families with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *J Clin Oncol* 2003; 21 : 1675-81
99. Metcalfe KA, Lubinski J, Ghadirian P, *et al.* Predictors of contralateral prophylactic mastectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation: the Hereditary Breast Cancer Clinical Study Group. *J Clin Oncol* 2008; 26 : 1093-7
100. Metcalfe K. Breast Cancer Prevention in Women with a BRCA1 or BRCA2 Mutation. *Open Medicine; Vol 1, No 3 (2007)* 2007;
101. Montgomery LL, Tran KN, Heelan MC, *et al.* Issues of regret in women with contralateral prophylactic mastectomies. *Ann Surg Oncol* 1999; 6 : 546-52
102. Schwartz MD, Lerman C, Brogan B, *et al.* Impact of BRCA1/BRCA2 counseling and testing on newly diagnosed breast cancer patients. *J Clin Oncol* 2004; 22 : 1823-9
103. Weitzel JN, McCaffrey SM, Nedelcu R, MacDonald DJ, Blazer KR, Cullinane CA. Effect of genetic cancer risk assessment on surgical decisions at breast cancer diagnosis. *Arch Surg* 2003; 138 : 1323-8
104. Rennert G, Bisland-Naggan S, Barnett-Griness O, *et al.* Clinical outcomes of breast cancer in carriers of BRCA1 and BRCA2 mutations. *N Engl J Med* 2007; 357 : 115-23
105. Tilanus-Linthorst MM, Obdeijn IM, Hop WC, *et al.* BRCA1 mutation and young age predict fast breast cancer growth in the Dutch, United Kingdom, and Canadian magnetic resonance imaging screening trials. *Clin Cancer Res* 2007; 13 : 7357-62
106. Christophe V, Leroy T, Adenis C, Reich M, Vennin P. Transmission de l'information dans les familles à risque héréditaire de cancer du sein et de l'ovaire mutées BRCA1/2 et taux de consultation des apparentes. *Bull Cancer* 2008; 95 : 395-402
107. Stoler AJ, Corsetti RL. Newly diagnosed breast cancer patients choose bilateral mastectomy over breast-conserving surgery when testing positive for a BRCA1/2 mutation. *Am Surg* 2005; 71 : 1031-3
108. Ardern-Jones A, Kenen R, Eeles R. Too much, too soon? Patients and health professionals' views concerning the impact of genetic testing at the time of breast cancer diagnosis in women under the age of 40. *Eur J Cancer Care (Engl)* 2005; 14 : 272-81
109. Schwartz GF, Hughes KS, Lynch HT, *et al.* Proceedings of the international consensus conference on breast cancer risk, genetics, & risk management, April, 2007. *Cancer* 2008; 113 : 2627-37
110. Khatcheressian JL, Wolff AC, Smith TJ, *et al.* American Society of Clinical Oncology 2006 update of the breast cancer follow-up and management guidelines in the adjuvant setting. *J Clin Oncol* 2006; 24 : 5091-7
111. Herrinton LJ, Barlow WE, Yu O, *et al.* Efficacy of prophylactic mastectomy in women with unilateral breast cancer: a cancer research network project. *J Clin Oncol* 2005; 23 : 4275-86
112. Schrag D, Kuntz KM, Garber JE, Weeks JC. Life expectancy gains from cancer prevention strategies for women with breast cancer and BRCA1 or BRCA2 mutations. *JAMA* 2000; 283 : 617-24
113. Eisinger F, Bressac B, Castaigne D, *et al.* Identification et prise en charge des prédispositions héréditaires aux cancers du sein et de l'ovaire (mise à jour 2004). *Bull Cancer* 2004; 91 : 219-37
114. Recommandations pour la Pratique Clinique : Saint Paul de Vence 2007 « cancers du sein » [online]. 10/2007. Available: URL: <http://www.cours-saint-paul.fr/10/recommandations/texte-integral.pdf>
115. Rockhill B, Spiegelman D, Byrne C, Hunter DJ, Colditz GA. Validation of the Gail et al. model of breast cancer risk prediction and implications for chemoprevention. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93 : 358-66

CHAPITRE 2.

CHIRURGIE PROPHYLACTIQUE DANS LA PRISE EN CHARGE DU CANCER DE L'OVAIRE AVEC PRÉDISPOSITION GÉNÉTIQUE

P. VENNIN, P. MORICE, E. LEBLANC, B. BUECHER, S. GIARD, JP. LEFRANC, F. EISINGER, C. NOGUÈS,
N. TUBIANA-MATHIEU, P. PUJOL, A. LESUR, R. VILLET

RECOMMANDATIONS

SYNDROME SEIN-OVAIRE

1. FEMMES PORTEUSES D'UNE MUTATION BRCA1/2

L'annexectomie bilatérale est recommandée (Grade B). Il n'existe à ce jour aucune autre prévention. L'âge de l'intervention se discute généralement après 40 ans avec la patiente, en concertation avec le chirurgien et l'oncogénéticien impliqués dans la prise en charge de la patiente (accord professionnel). Il est modulé en fonction de la demande de la patiente et du gène en cause (accord professionnel). Une consultation avec un psychologue doit systématiquement être proposée à la patiente (accord professionnel). On veillera à ce qu'une période de réflexion pour la patiente soit respectée.

En attendant que l'annexectomie soit réalisée, une contraception orale (hors contre-indication) doit être discutée (accord professionnel).

La voie laparoscopique est recommandée (Grade A).

En cas d'antécédent d'ovariectomie bilatérale, la salpingectomie complémentaire ne doit être discutée qu'au cas par cas (accord professionnel).

L'exploration du péritoine doit être systématique et complète (accord professionnel). En revanche, la cytologie péritonéale et les prélèvements péritonéaux systématiques ne sont plus recommandés en l'absence d'anomalie macroscopique (Grade C).

L'hystérectomie n'est pas systématiquement recommandée mais elle est présentée et discutée au cas par cas (accord professionnel).

Aucune stratégie de surveillance efficace ne peut être recommandée en l'absence de chirurgie prophylactique (accord professionnel, cf. recommandations 2004 [6]). Une surveillance clinique, échographique et biologique (CA125) est quand même régulièrement proposée (et correspond aux études en cours) pour les femmes qui ne sont pas prêtes à la chirurgie annexielle.

Après chirurgie prophylactique ovarienne, il n'y a pas lieu de proposer une surveillance gynécologique particulière (accord professionnel).

2. FAMILLE SANS MUTATION BRCA1/2 IDENTIFIÉE

Pour les femmes appartenant à des familles sein-ovaire, l'attitude est la même que pour les femmes porteuses d'une mutation, à discuter au cas par cas.

Pour les familles sein seul, l'annexectomie n'est pas recommandée (accord professionnel).

SYNDROME HNPCC/LYNCH

L'hystérectomie est recommandée à la place du traitement conservateur en cas d'indication de chirurgie utérine (fibrome) (accord professionnel).

Lorsque l'indication d'une annexectomie est retenue, il est recommandé d'y associer une hystérectomie prophylactique (accord professionnel).

L'hystérectomie/annexectomie doit être envisagée en cas de chirurgie pour cancer colique « localisé » chez une femme ménopausée (accord professionnel).

L'indication d'une hystérectomie/annexectomie prophylactique est une option qui doit être systématiquement évoquée et discutée avec les patientes atteintes d'un syndrome HNPCC/Lynch avéré après accomplissement du projet parental (accord professionnel).

ARGUMENTAIRE

CANCER DE L'OVAIRE

L'incidence des cancers en France a été estimée à 333 000 nouveaux cas par an, dont 144 000 cas chez des femmes³. Le cancer de l'ovaire est la septième cause de cancer chez la femme en incidence derrière le cancer du sein, du côlon, du poumon, de la thyroïde, de l'endomètre et les lymphomes non hodgkiniens avec 4 430 nouveaux cas estimés en 2008.

Environ 10 % des cancers de l'ovaire surviennent dans un contexte de prédisposition génétique. Ils sont alors le plus souvent liés à une mutation des gènes BRCA1/2 et surviennent avant 60 ans. La plupart des tumeurs de l'ovaire liées à BRCA1/2 sont épithéliales, de type séreux de haut grade [1-4], les cancers mucineux et les tumeurs *frontières* sont sous-représentés dans ce contexte génétique. La proportion de tumeurs à cellules claires et endométrioïdes est identique ou légèrement plus faible que dans les groupes sans contexte familial. Les tumeurs de l'ovaire liées à BRCA1/2 seraient de meilleur pronostic que les cancers sporadiques, en relation avec leur biologie et/ou avec leur sensibilité particulière à la chimiothérapie par les sels de platine [5].

Les femmes atteintes d'un syndrome HNPCC/Lynch sont à risque accru de cancer de l'endomètre et de cancer de l'ovaire.

SYNDROME SEIN-OVAIRE

1. LES RISQUES

1.1. Les familles avec mutation de BRCA identifiée

Le risque de cancer de l'ovaire est associé au risque de cancer du sein pour les mutations BRCA1 et BRCA2. Le risque de cancer de l'ovaire dépend de l'âge et du gène en cause [7,8].

Tableau 2. Risque annuel de cancer de l'ovaire pour brca1 et brca2 [7]

ÂGE	BRCA1	BRCA2
20-24 ans	0,001 %	0,001 %
25-29 ans	0,002 %	0,002 %
30-34 ans	0,18 %	0,004 %
35-39 ans	0,28 %	0,01 %
40-44 ans	0,87 %	0,08 %
45-49 ans	1,49 %	0,14 %
50-54 ans	0,96 %	0,60 %
55-59 ans	1,19 %	0,75 %
60-64 ans	2,26 %	0,38 %
65-69 ans	2,49 %	0,42 %

³ Projections de l'incidence et de la mortalité par cancer en France en 2008. Disponibles sur le site de l'Institut National de Veille Sanitaire (InVS) : <http://www.invs.sante.fr/applications/cancers/projections2008/default.htm>

1.2. Les familles sans mutation de BRCA identifiée

Il est prudent de considérer les femmes appartenant à des familles comportant des cancers de l'ovaire comme étant à risque de cancer de l'ovaire même si la mutation n'est pas identifiée [9,10]. Le problème dans ces situations est souvent de s'assurer du diagnostic de tumeur primitive épithéliale de l'ovaire, ce qui peut être très difficile voire impossible lorsque le décès est ancien.

En revanche, dans les familles comportant uniquement des cancers du sein il n'y a pas d'augmentation significative du risque de cancer de l'ovaire. Parmi 199 femmes issues de 165 familles à risque de cancer du sein non BRCA, un cas est survenu contre 0,66 attendu d'après les registres américains du SEER (*surveillance epidemiology and end results*) [11].

L'analyse est la même pour Metcalfe *et al* [12]. Les femmes appartenant à des familles à risque de cancer du sein non BRCA1/2 sont à risque de cancer du sein (standard incidence ratio 3,9 IC95 % [3,1-5,0]), mais n'ont pas de risque augmenté d'autre cancer (ovaire, côlon ou autre) [12].

2. LA RÉDUCTION DU RISQUE PAR LA CHIRURGIE PROPHYLACTIQUE ANNEXIELLE

Ovaire et trompe sont tous deux des organes cibles du cancer en cas de mutation des gènes BRCA1/2. La fréquence, la gravité de la maladie et les limites de la surveillance [13] justifient la proposition d'une chirurgie prophylactique en ce qui concerne le risque ovarien chez les femmes porteuses d'une mutation BRCA1/2 ou appartenant à des familles d'hérédité sein/ovaire documentée par la généalogie.

L'annexectomie prophylactique réduit très efficacement l'incidence de ses pathologies mais n'évite cependant pas la survenue d'un carcinome péritonéal primitif [14]. L'annexectomie réduit aussi le risque de cancer du sein [15-17] et finalement augmente la survie globale [18].

2.1. Aspects techniques

L'annexectomie

Bien que plus rares, les cancers tubaires font partie des cancers gynécologiques associés à la mutation des gènes BRCA. L'annexectomie bilatérale constitue donc le geste de base à réaliser.

La laparoscopie transombilicale est devenue l'approche standard pour ce geste d'autant qu'il concerne des annexes normales dans la majorité des cas. La laparotomie, dont la patiente aura été informée de l'éventualité, ne sera réalisée qu'en cas d'échec, de complication per-opératoire grave ou de contre-indication à une laparoscopie. Dans tous les cas, l'extraction des spécimens, protégés par un sac endoscopique, évitera au maximum une diffusion pariétale d'éventuelles cellules cancéreuses.

Il n'y a pas à ce jour de publication sur la morbidité spécifique de la chirurgie prophylactique annexielle par laparoscopie. On sait qu'un tiers des accidents de laparoscopie surviennent à la mise en place aveugle de l'aiguille d'insufflation et/ou du premier trocart (plaie digestive, et surtout vasculaire). La mise en place à vue, par minilaparotomie, de ce premier trocart n'annule pas le risque de complications (plaies digestives, hématome, infection ombilicale) mais elles sont découvertes plus rapidement qu'après introduction aveugle. Les gynécologues-obstétriciens canadiens ont récemment édité, à la lumière d'une revue exhaustive de la littérature anglo-saxonne, des recommandations pour l'installation à risque minimal d'une laparoscopie [19].

Une étude a comparé dans une série appariée les résultats d'annexectomies pour lésion bénigne (douleurs ou kyste) réalisées par laparoscopie ou laparotomie [20] (niveau de preuve 4). Il en ressort que la laparoscopie est la méthode la plus rapide à réaliser et la moins coûteuse. Elle réduit également les séquelles cicatricielles et les durées de séjour hospitalier et d'absentéisme professionnel. En revanche, il n'y avait pas de différence significative entre les deux techniques pour ce qui concerne les complications majeures ou la formation d'adhérences (quoique moindres dans le groupe laparoscopie, pour laquelle l'hémostase des pédicules avait été obtenue par coagulation bipolaire).

L'évaluation histologique des spécimens : compte tenu de la fréquence des néoplasies occultes, il est recommandé d'étudier les trompes et ovaires en coupes fines de 2-3 millimètres sur tout leur trajet [21].

Les gestes associés

La pratique systématique des gestes associés doit être abandonnée au profit d'une discussion au cas par cas car ils exposent au double risque de surmorbidity et éventuellement de surtraitements. Les équipes du MD Anderson font, dans certains cas particuliers, des chirurgies prophylactiques coordonnées pelvienne et mammaire [22].

La cytologie péritonéale

Sans morbidité, ce geste est souvent réalisé en cas d'annexectomie prophylactique. Elle a permis de détecter dans 3 cas sur 35 patientes opérées pour annexectomie prophylactique, des cellules malignes en rapport avec un cancer de l'ovaire occulte dans 2 cas [23]. Dans une série récente de 102 cytologies pour chirurgie prophylactique annexielle 11 % présentaient une atypie mésothéliale. Aucun carcinome péritonéal n'a été détecté avec 20 mois de recul médian, remettant en cause l'intérêt de ce geste [24].

L'examen péritonéal et les prélèvements péritonéaux étagés

Ils ont pour but de rechercher une atteinte péritonéale car les carcinomes péritonéaux primitifs entrent également bien qu'à moindre degré dans le cadre des néoplasies dues à une mutation des gènes BRCA et plus spécialement BRCA1 [25]. Cela oblige aussi le chirurgien à vérifier soigneusement la cavité péritonéale. En effet, si toute zone suspecte doit être biopsiée, l'intérêt des prélèvements systématiques est en revanche tout à fait discutable puisqu'à ce jour aucun néoplasme péritonéal primitif n'a été rapporté par cette méthode.

L'hystérectomie

Si la réalisation technique d'une hystérectomie par voie laparoscopique et vaginale combinée est maintenant bien codifiée, son indication est plus ou moins facile à poser selon le type de mutation génétique et la situation clinique. L'hystérectomie concomitante à l'annexectomie est discutée. L'argument le plus puissant en faveur de l'hystérectomie est qu'elle permet de pratiquer l'ablation complète de la trompe y compris dans sa portion intra-utérine, de taille non négligeable [26]. Toutefois, il n'a pas été rapporté à ce jour de cancer tubaire développé spécifiquement à ce niveau. En effet, la quasi-totalité des cancers de la trompe surviennent dans leur portion médiane ou ampullaire [27,28] (niveau de preuve 4). Un autre argument est de pouvoir simplifier un traitement hormonal substitutif (THS) en n'apportant que des estrogènes seuls, ou de mettre les patientes sous tamoxifène à l'abri d'une néoplasie endométriale utérine. On sait en effet que la plupart des cancers de l'endomètre survenus chez des patientes mutées BRCA sont dus à la prise prolongée de tamoxifène [29] (niveau de

preuve 2). Enfin, bien que ce risque soit controversé [30], ce geste permettrait d'éviter un carcinome papillaire sévère utérin déjà rapporté dans le cadre d'une mutation BRCA [31,32].

À noter également que, de façon tout à fait exceptionnelle, un cas d'adénocarcinome de l'endocol chez une patiente mutée BRCA2 a été rapporté [33]. On peut citer dans les avantages la disparition du risque de cancer sporadique du col et de l'endomètre et l'inutilité d'une surveillance pelvienne ultérieure.

Les arguments contre la pratique d'une hystérectomie sont aussi à prendre en compte. Elle entraîne un surcroît de morbidité par rapport à l'annexectomie bilatérale seule. On ne dispose pas à ce jour de résultats de morbidité spécifique des hystérectomies prophylactiques. La mortalité périopératoire d'une hystérectomie pour lésion bénigne, quelle que soit la voie d'abord est estimée entre 5-15/10 000 hystérectomies [34] (niveau de preuve 4). L'approche laparoscopique est la moins agressive. Une étude de 2001 sur la morbidité de 10 110 hystérectomies réalisées par laparotomie, voie vaginale et laparoscopie, retrouve un taux de complication, respectivement de 17,2 %, 23,3 % et 19 %. Les infections sont les complications les plus fréquentes (10,5 %, 13 %, 9 %) [35] (niveau de preuve 2). Les accidents hémorragiques sont les plus graves (2,1 %, 3,1 %, 2,7 %). Dans une série française de 1 600 cas opérés par voie vaginale et laparoscopique prédominante, on n'a dénombré aucun décès, 0,9 % de plaies de vessie, 0,06 % de plaies urétérales, et 0,6 % de plaies digestives. La voie laparoscopique entraîne moins de pertes sanguines et de transfusions. Les taux de complications des deux voies laparoscopiques sont comparables [36] (niveau de preuve 2). Le taux de réinterventions/conversion pour une complication a été de 0,8 %, quelle que soit l'approche utilisée [37]. Des troubles psychologiques de la sexualité ont également été rapportés après hystérectomie totale [38-41]. Ces dernières complications restent cependant controversées et dépendent souvent de la situation précédant l'hystérectomie.

44

Si chez les patientes sous tamoxifène, le risque de cancer utérin « tamoxifène-induit » peut dépasser le risque d'une hystérectomie et donc en justifier la pratique [42], les nouvelles hormonothérapies du cancer du sein, dépourvues d'effets *estrogen-like* sur l'utérus risquent de rendre caduque cette indication.

Finalement ces données montrent qu'il n'y a pas d'indication absolue à associer une hystérectomie totale à une annexectomie prophylactique chez les patientes mutées BRCA. Cette décision prendra donc en compte le contexte génétique, oncologique (antécédent de cancer du sein), les comorbidités, la présence de fibromes compliqués, et enfin les souhaits de la patiente. Quoiqu'il en soit, une explication claire des principes et des risques ou effets secondaires spécifiques de l'hystérectomie sera donnée.

Deux variantes techniques concernent l'hystérectomie laparoscopique : l'hystérectomie vaginale cœlio-assistée, dans laquelle la section des pédicules annexiels et des ligaments ronds est laissée à la laparoscopie, le reste de l'intervention étant réalisé par voie basse, et l'hystérectomie entièrement laparoscopique, où seule l'extraction de la pièce opératoire est effectuée par le vagin. Le choix de l'une ou l'autre de ces techniques dépend des conditions locales et des habitudes de l'opérateur. La question de l'hystérectomie subtotale peut être soulevée. Des études randomisées n'ont pas montré d'avantage par rapport à une hystérectomie totale [43]. De plus, elle impose en laparoscopie de morceler l'utérus pour en permettre l'extraction à travers les orifices des trocars et laisse en place un col qui restera à surveiller.

2.2. Le moment de la chirurgie

Pour les femmes qui ont une mutation délétère BRCA1/2, lorsqu'elles ont l'expérience dans la famille du cancer de l'ovaire ou si elles ont compris les explications sur cette maladie, la

question n'est pas tant celle de l'indication d'une chirurgie préventive que celle de son moment. Évidemment, l'ovariectomie ne se discute qu'en l'absence de souhait de grossesse ultérieure. Généralement, la discussion se situe après 40 ans, à moduler en fonction de la demande de la patiente et du gène concerné [44,45]. Le bénéfice d'une réduction du risque de cancer du sein liée à l'ovariectomie doit être pris en compte (cf. Recommandations de chirurgie prophylactique dans les cancers du sein avec prédisposition génétique). La balance bénéfices/risques n'est pas facile à établir avant la ménopause. Il faut ainsi envisager les conséquences immédiates et lointaines d'une ménopause brutale chez la femme jeune, la possibilité d'un traitement hormonal substitutif qui apparemment ne gomme pas le bénéfice attendu sur la réduction du risque de cancer du sein, du moins pour les durées courtes [46]. La substitution hormonale est théoriquement facile mais ne semble pas aussi simple en pratique, en particulier du point de vue des symptômes sexuels, dyspareunie et sécheresse vaginale [47]. Ces difficultés sexuelles ressortent encore davantage en cas d'antécédent de cancer du sein [48]. Entrent aussi dans la discussion les modalités du traitement de substitution, estrogènes seuls en cas d'hystérectomie, association œstroprogestative si l'utérus est conservé. Le choix peut être particulièrement difficile chez une femme jeune atteinte d'un cancer du sein, situation où l'utilisation d'un traitement hormonal de substitution est classiquement contre-indiquée. Il peut alors être judicieux de prescrire pour quelques mois un traitement d'inhibition ovarienne (analogue LHRH) pour évaluer sur le plan fonctionnel les conséquences prévisibles et immédiates de la ménopause. Des systèmes d'aide à la décision se développent pour ces situations souvent très complexes incluant une part personnelle très importante [49,50].

2.3. Surveillance après chirurgie prophylactique des annexes⁴

Après la chirurgie prophylactique ovarienne, le risque de cancer ovarien est considérablement réduit. Mais des études récentes démontrent qu'il persiste un risque de carcinose péritonéale secondaire (de type « ovarienne ») d'environ 3 % à 5 % [14,51] (niveau de preuve 2). Cette carcinose secondaire peut être liée à un phénomène d'ovaire « rémanent » ou bien à un authentique carcinome primitif péritonéal. Ainsi, dans l'étude de Finch, le risque de carcinome péritonéal primitif a été estimé à 4,3 % à 20 ans (après la chirurgie prophylactique ovarienne) [14]. Ce risque est surtout observé chez les patientes porteuses d'une mutation de BRCA1 mais une patiente dans cette série ayant eu un cancer péritonéal primitif était porteuse d'une mutation de BRCA2 [14]. Dans l'étude de Casey, ce risque cumulatif a été estimé à 3,9 % [51]. Toutes les patientes ayant eu dans cette série un carcinome péritonéal secondaire étaient porteuses d'une mutation de BRCA1 [51]. Le risque est donc plus important chez ces dernières patientes. D'un côté un risque théorique et observé mais faible, de l'autre une surveillance non validée...

Néanmoins, les modalités optimales de la surveillance chez des patientes à risque héréditaire (avant l'âge de l'annexectomie prophylactique) étant encore inconnues, il est difficile de proposer une stratégie de surveillance « idéale » chez les patientes ayant bénéficié d'une annexectomie prophylactique. Cependant, deux points peuvent être suggérés aux patientes après la chirurgie prophylactique : 1. de continuer un suivi gynécologique classique et 2. de consulter rapidement en cas d'apparition d'une symptomatologie inhabituelle (en particulier « intra-abdominale ») : distension, pesanteur, douleur ou autres.

⁴ Hors surveillance mammaire

3. LES ALTERNATIVES À LA CHIRURGIE PROPHYLACTIQUE ANNEXIELLE COMPLÈTE

3.1. Chimio-prévention

Une étude récente suggère une bonne compliance des patientes ayant une prédisposition héréditaire, à un essai concernant une « chimio-prévention » éventuel (dans cette étude c'était un inhibiteur de COX-2 qui était testé [52]). Néanmoins actuellement, aucune molécule n'a démontrée une fiabilité suffisante pour se substituer à l'annexectomie prophylactique. Cependant, certaines pourraient être intéressantes, en particulier chez des femmes « trop jeunes » (désireuses de maternité) pour bénéficier de cette chirurgie prophylactique.

3.1.1. Chimio-prévention ayant fait l'objet d'études sur la population à risque

Concernant les patientes ayant une mutation BRCA, Narod *et al.* rapportent une étude cas témoins portant sur 207 femmes atteintes d'un cancer de l'ovaire et porteuses d'une mutation de BRCA : BRCA1 (n= 179) ou BRCA2 (n = 28) [53] (niveau de preuve 3). L'effet protecteur de la contraception œstroprogestative est clairement apparu pour les porteuses de BRCA1 (Odd Ratio 0,5 IC95 % [0,3-0,9]). Les résultats sont plus discutables pour les porteuses de BRCA2 (Odd Ratio 0,4 IC95% [0,2-1,1]). L'intervalle de confiance large est lié au faible effectif de ce sous groupe. Cette étude a montré l'effet temps dépendant de cette protection : d'une part l'effet protecteur apparaît clairement au bout de 3 ans de traitement, et d'autre part plus la durée de la prise de contraception est importante, plus la diminution du risque est forte.

Une autre étude cas témoins publiée en 2007 montre une diminution significative du risque de cancer de l'ovaire chez les femmes ayant une mutation BRCA1 (Odd Ratio 0,56 IC95 % [0,45-0,71] ; $p < 0,0001$) ou BRCA2 (Odd Ratio 0,39 IC95% [0,23-0,66] ; $p = 0,0004$) et qui ont eu une contraception œstroprogestative [54].

Toutefois, les études actuelles ne permettent pas de déterminer à quel âge il faudrait débiter et arrêter cette contraception.

3.1.2. Chimio-prévention (potentielle) n'ayant pas fait l'objet d'essais ou d'études sur la population à risque

◆ Dérivés de la vitamine A et autres anti-oxydants

Certains auteurs ont proposé le fenretinide (rétinoïde synthétique dérivé de la vitamine A) dans la chimio-prévention du cancer de l'ovaire. Récemment, une étude prospective de De Palo *et al.* ont comparé le taux de survenue de cancer primitif de l'ovaire chez des patientes traitées par fenretinide *versus* placebo [55] (niveau de preuve 2). Ces patientes avaient toutes eu un cancer du sein et dans l'étude princeps, c'est le taux de survenue d'une récurrence de cancer du sein qui était évaluée. Dans cette étude, le traitement par fenretinide permettait de réduire de façon significative le taux de survenue d'un cancer de l'ovaire dans les cinq premières années du traitement, mais cette différence n'était plus significative au-delà de cinq ans.

◆ Analogues de la GnRH

Plusieurs auteurs ont avancé l'idée d'un effet potentiellement protecteur des analogues de la GnRH vis-à-vis du cancer de l'ovaire [56,57]. Hormis un phénomène de blocage de l'ovulation, plusieurs éléments pourraient expliquer cet effet protecteur des analogues de la GnRH. En effet, les récepteurs au GnRH sont exprimés dans beaucoup de tumeurs ovariennes. La GnRH pourrait même jouer un rôle carcinogène direct, en particulier dans l'infiltration tumorale [58]. Enfin, *in vitro*, les agonistes de la GnRH inhiberaient la prolifération des cellules carcinomateuses [59]. Toutefois, aucune étude clinique ne vient confirmer un éventuel effet protecteur des analogues du GnRH vis-à-vis du cancer de l'ovaire. Par ailleurs, leur utilisation s'accompagne d'inconvénients non négligeables, et en particulier de la nécessité d'une *add-back therapy* chez les femmes jeunes, et d'un coût très élevé.

◆ Vitamine D

Les effets de l'exposition aux UVB et le traitement par vitamine D ont eux été corrélés à une diminution de l'incidence du cancer de l'ovaire. En 2006, une étude de cohorte multicentrique intéressant 75 pays a montré que l'exposition UVB était inversement corrélée à l'incidence du cancer de l'ovaire [60] (niveau de preuve 3). En revanche, il n'existe aucune étude disponible portant sur les populations à risque, ni aucune étude prospective interventionnelle utilisant la vitamine D ou l'exposition solaire.

3.2. Surveillance des patientes qui n'ont pas eu de chirurgie des annexes

Si la chirurgie prophylactique n'est pas envisagée par la patiente, ou bien lorsque la patiente est trop jeune, les modalités de la surveillance de l'ovaire sont basées sur un examen clinique, une imagerie (échographie) et un marqueur (CA 125). Des études « anciennes » (avant la découverte des mutations de BRCA 1 et 2) étudiant la pertinence de ces examens rapportaient des résultats difficiles à interpréter, car les effectifs étaient petits et les critères de sélection des patientes « considérés » comme « à risque » variaient d'une étude à l'autre [61].

Une publication importante a revu en 2004 les quelques séries de la littérature sur ce sujet [62] (niveau de preuve 4). Environ 6 000 patientes « à risque » (soit BRCA 1 ou 2 +, soit avec une histoire familiale évoquant une prédisposition héréditaire mais sans mutation connue ou recherchée) ont été incluses dans une dizaine de séries dont les modalités de surveillance étaient variables (échographie vaginale pour toutes les séries +/- marqueurs) [62]. Trente-huit ont eu une tumeur ovarienne (en y incluant les cancers de la trompe ou du péritoine) détectée lors de cette surveillance, dont 29 avaient une tumeur de stade supérieur à II.

Une étude plus récente de 2005, portant sur la surveillance annuelle par CA 125 et l'échographie de 1 110 patientes estimées à risque héréditaire de cancer de l'ovaire et suivies dans 3 centres britanniques, rapporte des résultats « décevants » (en termes de dépistage éventuel à un stade précoce) [63] (niveau de preuve 2). Dans cette étude, 553 patientes étaient considérées comme ayant un risque modéré (entre 4 et 10 % de risque de faire un cancer de l'ovaire) et 557 étaient considérées comme à haut risque (risque > 10 %). Toutes les patientes ont eu au moins une échographie annuelle (dès que cela a été possible par voie endovaginale) et la majorité d'entre elles ont bénéficié d'un CA 125 annuel [63]. Treize patientes ont développé un cancer épithélial (n = 12) ou une tumeur *borderline* de l'ovaire (n = 1) : 10 de ces tumeurs (9 cancers et la tumeur *borderline*) ont été dépistées grâce à la surveillance, mais en fait, seulement 3 d'entre elles étaient des tumeurs limitées de stade I (en y incluant la tumeur *borderline*) et 3 patientes avaient des examens normaux (l'une d'entre elles a eu sa tumeur diagnostiquée à l'occasion d'une chirurgie prophylactique réalisée deux mois après une échographie et un CA 125 qui était normal) et 2 patientes sont

devenues symptomatiques (une 12 mois et l'autre 4 mois après les examens de surveillance). Par ailleurs, 26 patientes ayant eu soit une échographie suspecte soit un CA 125 élevé ont eu une exploration chirurgicale qui s'est révélée normale. L'échographie et le dosage annuel du CA 125 n'ont donc pas permis dans cette étude de dépister précocement les éventuels cancers de l'ovaire chez des patientes considérées à haut risque génétique et n'ayant pas bénéficié d'une chirurgie prophylactique. L'échographie a été particulièrement décevante dans ce contexte avec une sensibilité inférieure à 50 % et une valeur prédictive positive de 17 %.

Cette étude pose donc la question des modalités de surveillance chez les patientes ne souhaitant pas la chirurgie prophylactique ou étant trop jeunes pour bénéficier encore de celle-ci. Peut-être la réalisation d'un dosage de CA 125 plus fréquemment augmenterait-elle la pertinence de cette surveillance dans ce contexte ? D'autres modalités d'imagerie (IRM) ou biologique (protéomique) pourraient être intéressantes.

Les premières données de deux grandes études de dépistage annuel des cancers des annexes par CA 125 et échographie transvaginale en population générale ont été publiées en 2009 [64] [65]. Les résultats des quatre premiers tours annuels chez 34 261 femmes nord-américaines sont disponibles [65]. Sur 89 cas de cancer de l'ovaire (ou du péritoine) survenus pendant l'étude, 60 cas ont été découverts lors du dépistage. Le taux de détection (4,7 à 6,2 pour 10 000) n'a pas tellement varié avec le nombre de tours, mais le nombre d'interventions pour découvrir un cancer a baissé avec le temps. Globalement, il a fallu près de 20 interventions pour trouver un cancer et 72 % des cancers découverts étaient de stade III ou IV. L'étude britannique (*UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening*) est la plus importante jamais réalisée, puisque 202 638 femmes de 50 à 74 ans ont été concernées [64]. La randomisation a été faite dans un rapport 2 :1 :1 ; le groupe témoin, un groupe CA125 annuel et échographie en cas d'augmentation du marqueur (calculée selon un algorithme breveté) et un groupe échographie seule. Cinquante-huit cas de cancers ont été identifiés dans les groupes dépistés, 24 de stade I. Mais il a fallu 35,2 interventions pour trouver un cancer dans le groupe échographie et 2,9 dans le groupe CA125-échographie. Pour les cancers invasifs de l'ovaire et de la trompe, les sensibilités, spécificités et valeurs prédictives positives sont de 89,5 %, 99,8 %, 35,1 % pour l'association CA125-échographie et de 75 %, 98,2 % et 2,8 % pour l'échographie seule qui semble donc moins performante. Les résultats des 2 études sont concordants, mis à part le taux de détection des cancers de stade limité dans l'étude britannique qui est encourageant. Il n'y a pas pour l'instant de résultats sur la mortalité. La limite la plus importante de ces études est la rareté du cancer des annexes dans la population générale, nous aurons probablement assez rapidement quelques résultats en fonction du niveau de risque.

Dans l'état actuel des connaissances, les résultats « médiocres ou incertains », d'une part des modalités actuelles de surveillance, et d'autre part des alternatives « médicales » ou « chirurgicales » à l'annexectomie prophylactique, doivent inciter les praticiens à essayer de convaincre les patientes réticentes à l'idée de l'annexectomie prophylactique (lorsqu'elles ne souhaitent plus de grossesse et qu'elles ont atteint l'âge requis), car cette option reste la seule attitude de prévention validée, réduisant la mortalité des femmes porteuses d'une mutation BRCA1/2 [18].

3.3. Salpingectomie bilatérale prophylactique

Les études anatomopathologiques des pièces d'annexectomie prophylactique chez les femmes porteuses d'une mutation BRCA1/2 rapportent un taux élevé de lésions pré-invasives intéressant le pavillon tubaire [28,66]. Certaines équipes voient dans ces « STIC » (*Serous Tubal Intraepithelial Carcinoma*) l'origine d'un nombre significatif des tumeurs séreuses pelviennes [67]. Dans ces conditions, chez les femmes refusant la castration ovarienne mais

ne souhaitant plus de grossesse, une salpingectomie bilatérale pourrait constituer une procédure envisageable en attendant que ne soit réalisée dès que possible, l'ovariectomie. Compte tenu de l'absence de données sur son efficacité, une telle attitude ne saurait cependant constituer une recommandation.

4. CONSÉQUENCES PSYCHOSOCIALES DE LA CHIRURGIE PROPHYLACTIQUE

Cf. texte sur la dimension psychologique du recours à la mastectomie prophylactique chez les personnes à risque familial d'une maladie cancéreuse.

5. CONCLUSION

Il n'existe pas à ce jour de modalités de surveillance avec une efficacité démontrée.

Les données de la littérature ont montré que la contraception orale est associée à une réduction importante et prolongée du risque de cancer de l'ovaire, y compris pour les populations BRCA1/2 (niveau de preuve 2).

Néanmoins, la très forte efficacité de la chirurgie prophylactique annexielle (niveau de preuve 2) et l'absence d'alternative réelle retiennent cette procédure comme la seule validée. De plus, l'annexectomie bilatérale en préménopause réduit le risque de cancer du sein d'environ 50 % (niveau de preuve 4).

La balance bénéfique/risque montre qu'il n'y a pas d'indication absolue à associer une hystérectomie totale à une annexectomie prophylactique chez les patientes mutées BRCA.

Les symptômes de privation hormonale peuvent être soulagés par un traitement de substitution, œstrogénique en cas d'hystérectomie associée, œstroprogestatif sinon. Chez les femmes jeunes, une prescription d'analogues de la LHRH sur une courte période (trois mois), avant la décision d'ovariectomie prophylactique, peut aider à prendre conscience du retentissement de la privation hormonale avant la décision de ce geste chirurgical irréversible.

SYNDROME HNPCC/LYNCH

1. LES RISQUES

Les femmes atteintes d'un syndrome HNPCC/Lynch sont à risque accru de cancer de l'endomètre et de cancer de l'ovaire. En effet, pour ces femmes le risque de développer un cancer de l'endomètre au cours de l'existence a été évalué globalement entre 40 et 60 % et serait plus élevé en cas de mutation du gène MSH6 qu'en cas de mutation des gènes MLH1 et MSH2 [68-70] ; celui de développer un cancer de l'ovaire, entre 10 à 12 % [68,71], ce qui est probablement proche du risque observé chez les femmes porteuses d'une mutation délétère du gène BRCA2. Il est cependant important de noter que les limitations méthodologiques déjà mentionnées pour l'évaluation du risque de lésions néoplasiques colorectales s'appliquent également à l'évaluation du risque de cancers gynécologiques et qu'une nouvelle évaluation du risque est actuellement en cours.

Comme pour les cancers colorectaux, l'âge médian de survenue des cancers gynécologiques dans le contexte du syndrome HNPCC/Lynch est inférieur (de l'ordre d'une dizaine d'année) à celui des cancers sporadiques et, à stade égal, le pronostic ne semble pas être significativement différent de ceux-ci [72-74].

2. LA RÉDUCTION DU RISQUE PAR LA CHIRURGIE PROPHYLACTIQUE

Les données de la littérature concernant la chirurgie prophylactique pour la prévention des cancers gynécologiques au cours du syndrome HNPCC/Lynch sont extrêmement limitées.

Schlemmer *et al.* ont évalué rétrospectivement le risque de cancer de l'endomètre et de l'ovaire chez 271 femmes avec syndrome HNPCC/Lynch avéré (mutation germinale identifiée dans tous les cas), issues de 3 centres américains [75]. Une hystérectomie avait été réalisée chez 61 femmes (associée à une annexectomie bilatérale dans 47 cas), soit dans une stratégie de prévention du risque tumoral, soit pour une indication gynécologique. Aucun cas incident de cancer de l'endomètre, de l'ovaire, des trompes ou du péritoine n'a été observé chez ces femmes. Chez les 210 femmes non hystérectomisées incluses dans cette étude, l'incidence du cancer de l'endomètre était évaluée à 0,045 cas/femmes.annee, soit une incidence cumulée de 33 % à l'issue d'une durée médiane d'observation de 7,4 ans. Parmi les 69 cas incidents de cancers de l'endomètre, 4 cas ont été diagnostiqués à un âge inférieur à 35 ans. En l'absence d'annexectomie bilatérale (n = 223), l'incidence du cancer de l'ovaire était évaluée à 0,005 cas/femmes.annee, soit une incidence cumulée de 5 % à l'issue d'une durée médiane d'observation de 10,6 ans. Parmi les 12 cas incidents de cancers de l'ovaire, 2 cas ont été diagnostiqués à un âge inférieur à 35 ans. Dans le groupe de femmes sans antécédent de chirurgie pelvienne, 3 ont présenté un cancer de l'endomètre et un cancer de l'ovaire synchrones ; 3 décès par cancer de l'endomètre et 1 décès par cancer de l'ovaire ont été recensés. Aucun cas de cancer tubaire ou péritonéal primitif n'a été diagnostiqué. Les auteurs concluent à l'efficacité de la chirurgie pelvienne de prévention et suggèrent que l'hystérectomie avec annexectomie prophylactique devrait être systématiquement considérée après 35 ans ou après accomplissement du projet parental.

L'étude de Chen *et al.* est une étude de modélisation comparant l'impact sur la survie de deux modalités de dépistage des cancers gynécologiques (Modalité A = examen clinique gynécologique annuel exclusif ; Modalité B = examen clinique gynécologique annuel associé à une échographie pelvienne, une biopsie endométriale et à un dosage de la concentration plasmatique du marqueur tumoral CA125) et l'hystérectomie avec annexectomie bilatérale prophylactique dans une cohorte fictive de 10 000 femmes atteintes d'un syndrome HNPCC/Lynch, âgées de 30 ans [76]. Avec les paramètres utilisés pour cette modélisation, la

prévalence des cancers de l'endomètre identifiés fortuitement à l'examen des spécimens d'exérèse était évaluée à 0,0060 % en cas de chirurgie prophylactique d'emblée, alors que l'incidence du cancer de l'endomètre était évaluée à 18,4 % en cas de suivi clinique, échographique et biologique (modalité B) et à 48,7 % en cas de suivi clinique exclusif (modalité A). Pour le cancer de l'ovaire, la prévalence était évaluée à 0,0056 % en cas de chirurgie prophylactique, alors que l'incidence était évaluée à 3,7 % en cas de suivi clinique, échographique et biologique (modalité B) et à 8,3 % en cas de suivi clinique exclusif (modalité A). La chirurgie prophylactique était associée à l'espérance de vie la plus prolongée. Par rapport à l'option du dépistage clinique, échographique et biologique, la chirurgie prophylactique permettrait de sauver une vie « toutes les 75 interventions », de prévenir un cancer de l'ovaire « toutes les 25 interventions » et de prévenir un cancer de l'endomètre « toutes les 6 interventions ». La conclusion des auteurs était là encore que l'hystérectomie avec annexectomie bilatérale prophylactique devait être considérée « au cours de la troisième décennie » après accomplissement du projet parental chez les femmes atteintes d'un syndrome HNPCC/Lynch. Les conséquences de la chirurgie prophylactique et de la ménopause induite à un très jeune âge n'étaient pas prises en compte dans cette étude.

En pratique, les risques de cancer de l'endomètre et de l'ovaire associés au syndrome HNPCC/Lynch et l'absence de stratégie de surveillance satisfaisante justifient d'envisager systématiquement la possibilité d'une chirurgie prophylactique qui doit associer une hystérectomie à une annexectomie bilatérale. Les avantages et les inconvénients (morbidité opératoire, conséquences à moyen et long termes, en particulier de la ménopause induite) de cette chirurgie doivent être exposés de façon « loyale » aux femmes. Le statut ménopausique et, pour les femmes non ménopausées, l'accomplissement ou non du projet parental, sont des éléments essentiels à prendre en compte dans la discussion de l'indication opératoire et de l'âge auquel la chirurgie peut être proposée.

Par ailleurs, l'existence d'un syndrome HNPCC/Lynch doit être prise en compte chez des femmes ayant une indication de chirurgie gynécologique et interférer avec les modalités de celle-ci. Ainsi, l'hystérectomie est-elle recommandée à la place du traitement conservateur en cas d'indication de chirurgie utérine (fibrome) et en association à l'annexectomie lorsque l'indication de ce geste est retenue. Enfin, la réalisation, dans le même temps opératoire, d'une colectomie et d'une hystérectomie avec annexectomie pourrait être associée à une augmentation du risque de fistule rectovaginale, en cas de proximité de l'anastomose digestive et de la suture vaginale. L'interposition d'épiploon et la réalisation d'une dérivation transitoire pourraient diminuer ce risque et doivent être considérées.

3. LES ALTERNATIVES À LA CHIRURGIE PROPHYLACTIQUE

À l'heure actuelle, il n'existe pas de stratégie de dépistage des cancers gynécologiques d'efficacité démontrée dans le contexte du syndrome HNPCC/Lynch. Différentes études soulignent l'insuffisance de l'association, sur un rythme annuel, d'un examen clinique et d'une échographie endovaginale attestée par la fréquence des cancers d'intervalle. La réalisation systématique annuelle d'une biopsie endométriale pourrait augmenter la performance du dépistage mais son acceptabilité et la compliance des femmes à ce dépistage n'est pas connue [77]. Enfin, les données actuellement disponibles suggèrent qu'il n'existe pas de bénéfice à la pratique de l'hystéroscopie ambulatoire systématique pour le dépistage des lésions endométriales. L'évaluation de l'intérêt de cet examen est cependant toujours en cours [78,79]. En tout état de cause, les femmes doivent être averties que la survenue de méno-métrorragies doit conduire à une consultation spécialisée dans les meilleurs délais et à la réalisation d'une exploration diagnostique.

4. CONSÉQUENCES PSYCHOSOCIALES DE LA CHIRURGIE PROPHYLACTIQUE

Cf. texte sur la dimension psychologique du recours à la mastectomie prophylactique chez les personnes à risque familial d'une maladie cancéreuse.

5. CONCLUSION

- Les femmes atteintes d'un syndrome HNPCC/Lynch sont à risque accru de cancer de l'endomètre et de cancer de l'ovaire (niveau de preuve 3).
- L'âge médian de survenue de ces cancers dans le contexte du syndrome HNPCC/Lynch est inférieur (de l'ordre d'une dizaine d'année) à celui des cancers sporadiques, et à stade égal, leur pronostic ne semble pas être significativement différent.
- En 2008, il n'existe pas de stratégie de dépistage des cancers gynécologiques d'efficacité démontrée dans le contexte du syndrome HNPCC/Lynch.
- Il existe peu de données sur la chirurgie prophylactique pour la prévention des cancers gynécologiques au cours du syndrome HNPCC/Lynch. La chirurgie pelvienne de prévention semble néanmoins efficace (niveau de preuve 4).
- La réalisation dans le même temps opératoire d'une colectomie et d'une hystérectomie avec annexectomie pourrait être associée à une augmentation du risque de fistule recto-vaginale en cas de proximité de l'anastomose colorectale et de la suture vaginale (niveau de preuve 4). L'interposition d'épiploon et la réalisation d'une dérivation transitoire pourraient diminuer ce risque (niveau de preuve 4).

POINTS-CLÉS

CANCER DE L'OVAIRE

Patiente avec mutation BRCA1/2 identifiée

1. Aucune stratégie de surveillance efficace ne peut être recommandée en l'absence de chirurgie prophylactique (accord professionnel).
2. L'annexectomie bilatérale est recommandée chez les femmes porteuses d'une mutation BRCA1/2 (Grade B). L'âge de l'intervention se discute généralement après 40 ans avec la patiente, en concertation avec le chirurgien et l'oncogénéticien impliqués dans sa prise en charge (accord professionnel). Il est modulé en fonction de la demande de la patiente et du gène en cause (accord professionnel). En attendant que l'annexectomie soit réalisée, une contraception orale (hors contre-indication) doit être discutée (accord professionnel).
3. Après chirurgie prophylactique ovarienne, il n'y a pas lieu de proposer une surveillance gynécologique particulière (accord professionnel).

Patiente sans mutation BRCA1/2 identifiée

4. Pour les femmes appartenant à des familles sein-ovaire, l'attitude est la même que pour les femmes porteuses d'une mutation, à discuter au cas par cas.

Pour les familles sein seul, l'annexectomie n'est pas recommandée (accord professionnel)

Patiente atteinte d'un syndrome HNPCC/Lynch avéré

5. L'indication d'une hystérectomie/annexectomie prophylactique est une option qui doit être systématiquement évoquée et discutée avec les patientes atteintes d'un syndrome HNPCC/Lynch avéré après accomplissement du projet parental (accord professionnel).

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Berchuck A, Carney M, Lancaster JM, Marks J, Futreal AP. Familial breast-ovarian cancer syndromes: BRCA1 and BRCA2. *Clin Obstet Gynecol* 1998; 41 : 157-66
2. Lakhani SR, Manek S, Penault-Llorca F, et al. Pathology of ovarian cancers in BRCA1 and BRCA2 carriers. *Clin Cancer Res* 2004; 10 : 2473-81
3. Rubin SC, Benjamin I, Behbakht K, et al. Clinical and pathological features of ovarian cancer in women with germ-line mutations of BRCA1. *N Engl J Med* 1996; 335 : 1413-6
4. Sowter HM, Ashworth A. BRCA1 and BRCA2 as ovarian cancer susceptibility genes. *Carcinogenesis* 2005; 26 : 1651-6
5. Chetrit A, Hirsh-Yechezkel G, Ben-David Y, Lubin F, Friedman E, Sadetzki S. Effect of BRCA1/2 mutations on long-term survival of patients with invasive ovarian cancer: the national Israeli study of ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26 : 20-5
6. Eisinger F, Bressac B, Castaigne D, et al. Identification et prise en charge des prédispositions héréditaires aux cancers du sein et de l'ovaire (mise à jour 2004). *Bull Cancer* 2004; 91 : 219-37
7. Antoniou A, Pharoah PD, Narod S, et al. Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case Series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. *Am J Hum Genet* 2003; 72 : 1117-30
8. Robson ME. Treatment of hereditary breast cancer. *Semin Oncol* 2007; 34 : 384-91
9. Evans DG, Shenton A, Woodward E, Lalloo F, Howell A, Maher ER. Penetrance estimates for BRCA1 and BRCA2 based on genetic testing in a Clinical Cancer Genetics service setting: risks of breast/ovarian cancer quoted should reflect the cancer burden in the family. *BMC Cancer* 2008; 8 : 155
10. Ford D, Easton DF, Peto J. Estimates of the gene frequency of BRCA1 and its contribution to breast and ovarian cancer incidence. *Am J Hum Genet* 1995; 57 : 1457-62
11. Kauff ND, Mitra N, Robson ME, et al. Risk of ovarian cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation-negative hereditary breast cancer families. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97 : 1382-4
12. Metcalfe KA, Birenbaum-Carmeli D, Lubinski J, et al. International variation in rates of uptake of preventive options in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Int J Cancer* 2008; 122 : 2017-22
13. Oei AL, Massuger LF, Bulten J, Ligtenberg MJ, Hoogerbrugge N, de Hullu JA. Surveillance of women at high risk for hereditary ovarian cancer is inefficient. *Br J Cancer* 2006; 94 : 814-9
14. Finch A, Beiner M, Lubinski J, et al. Salpingo-oophorectomy and the risk of ovarian, fallopian tube, and peritoneal cancers in women with a BRCA1 or BRCA2 Mutation. *JAMA* 2006; 296 : 185-92
15. Gotlieb WH, Barchana M, Ben-Baruch G, Friedman E. Malignancies following bilateral salpingo-oophorectomy (BSO). *Eur J Surg Oncol* 2006; 32 : 1231-4
16. Kauff ND, Satagopan JM, Robson ME, et al. Risk-reducing salpingo-oophorectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *N Engl J Med* 2002; 346 : 1609-15
17. Noruzinia M, Coupier I, Pujol P. Is BRCA1/BRCA2-related breast carcinogenesis estrogen dependent? *Cancer* 2005; 104 : 1567-74
18. Domchek SM, Friebel TM, Neuhausen SL, et al. Mortality after bilateral salpingo-oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: a prospective cohort study. *Lancet Oncol* 2006; 7 : 223-9
19. Vilos GA, Ternamian A, Dempster J, Laberge PY, The Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. Laparoscopic entry: a review of techniques, technologies, and complications. *J Obstet Gynaecol Can* 2007; 29 : 433-65
20. Pittaway DE, Takacs P, Bauguess P. Laparoscopic adnexectomy: a comparison with laparotomy. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171 : 385-9
21. Kauff ND, Barakat RR. Risk-reducing salpingo-oophorectomy in patients with germline mutations in BRCA1 or BRCA2. *J Clin Oncol* 2007; 25 : 2921-7
22. Batista LI, Lu KH, Beahm EK, Arun BK, Bodurka DC, Meric-Bernstam F. Coordinated prophylactic surgical management for women with hereditary breast-ovarian cancer syndrome. *BMC Cancer* 2008; 8 : 101
23. Colgan TJ, Boerner SL, Murphy J, Cole DE, Narod S, Rosen B. Peritoneal lavage cytology: an assessment of its value during prophylactic oophorectomy. *Gynecol Oncol* 2002; 85 : 397-403
24. Eitan R, Soslow R, Lin O, et al. The significance of cytological mesothelial atypia diagnosed from peritoneal washings performed during risk-reducing salpingo-oophorectomy. *Gynecol Oncol* 2006; 102 : 315-8
25. Casey MJ, Bewtra C. Peritoneal carcinoma in women with genetic susceptibility: implications for Jewish populations. *Fam Cancer* 2004; 3 : 265-81
26. Gerritzen LH, Grefte JM, Hoogerbrugge N, Bulten J, Massuger LF, de Hullu JA. A substantial part of the fallopian tube is left after standard prophylactic bilateral salpingo-oophorectomy. *Int J Gynecol Cancer* 2006; 16 : 1940-4
27. Callahan MJ, Crum CP, Medeiros F, et al. Primary fallopian tube malignancies in BRCA-positive women undergoing surgery for ovarian cancer risk reduction. *J Clin Oncol* 2007; 25 : 3985-90
28. Medeiros F, Muto MG, Lee Y, et al. The tubal fimbria is a preferred site for early adenocarcinoma in women with familial ovarian cancer syndrome. *Am J Surg Pathol* 2006; 30 : 230-6
29. Beiner ME, Finch A, Rosen B, et al. The risk of endometrial cancer in women with BRCA1 and BRCA2 mutations. A prospective study. *Gynecol Oncol* 2007; 104 : 7-10
30. Goshen R, Chu W, Elit L, et al. Is uterine papillary serous adenocarcinoma a manifestation of the hereditary breast-ovarian cancer syndrome? *Gynecol Oncol* 2000; 79 : 477-81
31. Biron-Shental T, Drucker L, Altaras M, Bernheim J, Fishman A. High incidence of BRCA1-2 germline mutations, previous breast cancer and familial cancer history in Jewish patients with uterine serous papillary carcinoma. *Eur J Surg Oncol* 2006; 32 : 1097-100

32. Lavie O, Ben-Arie A, Pilip A, et al. BRCA2 germline mutation in a woman with uterine serous papillary carcinoma--case report. *Gynecol Oncol* 2005; 99 : 486-8
33. Fruscalzo A, Damante G, Calcagno A, Di LC, Marchesoni D. Four primary malignancies successively occurred in a BRCA2 mutation carrier: a case report. *Cancer Invest* 2006; 24 : 611-4
34. Manyonda I, Sinthamoney E, Belli AM. Controversies and challenges in the modern management of uterine fibroids. *BJOG* 2004; 111 : 95-102
35. Makinen J, Johansson J, Tomas C, et al. Morbidity of 10 110 hysterectomies by type of approach. *Hum Reprod* 2001; 16 : 1473-8
36. David-Montefiore E, Rouzier R, Chapron C, Darai E. Surgical routes and complications of hysterectomy for benign disorders: a prospective observational study in French university hospitals. *Hum Reprod* 2007; 22 : 260-5
37. Cosson M, Lambaudie E, Boukerrou M, Querleu D, Crepin G. Vaginal, laparoscopic, or abdominal hysterectomies for benign disorders: immediate and early postoperative complications. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001; 98 : 231-6
38. Forsgren C, Zetterstrom J, Lopez A, Nordenstam J, Anzen B, Altman D. Effects of hysterectomy on bowel function: a three-year, prospective cohort study. *Dis Colon Rectum* 2007; 50 : 1139-45
39. Goetsch MF. The effect of total hysterectomy on specific sexual sensations. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192 : 1922-7
40. Gustafsson C, Ekstrom A, Brismar S, Altman D. Urinary incontinence after hysterectomy--three-year observational study. *Urology* 2006; 68 : 769-74
41. Thakar R, Sultan AH. Hysterectomy and pelvic organ dysfunction. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2005; 19 : 403-18
42. Lu KH, Kauff ND. Does a BRCA mutation plus tamoxifen equal hysterectomy? *Gynecol Oncol* 2007; 104 : 3-4
43. Thakar R, Ayers S, Clarkson P, Stanton S, Manyonda I. Outcomes after total versus subtotal abdominal hysterectomy. *N Engl J Med* 2002; 347 : 1318-25
44. NCCN. Genetic/familial high risk assessment : Breast and ovarian [online]. 2009. Available: URL: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/genetics_screening.pdf
45. NICE. Familial breast cancer: the classification and care of women at risk of familial breast cancer in primary, secondary and tertiary care [online]. 2006. Available: URL: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG41NICEguidance.pdf>
46. Rebbeck TR, Friebel T, Wagner T, et al. Effect of short-term hormone replacement therapy on breast cancer risk reduction after bilateral prophylactic oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: the PROSE Study Group. *J Clin Oncol* 2005; 23 : 7804-10
47. Madalinska JB, van BM, Bleiker EM, et al. The impact of hormone replacement therapy on menopausal symptoms in younger high-risk women after prophylactic salpingo-oophorectomy. *J Clin Oncol* 2006; 24 : 3576-82
48. Robson M, Hensley M, Barakat R, et al. Quality of life in women at risk for ovarian cancer who have undergone risk-reducing oophorectomy. *Gynecol Oncol* 2003; 89 : 281-7
49. Armstrong K, Schwartz JS, Randall T, Rubin SC, Weber B. Hormone replacement therapy and life expectancy after prophylactic oophorectomy in women with BRCA1/2 mutations: a decision analysis. *J Clin Oncol* 2004; 22 : 1045-54
50. Metcalfe K. Breast Cancer Prevention in Women with a BRCA1 or BRCA2 Mutation. *Open Medicine*; Vol 1, No 3 (2007) 2007;
51. Casey MJ, Synder C, Bewtra C, Narod SA, Watson P, Lynch HT. Intra-abdominal carcinomatosis after prophylactic oophorectomy in women of hereditary breast ovarian cancer syndrome kindreds associated with BRCA1 and BRCA2 mutations. *Gynecol Oncol* 2005; 97 : 457-67
52. Barnes MN, Chheng DF, Dreher M, et al. Feasibility of performing chemoprevention trials in women at elevated risk of ovarian carcinoma: initial examination of celecoxib as a chemopreventive agent. *Gynecol Oncol* 2005; 98 : 376-82
53. Narod SA, Risch H, Moslehi R, et al. Oral contraceptives and the risk of hereditary ovarian cancer. Hereditary Ovarian Cancer Clinical Study Group. *N Engl J Med* 1998; 339 : 424-8
54. McLaughlin JR, Risch HA, Lubinski J, et al. Reproductive risk factors for ovarian cancer in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations: a case-control study. *Lancet Oncol* 2007; 8 : 26-34
55. De Palo G, Mariani L, Camerini T, et al. Effect of fenretinide on ovarian carcinoma occurrence. *Gynecol Oncol* 2002; 86 : 24-7
56. Henderson BE, Ross RK, Pike MC. Hormonal chemoprevention of cancer in women. *Science* 1993; 259 : 633-8
57. Pike MC, Ross RK, Lobo RA, Key TJ, Potts M, Henderson BE. LHRH agonists and the prevention of breast and ovarian cancer. *Br J Cancer* 1989; 60 : 142-8
58. Cheung LW, Leung PC, Wong AS. Gonadotropin-releasing hormone promotes ovarian cancer cell invasiveness through c-Jun NH2-terminal kinase-mediated activation of matrix metalloproteinase (MMP)-2 and MMP-9. *Cancer Res* 2006; 66 : 10902-10
59. Kang SK, Cheng KW, Nathwani PS, Choi KC, Leung PC. Autocrine role of gonadotropin-releasing hormone and its receptor in ovarian cancer cell growth. *Endocrine* 2000; 13 : 297-304
60. Garland CF, Mohr SB, Gorham ED, Grant WB, Garland FC. Role of ultraviolet B irradiance and vitamin D in prevention of ovarian cancer. *Am J Prev Med* 2006; 31 : 512-4
61. Bourne TH, Campbell S, Reynolds KM, et al. Screening for early familial ovarian cancer with transvaginal ultrasonography and colour blood flow imaging. *BMJ* 1993; 306 : 1025-9
62. Hogg R, Friedlander M. Biology of epithelial ovarian cancer: implications for screening women at high genetic risk. *J Clin Oncol* 2004; 22 : 1315-27
63. Stirling D, Evans DG, Pichert G, et al. Screening for familial ovarian cancer: failure of current protocols to detect ovarian cancer at an early stage according to the international Federation of gynecology and obstetrics system. *J Clin Oncol* 2005; 23 : 5588-96

64. Menon U, Gentry-Maharaj A, Hallett R, et al. Sensitivity and specificity of multimodal and ultrasound screening for ovarian cancer, and stage distribution of detected cancers: results of the prevalence screen of the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS). *Lancet Oncol* 2009; 10 : 327-40
65. Partridge E, Kreimer AR, Greenlee RT, et al. Results from four rounds of ovarian cancer screening in a randomized trial. *Obstet Gynecol* 2009; 113 : 775-82
66. Hirst JE, Gard GB, McIlroy K, Nevell D, Field M. High rates of occult fallopian tube cancer diagnosed at prophylactic bilateral salpingo-oophorectomy. *Int J Gynecol Cancer* 2009; 19 : 826-9
67. Folkins AK, Jarboe EA, Roh MH, Crum CP. Precursors to pelvic serous carcinoma and their clinical implications. *Gynecol Oncol* 2009; 113 : 391-6
68. Aarnio M, Sankila R, Pukkala E, et al. Cancer risk in mutation carriers of DNA-mismatch-repair genes. *Int J Cancer* 1999; 81 : 214-8
69. Goecke T, Schulmann K, Engel C, et al. Genotype-phenotype comparison of German MLH1 and MSH2 mutation carriers clinically affected with Lynch syndrome: a report by the German HNPCC Consortium. *J Clin Oncol* 2006; 24 : 4285-92
70. Vasen HF, van DP, Buskens E, et al. Decision analysis in the surgical treatment of patients with familial adenomatous polyposis: a Dutch-Scandinavian collaborative study including 659 patients. *Gut* 2001; 49 : 231-5
71. Dunlop MG, Farrington SM, Carothers AD, et al. Cancer risk associated with germline DNA mismatch repair gene mutations. *Hum Mol Genet* 1997; 6 : 105-10
72. Boks DE, Trujillo AP, Voogd AC, Morreau H, Kenter GG, Vasen HF. Survival analysis of endometrial carcinoma associated with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Int J Cancer* 2002; 102 : 198-200
73. Broaddus RR, Lynch HT, Chen LM, et al. Pathologic features of endometrial carcinoma associated with HNPCC: a comparison with sporadic endometrial carcinoma. *Cancer* 2006; 106 : 87-94
74. Watson P, Butzow R, Lynch HT, et al. The clinical features of ovarian cancer in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Gynecol Oncol* 2001; 82 : 223-8
75. Schmeler KM, Lynch HT, Chen LM, et al. Prophylactic surgery to reduce the risk of gynecologic cancers in the Lynch syndrome. *N Engl J Med* 2006; 354 : 261-9
76. Chen LM, Yang KY, Little SE, Cheung MK, Caughey AB. Gynecologic cancer prevention in Lynch syndrome/hereditary nonpolyposis colorectal cancer families. *Obstet Gynecol* 2007; 110 : 18-25
77. Renkonen-Sinisalo L, Butzow R, Leminen A, Lehtovirta P, Mecklin JP, Jarvinen HJ. Surveillance for endometrial cancer in hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome. *Int J Cancer* 2007; 120 : 821-4
78. Lecuru F, Metzger U, Scarabin C, Le Frere Belda MA, Olschwang S, Laurent PP. Hysteroscopic findings in women at risk of HNPCC. Results of a prospective observational study. *Fam Cancer* 2007; 6 : 295-9
79. Lecuru F, Le Frere Belda MA, Bats AS, et al. Performance of office hysteroscopy and endometrial biopsy for detecting endometrial disease in women at risk of human non-polyposis colon cancer: a prospective study. *Int J Gynecol Cancer* 2008; 18 : 1326-31

CHAPITRE 3.

CHIRURGIE PROPHYLACTIQUE DANS LA PRISE EN CHARGE DES POLYPOSES ADÉNOMATEUSE FAMILIALE ET LIÉE À MYH

Y. PARC, JC. SAURIN, F. BRETAGNOL, A. BROUQUET, B. BUECHER, C. COLAS, N. DEHNI, J. LEFEVRE, JY. MABRUT,
G. MEURETTE, M. POCARD, M. PRUDHOMME

RECOMMANDATIONS

POLYPOSE ADÉNOMATEUSE FAMILIALE

1. QUAND PROPOSER UNE INTERVENTION CHIRURGICALE PROPHYLACTIQUE COLORECTALE ?

Le faible niveau de preuve des articles fournis par la littérature (niveau de preuve 4), engendre des recommandations de faible grade. Toutefois, il faut noter l'unanimité des experts sur leur énoncé.

Lors d'un diagnostic avéré de polypose adénomateuse familiale, un dépistage endoscopique annuel des polypes colorectaux doit être proposé à partir de l'âge de 10 à 12 ans (grade C). L'indication chirurgicale est fondée sur les résultats du bilan endoscopique, qui repose actuellement sur une coloscopie totale (après préparation optimale) avec chromoscopie (indigo carmin, bleu de méthylène).

L'âge auquel la chirurgie préventive doit être proposée dépend du phénotype colorectal (grade C) :

- vers l'âge de 20 ans, ce qui est le plus fréquent ;
- avant l'âge de 20 ans, si le risque de dégénérescence apparaît élevé (nombre d'adénomes, taille, degré de dysplasie) ;
- plus tardivement, en sachant que le risque de transformation maligne devient significatif après 25 ans, uniquement si le nombre de polypes reste très limité, que ces polypes sont petits (< 5 mm) et de dysplasie de bas grade.

À l'heure actuelle, le génotype n'a pas à être pris en compte pour déterminer l'âge de la chirurgie prophylactique.

2. CHOIX DE L'INTERVENTION PROPHYLACTIQUE COLORECTALE

Choix de l'intervention

Le choix entre anastomose iléoanale et anastomose iléorectale doit reposer essentiellement sur la sévérité de l'atteinte colique et rectale (nombre d'adénomes, degré de dysplasie, possibilité de suivi) :

- on recommande la réalisation en première intention, d'une anastomose iléoanale chez tous les malades ayant une atteinte sévère (> 1 000 adénomes coliques ou > 20 adénomes rectaux) (grade C). Avant la confection d'une anastomose iléoanale, le risque d'infertilité doit être discuté de façon détaillée avec les jeunes patientes désireuses de grossesse ;
- une colectomie totale avec anastomose iléorectale est recommandée chez les patients avec une polypose non sévère (moins de 1 000 polypes colique et moins de 5 polypes rectaux) (grade C) ;

- entre 6-19 polypes dans le rectum, il faut discuter au cas par cas (grade C) ;
- dans les cas d'impossibilité de surveillance annuelle ou biannuelle du rectum restant, une anastomose iléoanale peut être indiquée même pour une atteinte modérée (grade C).

Modalités de la chirurgie

En cas d'anastomose iléoanale :

- dans le cadre d'une polypose adénomateuse familiale, il est recommandé de réaliser une anastomose iléoanale manuelle après mucosectomie sur la ligne pectinée (grade C). Une anastomose mécanique faite juste 1-2 centimètres au-dessus de la ligne pectinée peut être discutée en l'absence de dysplasie sévère ou de cancer sur toute la muqueuse colique et rectale (grade C) ;
- la réalisation d'une anastomose iléoanale par voie coelioscopique est possible avec des résultats équivalents à ceux observés après laparotomie (grade B) ;
- de même, la dissection colique et rectale peut être menée au plus près de la paroi musculaire pour diminuer le risque d'atteinte nerveuse en l'absence de dysplasie ou de cancer ou d'un âge inférieur à 30 ans (grade C) ;
- la préservation de l'arcade paracolique droite est recommandée pour diminuer la tension sur la future anastomose iléoanale (grade C) ;
- il est recommandé de surveiller au moins annuellement les réservoirs après anastomose iléoanale pour polypose adénomateuse familiale (grade C) ;
- l'accouchement par césarienne est recommandé après anastomose iléoanale (grade C).

60

En cas d'anastomose iléorectale :

- il est recommandé que l'anastomose iléorectale soit située juste en amont de la charnière rectosigmoïdienne (grade C).

3. PARTICULARITÉ DES TUMEURS DESMOÏDES

Le risque de tumeur desmoïde ne peut être pris en compte dans le choix de la modalité de la chirurgie prophylactique colorectale (accord professionnel).

4. PRISE EN CHARGE DES ADÉNOMES DUODÉNAUX

Surveillance et traitement non chirurgical des adénomes duodénaux de la PAF

Le suivi endoscopique requiert l'utilisation d'un duodénolescope et d'un appareil à vision axiale et de chromoscopie à l'indigo-carmin à une fréquence d'au moins tous les 3 ans (Grade B).

Pour les stades IV avec dysplasie sévère confirmée, un traitement endoscopique ou chirurgical doit être discuté (Grade C).

Un traitement endoscopique ne doit être envisagé que pour les lésions superficielles sans cancer invasif (Grade C).

Une résection endoscopique (sans coagulation pour obtenir un examen histologique) des adénomes duodénaux ou ampullaires de 1 centimètre ou plus, ou présentant une dysplasie de haut grade peut constituer un traitement de ces lésions (Grade C).

Aucun traitement médicamenteux ne présente à ce jour une innocuité suffisante ou des résultats probants permettant sa recommandation comme traitement prophylactique.

Traitement chirurgical prophylactique des adénomes duodénaux de la PAF

En cas de lésion ampullaire ou péri-ampullaire, la réalisation d'une échoendoscopie (avec sonde de haute fréquence, par un opérateur expérimenté dans ce domaine) avec objectif d'évaluer au mieux l'extension en profondeur de la lésion est recommandée (Grade C).

Lorsqu'une indication de traitement est retenue, trois situations peuvent être schématiquement distinguées en fonction de la localisation des lésions à traiter :

- 1) En cas de lésion ampullaire isolée, la réalisation d'une résection isolée de l'ampoule (ampullectomie) est un traitement prophylactique possible (Grade C).
- 2) En cas d'atteinte duodénale sans cancer invasif et sans atteinte ampullaire, l'abord endoscopique est recommandé (Grade C). En cas d'échec ou de traitement endoscopique incomplet, la duodénectomie chirurgicale doit être envisagée (grade C). En cas d'impossibilité de réalisation pour des raisons techniques (tumeur desmoïde de la racine du mésentère), une polypectomie chirurgicale peut être réalisée (Grade C).
- 3) En cas d'atteinte justifiant un traitement (atteinte duodénale et ampullaire), le traitement endoscopique combiné des lésions doit être envisagé si elle est possible et raisonnable, la chirurgie étant le recours, en général sous forme de duodéno pancréatectomie céphalique (DPC) (Grade C).

POLYPOSE LIÉE À MYH

Les patients porteurs d'une polypose associée à MYH (cas index et apparentés avec mutation germinale bi-allélique du gène MYH) doivent faire l'objet d'une surveillance coloscopique « soutenue et de qualité » : coloscopie complète avec chromoendoscopie à l'indigocarmin réalisée tous les 1 à 2 ans dès l'âge de 20-25 ans (grade C).

En cas de polypose dégénérée et/ou non contrôlable endoscopiquement, la chirurgie recommandée est une colectomie totale carcinologique (accord professionnel). La possibilité de conservation du rectum dépend de la présence éventuelle et du nombre de polypes rectaux (grade C).

ARGUMENTAIRE

POLYPOSE ADÉNOMATEUSE FAMILIALE ET POLYPOSE LIÉE À MYH

POLYPOSE ADÉNOMATEUSE FAMILIALE : QUAND PROPOSER UNE INTERVENTION CHIRURGICALE PROPHYLACTIQUE COLORECTALE ?

Le dépistage endoscopique des polypes colorectaux est recommandé à partir de l'âge de 10 à 12 ans⁵ avec pour objectif de réduire la survenue d'un cancer colorectal. La colectomie est le traitement prophylactique retenu.

Seul le traitement chirurgical prophylactique, dont les modalités sont discutées dans ce chapitre, peut diminuer ou éliminer le risque de cancer colorectal. Toutefois, ces interventions ont une morbidité et peuvent avoir des retentissements sur les fonctions digestive, sexuelle et reproductrice qui doivent être prises en compte pour déterminer le moment le plus opportun auquel une intervention prophylactique doit être proposée.

1. ÂGE

Le risque de découverte d'un cancer colorectal augmente avec l'âge de découverte de la PAF.

L'âge de la chirurgie préventive ne fait pas à ce jour l'objet d'un consensus. Il est proposé dans la troisième décennie dans les pays anglo-saxons et souvent plus tôt en Europe. En fait, le rationnel théorique de l'indication chirurgicale repose sur l'âge de survenue du cancer colorectal dans la PAF.

Plusieurs études rétrospectives ont montré la corrélation entre l'âge et le risque de cancer colorectal [1-4]. Dans une étude rétrospective de 1 050 patients apparentés au premier degré de patients atteints de PAF (registre national du Japon), l'âge moyen d'apparition d'un cancer colorectal était de 41,1 +/- 11 ans pour les hommes et de 38,3 +/- 11 pour les femmes [3] (niveau de preuve 4). Le taux cumulé de prévalence du cancer colorectal était supérieur à 1 % pour des patients âgés de 20 à 24 ans et atteignait 50 % à l'âge de 44 ans. Les auteurs recommandaient une chirurgie prophylactique dès l'âge de 24 ans. De plus, parmi 1 764 patients (soit 628 familles) du même registre national japonais, une seconde étude rétrospective a montré que le risque de cancer colorectal ne devient très supérieur à celui de la population générale qu'à partir de l'âge de 20 ans et qu'il n'y avait aucun décès avant l'âge de 15 ans [2,3] (niveau de preuve 4). La même conclusion est fournie par l'équipe de la Cleveland Clinic qui a recensé parmi 26 registres de PAF (9 en Amérique du Nord, 11 en Europe, 1 en Israël et 5 en région australe) 14 patients âgés de moins de 20 ans ayant un cancer colorectal invasif soit 1 cas pour 157 familles ou 1 cas pour 471 patients [1] (niveau de preuve 4). Parmi eux, un seul patient était âgé de moins de 15 ans. Enfin, dans une étude rétrospective française de plus de 100 patients [4] (niveau de preuve 4), aucun adénocarcinome invasif n'était retrouvé chez les patients de moins de 20 ans. La moitié des patients ayant un cancer avaient moins de 40 ans et 7 % avaient moins de 25 ans. Le risque de cancer augmentait nettement à partir de la troisième décennie (4 %).

⁵ Recommandations HAS 2004. Endoscopie digestive basse : indications en dehors du dépistage en population

En pratique, le seuil de 20 ans semble donc être raisonnable pour proposer une chirurgie préventive. Avant cet âge, 2 critères sont utiles dans la décision : le degré de dysplasie et l'aspect de la polypose colique incluant la taille et le nombre de polypes.

2. TAILLE, NOMBRE DE POLYPES ET HISTOLOGIE

L'aspect de la polypose colique c'est-à-dire le nombre et la taille des polypes est un critère important dans la décision chirurgicale.

Concernant la taille des polypes, Jarvinen *et al.* ont montré qu'il est tout à fait licite et sûr de surveiller des patients jusqu'à l'âge de 20-25 ans (ou jusqu'à l'apparition d'une symptomatologie clinique) si les adénomes ont une taille de moins de 5 mm de diamètre [5] (niveau de preuve 4).

Une étude rétrospective de plus de 300 patients ayant eu une colectomie préventive pour PAF a évalué les facteurs de risque prédictifs de cancer colorectal [6] (niveau de preuve 4). Le taux de cancer sur les pièces opératoires était de 22 %. En analyse multivariée, le nombre de polypes et l'âge étaient des facteurs indépendants prédictifs de survenue d'un cancer. Un nombre de polypes supérieur à 1 000 était associé à un risque de cancer colorectal multiplié par 2,3. Dans l'étude de Bertario *et al.*, le risque de développer un cancer colorectal serait multiplié par 4,6 chez les patients ayant plus de 30 polypes rectaux *versus* moins de 10 [7] (niveau de preuve 4).

Plusieurs études ont évalué le risque de cancer après anastomose iléorectale en fonction du nombre de polypes rectaux. En effet, le nombre de polypes présents dans le rectum est d'une importance thérapeutique indéniable. Church *et al.* ont étudié la corrélation entre la sévérité de la PAF, le risque de cancer après anastomose iléorectale et le nombre de polypes rectaux [8] (niveau de preuve 4). Les auteurs ont montré qu'il existait une corrélation entre le nombre de polypes rectaux (moins de 5, entre 6 et 19, et plus de 20), le type de chirurgie (anastomose iléorectale, AIR ou anastomose iléoanale, AIA), la sévérité de la maladie et le risque de cancer. Un nombre inférieur à 5 adénomes rectaux était prédictif d'une PAF modérée et une colectomie avec AIR était proposée (n = 0). Aucun patient n'avait développé de cancer rectal après un suivi d'un an. Pour les patients ayant plus de 20 polypes rectaux (n = 74), le taux de proctectomie d'emblée était de 50 % dans cette série et parmi les 37 patients restants, 13 ont eu une proctectomie secondaire dont 4 pour cancer. L'atteinte colique était corrélée à l'atteinte rectale.

Au total, le dépistage endoscopique des polypes colorectaux détermine la date de la chirurgie préventive et est recommandé à partir de 10 ou 12 ans, chez les patients ayant un diagnostic génétique de PAF et doit être annuel jusqu'à environ 40 ans, âge ou l'expressivité de la maladie atteint un niveau proche de 1. Ce dépistage endoscopique permettrait de diminuer de 55 % le risque de développer un CCR lors du diagnostic d'une PAF et d'augmenter la survie globale (cumulative) pour tous les patients porteurs d'une PAF [9,10] (niveau de preuve 4).

En l'absence d'adénome de plus de 5 mm et/ou à composant villositaire et/ou en dysplasie de haut grade, la chirurgie semble pouvoir être retardée [5] (niveau de preuve 4).

3. MUTATION

La polypose adénomateuse familiale est liée à la mutation du gène suppresseur de tumeur APC localisée sur le chromosome 5q21. Ce gène est organisé en 21 exons dont l'exon 15 représente 75 % de la séquence codante.

En fait, plusieurs études et une revue de la littérature [11] (niveau de preuve 4) ont montré que l'expressivité variable de la maladie est en partie liée au siège de la mutation, c'est-à-dire qu'il existe une corrélation génotype/phénotype [12-17] (niveau de preuve 4). Lorsque la mutation se situe au niveau du codon 1309, la polypose s'exprime dans sa forme profuse en termes d'âge d'apparition (en moyenne 10 années plus tôt) et de nombre des adénomes (> 1 000) [14] (niveau de preuve 4). La forme atténuée, c'est-à-dire moins de 100 adénomes et une apparition plus tardive (30-40 ans), est plutôt associée soit dans la partie 5' jusqu'au codon 168 ou 3' jusqu'au codon 1580 du gène. Le rectum est le plus souvent épargné dans cette forme atténuée de PAF [14] (niveau de preuve 4). L'utilisation de la connaissance du siège de la mutation pour déterminer le moment et le type d'intervention prophylactique pourrait donc se discuter. Toutefois, il n'existe pas actuellement de consensus. Vasen *et al.* recommandaient une coloproctectomie totale pour les patients ayant une mutation 3' au codon 1250 du fait du haut risque de survenue d'un cancer et une possibilité de conservation du rectum en cas de mutation 5' [18] (niveau de preuve 4). Pourtant cette recommandation a été mise en défaut par plusieurs études qui, au contraire, associaient la forme clinique atténuée à une mutation dans la moitié 3' du gène [14,19] (niveau de preuve 4).

En 2001, Friedl *et al.* ont souligné la grande variabilité en termes d'âge de début de la maladie et l'apparition d'une lésion cancéreuse chez des patients ayant la même mutation [20] (niveau de preuve 4). Les auteurs concluaient que par ce fait, la décision thérapeutique devait plutôt être basée sur les constatations endoscopiques. En 2007, Nieuwenhuis *et al.* ont étudié le risque de cancer du rectum après colectomie subtotal en fonction de la sévérité du génotype APC [21] (niveau de preuve 4). Dans une série de 174 patients, le risque cumulé de cancer du rectum, 15 ans après chirurgie et de proctectomie à 20 ans, était respectivement de 6 % et 10 % (groupe avec mutation atténuée), 3 % et 43 % (groupe avec mutation intermédiaire) et 8 % et 74 % (groupe avec mutation sévère). Les auteurs concluaient à la corrélation entre le risque de proctectomie secondaire après anastomose iléorectale et l'étude du génotype et recommandaient, en cas de génotype sévère d'emblée, une coloproctectomie avec anastomose iléoanale.

4. CONCLUSIONS

- Le risque de découverte d'un cancer colorectal augmente avec l'âge (niveau de preuve 4).
- Le sur-risque de cancer colorectal pour les patients porteurs de polypose adénomateuse familiale par rapport à la population générale est net à partir de l'âge de 20 ans.
- L'aspect de la polypose colique, c'est-à-dire le nombre et la taille des polypes, est un critère important dans la décision chirurgicale (niveau de preuve 4).
- Le dépistage endoscopique des polypes colorectaux détermine la date de la chirurgie prophylactique (niveau de preuve 4).
- La prise en compte du génotype pour déterminer l'âge de la chirurgie prophylactique n'est pas validée.

POLYPOSE ADÉNOMATEUSE FAMILIALE : CHOIX DE L'INTERVENTION PROPHYLACTIQUE COLORECTALE

Le but de la chirurgie prophylactique dans la polypose adénomateuse familiale (PAF) est de réduire, voire d'éliminer, le risque de cancer colorectal. Il est bien démontré que la coloproctectomie totale avec mucosectomie endoanale et anastomose iléoanale permettait d'atteindre cet objectif puisque la procédure implique une exérèse de toute la muqueuse à risque. Elle s'est imposée comme le traitement prophylactique de référence chez les malades ayant une polypose floride [22-25] (niveau de preuve 4). Toutefois, la sévérité de l'atteinte colique et rectale n'est pas uniforme chez tous les malades et les modalités d'une chirurgie, qui s'adresse à des patients jeunes pour lesquels le résultat fonctionnel et la qualité de vie sont des objectifs cruciaux, peuvent être discutées. Le type d'intervention va dépendre de la sévérité de l'atteinte (nombre de polypes coliques et rectaux, degré de dysplasie, atteinte rectale), de l'âge et de la compliance du patient, du désir de grossesse chez la femme, de contraintes techniques liées à l'existence de tumeurs desmoïdes (TD).

1. DESCRIPTION DES TECHNIQUES

1.1. Technique d'anastomose iléoanale

L'anastomose iléoanale comprend une coloproctectomie totale avec ou sans mucosectomie par voie endoanale. Une stomie de dérivation peut être pratiquée. La dissection du côlon et du rectum devrait passer à ras de la paroi, en dehors des cas où il existe une néoplasie de haut grade, un cancer (n'importe où sur le côlon et le rectum et la présence de polypes de plusieurs centimètres (plus de 3 cm), ou si le patient a plus de 30 ans (cf. page 62 paragraphe sur le risque de cancer lié à l'âge). Dans ces derniers cas, une coloproctectomie totale carcinologique avec ablation des mésos et du mésorectum doit être pratiquée.

La méthode de dissection du rectum passant dans le plan de la séreuse a initialement été décrite par Lee et Dowling [26] pour les maladies bénignes de l'intestin. Une ouverture très partielle du plan du mésorectum en arrière du haut rectum facilite ce temps. Les deux branches de l'artère rectale supérieure peuvent être ainsi sectionnées au plus près de la paroi rectale et ensuite la dissection menée au ras de la paroi jusqu'au plancher pelvien à environ 2 centimètres au-dessus de l'appareil sphinctérien. À ce niveau, le rectum peut être agrafé. Ce type de dissection réduit considérablement le risque d'atteinte des nerfs des plexus hypogastriques et pelviens à destinée urogénitale.

1.2. Intérêt de la mucosectomie

Classiquement, l'anastomose iléoanale est une anastomose manuelle réalisée sur un réservoir, après une mucosectomie endoanale. Quelques études ont montré des modifications histologiques avec présence de dysplasie dans 75, voire 100 % des cas, sur les pièces de mucosectomie dans le cadre de polypose adénomateuse familiale. La mucosectomie doit être pratiquée par voie transanale en débutant au niveau ou juste en-dessous de la ligne pectinée pour emporter la muqueuse transitionnelle et la muqueuse rectale restante de type glandulaire.

L'anastomose iléoanale peut également être une anastomose mécanique, réalisée à la pince 1 à 2 centimètres au dessus de la ligne pectinée en respectant la muqueuse transitionnelle. L'anastomose iléoanale mécanique présente l'avantage théorique de moins traumatiser le canal anal au moment de sa confection et, par conséquent, de réduire le risque de troubles de la continence postopératoire. Par ailleurs, la muqueuse transitionnelle a une innervation sensorielle riche et serait impliquée dans la discrimination entre les selles et les gaz. Elle permettrait le maintien du réflexe anorectal inhibiteur. Enfin, la tension sur le mésentère peut être moins importante. La réalisation d'une anastomose iléoanale mécanique peut être recommandée en cas de mésentère court et en l'absence de possibilité de préserver l'arcade bordante droite, le risque étant de laisser beaucoup de muqueuse glandulaire pathologique.

Six études contrôlées et 2 méta-analyses [27,28] ont comparé les deux techniques.

Les résultats de la méta-analyse de Lovegrove suggèrent que la réalisation d'une anastomose iléoanale mécanique semble conférer un meilleur résultat fonctionnel (niveau de preuve 3). Le nombre de malades se plaignant de souillures nocturnes étaient significativement moins important parmi les malades ayant une anastomose mécanique (odds ratio = 2,78, $p < 0,0001$). L'utilisation de protection était significativement moins fréquente chez les malades ayant eu une anastomose mécanique (odds ratio = 4,12, $p = 0,007$). Il n'y avait pas de différence en ce qui concerne le nombre de selles quotidiennes et l'utilisation de ralentisseurs du transit. Dans cette méta-analyse, où étaient inclus des malades ayant une polypose adénomateuse familiale, mais aussi des rectocolites hémorragiques, le risque de dysplasie au niveau de la muqueuse transitionnelle n'était pas significativement supérieur dans le groupe de malades ayant eu une anastomose mécanique conservant la zone transitionnelle (odds ratio = 0,42, $p = 0,08$) mais le suivi variait selon les études de 4 à 155 mois. Un cas de cancer sur zone transitionnelle était rapporté dans le groupe de malades ayant une anastomose mécanique.

Dans la méta-analyse de Schuendler n'incluant que des essais prospectifs randomisés (86 dans le groupe anastomose manuelle *versus* 98 dans le groupe anastomose mécanique), les résultats fonctionnels des deux techniques n'étaient pas différents. Par ailleurs, il n'y avait pas non plus dans cette étude de différence, au plan manométrique, pour ce qui concerne la pression au repos et à la contraction entre les deux groupes (niveau de preuve 3).

1.3. Place de l'iléostomie de protection

Une stomie temporaire peut être pratiquée mais elle est souvent abandonnée dans le cadre des polyposes si les conditions techniques le permettent [29]. La stomie de dérivation était systématique après une AIA au début des années 80. En 1986, il a été décrit les premières AIA sans stomie de protection par l'équipe de la Mayo Clinic [30]. Plusieurs études ultérieures [31-35] (niveau de preuve 4) et une étude randomisée [36] (niveau de preuve 2) ont confirmé la faisabilité de l'AIA sans stomie de protection et sans augmentation de la morbidité. Une stomie de protection est recommandée en cas de tension sur l'anastomose ou chez les patients ayant une comorbidité. En respectant les principes d'anastomose sans tension sur un réservoir bien vascularisé faite par un chirurgien expérimenté, la grande majorité des patients opérés d'une AIA pour PAF peuvent bénéficier d'une intervention en un seul temps.

1.4. Résections des mésos

En dehors des cas où existe un cancer du côlon ou du rectum, des lésions de dysplasie sévère ou de polypes de plus de 3 centimètres, ou un risque élevé lié à l'âge (> 30 ans) la dissection peut être menée au plus près de la séreuse. La conservation de l'arcade paracolique, décrite par Goes *et al.* en 1995 [37] (niveau de preuve 4), représente une technique très fiable permettant d'allonger le mésentère et une meilleure descente du réservoir avec moindre tension tout en préservant une excellente vascularisation de celui-ci [29-37] (niveau de preuve 4). Pour ces raisons, la conservation de l'arcade paracolique paraît particulièrement indiquée chez les malades pour lesquels on ne souhaite pas réaliser de stomie de protection. La préservation de l'arcade bordante selon cette technique allonge le temps opératoire de 20-30 minutes en moyenne. S'il existe un cancer du rectum, une exérèse complète du mésorectum avec un curage mésentérique inférieur doit être réalisée [38] (niveau de preuve 4).

1.5. La voie d'abord coelioscopique

Que ce soit pour la colectomie totale + AIR ou la coloproctectomie totale + AIA, ces deux interventions peuvent être réalisées par voie coelioscopique [39,40] (niveau de preuve 4). Cette voie d'abord présente l'avantage théorique d'être associée à une reprise d'activité plus rapide et d'être moins préjudiciable sur le plan esthétique. Dans la mesure où cette chirurgie s'adresse à des patients jeunes, ces deux éléments peuvent être déterminants si la voie d'abord coelioscopique suit les mêmes règles que la chirurgie conventionnelle.

Une étude contrôlée [41] (niveau de preuve 4) a comparé les suites postopératoires et la qualité de vie (score SF-36 et score GIQLI) à moyen terme de la coloproctectomie avec anastomose iléoanale avec réservoir en J par coelioscopie « hand assisted » *versus* laparotomie. Soixante malades étaient inclus dans cette étude. Il n'y avait pas de différence en termes de complications postopératoires (20 % dans le groupe coelioscopie *versus* 17 % dans le groupe laparotomie), et en termes de qualité de vie à moyen terme. La durée opératoire était significativement plus longue dans le groupe coelioscopie (210 min *versus* 133 min ; $p < 0,001$).

La dissection par la voie laparoscopique est plus difficile pour la partie très basse du rectum et de ce fait, le risque de laisser un moignon rectal en place est plus important. Pour cette raison, la réalisation d'une anastomose manuelle sur la ligne pectinée pourrait être préférée à une anastomose iléo-sus-anale mécanique chez ces malades.

1.6. Technique de l'anastomose iléorectale

La technique de la colectomie totale associée à une anastomose iléorectale ne présente pas de particularité dans la polypose adénomateuse familiale. Le problème qui se pose est celui du niveau de l'anastomose iléorectale et de la longueur du moignon rectal que l'on consent à respecter. Il semble que le résultat fonctionnel soit meilleur si l'on peut conserver la charnière rectosigmoïdienne, mais la surveillance endoscopique d'un moignon rectal peut s'avérer délicate. Par ailleurs, Iwama *et al.* [42] (niveau de preuve 4) ont montré dans une étude portant sur 322 malades ayant eu une colectomie totale avec une anastomose iléorectale pour polypose adénomateuse familiale, que le risque de cancer sur le moignon rectal était influencé par la longueur de celui-ci. Dans cette étude, le risque de cancer du moignon rectal était significativement moins élevé en cas de moignon de moins de 7 centimètres. Le risque de cancer rectal dans cette étude était de $24,2 \pm 7\%$ (IC95 %) à 15 ans. Les autres facteurs de risque de cancer rectal dans cette étude étaient : un suivi de

plus de 10 ans, un âge de plus de 44 ans et une polypose rectale dense. Cependant, il ne paraît pas raisonnable de recommander la réalisation d'une anastomose iléorectale avec un moignon rectal de moins de 15 centimètres compte tenu du caractère très aléatoire du résultat fonctionnel attendu dans ce cas [43] (niveau de preuve 4).

Après une anastomose iléorectale, une surveillance régulière est nécessaire, annuelle pouvant être espacée jusqu'à une fois tous les deux ans en l'absence de tout polype. Chez certains malades, la muqueuse dysplasique peut être non polypoïde, en particulier du fait de l'exérèse antérieure de polypes. La présence de volumineux polypes ou d'un nombre élevé d'adénomes (plus de 20) doit faire discuter une proctectomie complémentaire. Le développement d'un cancer très bas situé sur le moignon rectal peut conduire à la pratique d'une amputation abdominopérinéale avec iléostomie définitive.

2. ANASTOMOSE ILÉOANALE *VERSUS* ANASTOMOSE ILÉORECTALE

2.1. Risque de cancer sur le moignon rectal

Il n'y a pas dans la littérature d'étude contrôlée comparant ces deux interventions. Une méta-analyse [44] (niveau de preuve 4) a colligé les résultats de 12 études portant sur 1 002 patients comparant la colectomie + AIR (n = 467) et la coloproctectomie + AIA (n = 535) dans la polypose adénomateuse familiale. Le suivi moyen ou médian dans ces études étaient d'au moins 36 mois sauf pour une d'entre elle.

En termes de réduction du risque de survenue de cancer colorectal, la coloproctectomie + AIA présente un avantage théorique incontestable à savoir celui d'éradiquer toute la muqueuse à risque. Néanmoins, la survenue d'adénomes dans le canal anal a été rapportée après anastomose iléoanale pour polypose adénomateuse familiale que celle-ci soit mécanique ou même manuelle avec mucosectomie [45-47] (niveau de preuve 4).

Wu *et al.* [48] (niveau de preuve 4) ont étudié l'incidence de la survenue de polypes du réservoir iléal chez 26 malades ayant eu une anastomose iléoanale pour polypose adénomateuse familiale. Le suivi médian chez ces malades était de 66 mois (11 à 156 mois). Au cours du suivi, 11 (42 %) malades ont développé des polypes du réservoir. Dans une étude française [49] (niveau de preuve 4), 29 des 54 patients qui ont eu une endoscopie de surveillance du réservoir après anastomose iléoanale avaient des polypes. Dans cette étude, aucun cas de cancer au niveau du réservoir n'était rapporté.

Dans une autre étude, Groves *et al.* [50] (niveau de preuve 4) montraient chez 60 malades ayant eu une anastomose iléoanale, que l'incidence des polypes du réservoir était de 57 % (32 malades). Dans cette étude, la survenue de polypes du réservoir était corrélée à l'âge (42 ans [19-72] en moyenne chez les malades ayant des polypes *versus* 35,5 ans [16-64] chez les malades n'ayant pas de polypes du réservoir ; p = 0,017) et à la durée d'évolution après l'intervention (7 ans [2-17] en moyenne pour les malades ayant des polypes *versus* 4 ans [1-14] chez les malades n'ayant pas de polypes du réservoir ; p = 0,015). Dans cette étude, la sévérité de la polypose du réservoir n'était pas corrélée à la sévérité de l'atteinte colorectale initiale, à la sévérité de l'atteinte duodénale, ou au type de mutation.

La survenue de cancer invasif au niveau du réservoir ou sur une anastomose iléoanale développé sur muqueuse transitionnelle résiduelle, après anastomose iléoanale, est exceptionnelle. Huit cas de cancer invasif ont été décrits, dont 4 après anastomose manuelle avec 2 centimètres de muqueuse laissée en place et 4 après une anastomose mécanique [51-56] (niveau de preuve 4). S'il persiste une zone de muqueuse transitionnelle après une anastomose mécanique, une mucosectomie complémentaire, avec un abaissement du réservoir, peut être réalisée par voie transanale [57,58] (niveau de preuve 4).

Après colectomie totale et anastomose iléorectale, il persiste un risque de cancer du rectum. Ce risque dépend en premier lieu de la durée d'évolution de la maladie et varie selon les séries de 13 à 59 % après 25 ans de suivi [2,18,42,59-70] (niveau de preuve 4). Ce risque est probablement surestimé par ces chiffres. En effet, il s'agit souvent d'études de séries historiques anciennes, avant l'apparition de la coloproctectomie totale et l'anastomose iléoanale, les malades n'étaient par conséquent pas sélectionnés et certains d'entre eux avaient une anastomose iléorectale malgré un risque très élevé de cancer du rectum.

Plusieurs études ont montré que le risque de cancer du rectum après anastomose iléorectale était, en dehors de la durée du suivi, corrélé à la sévérité de l'atteinte colique et rectale. Dans l'étude de Debinski [6] (niveau de preuve 4), portant sur 317 malades pris en charge au St Mark's Hospital, le risque de cancer colorectal était 2,3 fois plus élevé chez les malades ayant plus de 1 000 polypes comparé aux malades ayant moins de 1 000 polypes.

Church *et al.* [8] (niveau de preuve 4) ont étudié le risque de cancer rectal et de proctectomie complémentaire chez 213 malades pris en charge à la Cleveland Clinic en fonction de la sévérité de l'atteinte rectale. Dans cette étude, les malades étaient classés en 3 groupes en fonction de la sévérité de l'atteinte rectale : groupe 1 : moins de 5 polypes rectaux ; groupe 2 : 6 à 19 polypes rectaux et groupe 3 : plus de 20 polypes rectaux. Le suivi médian variait de 11 à 18 ans selon les groupes. Le risque de cancer rectal était respectivement de 0 % pour le groupe 1, 3,7 % pour le groupe 2 et de 10 % pour le groupe 3. Le risque de proctectomie complémentaire était de 6 % pour le groupe 1, de 5 % pour le groupe 2 et de 35 % pour le groupe 3. Il existait une différence significative entre le groupe 1 et 2 comparé au groupe 3 pour ce qui est du risque de cancer rectal ($p = 0,006$) et pour le risque de proctectomie complémentaire ($p = 0,02$).

Enfin, dans la méta-analyse d'Aziz *et al.* [44] (niveau de preuve 4), le risque de cancer rectal était nul chez les malades ayant eu une coloproctectomie + AIA alors qu'il était de 5,5 % après colectomie + AIR avec un suivi moyen de 3 ans (odds ratio = 0,13 IC95 % [0,03-0,61]).

Par conséquent, il paraît licite de proposer une anastomose iléorectale aux malades ayant une polypose colorectale avec moins de 1 000 polypes coliques et moins de 5 polypes rectaux. Cette attitude nécessite une surveillance régulière du moignon rectal résiduel, compte tenu du risque de cancer malgré une bonne sélection des malades. Il faut, toutefois, tenir compte du fait qu'une surveillance régulière ne permet pas d'annuler le risque de cancer du rectum après une anastomose iléorectale. Dans une étude portant sur 695 malades ayant eu une colectomie totale avec anastomose iléorectale, Vasen *et al.* [71] (niveau de preuve 4) ont montré que le risque de décès par cancer du rectum était de 12,5 % à l'âge de 65 ans. Dans cette étude, 75 % des malades chez qui était diagnostiqué un cancer du rectum avaient eu une endoscopie considérée comme normale, dans l'année qui précédait le diagnostic de cancer du rectum.

Afin d'aider à la décision de conservation rectale dans la polypose adénomateuse familiale, de nombreuses équipes ont étudié l'intérêt de l'analyse génétique et notamment la localisation de la mutation dans le choix de la conservation rectale. Il est bien démontré par plusieurs études qu'une mutation du gène APC entre les codons 1250-1464 est souvent associée à une polypose floride (plus de 1 000 polypes colorectaux). Les patients ayant une mutation au niveau du codon 1 309 sont particulièrement à risque.

C'est Vasen *et al.* [18] (niveau de preuve 4) qui ont été les premiers à suggérer que le résultat de l'étude génotypique des malades pourrait être utile pour prendre la décision chirurgicale. Dans une étude portant sur 87 malades opérés pour polypose, ils ont montré que chez les malades ayant des mutations situées après le codon 1250, la nécessité d'une proctectomie secondaire était plus fréquente que chez les malades ayant une mutation située en amont du codon 1250 (Risque relatif 2,7 ; $p < 0,05$).

Dans une étude plus récente, Wu *et al.* [48] (niveau de preuve 4) ont rapporté, après avoir revu le type de mutation de 58 malades opérés pour polypose adénomateuse familiale, une bonne corrélation entre la sévérité de la polypose et le type de mutation. Dans cette étude, les mutations affectant l'exon 15 (majoritairement au niveau des codons 1309 et 1328) étaient associées à une polypose sévère rendant la conservation rectale très aléatoire (2 malades sur 21).

Ces résultats très encourageants ne sont pas confirmés par toutes les équipes. Girardiello *et al.* [72] (niveau de preuve 4) ont étudié l'expression phénotypique de la maladie dans 11 familles présentant une mutation située au niveau du codon 1309. Cette étude montrait qu'il existait de grandes variations inter- et intra-familiales de la densité des polypes chez les malades avec la même mutation au niveau du codon 1309.

Par ailleurs, Bulow *et al.* [61] (niveau de preuve 4) ont montré en reprenant les registres hollandais, finlandais, danois et suédois de polypose adénomateuse familiale, que le risque de cancer rectal était essentiellement fonction de la durée d'évolution de la maladie. Dans cette étude, 659 malades ont eu une colectomie + AIR pour PAF. Parmi ces 659 malades, 47 (7 %) ont développé un cancer rectal après un suivi médian de 11 ans. Le seul facteur prédictif indépendant de survenue d'un cancer rectal était l'âge ($p = 0,0016$). Toutefois, la localisation de la mutation n'était connue que chez 7 des 47 malades ayant développé un cancer rectal. Cent-trente-sept malades ont eu une proctectomie secondaire pour une autre cause qu'un cancer rectal dans cette étude (polypose rectale incontrôlable, $n = 109$; mauvais résultats fonctionnels, $n = 6$; désir du patient, $n = 10$; cause indéterminée, $n = 12$). Au total, le risque de proctectomie secondaire quelle qu'en soit la cause était de 0,7 après 40 ans. Ce risque était significativement plus élevé parmi les malades ayant une mutation entre le codon 1250 et le codon 1500.

2.2. Morbimortalité

Dans la méta-analyse d'Aziz *et al.* [44] (niveau de preuve 4), il n'y avait pas de différence en termes de morbidité postopératoire (hémorragie, sepsis intra-abdominal, désunion anastomotique, abcès de paroi). Le nombre de réinterventions à 30 jours était significativement plus important après coloproctectomie + AIA qu'après colectomie + AIR (23,4 % *versus* 11,6 % ; odds ratio = 2,11 ; IC95 % [1,21-3,70]).

2.3. Résultats fonctionnels et qualité de vie

Plusieurs études ont comparé les résultats fonctionnels des deux interventions. La méta-analyse d'Aziz *et al.* [44] (niveau de preuve 4) donne des résultats en faveur de la coloectomie + AIR. La fréquence des selles (différence moyenne pondérée = 1,62 [IC95 % [1,05-2,20]), la survenue de selles nocturnes (odds ratio = 6,64 [IC95 % [2,99-14,94]), et l'utilisation de protection (odds ratio = 2,72 [IC95 % [1,02-3,70]) étaient significativement moins importantes chez les malades ayant eu une anastomose iléorectale. Au contraire, les impériosités étaient moins fréquentes chez les malades ayant une anastomose iléoanale sur réservoir (odds ratio = 0,43 [IC95 % [0,23-0,93]).

2.4. Fertilité et accouchement

Plusieurs études ont montré que l'anastomose iléoanale ne modifie pas la possibilité de grossesse et d'un accouchement par voie basse [73,74] (niveau de preuve 4). Cependant, des études récentes [75,76] (niveau de preuve 4) ont rapporté une chute de la fertilité après coloproctectomie totale et anastomose iléoanale. Il n'existe pas d'études contrôlées comparant colectomie + AIR et coloproctectomie + AIA pour ce qui concerne la fécondité postopératoire. Toutefois, Olsen *et al.* [77] (niveau de preuve 4) ont étudié la fertilité de 230 femmes opérées pour polypose adénomateuse familiale avant et après l'intervention. La fertilité des femmes ayant une polypose adénomateuse familiale était significativement supérieure à celle d'une population de référence (1,34 *versus* 1 [IC95 % [1,03-1,74] ; $p = 0,027$). La fertilité des femmes ayant eu une colectomie + AIR n'était pas différente avant et après l'intervention (1 *versus* 1,0 [IC95 % [0,79-1,4] ; $p = 0,79$) et restait supérieure à celle de la population de référence (1,39 *versus* 1 [IC95 % [1,07-1,81] ; $p = 0,015$). Au contraire, la fertilité des femmes ayant eu une coloproctectomie + AIA était significativement altérée en postopératoire (0,46 *versus* 1 [IC95 % [0,29-0,73] ; $p = 0,001$) et par rapport à la population de référence (0,54 *versus* 1 [IC95 % [0,35-0,82] ; $p = 0,004$).

D'autre part, plusieurs études ont montré que la réalisation d'une coloproctectomie totale avec anastomose iléoanale ou iléostomie définitive pouvait provoquer une obstruction complète unilatérale ou bilatérale des trompes jusqu'à 20,52 % des patientes [78-80] (niveau de preuve 4).

Le risque d'infertilité doit être discuté avec les patientes avant une anastomose iléoanale ; ce risque est négligeable après une anastomose iléorectale.

Plusieurs études ont rapporté des cas d'accouchements normaux par voie basse après une anastomose iléoanale [73,74,78,81] (niveau de preuve 4). Cependant, comme les effets secondaires d'un accouchement par voie basse sur la fonction d'un réservoir iléal ne sont pas encore connus, il paraît raisonnable de proposer une césarienne par crainte d'altération de la fonction sphinctérienne et altération du plancher pelvien.

Il n'y a pas de précaution particulière pour les accouchements de femmes ayant une anastomose iléorectale.

2.5. Résultats de transformation d'anastomose iléorectale en anastomose iléoanale

Un certain nombre d'auteurs proposaient de transformer systématiquement les anastomoses iléorectales en anastomoses iléoanales vers l'âge de 45 ans [67] (niveau de preuve 4).

Au plan technique, cette transformation n'est pas toujours possible en raison soit de développement d'un cancer sur le rectum ou de développement de tumeurs desmoïdes dans le pelvis [82-84] (niveau de preuve 4).

Le résultat ultérieur de l'anastomose iléoanale transformée après anastomose iléorectale ne semble pas différent par rapport à une anastomose iléoanale d'emblée [85] (niveau de preuve 4).

3. PLACE DE L'ILÉOSTOMIE TERMINALE ET DE L'ILÉOSTOMIE CONTINENTE

L'iléostomie terminale a longtemps été l'intervention de référence dans la polypose adénomateuse familiale. Actuellement, elle n'est jamais indiquée en première intention sauf dans le cas où la continence anale est compromise ou si l'anus ne peut être épargné (cancer du très bas rectum). Dans le cadre de la chirurgie prophylactique, l'incontinence anale sévère constitue la seule indication pour l'iléostomie terminale de première intention.

4. CONCLUSIONS

- Les données de la littérature ont montré la faisabilité de l'anastomose iléoanale sans stomie de protection et sans augmentation de la morbidité (niveau de preuve 3).
- La voie d'abord coelioscopique est possible.
- Il paraît licite de proposer une anastomose iléorectale aux malades ayant une polypose colorectale avec moins de 1 000 polypes coliques et moins de 5 polypes rectaux (niveau de preuve 4).
- Une obstruction complète unilatérale ou bilatérale des trompes est observée pour une femme sur 5 après anastomose iléoanale.
- Le risque d'infertilité est négligeable après une anastomose iléorectale (niveau de preuve 4).
- Le résultat ultérieur de l'anastomose iléoanale transformée après anastomose iléorectale ne semble pas différent par rapport à une anastomose iléoanale d'emblée (niveau de preuve 4).

PARTICULARITÉ DES TUMEURS DESMOÏDES

Chez les patients porteurs d'une polypose adénomateuse familiale, le risque de survenue d'une tumeur desmoïde est 800 fois plus important que dans la population générale. La tumeur desmoïde est la seconde cause de mortalité dans la polypose adénomateuse familiale (30 % des décès) et la première après chirurgie prophylactique colorectale [49,86-90] (niveau de preuve 4).

1. EXISTE-T-IL UN TRAITEMENT PRÉVENTIF DES TUMEURS DESMOÏDES DANS LA POLYPOSE ADÉNOMATEUSE FAMILIALE ?

Actuellement, aucune étude n'a évalué une prophylaxie primaire ou secondaire de l'apparition de tumeur desmoïde dans la polypose adénomateuse familiale [91,92].

2. LA CHIRURGIE PROPHYLACTIQUE COLORECTALE INFLUENCE-T-ELLE LE RISQUE DE SURVENUE DES TUMEURS DESMOÏDES ?

L'implication de la colectomie dans la survenue des tumeurs desmoïdes est une hypothèse avancée essentiellement sur l'argument chronologique et s'expliquerait par le traumatisme chirurgical (3/4 des TD surviennent après la chirurgie colique avec une moyenne de 5 ans environ) [93,94] (niveau de preuve 4). Dans une étude rétrospective du registre canadien [95] (niveau de preuve 4), la fréquence de survenue d'une tumeur desmoïde a été augmentée par la colectomie chez les femmes, et d'autant plus que la colectomie a été précoce. Il n'y avait pas de corrélation chez l'homme de façon surprenante. Cette constatation n'a cependant pas à ce jour fait l'objet d'une évaluation prospective. Les facteurs prédictifs actuellement évalués (sexe, âge de la chirurgie, type d'intervention, voie d'abord, grossesse, histoire familiale de tumeur desmoïde) n'ont pas encore démontré d'impact [96,97] (niveau de preuve 4).

3. CONCLUSION

Il n'existe pas actuellement de traitement préventif des tumeurs desmoïdes dans le cadre de la polypose adénomateuse familiale.

PRISE EN CHARGE DES ADÉNOMES DUODÉNAUX DANS LA POLYPOSE ADÉNOMATEUSE FAMILIALE

Les adénomes duodénaux apparaissent chez quasiment tous les patients porteurs d'une PAF. Le risque de développer un adénocarcinome duodénal ou jéjunal proximal est 300 fois supérieur à celui de la population générale, mais reste faible dans le cadre d'évaluation rétrospective en termes de risque cumulé (< 10 %) [98,99]. Les cancers sont localisés par ordre de fréquence au niveau de l'ampoule de Vater, du duodénum proximal et distal, du jéjunum proximal [99]. La polypose duodénale est évaluée par la classification de Spigelman (tableau 1) [100], qui prend en compte la taille, le nombre, le type histologique (tubuleux ou vilieux) et le degré de dysplasie. Cinq stades sont définis par ces critères : stades 0-I-II : polypose modérée ; stades III-IV : polypose sévère (schématiquement : diamètre > 10 mm, nombre > 10, dysplasie de haut grade). La fréquence d'adénomes de grande taille ou en dysplasie de haut grade au niveau du duodéno jéjunum est aussi élevée, de l'ordre de 50 % des patients, lorsque qu'un suivi de plusieurs années est réalisé, avec un risque cumulé de polypose au stade IV évalué à 50 % au cours de la vie [101]. Au niveau du jéjunum distal et de l'iléon, le risque d'adénomes reste élevé (40 % dans les séries chirurgicales, 20 % avec la capsule vidéo) mais il s'agit de lésions de petite taille (< 2 mm), les cas d'adénomes de grande taille étant très rare, sous forme de cas cliniques [102-104]. Le risque de cancer est exceptionnel avant l'âge de 20 ans [98,99].

1. SURVEILLANCE ET TRAITEMENT NON CHIRURGICAL

Les connaissances concernant le traitement prophylactique des lésions duodénales de la polypose adénomateuse familiale sont limitées en 2007 par le petit nombre d'études, leur caractère souvent rétrospectif et l'absence de travail randomisé prospectif. Les données que nous allons exposer reposent sur des cas cliniques, de courtes séries généralement rétrospectives, des données de registre de population, des avis d'experts.

Il existe un consensus international concernant la surveillance des adénomes duodénaux selon une méthodologie et une fréquence standardisées. En revanche, l'abord thérapeutique des polyposes précoces ou avancées duodénales fait l'objet d'études en cours, et repose surtout sur des avis d'experts. Deux attitudes coexistent, celle d'une simple surveillance avant une chirurgie, et celle d'un traitement endoscopique relativement précoce (adénomes de plus de 1 centimètre et/ou en dysplasie de haut grade). La stratégie s'appuie sur une faible morbidité de l'endoscopie, mais avec le risque de ne pas contrôler la maladie duodénale, *versus* une morbidité-mortalité significative de la chirurgie pour une efficacité élevée en cas de chirurgie radicale. Le risque d'invasion lymphatique, qui représente la limite carcinologique d'un traitement endoscopique, est clairement corrélé à la profondeur d'invasion, considéré comme nul en cas d'adénocarcinome intra-muqueux (bien que des vaisseaux lymphatiques soient présents au niveau des villosités duodénales [105]. En revanche, ce risque est de 13 % en cas d'invasion de la sous muqueuse duodénale [106]. D'autre part, le traitement endoscopique devra être mis en œuvre au sein d'une équipe spécialisée en raison des spécificités de l'endoscopie thérapeutique du duodénum : utilisation d'un duodénolescope, risque de pancréatite iatrogène lors des gestes à proximité de la papille, risque hémorragique particulier, et de perforation beaucoup plus rare, au niveau duodénal.

1.1. Surveillance

Il n'existe aucune étude comparative prospective comparant telle ou telle modalité de surveillance, ni comparant une thérapeutique précoce à un simple suivi. La surveillance recommandée de façon consensuelle et internationale débute entre 20 et 30 ans [107,108]. Une simple gastroscopie peut être proposée avant 15 ans pour dépister les rares lésions ampullaires précoces [108] (recommandations d'experts).

Les recommandations de la Société française d'endoscopie digestive [108] sont les suivantes :

- i. La surveillance endoscopique peut être recommandée tous les deux ans en cas de polypose modérée, tous les ans pour les polyposes sévères, et tous les 6 mois en cas de dysplasie de haut grade.
- ii. Il est recommandé d'utiliser :
 - un endoscope à vision latérale pour l'exploration duodénale et ampillaire ;
 - un endoscope long (coloscope ou entéroscope) à vision axiale pour l'exploration jéjunale proximale.
- iii. Il est recommandé de réaliser :
 - une coloration par indigo-carmin car la majorité des adénomes duodénaux sont plans ;
 - des biopsies systématiques au niveau de l'ampoule de Vater en évitant si possible l'orifice pancréatique (un cas de pancréatite sévère rapporté) ;
 - des biopsies systématiques de tous les polypes de diamètre supérieur à 10 millimètres, et de toute lésion de morphologie suspecte. Il est utile de réaliser une cartographie systématique de ces polypes «à risque» pour faciliter leur surveillance ou leur traitement.

Remarques :

- L'analyse des prélèvements devra être effectuée par une équipe d'anatomopathologistes expérimentée en cas de sanction thérapeutique.
- En cas de dysplasie de haut grade sur des biopsies, un contrôle endoscopique rapproché à 6 semaines avec nouvelles biopsies est recommandé. En cas de dysplasie de haut grade confirmée, un traitement spécifique doit être discuté.
- La vidéo capsule endoscopique identifie 4 fois moins d'adénomes duodénaux que l'endoscopie et ne voit pas la papille dans au moins 60 % des cas [109]. Son utilisation dans l'exploration du grêle distal chez les patients porteurs d'une polypose duodénale avancée est en cours d'évaluation.

1.2. Traitement non chirurgical

Les moyens endoscopiques utilisés sont :

- les méthodes de résection tissulaire (mucosectomie duodénale et ampullectomie) ;
- les méthodes de destruction (photo- ou thermocoagulation), auparavant par laser ND : YAG, maintenant en utilisant essentiellement la coagulation monopolaire par plasma d'Argon (APC).

1.3. Traitement d'un adénome de l'ampoule de Vater

Le traitement endoscopique des lésions ampullaires adénomateuses, en particulier dans le cadre de la polypose adénomateuse familiale, est décrit depuis les années 1989 [110]. Le traitement reposait initialement sur un traitement par coagulation réalisé après une spinctérotomie endoscopique. Dans le cas de la polypose adénomateuse familiale, ces traitements par destruction se sont révélés efficaces avec une disparition complète de la lésion dans 10 cas et une amélioration importante endoscopique dans 7 sur 19 cas d'une des rares séries disponibles [111]. Ces méthodes de destruction sont maintenant quasiment abandonnées au profit des méthodes de résection, pour des raisons d'efficacité et de qualité du traitement d'un point de vue carcinologique. L'ampullectomie est la résection en un seul fragment, à l'anse diathermique, du massif ampillaire. Les principales séries d'ampullectomie endoscopiques sont récentes, comprennent une centaine de patients, dont un quart en moyenne sont des patients porteurs d'une PAF [112-115].

Les séries d'ampullectomie montrent :

- l'absence de décès ;
- un taux de complications précoces de 4 à 20 % (20 % lorsque l'on inclut les réactions pancréatiques mineures en majorité asymptomatiques), et un taux de complications tardives de 4 % (pancréatites 3,6-21 %, complications sévères 2 %, sténoses biliaires 3,6 %, perforation 1-4 %) [113-115]. Ces complications étaient presque toujours traitées médicalement. Dans la plus importante série rapportée [115]. Le taux de complications, et en particulier de pancréatites (généralement bénignes) était plus élevé dans le cas d'un ampullome asymptomatique découvert de façon fortuite en endoscopie (probablement du fait d'un canal pancréatique indemne de souffrance avant le geste endoscopique), ce qui est presque toujours le cas des patients porteurs d'une PAF régulièrement suivis en endoscopie ;
- une fréquence de récurrences en général (PAF et hors PAF) de 10 à 14 % à 1 an [113,116].

1.4. Mucosectomie duodénale

Le traitement par mucosectomie (injection de sérum physiologique suivie d'une résection du dôme saillant) est actuellement la méthode de référence endoscopique pour la destruction d'adénomes de plus de 1 centimètre ou présentant une dysplasie de haut grade du duodénum de la polypose adénomateuse familiale. De nombreuses petites séries ont été rapportées avec un risque de perforation et de saignement minime, et une certaine efficacité (taux de résection 100 % pour des lésions de moins de 2 centimètres incluant des cancers intra-muqueux) [117,118]. Dans une série de 12 adénomes en dehors de la polypose adénomateuse familiale, incluant 7 cancers intra-muqueux, aucune récurrence n'a été retrouvée après un suivi moyen de 19 mois [117]. Des séries plus importantes commencent juste à être publiées [119]. Une série récente de 37 patients porteurs d'adénomes duodénaux sporadiques, traités par mucosectomie, a montré une efficacité (rémission complète de l'adénome) chez 36/37 patients, une morbidité souvent mineure chez 20 % des patients (perforation 1 cas (3 %), hémorragies retardées 6 cas (16 %) nécessitant une seconde endoscopie d'hémostase). Aucune récurrence n'a été rapportée pour un suivi moyen de 15 mois [119].

1.5. Traitement combiné endoscopique

Dans le cadre des polyposes duodénales évoluées (stade III ou IV de Spigelman), un patient présente en général différents types d'adénomes justifiant un traitement adapté endoscopique (adénomes de grande taille/mucosectomie ; ampullome/ampullectomie ; adénome de petite taille/ destruction par coagulation). Un traitement endoscopique global combiné est en cours d'évaluation dans ces formes évoluées, avec pour objectif d'éviter l'évolution vers le cancer invasif. Sa principale justification est la faible morbidité des méthodes endoscopiques comparativement à une chirurgie radicale. Une étude française a montré la faisabilité de cette approche chez 21 patients présentant une polypose au stade IV : une diminution du stade de la polypose dans 90 % des cas et l'absence d'évolution vers un cancer duodéal pour un recul moyen de 5,6 ans [120]. Un recul plus important reste nécessaire pour valider cette approche.

1.6. Traitement médicamenteux

Très peu d'essais randomisés sont disponibles concernant l'évaluation d'un traitement médicamenteux dans le cadre des adénomes de la polypose adénomateuse familiale, et encore moins pour les adénomes du duodénum. Une étude de phase II a concerné 8 patients porteurs d'adénomes de grande taille du duodénum traités par Sulindac® après l'ablation de ces lésions en prévention d'une récurrence. Ce traitement était inefficace dans 100 % des cas pour faire régresser les adénomes de petite taille, 4 patients récidivaient sous la forme d'un adénocarcinome (1 cas) ou de larges adénomes (3 cas), 3 devaient arrêter le traitement du fait de complications [121]. Un seul essai randomisé (prospectif, monocentrique, incluant 66 patients) a comparé le placebo au celecoxib en utilisant un système complexe d'évaluation de la surface adénomateuse duodénale sur des enregistrements endoscopiques et concluait, sur une durée de 6 mois, à la diminution de 14 % de la surface adénomateuse [122]. Outre la complexité de l'interprétation, ces travaux ne démontrent pas qu'une prévention au long cours puisse être efficace (permettre la prévention de l'aggravation de la polypose et du développement d'un cancer) et suffisamment peu toxique. Un travail de modélisation publié sous forme de résumé a suggéré que le rapport risque/bénéfice de l'utilisation de coxibs au long cours chez des patients porteurs d'une PAF était défavorable [123].

1.7. Conclusions

Arguments pour une surveillance optimale

Le risque cumulé de cancer dans les registres de population est de 4 % (niveau de preuve 2) [124]. Ce risque est sous-évalué car il repose sur des périodes anciennes chez des patients décédant le plus souvent de leur pathologie colorectale. En revanche, le risque cumulé de polypose au stade IV (pour lesquelles une chirurgie est discutée) est de 50 % à 70 ans (niveau de preuve 4) [101]. L'amélioration de l'espérance de vie des patients porteurs d'une polypose familiale, du fait de l'amélioration déjà ancienne de la prise en charge en particulier colorectale, met actuellement au premier plan le problème des lésions avancées duodénales.

Argument pour un traitement endoscopique des adénomes de l'ordre du centimètre

La fréquence d'une dysplasie de haut grade sur les adénomes de plus de 1 centimètre est de 80 % après mucosectomie (niveau de preuve 4) [101]. Le traitement endoscopique d'un adénome duodéal ampullaire ou extra-ampullaire est faisable avec une morbidité mineure et sans mortalité, et est acceptable au plan carcinologique pour une lésion en dysplasie de haut

grade ou un adénocarcinome intra-muqueux strict (grade 3) [108]. L'impact de ces résections endoscopiques itératives sur le risque de cancer invasif duodénal est en cours d'évaluation.

Traitement médicamenteux

Il n'existe pas actuellement de preuve suffisante, ni d'AMM, pour le traitement par anti-inflammatoires non stéroïdiens. Un essai randomisé unique a montré une diminution de 14 % de la surface adénomateuse duodénale évaluée sur des films endoscopiques, après un traitement de 6 mois par Celebrex® [122]. Les études de toxicité cardiovasculaire au long cours de ces médicaments et l'absence de bénéfice prouvé sur le développement du cancer ou de la dysplasie de haut grade ne justifient pas un tel traitement actuellement.

Arguments pour le traitement des patients présentant des lésions avancées

La chirurgie radicale de type duodéno pancréatectomie céphalique est un traitement prophylactique efficace au stade de polypose duodénale avancée (stade IV) (niveau de preuve 4). La mortalité est de 5 % et la morbidité sévère de 20 à 40 %. Le traitement endoscopique des polyposes duodénales évoluées (stade 4) est en cours d'évaluation, présente une morbidité mineure sans mortalité (niveau de preuve 4). Des résultats à long terme sont nécessaires pour valider cette possibilité thérapeutique.

Tableau 1. Score de spigelman modifié et classification

SCORE	1 POINT	2 POINTS	3 POINTS
Nombre de polypes	1-4	5-20	> 20
Taille des polypes (mm)	1-4	5-10	> 10
Histologie	Tubuleux	Tubulo-villeux	Villeux
Dysplasie	Légère	Moyenne	Sevère

78

Classification

Pas de polypes : Stade 0

1-4 points : Stade I

5- 6 points : Stade II

7-8 points : Stade III

9-12 points : Stade IV

Tableau 2. Modalités de surveillance duodéno-jéjunale et indications thérapeutiques

Début du suivi	Rythme de surveillance	Modalités de surveillance	INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES	
			Endoscopiques	Chirurgicales
25 ans au plus tard*	Tous les 2-3 ans	<ul style="list-style-type: none"> Anesthésie Duodéno-scopie et examen en vision axiale Chromoscopie 	Adénomes <ul style="list-style-type: none"> > 1 cm ou en DHG ou carcinome intra-muqueux 	<ul style="list-style-type: none"> Adénocarcinome sous-muqueux Stade IV de Spigelman (alternative : endoscopie)

* une gastroscopie avant 15 ans aura été réalisée au préalable

2. TRAITEMENT CHIRURGICAL PROPHYLACTIQUE

L'exérèse par voie endoscopique des lésions duodénales s'est considérablement développée dans la polypose adénomateuse familiale et représente une alternative à la résection chirurgicale [124]. Différentes méthodes de résection des polypes duodénaux ont été rapportées dans des séries essentiellement rétrospectives et il n'existe pas d'étude comparant le traitement par voie endoscopique et chirurgicale des polypes duodénaux dans la polypose adénomateuse familiale.

L'exérèse chirurgicale des polypes duodénaux par voie transduodénale après duodénotomie a été initialement proposée. Il s'agit d'un traitement conservateur qui expose cependant à la récurrence. Un traitement plus radical de type duodénectomie totale avec conservation de la région ampullaire et du pancréas a été plus récemment proposé, avec pour avantage de réséquer toute la muqueuse duodénale et donc d'éviter théoriquement le risque de récurrence au niveau duodénal, selon une stratégie similaire à celle proposée pour l'atteinte colorectale, avec exérèse de la totalité de la muqueuse colorectale à risque par coloproctectomie totale.

Une des particularités de l'atteinte duodénale dans la polypose adénomateuse familiale est la localisation périampullaire fréquente des lésions adénomateuses qui peut imposer une véritable ampullectomie chirurgicale par voie transduodénale en cas d'exérèse endoscopique impossible ou incomplète. De plus, la duodéno pancréatectomie céphalique (DPC) permet une résection à la fois de la papille et du cadre duodénal mais demeure une intervention lourde en termes de morbidité postopératoire et de séquelles fonctionnelles chez des patients qui ont déjà bénéficié d'une exérèse colorectale étendue.

Les différentes méthodes de traitement chirurgical des polypes duodénaux chez des patients atteints de polypose adénomateuse familiale et avant leur dégénérescence vont être détaillées en précisant leurs aspects techniques, les résultats et les indications actuelles dans la polypose adénomateuse familiale. Il est cependant important de noter qu'il s'agit d'une pathologie rare et que les données de la littérature concernent des séries essentiellement rétrospectives, issues de centres spécialisés, et comprenant un faible nombre de patients.

2.1. Exérèse par voie transduodénale des polypes duodénaux

Les premiers gestes thérapeutiques réalisés par voie chirurgicale dans la prise en charge des polypes duodénaux ont consisté en une résection des polypes duodénaux par voie transduodénale après duodénotomie. L'avantage de cette technique est sa simplicité et sa faible morbidité. Cette intervention peut également être réalisée de façon itérative. Sa principale limite est l'absence d'exérèse de la muqueuse pathologique, ce qui expose au risque de récurrence au niveau du site opératoire.

Une série de 12 patients traités par polypectomies par voie transduodénale correspondant à l'expérience de 2 centres européens experts (Saint Mark's hospital, Londres et hôpital Saint-Antoine, Paris) a été rapportée en 1993 [125] (niveau de preuve 4). Il s'agissait de 12 femmes d'un âge moyen de 45,6 ans (25-62 ans) qui avaient préalablement bénéficié d'une exérèse colorectale. Aucun cancer invasif n'était observé après examen histologique des polypes réséqués. Le taux de récurrence des polypes au niveau duodénal, objectivé en endoscopie, a été de 100 %, en moyenne 13,3 mois après l'exérèse initiale. Au terme du suivi endoscopique, 7 patientes avaient des lésions de stade IV selon la classification de Spigelman [100], 3 patientes des lésions classées stade III et une patiente a bénéficié d'une exérèse itérative par voie transduodénale. Une publication ultérieure de l'équipe de l'hôpital Saint-Antoine [126] (niveau de preuve 4) confirmait que la récurrence des polypes duodénaux était inévitable après exérèse chirurgicale par voie transduodénale. Dans cette nouvelle série de 6 patients, 5 avaient bénéficié dans le même temps d'une exérèse de type coloproctectomie avec

anastomose iléoanale et de l'exérèse de polypes duodénaux. Deux patients ont présenté une fistule duodénale imposant une réintervention. Une récurrence des polypes duodénaux était observée chez tous les patients dans un délai de 6 à 36 mois. Après un suivi moyen de 53 mois (36-72 mois), 5 des 6 patients avaient des lésions stade III ou IV de la classification de Spigelman [100].

Dans l'étude finlandaise rapportée par Heiskanen *et al.* [127] (niveau de preuve 4), portant sur le suivi endoscopique de 98 patients atteints de PAF, le risque cumulatif de polypes duodénaux de stade IV était estimé à 30 % à l'âge de 65 ans. Quinze patients, déjà opérés au niveau colorectal, ont bénéficié d'une exérèse chirurgicale transduodénale de polypes qui a permis le diagnostic de cancer infiltrant du duodénum chez 1 patient traité secondairement par duodéno pancréatectomie céphalique. Les suites opératoires ont été simples chez tous les patients. Deux patients ont bénéficié d'un geste itératif par duodénotomie. Après un suivi médian de 6,8 ans, aucun cas de dégénérescence n'était observé au niveau duodénal mais les patients présentaient des lésions duodénales avec un score de Spigelman en moyenne identique à celui observé en préopératoire. De la même façon, les 2 patients traités par exérèse chirurgicale pour des lésions situées à distance de la papille ont présenté une récurrence duodénale à 6 et 13 mois dans l'expérience de la Cleveland Clinic [128] (niveau de preuve 4) et les 2 patients de l'étude récente multicentrique italienne de Biasco *et al.* [129] (niveau de preuve 4) ont également récidivé. Enfin, dans l'étude multicentrique rétrospective rapportée par de Vos tot Nederveen Cappel *et al.* [130] (niveau de preuve 4) portant sur 69 patients, une récurrence après polypectomie par voie transduodénale a été rapportée chez 17 patients sur 21, après un suivi moyen de 29 mois (5-103 mois). Les auteurs observaient un risque cumulatif de récurrence après traitement conservateur (polypectomie ou ampullectomie par voie transduodénale) significativement plus élevé que les patients ayant bénéficié d'une exérèse duodénale complète par duodéno pancréatectomie céphalique ou par duodénectomie totale avec conservation du pancréas.

Ainsi, l'exérèse chirurgicale des polypes duodénaux par voie transduodénale est une intervention qui a une faible morbidité mais qui, en laissant la muqueuse duodénale pathologique en place, expose à un risque de récurrence des polypes proche de 100 % qui justifie une surveillance endoscopique ultérieure. Elle représente actuellement une alternative à l'exérèse par voie endoscopique et peut être recommandée dans des cas particuliers, après échec de traitement endoscopique et impossibilité des autres méthodes chirurgicales de duodénectomie (en raison de l'état général ou de limites techniques notamment en présence de tumeur desmoïde du mésentère).

2.2. Duodénectomie totale avec conservation du pancréas

Cette intervention a été rapportée pour la première fois pour exérèse de polypes duodénaux dans le cadre d'une PAF en 1995 [131]. Son principe est de réséquer la totalité du duodénum en conservant la papille et la tête du pancréas, puis de rétablir la continuité digestive à l'aide du jéjunum. Il s'agit d'une intervention lourde qui a pour avantage de réaliser l'exérèse de toute la muqueuse duodénale tout en préservant le pancréas permettant ainsi d'éviter une anastomose pancréatodigestive sur pancréas sain à haut risque de fistule et une anastomose biliodigestive sur voie biliaire fine. La reconstruction anatomique du tractus digestif autorise par la suite une surveillance endoscopique.

Alarcon *et al.* [128] (niveau de preuve 4) ont rapporté 3 cas de duodénectomie avec préservation du pancréas réalisée pour PAF dont 1 cas après récurrence de polypes traités par voie transduodénale. Après un suivi moyen de 45,7 mois (40-50 mois), les patients étaient indemnes de récurrence au niveau du néoduodénum. L'expérience de la Mayo Clinic concernant cette intervention a été rapportée en 1998, puis en 2002, chez 8 patients [132,133] (niveau

de preuve 4). Les 5 patients atteints de PAF avaient initialement été opérés d'une coloprotectomie et 2 d'entre eux avaient bénéficié d'une exérèse transduodénale de polypes duodénaux. La mortalité postopératoire a été nulle et 5 patients sur 8 ont présenté une complication grave : 3 fistules au niveau de la suture ampullaire traitées de façon médicale, une réintervention pour hémorragie pancréatique et un abcès profond traité médicalement. Aucun patient n'a présenté de gastroplégie. Tardivement, 2 patients ont présenté un ulcère anastomotique traité médicalement. Après un suivi moyen de 23 mois, 2 patients ont présenté une poussée de pancréatite et 2 des 5 patients qui ont eu un suivi endoscopique ont présenté une récurrence dans le néoduodénum qui a nécessité un geste thérapeutique complémentaire par voie endoscopique. Kalady *et al.* [134] (niveau de preuve 4) ont rapporté 3 observations de duodénectomie complète avec conservation du pancréas pour polypes duodénaux diffus. Un des 3 patients a présenté une fistule biliaire qui s'est tarie en 5 jours et 1 patient a présenté une récurrence jéjunale après 5 ans de suivi. Dans l'étude multicentrique rétrospective rapportée par de Vos tot Nederveen Cappel *et al.* [130] (niveau de preuve 4), après un suivi moyen de 11 mois (2-15 mois), aucun des 6 patients atteints de PAF et opérés par duodénectomie totale n'a présenté de récurrence. En postopératoire, la mortalité était nulle, mais 3 patients ont présenté une complication sévère. D'autres cas isolés ont été publiés [129,135] et Eisenberg *et al.* [136] ont rapporté une observation de duodénectomie totale associée dans le même temps opératoire à une réfection d'un réservoir iléal en J. Le patient a présenté une pancréatite nécrosante grave dans les suites. La plus grande expérience rapportée dans la littérature est celle de la Cleveland Clinic. Après avoir rapporté le premier cas de duodénectomie avec préservation pancréatique pour PAF en 1995 [131], une série de 22 patients a été publiée en 2005 [137] (niveau de preuve 4). Tous les patients avaient eu préalablement une exérèse colorectale. Dix-neuf des 21 patients présentaient des polypes duodénaux de stade IV dans la classification de Spigelman (1 stade II et 1 stade III). D'un point de vue technique, un pancréas divisum était recherché par IRM et un stent était laissé en place, aussi bien dans le canal pancréatique principal que dans le canal accessoire en cas de pancréas divisum. Les auteurs proposaient également la réalisation d'un entéroscanner pour éliminer des polypes associés de l'intestin grêle. L'âge moyen des patients était de 58 ans et 9 d'entre eux avaient bénéficié d'un traitement endoscopique (6 fois) ou d'une résection transduodénale (3 fois) de polypes duodénaux. Tous les patients ont bénéficié d'un examen extemporané au niveau de l'ampoule laissée en place. Un patient présentait une tumeur invasive sur l'examen extemporané et a finalement bénéficié d'une DPC à visée curative. Dans cette série, la mortalité était nulle, la morbidité de 38 % et la durée de séjour de 14 jours en moyenne. Six patients (29 %) ont présenté une gastroplégie (1 patient a été réopéré pour une tumeur desmoïde située sur le mésentère proximal responsable d'un obstacle mécanique traité par gastroentéroanastomose et les 5 autres ont été traités médicalement). Quatre patients (15 %) ont présenté une fistule pancréaticobiliaire qui a justifié une réintervention mais tous les patients ont été traités de façon conservatrice. Enfin, 1 patient a présenté une pancréatite aiguë. Les auteurs retrouvaient une morbidité identique de cette intervention à celle de la DPC dans leur expérience. Après un suivi moyen de 79 mois (3-152 mois), 2 patients ont présenté une récurrence tardive de polypes au niveau du néoduodénum à 68 et 96 mois.

La duodénectomie totale avec conservation du pancréas permet un traitement complet des polypes duodénaux situés à distance de la région péri-ampullaire. Cette intervention permet une résection complète de la muqueuse duodénale mais des récurrences sur le néoduodénum sont possibles bien que peu fréquentes et en général peu sévères et tardives, de façon un peu similaire à ce qui est observé au niveau des réservoirs iléaux après coloprotectomie totale [25]. Ce risque de récurrence rend la surveillance endoscopique postopératoire nécessaire. Contrairement à la duodéno pancréatectomie céphalique, ce traitement ne met pas à l'abri d'une récurrence de la maladie au niveau ampullaire. Il s'agit d'une intervention lourde grevée

d'une morbidité significative (par fistule biliopancréatique et hémorragie) mais acceptable et qui représente à long terme une méthode de traitement prophylactique efficace des polypes duodénaux situés à distance de la papille et non résécables en endoscopie.

2.3. Ampullectomie chirurgicale transduodénale

La duodéno pancréatectomie céphalique représente le traitement chirurgical de référence des lésions ampullaires. Toutefois, la mortalité de la duodéno pancréatectomie céphalique reste de 5 % dans les centres experts, avec une morbidité de 15 à 40 % essentiellement par fistule pancréatique, qui est d'autant plus importante que le geste est réalisé sur un pancréas sain et friable avec un canal pancréatique non dilaté, comme c'est le cas des indications de DPC prophylactiques pour PAF. D'autre part, des séquelles fonctionnelles peuvent être observées après la résection qui emporte de 30 à 40 % du parenchyme pancréatique. L'insuffisance pancréatique endocrine avec un diabète insulino-dépendant complique 3 à 6 % des DPC, et l'insuffisance pancréatique exocrine est observée dans 30 à 60 % des cas. Il s'y ajoute les séquelles fonctionnelles éventuelles d'une antrectomie lorsque le pylore n'est pas conservé. De plus, les modifications de la physiologie du tractus digestif supérieur, liées aux différents modes de rétablissement de la continuité digestive et biliopancréatique, sont sources de séquelles fonctionnelles parfois invalidantes (diarrhées, dumping syndrome, syndrome du petit estomac, troubles de la vidange gastrique), d'autant plus importantes chez les patients qui ont déjà bénéficié d'une coloprotectomie. La résection isolée de l'ampoule de vater par voie transduodénale représente une alternative à la duodéno pancréatectomie céphalique pour le traitement chirurgical radical des lésions ampullaires tout en respectant l'anatomie et les fonctions pancréaticoduodénales. Les indications théoriques dans la polypose adénomateuse familiale sont représentées par les polypes duodénaux limités aux régions ampullaires et juxta-papillaires. Cette intervention conservatrice est réalisée sans curage ganglionnaire ce qui justifie la réalisation d'une échoendoscopie préopératoire et d'un examen extemporané pour éliminer toute lésion infiltrante. La morbidité de cette intervention concerne essentiellement les risques de pancréatite, de fistule pancréatico-biliaire et d'hémorragie.

Une série de 7 patients traités par ampullectomie chirurgicale pour polypose adénomateuse familiale a été rapportée dès 1994 [138] (niveau de preuve 4). Deux des patients présentaient un carcinome *in situ* et un adénocarcinome infiltrant le muscle sphinctérien. La mortalité a été nulle et la morbidité de 28 % (2 patients). Après un suivi moyen de 18 mois, aucune récurrence locale n'a été observée. Posner *et al.* [139] (niveau de preuve 4) ont rapporté une expérience de 21 ampullectomies chirurgicales dont 7 avaient été réalisées chez des patients porteurs de PAF (tous déjà colectomisés). Quatre de ces patients étaient asymptomatiques, un présentait une occlusion duodénale, un une hémorragie et un des douleurs abdominales. Sur l'ensemble de la série, un patient présentait un cancer invasif. La mortalité dans cette série était nulle et la morbidité de 48 % dont 6 cas de gastroplégie. Les 5 patients atteints de PAF qui ont bénéficié d'un suivi endoscopique (38 mois de moyenne) ont tous présenté une récurrence de polype au niveau duodéal mais à distance de la région ampillaire. Dans l'étude de registre rapportée par de Vos tot Nederveen Cappel *et al.* [130] (niveau de preuve 4), 6 des 8 patients ayant bénéficié d'une ampullectomie chirurgicale pour polypose adénomateuse familiale ont présenté une récurrence après un suivi moyen de 11 mois (4-13 mois), mais le site duodéal de la récurrence (ampillaire ou non) n'était pas précisé. L'équipe de l'hôpital Saint-Antoine a récemment rapporté [140] (niveau de preuve 4) une expérience rétrospective d'ampullectomie chirurgicale chez 8 patients dont 3 présentaient des lésions ampullaires dans le cadre d'une PAF. L'indication d'ampullectomie se limitait aux lésions sans envahissement du pancréas, de la paroi duodénale, de la voie biliaire principale et des adénopathies locales. Les lésions étaient donc classées uT1N0 en échoendoscopie préopératoire et un examen

extemporané était systématiquement réalisé. La mortalité était nulle dans cette série et la morbidité supérieure à 60 % : un patient a présenté une fistule biliopancréatique et 4 des poussées de pancréatite. Une dysplasie moyenne était mise en évidence au niveau des lésions ampullaires réséquées dans le cadre d'une polypose adénomateuse familiale. Au cours du suivi, il n'y a pas eu de récurrence sur le site d'exérèse et un patient a bénéficié de la résection endoscopique d'une nouvelle localisation duodénale. Les auteurs renaient comme indication de l'ampullectomie chirurgicale dans le cadre d'une PAF, la prise en charge d'une lésion ampillaire unique non résécable en endoscopie ou en cas de contre-indication à une duodéno pancréatectomie céphalique notamment en cas de tumeur desmoïde associée de la racine du mésentère. Dans la série de Sa Cunha *et al.* [141] (niveau de preuve 4), 10 patients, dont un atteint d'une PAF, ont été opérés d'une ampullectomie chirurgicale. La mortalité était nulle, la morbidité de 10 % (un cas de pancréatite) et, après un suivi moyen de 20 mois, aucun patient n'a présenté de récurrence locale. Les résultats d'une série bicentrique française comportant 26 patients dont 8 atteints de polypose adénomateuse familiale ont été récemment rapportés [142,143] (niveau de preuve 4). Parmi ces 8 patients, 6 avaient bénéficié d'une coloprotectomie totale en moyenne 13 ans auparavant (2-27 ans) et les 2 autres ont bénéficié de l'ampullectomie chirurgicale dans le même temps que la coloprotectomie. Dans cette série, la mortalité a été nulle et la morbidité globale de 30 % avec une fistule pancréatique chez un patient atteint de polypose adénomateuse familiale. Après un suivi endoscopique moyen de 58 mois (24-119 mois), aucun patient atteint de PAF n'a présenté de récurrence sur le site de l'ampullectomie chirurgicale. Au cours du suivi, 2 patients ont été opérés d'une tumeur desmoïde de localisation mésentérique et un patient a présenté une sténose de l'anastomose pancréatique traitée par endoprothèse. Les auteurs renaient comme indication de l'ampullectomie chirurgicale dans le cadre de la polypose adénomateuse familiale, les lésions ampillaires de moins de 2 centimètres, non invasives et non résécables en endoscopie. L'intérêt de réaliser un examen extemporané afin de réaliser une résection R0 est souligné par les résultats rapportés récemment par Dixon *et al.* [144] (niveau de preuve 4). Parmi les 19 patients opérés, 4 présentaient des lésions de polypose adénomateuse familiale (2 en dysplasie de bas grade et 2 en dysplasie de haut grade). La mortalité a été nulle dans cette série et la morbidité de 21 % : 2 patients ont présenté une fistule (qui a imposé une réintervention), un patient un abcès profond et un autre une gastroplégie. Parmi les 4 patients atteints de polypose adénomateuse familiale, 3 ont eu une résection de type R1 (dont 2 n'avait pas bénéficié d'un examen extemporané) et 2 ont récidivé à 10 et 46 mois. De plus, le patient qui avait bénéficié d'une résection R0 a présenté une récurrence à 12 mois.

L'ampullectomie chirurgicale par voie transduodénale représente donc une alternative efficace à la duodéno pancréatectomie céphalique dans la prise en charge des tumeurs ampillaires présumées bénignes en cas de PAF. Il s'agit d'un traitement conservateur au niveau duodénal qui expose cependant à la récurrence sur le reste de la muqueuse duodénale. Cette intervention apparaît indiquée, en cas d'impossibilité de résection endoscopique, chez les patients ayant une tumeur localisée à la région périampillaire, prouvée histologiquement, non invasive sur les biopsies et classée uT1 par échoendoscopie.

2.4. Duodéno pancréatectomie céphalique

La réalisation d'une duodéno pancréatectomie céphalique prophylactique pour la prise en charge des lésions duodénales et périampillaires de la PAF représente un geste radical d'exérèse. En théorie, ce geste met le patient à l'abri d'une récurrence duodénale. Cependant, la morbi-mortalité de cette intervention représente une limite évidente à l'élargissement des indications alors que le risque de développer un cancer au niveau duodénal est limité à 3-4 %

en cas de polypose adénomateuse familiale [124] (niveau de preuve 4). De plus, certaines particularités dans la polypose adénomateuse familiale méritent d'être prises en compte.

La présence d'une tumeur desmoïde doit être évaluée car elle peut réaliser une contre-indication à l'exérèse lorsque sa localisation mésentérique proximale empêche la mobilisation de l'intestin grêle proximal pour effectuer la reconstruction biliaire et digestive [126,145]. Une dernière difficulté est représentée par la réalisation d'une anastomose pancréatique sur un pancréas souvent normal et friable avec un canal pancréatique non dilaté qui représente un facteur de risque de fistule anastomotique postopératoire [146]. Au niveau fonctionnel, la conservation du pylore au cours de la DPC a un intérêt théorique, en limitant le risque de reflux biliaire vers l'estomac, qui représente un facteur de risque potentiel de développement des polypes gastriques chez les patients atteints de PAF [147,148] (niveau de preuve 4). Le duodénum restant, même s'il est très court, doit cependant être surveillé en raison du risque de dégénérescence potentiel [149] (niveau de preuve 4). D'autre part, les modalités de reconstruction doivent être le plus anatomiques possible afin d'éviter la réalisation d'une anse intestinale borgne. En effet, cette dernière est susceptible de raccourcir d'autant plus la longueur d'intestin grêle fonctionnel chez des patients qui ont potentiellement déjà eu une coloprotectomie totale et ainsi d'altérer les résultats fonctionnels des anastomoses iléoanales [150] (niveau de preuve 4). D'autre part, la surveillance endoscopique doit pouvoir être maintenue chez des patients susceptibles de développer des polypes jéjunaux [151] (niveau de preuve 4). Dans ces conditions, la réalisation d'une anastomose pancréatogastrique, en plus de la conservation du pylore est en théorie à discuter systématiquement en cas de duodéno pancréatectomie céphalique prophylactique pour polypose adénomateuse familiale.

On dispose dans la littérature de quelques séries de DPC réalisées pour PAF dont deux françaises [126,152]. Causeret *et al.* [152] (niveau de preuve 4) ont ainsi rapporté leur expérience chez 5 patients, âgés de 27 à 53 ans, opérés pour des lésions stade III ou IV de Spigelman qui présentaient tous une atteinte de la papille. Une conservation du pylore était réalisée avec une reconstruction selon le montage de Child. Les suites opératoires étaient favorables chez 3 patients. Un patient a présenté une fistule pancréatique traitée de façon conservatrice et un autre un iléus prolongé. La durée de séjour a été de 13 à 66 jours. Aucun patient n'avait de cancer infiltrant sur la pièce d'exérèse. Après un suivi moyen de 35 mois (2-69 mois), aucun patient n'a développé de polypes au niveau gastrique et la tolérance fonctionnelle a été satisfaisante chez tous les patients. Aucun patient n'a présenté d'insuffisance pancréatique endocrine ou exocrine. Il n'y a pas eu d'augmentation de la fréquence des selles chez les 3 patients qui avaient initialement bénéficié d'une colectomie totale avec anastomose iléorectale, et les 2 autres patients avaient un débit de leur iléostomie définitive inférieur à 1 litre/24 heures. L'expérience de l'hôpital Saint-Antoine à propos de la duodéno pancréatectomie céphalique pour PAF concerne 13 patients [126,153] (niveau de preuve 4). Cinq patients étaient opérés pour un adénocarcinome infiltrant diagnostiqué en préopératoire. Deux de ces patients présentaient soit une carcinose péritonéale soit une invasion ganglionnaire à distance qui a contre-indiqué une exérèse à visée curative. Les 3 autres patients ont bénéficié d'une DPC à visée curative sans complications postopératoire. Cinq des 8 patients opérés à visée prophylactique avaient bénéficié d'un geste préalable endoscopique (4 fois) ou chirurgical (une fois) pour exérèse de polypes duodénaux.

La réalisation de la duodéno pancréatectomie céphalique a été contre-indiquée une fois en peropératoire pour des raisons techniques en raison de la présence d'une tumeur desmoïde mésentérique et 6 patients sur 7 ont eu une conservation du pylore (un cas de polypes de la première portion du duodénum). La mortalité a été nulle et 2 patients sur 7 ont présenté des complications : une fistule pancréatique traitée médicalement et une hémorragie qui a

imposé une reprise opératoire. Deux patients présentaient une tumeur invasive superficielle sans atteinte musculaire. Après un suivi moyen de 42 mois (9-108 mois), tous les patients étaient en vie avec de bons résultats fonctionnels : un patient présentait un reflux duodéno-gastrique malgré une conservation pylorique et il n'existait pas de modifications fonctionnelles chez les 6 patients qui avaient initialement bénéficié d'une anastomose iléoanale (3 fois) ou iléorectale (3 fois). Ruo *et al.* [151] (niveau de preuve 4) ont rapporté une série de 7 duodéno pancréatectomies céphaliques pour polypes en dysplasie sévère ou carcinome périampullaire. La mortalité a été nulle et la morbidité limitée à un cas d'ascite. Après un suivi médian de 70,5 mois, 2 patients sont décédés d'une autre cause que leur cancer ampullaire et un patient a présenté des polypes jéjunaux en aval de l'anastomose gastrojéjunale au bout de 12 ans. Les deux cas rapportés par Heiskanen *et al.* [127] (niveau de preuve 4) illustrent bien la différence de pronostic entre une DPC réalisée à visée prophylactique même en cas de tumeur infiltrante découverte sur pièce d'exérèse (un cas avec 18 ans de survie) et une DPC réalisée à visée chez un patient symptomatique qui avait échappé au suivi endoscopique (survie de 2 ans). La plus grande série rapportée de duodéno pancréatectomies céphaliques avec conservation du pylore pour PAF est celle du Saint Mark's hospital qui a été publiée en 2004 [145] (niveau de preuve 4). Quatorze des 16 patients opérés (âge moyen de 55 ans) présentaient des lésions stade IV dans la classification de Spigelman : les lésions étaient péri-ampullaires 9 fois, des polypes duodénaux multiples et larges 6 fois, et les lésions diffuses 4 fois. Aucun patient n'avait bénéficié auparavant d'un traitement endoscopique ou chirurgical des polypes duodénaux.

Une duodéno pancréatectomie céphalique a été contre-indiquée en peropératoire en raison de la présence d'une tumeur desmoïde mésentérique qui empêchait la mobilisation du grêle au cours de la reconstruction : le patient a bénéficié d'une polypectomie par voie transduodénale. La durée d'hospitalisation moyenne était de 36 jours (15 à 76 jours), la mortalité était de 13 % et 8 patients (50 %) ont présenté 11 complications majeures.

Il s'agissait de deux fistules du grêle (imposant une réintervention suivie du décès du patient après défaillance multiviscérale), d'une hémorragie (réintervention), de trois gastroplégies, d'une éviscération, d'une ascite chyleuse et de deux embolies pulmonaires (dont une responsable d'un décès). L'examen histologique sur pièce d'exérèse a mis en évidence 5 ampullomes dégénérés en adénocarcinome dont 3 présentaient un envahissement ganglionnaire. Quatre de ces patients sont décédés de progression tumorale entre 9 et 36 mois (médiane 21 mois). À distance, des séquelles fonctionnelles étaient observés chez 3 patients : 2 diabètes insulino-dépendants et un dumping syndrome. Après un suivi moyen de 38 mois (3-105), un patient est décédé de tumeur cérébrale et finalement 9 patients étaient en vie. Dans la série rapportée par Morpurgo *et al.* [150] (niveau de preuve 4), 6 patients ont bénéficié d'une duodéno pancréatectomie céphalique pour des adénomes duodénaux en dysplasie sévère. Les patients qui avaient eu préalablement une coloprotectomie avec anastomose iléoanale ont présenté une altération de leurs résultats fonctionnels avec un doublement du nombre moyen de selles de 5 à 10 par jour justifiant un traitement par somatostatine et, chez un patient, le réservoir iléal a du être converti en iléostomie terminale définitive en raison de diarrhées sévères compliquées d'incontinence.

Ainsi, les indications de duodéno pancréatectomie céphalique prophylactique pour les lésions duodénales de la polypose adénomateuse familiale apparaissent limitées aux patients présentant des lésions péri-ampullaires et duodénales diffuses non accessibles à un traitement endoscopique ou chirurgical plus conservateur. Compte tenu du risque important de cette intervention, les indications doivent être discutées au cas par cas lorsque le risque de dégénérescence des lésions duodénales paraît supérieur au risque opératoire.

2.5. Conclusions

- L'exérèse chirurgicale des polypes duodénaux par voie transduodénale est une intervention qui a une faible morbidité mais qui, en laissant la muqueuse duodénale pathologique en place, expose à un risque de récurrence des polypes proche de 100 % (niveau de preuve 4).
- La duodénectomie totale avec conservation du pancréas permet un traitement complet des polypes duodénaux situés à distance de la région périampullaire (niveau de preuve 4). Cette intervention permet une résection complète de la muqueuse duodénale mais des récurrences sur le néoduodénum sont possibles bien que peu fréquentes et en général peu sévères et tardives, de façon un peu similaire à ce qui est observé au niveau des réservoirs iléaux après coloprotectomie totale (niveau de preuve 4).
- Contrairement à la duodéno pancréatectomie céphalique, la duodénectomie totale avec conservation du pancréas ne met pas à l'abri d'une récurrence de la maladie au niveau ampullaire. Il s'agit d'une intervention lourde grevée d'une morbidité significative (par fistule biliopancréatique et hémorragie) mais acceptable et qui représente à long terme une méthode de traitement prophylactique efficace des polypes duodénaux situés à distance de la papille et non résectables en endoscopie (niveau de preuve 4).
- L'ampullectomie chirurgicale par voie transduodénale représente une alternative sûre et efficace à la duodéno pancréatectomie céphalique dans la prise en charge des tumeurs sur le reste de la muqueuse duodénale (niveau de preuve 4).
- La duodéno pancréatectomie céphalique prophylactique expose à un risque opératoire important (niveau de preuve 4).

CHIRURGIE PROPHYLACTIQUE EN CAS DE POLYPOSE LIÉE À MYH

La polypose associée à MYH (*MYH-associated polyposis*) est une affection à transmission autosomique récessive d'identification récente [154]. Elle est liée à une mutation germinale des 2 allèles du gène MYH.

1. EXPRESSION PHÉNOTYPIQUE DE LA POLYPOSE ASSOCIÉE À MYH

La principale manifestation phénotypique correspond à une polypose adénomateuse colorectale qui est le plus souvent de type « atténué » (nombre de polypes inférieur à 100). Les formes plus sévères (nombre de polypes compris entre 100 et 1 000) sont plus rares et les formes très profuses, caractérisées par un nombre de polypes supérieur à 1 000, sont exceptionnelles. Il existe une hétérogénéité intra- et inter-familiale pour la sévérité de la polypose colorectale.

Compte tenu du mode de transmission autosomique récessif, il n'y a pas d'agrégation de cas sur plusieurs générations successives mais éventuellement au sein d'une même fratrie (risque de récurrence au sein d'une fratrie de 25 %). Les cas isolés, apparemment sporadiques, sont également fréquents, en particulier lorsque les fratries sont de petite taille. Ceci explique la fréquence des formes symptomatiques, évoluées et/ou dégénérées, au moment du diagnostic du premier cas dans une famille (cas index) [155-157] (niveau de preuve 4).

À ce jour, la polypose adénomateuse duodénale correspond à la seule autre manifestation pouvant être rattachée sans ambiguïté à la polypose adénomateuse associée à MYH. Sa prévalence réelle dans ce contexte n'est pas connue. Elle est parfois sévère et plusieurs observations d'adénocarcinomes duodénaux, de localisation péri-ampullaire préférentielle, ont été rapportées.

2. QUELLE MODALITÉ CHIRURGICALE FAUT-IL PRIVILÉGIER CHEZ UN INDIVIDU PORTEUR D'UNE POLYPOSE ASSOCIÉE À MYH DÉGÉNÉRÉE ET/OU NON CONTRÔLABLE SUR LE PLAN ENDOSCOPIQUE ?

La chirurgie recommandée est une colectomie totale carcinologique (accord professionnel). La possibilité de conservation du rectum dépend de la présence éventuelle et du nombre de polypes rectaux (grade C). En cas de proctectomie associée, l'exérèse totale du mésorectum doit être réalisée suivant les mêmes critères déjà discutés pour la polypose adénomateuse familiale associée à APC (avis d'experts).

En pratique, il faut noter que le choix de la modalité chirurgicale est basé le plus souvent sur les seules constatations endoscopiques puisque le diagnostic de polypose associée à MYH, qui repose sur l'identification des deux mutations causales au niveau germinal, est généralement établi *a posteriori*, au moins chez le cas index.

Après colectomie totale et anastomose iléorectale, une surveillance endoscopique du rectum s'impose tous les ans ou tous les 2 ans. Après coloproctectomie totale et anastomose iléoanale, une surveillance endoscopique régulière du réservoir doit également être mise en œuvre.

3. MODALITÉS DE PRISE EN CHARGE DES INDIVIDUS AVEC POLYPOSE ATTÉNUÉE NON DÉGÉNÉRÉE OU POLYPES MULTIPLES ACCESSIBLES À UNE EXÉRÈSE ENDOSCOPIQUE

La chirurgie prophylactique systématique n'est pas recommandée chez les individus avec mutation bi-allélique de MYH en l'absence de lésion(s) dégénérée(s) et/ou de polypose non contrôlable sur le plan endoscopique. Il peut s'agir soit des cas index, soit des membres de leurs fratries également porteurs d'une mutation bi-allélique de MYH. Dans une telle situation, une surveillance coloscopique doit être mise en place. Les coloscopies sont réalisées au minimum tous les 2 ans avec chromoendoscopie à l'indigo carmin. Lorsque des polypes adénomateux sont mis en évidence, la surveillance devient annuelle avec réalisation de polypectomies itératives. Lorsque la polypose devient incontrôlable en endoscopie, une chirurgie « prophylactique » doit être proposée. Le choix entre colectomie totale et coloproctectomie totale est équivalent à celui proposé pour la prise en charge de PAF, en l'absence d'une expérience suffisante dans ce domaine.

4. SURVEILLANCE ENDOSCOPIQUE DU TRACTUS DIGESTIF SUPÉRIEUR

Dans tous les cas (cas index ou apparentés avec mutation bi-allélique de MYH ; antécédent de chirurgie colique ou non), un bilan endoscopique haut est indispensable pour le dépistage et la surveillance des polypes duodénaux. L'examen en vision axiale doit être complété par une exploration au moyen d'un appareil à vision latérale et comporter une chromoendoscopie à l'indigo carmin. En l'absence de données, cette surveillance doit être identique à celle de la polypose adénomateuse associée à APC. Elle est à mettre en place à partir de 25-30 ans et à renouveler tous les 3 ans en l'absence de polypes duodénaux. En présence de polypes duodénaux, la surveillance dépend de la sévérité de la polypose duodénale évaluée au moyen du score de Spigelman.

Cas des apparentés porteurs d'une mutation mono-alléliques

Le risque de cancer colorectal des porteurs mono-alléliques (enfants du cas index, par exemple) n'est pas encore clairement établi. Les données de la littérature sont plutôt en faveur d'une absence de sur-risque de cancer colorectal, mais il existe quelques données contradictoires [158-161] (niveau de preuve 4). Au niveau européen, l'attitude est de ne proposer aucune surveillance coloscopique particulière à ces patients [162]. Des études vont débiter prochainement en France visant à clarifier le risque pour les apparentés hétérozygotes de patients porteurs d'une polypose homozygote MYH.

POINTS-CLÉS

POLYPOSE ADÉNOMATEUSE FAMILIALE ET POLYPOSE LIÉE À MYH

La Polypose adénomateuse familiale (PAF) est une maladie héréditaire à transmission autosomique dominante, due à une mutation germinale du gène APC (*adenomatous polyposis coli*) localisé sur le bras long du chromosome 5. Elle est caractérisée par l'apparition, en général à la puberté de centaines de polypes colorectaux, avec une évolution inéluctable vers le cancer colorectal à un âge moyen de 35-40 ans. La polypose adénomateuse familiale représente environ 1% des cancers colorectaux (CCR). Plusieurs corrélations génotype/phénotype ont été décrites.

La polypose associée à MYH (*MYH-associated polyposis*) est une affection à transmission autosomique récessive d'identification récente. Elle est liée à une mutation germinale des 2 allèles du gène MYH.

Cancer colorectal lié à la polypose adénomateuse familiale

1. Un dépistage endoscopique annuel des polypes colorectaux doit être proposé à partir de l'âge de 10 à 12 ans (Grade C).
2. L'âge auquel la chirurgie prophylactique doit être proposée dépend du phénotype colorectal (Grade C) :
 - vers l'âge de 20 ans, ce qui est le plus fréquent ;
 - avant l'âge de 20 ans, si le risque de dégénérescence apparaît élevé ;
 - vers 25-30 ans uniquement si le nombre de polypes reste très limité, que ces polypes sont petits (< 5 mm) et de dysplasie de bas grade, en sachant que le risque de transformation maligne devient significatif après 25 ans.
3. Le choix entre anastomose iléoanale et anastomose iléorectale doit reposer essentiellement sur la sévérité de l'atteinte colique et rectale (nombre d'adénomes, degré dysplasique, possibilité de suivi) :
 - une anastomose iléoanale est recommandée en première intention chez tous les malades ayant une atteinte sévère (> 1 000 adénomes coliques ou > 20 adénomes rectaux) (grade C). Le risque d'infertilité doit être discuté de façon détaillée avec les jeunes patientes désireuses de grossesse avant l'intervention ;
 - une colectomie totale avec anastomose iléorectale est recommandée chez les patients avec une polypose non sévère (moins de 1 000 polypes colique et moins de 5 polypes rectaux) (grade C) ;
 - entre 6-19 polypes dans le rectum, il faut discuter au cas par cas (grade C) ;
 - dans les cas d'impossibilité de surveillance rigoureuse du rectum restant, une anastomose iléoanale peut être indiquée même pour une atteinte modérée (grade C).

Adénomes duodénaux liés à la polypose adénomateuse familiale

4. Le suivi endoscopique des adénomes duodénaux de la polypose adénomateuse familiale requiert l'utilisation d'un duodénolescope et d'un appareil à vision axiale et de chromoscopie à l'indigo-carmin à une fréquence d'au moins tous les 3 ans (Grade B).
5. Pour les stades IV avec dysplasie sévère confirmée, un traitement endoscopique ou chirurgical doit être discuté (Grade C).
6. Un traitement endoscopique à visée prophylactique ne doit être envisagé que pour les lésions superficielles sans cancer invasif.

Polypose liée à MYH

7. Les patients porteurs d'une polypose associée à MYH (cas index et apparentés avec mutation germinale bi-allélique du gène MYH) doivent faire l'objet d'une surveillance coloscopique « soutenue et de qualité » : coloscopie complète avec chromoendoscopie à l'indigocarmin réalisée tous les 1 à 2 ans dès l'âge de 20-25 ans (grade C).
8. En cas de polypose dégénérée et/ou non contrôlable endoscopiquement, la chirurgie recommandée est une colectomie totale carcinologique (accord professionnel). La possibilité de conservation du rectum dépend de la présence éventuelle et du nombre de polypes rectaux (Grade C).

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Church JM, McGannon E, Burke C, Clark B. Teenagers with familial adenomatous polyposis: what is their risk for colorectal cancer? *Dis Colon Rectum* 2002; 45 : 887-9
2. Iwama T, Mishima Y, Utsunomiya J. The impact of familial adenomatous polyposis on the tumorigenesis and mortality at the several organs. Its rational treatment. *Ann Surg* 1993; 217 : 101-8
3. Iwama T, Mishima Y. Mortality in young first-degree relatives of patients with familial adenomatous polyposis. *Cancer* 1994; 73 : 2065-8
4. Penna CP, Turet E, Kartheuser AH, Olschwang S, Parc R. Intérêt du dépistage dans la prévention du cancer colorectal de la polypose adénomateuse familiale. *Gastroenterol Clin Biol* 1992; 16 : 210-4
5. Jarvinen HJ. Time and type of prophylactic surgery for familial adenomatous coli. *Ann Surg* 1985; 202 : 93-7
6. Debinski HS, Love S, Spigelman AD, Phillips RK. Colorectal polyp counts and cancer risk in familial adenomatous polyposis. *Gastroenterology* 1996; 110 : 1028-30
7. Bertario L, Russo A, Sala P, et al. Survival of patients with hereditary colorectal cancer: comparison of HNPCC and colorectal cancer in FAP patients with sporadic colorectal cancer. *Int J Cancer* 1999; 80 : 183-7
8. Church J, Burke C, McGannon E, Pastean O, Clark B. Predicting polyposis severity by proctoscopy: how reliable is it? *Dis Colon Rectum* 2001; 44 : 1249-54
9. Bulow S. Results of national registration of familial adenomatous polyposis. *Gut* 2003; 52 : 742-6
10. Heiskanen I, Luostarinen T, Jarvinen HJ. Impact of screening examinations on survival in familial adenomatous polyposis. *Scand J Gastroenterol* 2000; 35 : 1284-7
11. Nieuwenhuis MH, Vasen HF. Correlations between mutation site in APC and phenotype of familial adenomatous polyposis (FAP): a review of the literature. *Crit Rev Oncol Hematol* 2007; 61 : 153-61
12. Caspari R, Friedl W, Mandl M, et al. Familial adenomatous polyposis: mutation at codon 1309 and early onset of colon cancer. *Lancet* 1994; 343 : 629-32
13. Ficari F, Cama A, Valanzano R, et al. APC gene mutations and colorectal adenomatosis in familial adenomatous polyposis. *Br J Cancer* 2000; 82 : 348-53
14. Friedl W, Meuschel S, Caspari R, et al. Attenuated familial adenomatous polyposis due to a mutation in the 3' part of the APC gene. A clue for understanding the function of the APC protein. *Hum Genet* 1996; 97 : 579-84
15. Nagase H, Miyoshi Y, Horii A, et al. Correlation between the location of germ-line mutations in the APC gene and the number of colorectal polyps in familial adenomatous polyposis patients. *Cancer Res* 1992; 52 : 4055-7
16. Nugent KP, Phillips RK, Hodgson SV, et al. Phenotypic expression in familial adenomatous polyposis: partial prediction by mutation analysis. *Gut* 1994; 35 : 1622-3
17. Spirio L, Olschwang S, Groden J, et al. Alleles of the APC gene: an attenuated form of familial polyposis. *Cell* 1993; 75 : 951-7
18. Vasen HF, van der Luijt RB, Slors JF, et al. Molecular genetic tests as a guide to surgical management of familial adenomatous polyposis. *Lancet* 1996; 348 : 433-5
19. Eccles DM, van der LR, Breukel C, et al. Hereditary desmoid disease due to a frameshift mutation at codon 1924 of the APC gene. *Am J Hum Genet* 1996; 59 : 1193-201
20. Friedl W, Caspari R, Sengteller M, et al. Can APC mutation analysis contribute to therapeutic decisions in familial adenomatous polyposis? Experience from 680 FAP families. *Gut* 2001; 48 : 515-21
21. Nieuwenhuis MH, Mathus-Vliegen LM, Slors FJ, et al. Genotype-phenotype correlations as a guide in the management of familial adenomatous polyposis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5 : 374-8
22. Kartheuser AH, Parc R, Penna CP, et al. Ileal pouch-anal anastomosis as the first choice operation in patients with familial adenomatous polyposis: a ten-year experience. *Surgery* 1996; 119 : 615-23
23. Moslein G, Pistorius S, Saeger HD, Schackert HK. Preventive surgery for colon cancer in familial adenomatous polyposis and hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome. *Langenbecks Arch Surg* 2003; 388 : 9-16
24. Nyam DC, Brillant PT, Dozois RR, Kelly KA, Pemberton JH, Wolff BG. Ileal pouch-anal canal anastomosis for familial adenomatous polyposis: early and late results. *Ann Surg* 1997; 226 : 514-9
25. Parc YR, Olschwang S, Desaint B, Schmitt G, Parc RG, Turet E. Familial adenomatous polyposis: prevalence of adenomas in the ileal pouch after restorative proctocolectomy. *Ann Surg* 2001; 233 : 360-4
26. Lee EC, Dowling BL. Perimuscular excision of the rectum for Crohn's disease and ulcerative colitis. A conservation technique. *Br J Surg* 1972; 59 : 29-32
27. Lovegrove RE, Constantinides VA, Heriot AG, et al. A comparison of hand-sewn versus stapled ileal pouch anal anastomosis (IPAA) following proctocolectomy: a meta-analysis of 4183 patients. *Ann Surg* 2006; 244 : 18-26
28. Schluender SJ, Mei L, Yang H, Fleshner PR. Can a meta-analysis answer the question: is mucosectomy and handsewn or double-stapled anastomosis better in ileal pouch-anal anastomosis? *Am Surg* 2006; 72 : 912-6
29. Araki T, Parc Y, Lefevre J, Dehni N, Turet E, Parc R. The effect on morbidity of mesentery lengthening techniques and the use of a covering stoma after ileoanal pouch surgery. *Dis Colon Rectum* 2006; 49 : 621-8
30. Metcalf AM, Dozois RR, Beart RW, Jr., Kelly KA, Wolff BG. Temporary ileostomy for ileal pouch-anal anastomosis. Function and complications. *Dis Colon Rectum* 1986; 29 : 300-3
31. Galandiuk S, Wolff BG, Dozois RR, Beart RW, Jr. Ileal pouch-anal anastomosis without ileostomy. *Dis Colon Rectum* 1991; 34 : 870-3
32. Gignoux BM, Dehni N, Parc R, Turet E. Anatomose iléo-anale sans iléostomie de protection. *Gastroenterol Clin Biol* 2002; 26 : 671-4
33. Heuschen UA, Hinz U, Allemeyer EH, et al. Risk factors for ileoanal J pouch-related septic complications in ulcerative colitis and familial adenomatous polyposis. *Ann Surg* 2002; 235 : 207-16

34. Sagar PM, Lewis W, Holdsworth PJ, Johnston D. One-stage restorative proctocolectomy without temporary defunctioning ileostomy. *Dis Colon Rectum* 1992; 35 : 582-8
35. Sugeran HJ, Newsome HH. Stapled ileoanal anastomosis without a temporary ileostomy. *Am J Surg* 1994; 167 : 58-65
36. Grobler SP, Hosie KB, Keighley MR. Randomized trial of loop ileostomy in restorative proctocolectomy. *Br J Surg* 1992; 79 : 903-6
37. Goes RN, Nguyen P, Huang D, Beart RW, Jr. Lengthening of the mesentery using the marginal vascular arcade of the right colon as the blood supply to the ileal pouch. *Dis Colon Rectum* 1995; 38 : 893-5
38. Penna C, Turet E, Daude F, Parc R. Results of ileal J-pouch-anal anastomosis in familial adenomatous polyposis complicated by rectal carcinoma. *Dis Colon Rectum* 1994; 37 : 157-60
39. Larson DW, Cima RR, Dozois EJ, et al. Safety, feasibility, and short-term outcomes of laparoscopic ileal-pouch-anal anastomosis: a single institutional case-matched experience. *Ann Surg* 2006; 243 : 667-70
40. Milsom JW, Ludwig KA, Church JM, Garcia-Ruiz A. Laparoscopic total abdominal colectomy with ileorectal anastomosis for familial adenomatous polyposis. *Dis Colon Rectum* 1997; 40 : 675-8
41. Maartense S, Dunker MS, Slors JF, et al. Hand-assisted laparoscopic versus open restorative proctocolectomy with ileal pouch anal anastomosis: a randomized trial. *Ann Surg* 2004; 240 : 984-91
42. Iwama T, Mishima Y. Factors affecting the risk of rectal cancer following rectum-preserving surgery in patients with familial adenomatous polyposis. *Dis Colon Rectum* 1994; 37 : 1024-6
43. Hassan I, Chua HK, Wolff BG, et al. Quality of life after ileal pouch-anal anastomosis and ileorectal anastomosis in patients with familial adenomatous polyposis. *Dis Colon Rectum* 2005; 48 : 2032-7
44. Aziz O, Athanasiou T, Fazio VW, et al. Meta-analysis of observational studies of ileorectal versus ileal pouch-anal anastomosis for familial adenomatous polyposis. *Br J Surg* 2006; 93 : 407-17
45. Campos FG, Habr-Gama A, Kiss DR, et al. Adenocarcinoma after ileoanal anastomosis for familial adenomatous polyposis: review of risk factors and current surveillance apropos of a case. *J Gastrointest Surg* 2005; 9 : 695-702
46. Remzi FH, Church JM, Bast J, et al. Mucosectomy vs. stapled ileal pouch-anal anastomosis in patients with familial adenomatous polyposis: functional outcome and neoplasia control. *Dis Colon Rectum* 2001; 44 : 1590-6
47. van Duijvendijk P, Vasen HF, Bertario L, et al. Cumulative risk of developing polyps or malignancy at the ileal pouch-anal anastomosis in patients with familial adenomatous polyposis. *J Gastrointest Surg* 1999; 3 : 325-30
48. Wu JS, McGannon EA, Church JM. Incidence of neoplastic polyps in the ileal pouch of patients with familial adenomatous polyposis after restorative proctocolectomy. *Dis Colon Rectum* 1998; 41 : 552-6
49. Parc Y, Piquard A, Dozois RR, Parc R, Turet E. Long-term outcome of familial adenomatous polyposis patients after restorative coloproctectomy. *Ann Surg* 2004; 239 : 378-82
50. Groves CJ, Beveridge G, Swain DJ, et al. Prevalence and morphology of pouch and ileal adenomas in familial adenomatous polyposis. *Dis Colon Rectum* 2005; 48 : 816-23
51. Brown SR, Donati D, Seow-Choen F. Rectal cancer after mucosectomy for ileoanal pouch in familial adenomatous polyposis: report of a case. *Dis Colon Rectum* 2001; 44 : 1714-5
52. Hoehner JC, Metcalf AM. Development of invasive adenocarcinoma following colectomy with ileoanal anastomosis for familial polyposis coli. Report of a case. *Dis Colon Rectum* 1994; 37 : 824-8
53. Ooi BS, Remzi FH, Gramlich T, Church JM, Preen M, Fazio VW. Anal transitional zone cancer after restorative proctocolectomy and ileoanal anastomosis in familial adenomatous polyposis: report of two cases. *Dis Colon Rectum* 2003; 46 : 1418-23
54. von Herbay A, Stern J, Herfarth C. Pouch-anal cancer after restorative proctocolectomy for familial adenomatous polyposis. *Am J Surg Pathol* 1996; 20 : 995-9
55. Vroenenraets BC, van DP, Bemelman WA, Offerhaus GJ, Slors JF. Adenocarcinoma in the anal canal after ileal pouch-anal anastomosis for familial adenomatous polyposis using a double-stapled technique: report of two cases. *Dis Colon Rectum* 2004; 47 : 530-4
56. Vuilleumier H, Halkic N, Ksontini R, Gillet M. Columnar cuff cancer after restorative proctocolectomy for familial adenomatous polyposis. *Gut* 2000; 47 : 732-4
57. Dehni N, Remacle G, Dozois RR, Banchini F, Turet E, Parc R. Salvage reoperation for complications after ileal pouch-anal anastomosis. *Br J Surg* 2005; 92 : 748-53
58. Malassagne B, Penna C, Parc R. Adenomatous polyps in the anal transitional zone after ileal pouch-anal anastomosis for familial adenomatous polyposis: treatment by transanal mucosectomy and ileal pouch advancement. *Br J Surg* 1995; 82 : 1634
59. Bess MA, Adson MA, Elveback LR, Moertel CG. Rectal cancer following colectomy for polyposis. *Arch Surg* 1980; 115 : 460-7
60. Bulow S. The risk of developing rectal cancer after colectomy and ileorectal anastomosis in Danish patients with polyposis coli. *Dis Colon Rectum* 1984; 27 : 726-9
61. Bulow C, Vasen H, Jarvinen H, Bjork J, Bisgaard ML, Bulow S. Ileorectal anastomosis is appropriate for a subset of patients with familial adenomatous polyposis. *Gastroenterology* 2000; 119 : 1454-60
62. Bussey HJ, Evers AA, Ritchie SM, Thomson JP. The rectum in adenomatous polyposis: the St. Mark's policy. *Br J Surg* 1985; 72 Suppl : S29-S31
63. De Cosse JJ, Bulow S, Neale K, et al. Rectal cancer risk in patients treated for familial adenomatous polyposis. The Leeds Castle Polyposis Group. *Br J Surg* 1992; 79 : 1372-5
64. Gingold BS, Jagelman DG. Sparing the rectum in familial polyposis: causes for failure. *Surgery* 1981; 89 : 314-8
65. Heiskanen I, Jarvinen HJ. Fate of the rectal stump after colectomy and ileorectal anastomosis for familial adenomatous polyposis. *Int J Colorectal Dis* 1997; 12 : 9-13
66. Moertel CG, Hill JR, Adson MA. Surgical management of multiple polyposis. The problem of cancer in the retained bowel segment. *Arch Surg* 1970; 100 : 521-6
67. Nugent KP, Phillips RK. Rectal cancer risk in older patients with familial adenomatous polyposis and an ileorectal anastomosis: a cause for concern. *Br J Surg* 1992; 79 : 1204-6

68. Sarre RG, Jagelman DG, Beck GJ, et al. Colectomy with ileorectal anastomosis for familial adenomatous polyposis: the risk of rectal cancer. *Surgery* 1987; 101 : 20-6
69. Skinner MA, Tyler D, Branum GD, Cucchiari G, Branum MA, Meyers WC. Subtotal colectomy for familial polyposis. A clinical series and review of the literature. *Arch Surg* 1990; 125 : 621-4
70. Watne AL, Carrier JM, Durham JP, Hrabovsky EE, Chang W. The occurrence of carcinoma of the rectum following ileoproctostomy for familial polyposis. *Ann Surg* 1983; 197 : 550-4
71. Vasen HF, van DP, Buskens E, et al. Decision analysis in the surgical treatment of patients with familial adenomatous polyposis: a Dutch-Scandinavian collaborative study including 659 patients. *Gut* 2001; 49: 231-5
72. Giardiello FM, Krush AJ, Petersen GM, et al. Phenotypic variability of familial adenomatous polyposis in 11 unrelated families with identical APC gene mutation. *Gastroenterology* 1994; 106 : 1542-7
73. Nelson H, Dozois RR, Kelly KA, Malkasian GD, Wolff BG, Ilstrup DM. The effect of pregnancy and delivery on the ileal pouch-anal anastomosis functions. *Dis Colon Rectum* 1989; 32 : 384-8
74. Pezim ME. Successful childbirth after restorative proctocolectomy with pelvic ileal reservoir. *Br J Surg* 1984; 71 : 292
75. Gorgun E, Remzi FH, Goldberg JM, et al. Fertility is reduced after restorative proctocolectomy with ileal pouch anal anastomosis: a study of 300 patients. *Surgery* 2004; 136 : 795-803
76. Johansen C, Bitsch M, Bulow S. Fertility and pregnancy in women with familial adenomatous polyposis. *Int J Colorectal Dis* 1990; 5 : 203-6
77. Olsen KO, Juul S, Bulow S, et al. Female fecundity before and after operation for familial adenomatous polyposis. *Br J Surg* 2003; 90 : 227-31
78. Hahnloser D, Pemberton JH, Wolff BG, et al. Pregnancy and delivery before and after ileal pouch-anal anastomosis for inflammatory bowel disease: immediate and long-term consequences and outcomes. *Dis Colon Rectum* 2004; 47 : 1127-35
79. Oresland T, Palmblad S, Ellstrom M, Berndtsson I, Crona N, Hulten L. Gynaecological and sexual function related to anatomical changes in the female pelvis after restorative proctocolectomy. *Int J Colorectal Dis* 1994; 9: 77-81
80. Scott HJ, McLeod RS, Blair J, O'Connor B, Cohen Z. Ileal pouch-anal anastomosis: pregnancy, delivery and pouch function. *Int J Colorectal Dis* 1996; 11 : 84-7
81. Wax JR, Pinette MG, Cartin A, Blackstone J. Female reproductive health after ileal pouch anal anastomosis for ulcerative colitis. *Obstet Gynecol Surv* 2003; 58 : 270-4
82. Ambroze WL, Jr., Dozois RR, Pemberton JH, Beart RW, Jr., Ilstrup DM. Familial adenomatous polyposis: results following ileal pouch-anal anastomosis and ileorectostomy. *Dis Colon Rectum* 1992; 35 : 12-5
83. Penna C, Kartheuser A, Parc R, et al. Secondary proctectomy and ileal pouch-anal anastomosis after ileorectal anastomosis for familial adenomatous polyposis. *Br J Surg* 1993; 80 : 1621-3
84. Tulchinsky H, McCourtney JS, Rao KV, et al. Salvage abdominal surgery in patients with a retained rectal stump after restorative proctocolectomy and stapled anastomosis. *Br J Surg* 2001; 88 : 1602-6
85. Daude F, Frileux P, Penna C, Tiret E, Parc R. Transformations d'anastomoses iléo-rectales en anastomoses iléo-anales dans la rectocolite hémorragique. Indications et résultats. *Ann Chir* 1993; 47 : 1014-9
86. Campos FG, Habr-Gama A, Kiss DR, Atui FC, Katayama F, Gama-Rodrigues J. [Extracolonic manifestations of familial adenomatous polyposis: incidence and impact on the disease outcome]. *Arq Gastroenterol* 2003; 40 : 92-8
87. Fallen T, Wilson M, Mortan B, Lindor NM. Desmoid tumors -- a characterization of patients seen at Mayo Clinic 1976-1999. *Fam Cancer* 2006; 5 : 191-4
88. Latchford AR, Sturt NJ, Neale K, Rogers PA, Phillips RK. A 10-year review of surgery for desmoid disease associated with familial adenomatous polyposis. *Br J Surg* 2006; 93 : 1258-64
89. Okuno S. The enigma of desmoid tumors. *Curr Treat Options Oncol* 2006; 7 : 438-43
90. Speake D, Evans DG, Lalloo F, Scott NA, Hill J. Desmoid tumours in patients with familial adenomatous polyposis and desmoid region adenomatous polyposis coli mutations. *Br J Surg* 2007; 94 : 1009-13
91. Gega M, Yanagi H, Yoshikawa R, et al. Successful chemotherapeutic modality of doxorubicin plus dacarbazine for the treatment of desmoid tumors in association with familial adenomatous polyposis. *J Clin Oncol* 2006; 24 : 102-5
92. Gill SS, Heuman DM, Mihas AA. Small intestinal neoplasms. *J Clin Gastroenterol* 2001; 33 : 267-82
93. Gurbuz AK, Giardiello FM, Petersen GM, et al. Desmoid tumours in familial adenomatous polyposis. *Gut* 1994; 35 : 377-81
94. Prudhomme M, Dehni N, Dozois RR, Tiret E, Parc R. Causes and outcomes of pouch excision after restorative proctocolectomy. *Br J Surg* 2006; 93 : 82-6
95. Durno C, Monga N, Bapat B, Berk T, Cohen Z, Gallinger S. Does early colectomy increase desmoid risk in familial adenomatous polyposis? *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5 : 1190-4
96. D'Alteroche L, Benchellal ZA, Salem N, Regimbeau C, Picon L, Metman EH. Regression complète d'une fibromatose mésentérique après prise de sulindac. *Gastroenterol Clin Biol* 1998; 22 : 1098-101
97. Ferenc T, Sygut J, Kopczynski J, et al. Aggressive fibromatosis (desmoid tumors): definition, occurrence, pathology, diagnostic problems, clinical behavior, genetic background. *Pol J Pathol* 2006; 57 : 5-15
98. Arvanitis ML, Jagelman DG, Fazio VW, Lavery IC, McGannon E. Mortality in patients with familial adenomatous polyposis. *Dis Colon Rectum* 1990; 33 : 639-42
99. Jagelman DG, DeCosse JJ, Bussey HJ. Upper gastrointestinal cancer in familial adenomatous polyposis. *Lancet* 1988; 1 : 1149-51
100. Spigelman AD, Williams CB, Talbot IC, Domizio P, Phillips RK. Upper gastrointestinal cancer in patients with familial adenomatous polyposis. *Lancet* 1989; 2 : 783-5
101. Saurin JC, Gutknecht C, Napoleon B, et al. Surveillance of duodenal adenomas in familial adenomatous polyposis reveals high cumulative risk of advanced disease. *J Clin Oncol* 2004; 22 : 493-8
102. Burke CA, Santisi J, Church J, Levinthal G. The utility of capsule endoscopy small bowel surveillance in

- patients with polyposis. *Am J Gastroenterol* 2005; 100 : 1498-502
103. Iida M, Yao T, Ohsato K, Itoh H, Watanabe H. Diagnostic value of intraoperative fiberoptic for small-intestinal polyps in familial adenomatosis coli. *Endoscopy* 1980; 12 : 161-5
104. Schulmann K, Hollerbach S, Kraus K, et al. Feasibility and diagnostic utility of video capsule endoscopy for the detection of small bowel polyps in patients with hereditary polyposis syndromes. *Am J Gastroenterol* 2005; 100 : 27-37
105. Fenoglio CM, Kaye GI, Lane N. Distribution of human colonic lymphatics in normal, hyperplastic, and adenomatous tissue. Its relationship to metastasis from small carcinomas in pedunculated adenomas, with two case reports. *Gastroenterology* 1973; 64 : 51-66
106. Witteman BJ, Janssens AR, Griffioen G, Lamers CB. Villous tumours of the duodenum. An analysis of the literature with emphasis on malignant transformation. *Neth J Med* 1993; 42 : 5-11
107. Dunlop MG. Guidance on gastrointestinal surveillance for hereditary non-polyposis colorectal cancer, familial adenomatous polyposis, juvenile polyposis, and Peutz-Jeghers syndrome. *Gut* 2002; 51 Suppl 5 : V21-V27
108. Saurin JC, Napoleon B, Gay G, et al. Endoscopic management of patients with familial adenomatous polyposis (FAP) following a colectomy. *Endoscopy* 2005; 37 : 499-501
109. Clarke JO, Giday SA, Magno P, et al. How good is capsule endoscopy for detection of periampullary lesions? Results of a tertiary-referral center. *Gastrointest Endosc* 2008; 68 : 267-72
110. Ponchon T, Berger F, Chavaillon A, Bory R, Lambert R. Contribution of endoscopy to diagnosis and treatment of tumors of the ampulla of Vater. *Cancer* 1989; 64 : 161-7
111. Bleau BL, Gostout CJ. Endoscopic treatment of ampullary adenomas in familial adenomatous polyposis. *J Clin Gastroenterol* 1996; 22 : 237-41
112. Cambou M, Saurin J, Ponchon T, Chayvialle J. Résultats à long terme de la première série prospective française d'ampullectomie endoscopique. 2007
113. Catalano MF, Linder JD, Chak A, et al. Endoscopic management of adenoma of the major duodenal papilla. *Gastrointest Endosc* 2004; 59 : 225-32
114. Gincoul R, Napoleon B, Scoazec J, et al. Early risks of endoscopic ampullectomie: results of the first prospective multicentric study. 2006
115. Napoleon B, Barthet M, Saurin JC, et al. Les risques d'ampullectomie endoscopique sont-ils assez faibles pour en faire une alternative à la chirurgie ? Résultats d'une étude rétrospective multicentrique. *Gastroenterol Clin Biol* 2003; 27 : A 79
116. Norton ID, Gostout CJ, Baron TH, Geller A, Petersen BT, Wiersma MJ. Safety and outcome of endoscopic snare excision of the major duodenal papilla. *Gastrointest Endosc* 2002; 56 : 239-43
117. Hirasawa R, Iishi H, Tatsuta M, Ishiguro S. Clinicopathologic features and endoscopic resection of duodenal adenocarcinomas and adenomas with the submucosal saline injection technique. *Gastrointest Endosc* 1997; 46 : 507-13
118. Sawada T, Muto T. Familial adenomatous polyposis: should patients undergo surveillance of the upper gastrointestinal tract? *Endoscopy* 1995; 27 : 6-11
119. Lepilliez V, Chemaly M, Ponchon T, Napoleon B, Saurin JC. Endoscopic resection of sporadic duodenal adenomas: an efficient technique with a substantial risk of delayed bleeding. *Endoscopy* 2008; 40 : 806-10
120. Moussata D, Napoleon B, Parmentier B, et al. Traitement endoscopique des patients présentant une polyposé duodénale sévère dans le cadre de la polyposé adénomateuse familiale. *Gastroenterol Clin Biol* 2005; 29 (abstr A 127)
121. Richard CS, Berk T, Bapat BV, Haber G, Cohen Z, Gallinger S. Sulindac for periampullary polyps in FAP patients. *Int J Colorectal Dis* 1997; 12 : 14-8
122. Phillips RK, Wallace MH, Lynch PM, et al. A randomised, double blind, placebo controlled study of celecoxib, a selective cyclooxygenase 2 inhibitor, on duodenal polyposis in familial adenomatous polyposis. *Gut* 2002; 50 : 857-60
123. Hur C, Chung DC, Hsu EH, Evans JA, Gazelle GS. Celecoxibs for the chemopreventive management of duodenal polyposis in familial adenomatous polyposis. *Gastroenterology* 2005; 128 : A297 (abstr M1043)
124. Vasen HF, Bulow S, Myrholm T, et al. Decision analysis in the management of duodenal adenomatosis in familial adenomatous polyposis. *Gut* 1997; 40 : 716-9
125. Penna C, Phillips RK, Turet E, Spigelman AD. Surgical polypectomy of duodenal adenomas in familial adenomatous polyposis: experience of two European centres. *Br J Surg* 1993; 80 : 1027-9
126. Penna C, Bataille N, Balladur P, Turet E, Parc R. Surgical treatment of severe duodenal polyposis in familial adenomatous polyposis. *Br J Surg* 1998; 85 : 665-8
127. Heiskanen I, Kellokumpu I, Jarvinen H. Management of duodenal adenomas in 98 patients with familial adenomatous polyposis. *Endoscopy* 1999; 31 : 412-6
128. Alarcon FJ, Burke CA, Church JM, van Stolk RU. Familial adenomatous polyposis: efficacy of endoscopic and surgical treatment for advanced duodenal adenomas. *Dis Colon Rectum* 1999; 42 : 1533-6
129. Biasco G, Nobili E, Calabrese C, et al. Impact of surgery on the development of duodenal cancer in patients with familial adenomatous polyposis. *Dis Colon Rectum* 2006; 49 : 1860-6
130. de Vos tot Nederveen Cappel WH, Jarvinen HJ, Bjork J, Berk T, Griffioen G, Vasen HF. Worldwide survey among polyposis registries of surgical management of severe duodenal adenomatosis in familial adenomatous polyposis. *Br J Surg* 2003; 90 : 705-10
131. Chung RS, Church JM, vanStolk R. Pancreas-sparing duodenectomy: indications, surgical technique, and results. *Surgery* 1995; 117 : 254-9
132. Sarmiento JM, Thompson GB, Nagorney DM, Donohue JH, Farnell MB. Pancreas-sparing duodenectomy for duodenal polyposis. *Arch Surg* 2002; 137 : 557-62
133. Tsiotos GG, Sarr MG. Pancreas-preserving total duodenectomy. *Dig Surg* 1998; 15 : 398-403
134. Kalady MF, Clary BM, Tyler DS, Pappas TN. Pancreas-preserving duodenectomy in the management of duodenal familial adenomatous polyposis. *J Gastrointest Surg* 2002; 6 : 82-7
135. Imamura M, Komoto I, Doi R, Onodera H, Kobayashi H, Kawai Y. New pancreas-preserving total duodenectomy technique. *World J Surg* 2005; 29 : 203-7

136. Eisenberger CF, Knoefel WT, Peiper M, et al. Pancreas-sparing duodenectomy in duodenal pathology: indications and results. *Hepatogastroenterology* 2004; 51 : 727-31
137. Mackey R, Walsh RM, Chung R, et al. Pancreas-sparing duodenectomy is effective management for familial adenomatous polyposis. *J Gastrointest Surg* 2005; 9 : 1088-93
138. Iwama T, Tomita H, Kawachi Y, et al. Indications for local excision of ampullary lesions associated with familial adenomatous polyposis. *J Am Coll Surg* 1994; 179 : 462-4
139. Posner S, Colletti L, Knol J, Mulholland M, Eckhauser F. Safety and long-term efficacy of transduodenal excision for tumors of the ampulla of Vater. *Surgery* 2000; 128 : 694-701
140. Miossec S, Parc R, Paye F. Ampullectomies pour lésions à priori bénignes: indications et résultats. *Ann Chir* 2004; 129 : 73-8
141. Sa Cunha A, Larroude D, Laurent C, Rault A, Collet D, Masson B. Intérêt de l'ampullectomie chirurgicale dans la prise en charge des lésions bénignes de l'ampoule de Vater. *Ann Chir* 2005; 130 : 32-6
142. Ouaisi M, Panis Y, Sielezneff I, et al. Long-term outcome after ampullectomy for ampullary lesions associated with familial adenomatous polyposis. *Dis Colon Rectum* 2005; 48 : 2192-6
143. Ouaisi M, Sielezneff I, Alves A, et al. Résultat à long terme de 26 ampullectomies chirurgicales. *Ann Chir* 2006; 131 : 322-7
144. Dixon E, Vollmer CM, Jr., Sahajpal A, et al. Transduodenal resection of peri-ampullary lesions. *World J Surg* 2005; 29 : 649-52
145. Gallagher MC, Shankar A, Groves CJ, Russell RC, Phillips RK. Pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy for advanced duodenal disease in familial adenomatous polyposis. *Br J Surg* 2004; 91 : 1157-64
146. Yeo CJ, Cameron JL, Sohn TA, et al. Six hundred fifty consecutive pancreaticoduodenectomies in the 1990s: pathology, complications, and outcomes. *Ann Surg* 1997; 226 : 248-57
147. Mabrut JY, Romagnoli R, Collard JM, et al. Familial adenomatous polyposis predisposes to pathologic exposure of the stomach to bilirubin. *Surgery* 2006; 140 : 818-23
148. Spigelman AD, Granowska M, Phillips RK. Duodeno-gastric reflux and gastric adenomas: a scintigraphic study in patients with familial adenomatous polyposis. *J R Soc Med* 1991; 84 : 476-8
149. Murakami Y, Uemura K, Sasaki M, et al. Duodenal cancer arising from the remaining duodenum after pylorus-preserving pancreatoduodenectomy for ampullary cancer in familial adenomatous polyposis. *J Gastrointest Surg* 2005; 9 : 389-92
150. Morpurgo E, Vitale GC, Galandiuk S, Kimberling J, Ziegler C, Polk HC, Jr. Clinical characteristics of familial adenomatous polyposis and management of duodenal adenomas. *J Gastrointest Surg* 2004; 8 : 559-64
151. Ruo L, Coit DG, Brennan MF, Guillem JG. Long-term follow-up of patients with familial adenomatous polyposis undergoing pancreaticoduodenal surgery. *J Gastrointest Surg* 2002; 6 : 671-5
152. Causeret S, Francois Y, Griot JB, Flourie B, Gilly FN, Vignal J. Prophylactic pancreaticoduodenectomy for premalignant duodenal polyposis in familial adenomatous polyposis. *Int J Colorectal Dis* 1998; 13 : 39-42
153. Balladur P, Penna C, Tiret E, Vaillant JC, Gailleton R, Parc R. Pancreatico-duodenectomy for cancer and precancer in familial adenomatous polyposis. *Int J Colorectal Dis* 1993; 8 : 151-3
154. Al-Tassan N, Chmiel NH, Maynard J, et al. Inherited variants of MYH associated with somatic G:C-->T:A mutations in colorectal tumors. *Nat Genet* 2002; 30 : 227-32
155. Lefevre JH, Rodrigue CM, Mourra N, et al. Implication of MYH in colorectal polyposis. *Ann Surg* 2006; 244 : 874-9
156. Leite JS, Isidro G, Martins M, et al. Is prophylactic colectomy indicated in patients with MYH-associated polyposis? *Colorectal Dis* 2005; 7 : 327-31
157. Sampson JR, Dolwani S, Jones S, et al. Autosomal recessive colorectal adenomatous polyposis due to inherited mutations of MYH. *Lancet* 2003; 362 : 39-41
158. Farrington SM, Tenesa A, Barnetson R, et al. Germline susceptibility to colorectal cancer due to base-excision repair gene defects. *Am J Hum Genet* 2005; 77 : 112-9
159. Jenkins MA, Croitoru ME, Monga N, et al. Risk of colorectal cancer in monoallelic and biallelic carriers of MYH mutations: a population-based case-family study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15 : 312-4
160. Olschwang S, Blanche H, de MC, Thomas G. Similar colorectal cancer risk in patients with monoallelic and biallelic mutations in the MYH gene identified in a population with adenomatous polyposis. *Genet Test* 2007; 11 : 315-20
161. Webb EL, Rudd MF, Houlston RS. Colorectal cancer risk in monoallelic carriers of MYH variants. *Am J Hum Genet* 2006; 79 : 768-71
162. Vasen HF, Moslein G, Alonso A, et al. Guidelines for the clinical management of familial adenomatous polyposis (FAP). *Gut* 2008; 57 : 704-13

CHAPITRE 4.

CHIRURGIE PROPHYLACTIQUE DANS LE CADRE DU SYNDROME HNPCC/LYNCH

B. BUECHER, S. KIRZIN, M. KAROUI, Y. ANSQUER, Y. PARC

RECOMMANDATIONS

GÉNÉRALITÉS

Les modalités de prise en charge des cancers coliques de phénotype MSI associés (ou non à un syndrome HNPCC/Lynch) sont identiques à celles des cancers coliques de phénotype MSS, pour ce qui concerne l'indication et les modalités de la chimiothérapie adjuvante qui reste basée sur l'évaluation du statut ganglionnaire (pN+ *versus* pN0) (accord professionnel).

Le risque élevé de lésions néoplasiques colorectales métachrones impose la mise en place d'une surveillance endoscopique du segment digestif restant (côlon/rectum après colectomie segmentaire ; rectum après colectomie subtotale) après traitement d'un premier cancer colorectal chez un sujet atteint de syndrome HNPCC/Lynch (accord professionnel).

La coloscopie est le seul examen recommandable dans cette indication. Les modalités de la surveillance coloscopique doivent être « calquées » au minimum sur celles recommandées chez les individus atteints mais indemnes de cancer : coloscopie avec chromoendoscopie (au minimum) tous les deux ans (accord professionnel).

CHIRURGIE PROPHYLACTIQUE COLORECTALE

1. PLACE DE LA CHIRURGIE PROPHYLACTIQUE COLORECTALE CHEZ UN SUJET PORTEUR D'UN SYNDROME HNPCC/LYNCH AVÉRÉ AVEC CANCER OU LÉSION(S) ADÉNOMATEUSE(S) COLIQUE(S) NON ACCESSIBLE(S) À UNE EXÉRÈSE ENDOSCOPIQUE

Deux types d'intervention sont possibles : la colectomie segmentaire ou la colectomie subtotale avec anastomose iléorectale (Grade C).

La décision thérapeutique doit être prise après concertation en tenant compte essentiellement de l'âge du patient et de son choix après qu'il a été informé des risques et bénéfiques de ces techniques (accord professionnel).

Les sujets jeunes atteints de cancers « précoces » sont probablement les meilleurs candidats à la colectomie subtotale avec anastomose iléorectale (accord professionnel).

La coloproctectomie totale avec anastomose iléoanale n'a pas de place dans cette indication (accord professionnel).

Dans tous les cas, la surveillance endoscopique périodique du segment digestif restant doit être maintenue (accord professionnel).

Cas particuliers : cancer du côlon diagnostiqué chez un patient suspect de syndrome HNPCC/Lynch, en l'absence de confirmation moléculaire au moment du diagnostic.

Probabilité très élevée de syndrome HNPCC/Lynch (cf. tableau 2) : Les recommandations sont identiques à celles des individus avec syndrome HNPCC/Lynch avéré. L'étude immunohistochimique de l'expression des protéines MMR à partir des biopsies du cancer colique est hautement souhaitable par principe.

Probabilité intermédiaire ou faible de syndrome HNPCC/Lynch (cf. tableau 2) : La prise en charge chirurgicale ne doit pas être différente de celle du cancer colique sporadique (accord professionnel).

2. PLACE DE LA CHIRURGIE PROPHYLACTIQUE COLORECTALE CHEZ UN SUJET PORTEUR D'UN SYNDROME HNPCC/LYNCH AVÉRÉ AVEC CANCER OU LÉSION(S) ADÉNOMATEUSE(S) RECTAL(ES) NON ACCESSIBLE(S) À UNE EXÉRÈSE ENDOSCOPIQUE

Lorsque la conservation sphinctérienne est possible

Les options chirurgicales possibles sont la proctectomie avec anastomose coloanale et réservoir colique et la coloproctectomie avec anastomose iléoanale.

La décision thérapeutique doit être prise après concertation en tenant compte essentiellement de l'âge du patient et de son choix après qu'il a été informé des risques et bénéfiques de ces techniques (accord professionnel).

Les sujets jeunes atteints de cancers du rectum diagnostiqués à un stade « précoce » sont probablement les meilleurs candidats à la coloproctectomie totale avec anastomose iléoanale (accord professionnel).

Lorsque la conservation sphinctérienne n'est pas possible

Les options chirurgicales théoriques possibles sont l'amputation abdominopérinéale avec colostomie et la coloproctectomie totale avec iléostomie.

L'amputation abdominopérinéale avec colostomie correspond à l'intervention privilégiée compte tenu des séquelles moindres de la colostomie par rapport à l'iléostomie (accord professionnel).

Situations cliniques particulières : cancer du rectum diagnostiqué chez un individu avec antécédent personnel de cancer colique

En cas d'antécédent d'hémi-colectomie droite, la proctectomie associée à la totalisation de la colectomie avec anastomose iléoanale est généralement la seule intervention chirurgicale possible pour des impératifs vasculaires (accord professionnel).

En cas d'antécédent d'hémi-colectomie gauche ou de colectomie sigmoïdienne, la proctectomie avec anastomose coloanale et proctectomie associée à une totalisation de la colectomie avec anastomose iléoanale correspondent aux deux interventions chirurgicales possibles. La décision thérapeutique doit être prise après concertation en tenant compte essentiellement de l'âge du patient et de son choix après qu'il a été informé des risques et bénéfiques de ces techniques (accord professionnel).

3. PLACE DE LA CHIRURGIE PROPHYLACTIQUE COLORECTALE CHEZ UN SUJET PORTEUR D'UN SYNDROME HNPCC/LYNCH AVÉRÉ INDEMNÉ DE LÉSION NÉOPLASIQUE COLORECTALE OU PRÉSENTANT DES LÉSIONS ADÉNOMATEUSES COLORECTALES ACCESSIBLES À UNE EXÉRÈSE ENDOSCOPIQUE

Les patients porteurs d'un syndrome HNPCC/Lynch avéré indemnes de lésion néoplasique colorectale ou présentant des lésions adénomateuses colorectales accessibles à une exérèse endoscopique doivent faire l'objet d'une surveillance coloscopique « soutenue et de qualité » selon des modalités conformes aux recommandations professionnelles en vigueur (cf. tableau 3) (Grade A).

La chirurgie prophylactique peut être envisagée dans les situations cliniques exceptionnelles où les coloscopies ne sont pas réalisables (échecs itératifs en rapport avec un mégadolichocôlon ; une diverticulose colique sévère, des séquelles de radiothérapie pelvienne, etc.) (accord professionnel).

CHIRURGIE PROPHYLACTIQUE GYNÉCOLOGIQUE

L'hystérectomie est recommandée à la place du traitement conservateur en cas d'indication de chirurgie utérine (fibrome) (accord professionnel).

Lorsque l'indication d'une annexectomie est retenue, il est recommandé d'y associer une hystérectomie prophylactique (accord professionnel).

L'hystérectomie/annexectomie doit être envisagée en cas de chirurgie pour cancer colique « localisé » chez une femme ménopausée (accord professionnel).

L'indication d'une hystérectomie/annexectomie prophylactique est une option qui doit être systématiquement évoquée et discutée avec les patientes atteintes d'un syndrome HNPCC/Lynch avéré et après accomplissement du projet parental (accord professionnel).

CHIRURGIE PROPHYLACTIQUE VIS-À-VIS DES AUTRES LOCALISATIONS TUMORALES À RISQUE

Il n'y a pas de place pour la chirurgie prophylactique vis-à-vis des organes à risque accru de dégénérescence au cours du syndrome HNPCC/Lynch en dehors du côlon/rectum, de l'utérus et des ovaires (accord professionnel). L'estomac, l'intestin grêle, les voies biliaires et les voies excrétrices urinaires ne doivent donc pas faire l'objet d'une chirurgie à visée prophylactique dans le contexte du syndrome HNPCC/Lynch.

ARGUMENTAIRE

SYNDROME HNPCC/LYNCH

GÉNÉRALITÉS

1. DÉFINITION ET CRITÈRES DIAGNOSTIQUES

Le syndrome HNPCC (*Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer*)/Lynch est une forme héréditaire non polyposique de cancers colorectaux, pourvoyeuse de 3 % environ de l'ensemble des cancers colorectaux. Il est également associé à une augmentation significative du risque d'autres types tumoraux et notamment de cancer de l'endomètre. Il s'agit d'une affection à transmission autosomique dominante liée à une mutation constitutionnelle d'un gène impliqué dans un système d'identification et de réparation des mésappariements de l'ADN appelé système MMR (acronyme pour *MisMatch Repair*). Quatre gènes peuvent être en cause : MLH1, MSH2, MSH6 et PMS2. Les mutations des gènes MLH1 et MSH2 sont responsables d'au moins deux-tiers des cas. Les gènes MSH6 et surtout PMS2 sont plus rarement impliqués. Les cancers survenant dans ce contexte sont caractérisés par une perte de la fidélité de la réplication de l'ADN objectivée par une instabilité des séquences microsatellites (phénotype MSI, acronyme pour *MicroSatellite Instability*) et un défaut d'expression nucléaire de la protéine normalement codée par le gène muté. En l'absence de polypose associée, les données endoscopiques ne sont pas évocatrices de ce syndrome et le diagnostic est généralement évoqué devant une agrégation familiale de cancer et/ou des âges au diagnostic inhabituellement jeune. La mise en évidence d'une instabilité des microsatellites et/ou de la perte de l'expression d'une protéine du système MMR au niveau tumoral est un élément important dans la stratégie diagnostique du syndrome HNPCC/Lynch, en particulier dans les situations où la présentation clinique est peu évocatrice. Les données immunohistochimiques ont également l'intérêt d'orienter vers le gène en cause avant la mise en œuvre de l'étude moléculaire. Les critères de Bethesda, établis en 1997 et révisés en 2004, correspondent à un ensemble de situations cliniques dans lesquelles la recherche d'une instabilité des microsatellites au niveau tumoral est recommandée [1,2] (Annexe 2). En France, les indications de cette recherche ont été élargies afin d'optimiser la stratégie diagnostique du syndrome HNPCC/Lynch : elle est recommandée pour tout cancer colorectal ou du « spectre HNPCC » (endomètre, intestin grêle, urothélium, voies biliaires, estomac, ovaire) diagnostiqué à un âge inférieur à 60 ans ou quel que soit l'âge au diagnostic chez un individu dont un apparenté au premier degré a été atteint d'un cancer colorectal ou du spectre de l'affection [3,4] (Annexe 2).

L'instabilité des microsatellites n'est cependant pas spécifique des cancers survenant dans le contexte d'un syndrome HNPCC/Lynch puisqu'elle est observée, par exemple, dans 15 % environ des cancers coliques sporadiques. Les cancers coliques sporadiques de phénotype MSI sont localisés au niveau du côlon proximal et surviennent chez des sujets généralement âgés de plus de 60 ans. Le mécanisme en cause correspond à une hyperméthylation du promoteur du gène MLH1 liée à la sénescence et responsable d'un défaut d'expression de la protéine correspondante.

Le diagnostic du syndrome HNPCC/Lynch repose actuellement sur l'identification de la mutation causale. Il est important de noter que la seule validation des critères cliniques d'Amsterdam, établis initialement pour définir le syndrome HNPCC et prenant en compte les notions d'agrégation familiale et de précocité des diagnostics de cancers, ne permet pas de retenir ce diagnostic [5,6] (Annexe 2). Il est en effet démontré qu'il existe des formes héréditaires non polyposiques de cancers colorectaux n'impliquant pas d'altération du

système MMR actuellement regroupées sous le terme de syndrome X (ou *Familial Colorectal Cancer type X*). Des travaux sont actuellement en cours pour identifier les gènes responsables de ces formes. Les critères d'Amsterdam sont parfois validés dans ces familles mais les cancers ne présentent pas d'instabilité des microsatellites.

2. ÉVALUATION DE LA PROBABILITÉ D'UN SYNDROME HNPCC/LYNCH CHEZ UN INDIVIDU ATTEINT D'UN CANCER COLIQUE OU RECTAL EN L'ABSENCE D'ÉTUDE MOLÉCULAIRE CONSTITUTIONNELLE DISPONIBLE

L'existence d'un syndrome HNPCC/Lynch est importante à prendre en compte chez un sujet chez qui un cancer colique vient d'être diagnostiqué dans la mesure où elle peut interférer avec les modalités de la prise en charge chirurgicale et pose la question de l'intérêt de la totalisation de la colectomie, voire de l'association à une proctectomie, en vue de prévenir la survenue de lésions métachrones. En pratique clinique, l'identification de la mutation causale (qui permet de retenir le diagnostic de syndrome HNPCC/Lynch sans ambiguïté), avant le diagnostic de cancer colorectal chez un patient donné, ne correspond pas à la situation la plus fréquente. Par ailleurs, l'étude moléculaire constitutionnelle est complexe et le résultat n'est généralement obtenu qu'après plusieurs mois et, en tout état de cause, à l'issue d'un délai incompatible avec les impératifs de la prise en charge. Ainsi donc, le diagnostic de syndrome HNPCC/Lynch n'est le plus souvent que suspecté au moment de l'identification du cancer colorectal mais plusieurs situations peuvent être distinguées en fonction du degré de probabilité du diagnostic.

Situations cliniques associées à une (très) forte probabilité de syndrome HNPCC/Lynch

- Cancer colique (toute localisation colique) ou rectal diagnostiqué chez un individu issu d'une famille avec syndrome HNPCC/Lynch avéré (mutation constitutionnelle d'un gène du système MMR identifiée chez un apparenté) mais qui n'a pas encore bénéficié de la réalisation d'un test moléculaire ciblé. Dans cette situation, la probabilité d'un syndrome HNPCC/Lynch est très importante et d'autant plus élevée que l'âge du sujet chez lequel le cancer vient d'être identifié est jeune. Une étude immunohistochimique permet facilement de confirmer ce diagnostic en mettant en évidence un défaut d'expression de la protéine correspondant au gène muté. La méfiance s'impose, en revanche, lorsque le diagnostic est établi chez un sujet de plus de 60 ans et en l'absence d'étude immunohistochimique disponible. En effet, il n'est alors pas possible d'éliminer un cas de cancer sporadique au sein d'une famille génétiquement prédisposée. On parle de « phénocopie ».
- Cancer colique (toute localisation colique) ou rectal avec instabilité des microsatellites (phénotype MSI) et défaut d'expression des protéines MSH2 et/ou MSH6, quel que soit l'âge au diagnostic et l'histoire familiale.
- Cancer du côlon distal (en aval de l'angle colique gauche) ou du rectum avec instabilité des microsatellites (phénotype MSI) et défaut d'expression de la protéine MLH1 (surtout en cas de diagnostic à un âge inférieur à 60 ans et/ou en cas d'agrégation familiale de cancers colorectaux ou d'autres cancers du spectre de l'affection).
- Situations cliniques associées à une probabilité « intermédiaire » de syndrome HNPCC/Lynch.
- Cancer colique ou rectal diagnostiqué chez un individu issu d'une famille avec agrégation forte de cancers colorectaux et/ou de cancers du spectre HNPCC/Lynch (validation des critères d'Amsterdam I ou II), mais dans laquelle il n'y a pas eu d'étude moléculaire constitutionnelle et en l'absence d'information concernant le

phénotype tumoral (status des microsatellites et expression des protéines MMR). Une telle présentation clinique pourrait en effet être le fait d'un syndrome X, voire d'une forme atténuée de polypose adénomateuse familiale.

Situations cliniques associées à une probabilité (très) faible de syndrome HNPCC/Lynch

Cancer du côlon proximal (en amont de l'angle colique gauche), avec instabilité des microsatellites (phénotype MSI) et, défaut d'expression de la protéine MLH1 diagnostiqué à un âge supérieur à 60 ans et en l'absence d'agrégation familiale de cancer colorectal et/ou du spectre de l'affection (forte probabilité de cancer sporadique associé à un défaut d'expression de la protéine MLH-1 en rapport avec une hyperméthylation du promoteur de ce gène liée à la sénescence).

Situations cliniques permettant d'exclure le diagnostic de syndrome HNPCC/Lynch avec un très haut degré de probabilité

Cancer colique (toute localisation colique) ou rectal sans instabilité et des microsatellites (phénotype MSS) et conservation de l'expression des protéines MMR (MLH1, MSH2, MSH6 et PMS2). L'existence d'une agrégation familiale de cancers colorectaux et/ou des âges au diagnostic inhabituellement jeunes peut être le fait d'un autre type de prédisposition héréditaire majeure aux cancers colorectaux (syndrome X, forme atténuée de polypose adénomateuse) dans ce contexte.

Ces données soulignent l'importance de l'étude du phénotype tumoral en cas de présomption clinique de syndrome HNPCC/Lynch. L'étude immunohistochimique de l'expression des protéines MMR est particulièrement précieuse, car elle est plus facile à mettre en œuvre que la recherche d'une instabilité des microsatellites dans la majorité des centres et ses résultats peuvent être rapidement disponibles. Les modalités de la stratégie diagnostique du syndrome HNPCC/Lynch ont été établies en 2004, par un groupe d'experts réunis par la Direction générale de la santé, à la demande du ministère de la santé, à partir des données de la littérature publiées entre 1993 et 2003. Elles ont fait l'objet d'une publication dans différentes revues et notamment dans la revue Bulletin du Cancer en 2004 [3] et ont été récemment réévaluées à la lumière des nouvelles données disponibles [4].

3. RISQUES TUMORAUX ASSOCIÉS AU SYNDROME HNPCC/LYNCH

3.1. Spectre d'expression du syndrome HNPCC/Lynch

Le syndrome HNPCC/Lynch est associé à un risque accru de cancers colorectaux mais également d'autres types tumoraux. En fonction de la valeur du risque relatif par rapport à la population générale, et donc de la valeur prédictive de l'existence d'une mutation constitutionnelle d'un gène MMR, on distingue classiquement parmi les cancers extracolorectaux, les tumeurs dites du « spectre étroit » et celles dites du « spectre large ». Les premières sont caractérisées par un risque relatif supérieur à 8 et une bonne valeur prédictive. Il s'agit des cancers de l'endomètre, des voies excrétrices urinaires (bassin et urètre) et de l'intestin grêle. Les secondes sont caractérisées par un risque relatif inférieur, compris entre 5 et 8 et une moindre valeur prédictive. Il s'agit des cancers de l'ovaire, des voies biliaires et de l'estomac [3]. L'interprétation des données de la littérature concernant les risques cumulés pour ces différents cancers, chez les sujets atteints d'un syndrome HNPCC/Lynch, est délicate et doit être prudente, en particulier pour les études les plus anciennes en raison de limitations méthodologiques. En particulier, les critères diagnostiques du syndrome HNPCC retenus dans ces études ne sont pas homogènes et parfois imprécis. Le diagnostic n'est généralement pas basé sur l'identification de la mutation causale, ni même sur les caractéristiques du phénotype tumoral, mais sur des critères purement cliniques et notamment sur la validation des critères d'Amsterdam dont nous avons souligné les limites.

Ceci induit deux biais principaux : surévaluation des risques tumoraux en raison d'une sélection basée sur l'agrégation familiale de cancers colorectaux et éventuellement de l'endomètre (biais de « recrutement ») ; inclusion de patients et de familles atteints d'autres types de prédispositions génétique (syndrome X, voire formes atténuées de polyposes adénomateuses). Dans ces études, le risque cumulé à 70 ans de cancer colorectal était évalué entre 70 % et 82 % ; celui de cancer de l'endomètre entre 40 % et 60 % [7].

Les risques tumoraux ont été récemment « revus à la baisse » dans des études plus récentes, utilisant une méthodologie visant à s'affranchir du biais de recensement et permettant une évaluation *a priori* plus juste des risques [8-12]. Ainsi, dans l'étude de Dunlop *et al.*, le risque cumulé de cancer colorectal à 70 % était évalué à 52 % avec un risque significativement plus élevé chez les hommes que chez les femmes (74 % *versus* 30 % ; *sex ratio* hommes/femmes = 2,5) [8].

Les données concernant le risque des autres cancers sont moins nombreuses. Dans le travail de Aamio *et al.*, les risques cumulés à 70 ans étaient évalués à 10 % pour le cancer de l'ovaire ; à 15 % pour le cancer gastrique ; à 8 % pour le cancer des voies biliaires et à 5 % pour le cancer de l'urothélium [7]. Watson *et al.* ont récemment publié les résultats d'une importante étude de cohorte rétrospective incluant 2 683 individus issus de 261 familles avec syndrome HNPCC/Lynch documenté le plan moléculaire (identification d'une mutation germinale des gènes MLH1 ou MSH2) provenant de 4 registres hollandais, danois, finlandais et américain [13]. Ces individus étaient soit porteurs de la mutation familiale (étude génétique positive), soit porteurs supposés de cette mutation en raison d'un antécédent personnel de cancer du côlon ou de l'endomètre démontré. Dans ce travail, l'incidence cumulée 0-70 ans de carcinome urothélial (bassin et uretère) était de 8,4 % (IC95 % [6,6-10,8]) ; elle était de 6,7 % (IC95 % [5,3-9,1]) pour le cancer de l'ovaire ; de 5,8 % (IC95 % [4,4-7,7]) pour le cancer gastrique ; de 4,3 % (IC95 % [3,1-5,9]) pour le cancer de l'intestin grêle ; de 4,1 % (IC95 % [2,8-5,9]) pour le cancer des voies biliaires et de 2,1 % (IC95 % [1,5-2,9]) pour les tumeurs cérébrales. Les résultats de l'étude nationale française ERISCAM en cours, sous l'égide du groupe génétique et cancer de la Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer, devraient être prochainement disponibles et contribuer à une évaluation fiable des risques tumoraux associés au syndrome HNPCC/Lynch. Dans le travail de Bonadona *et al.*, l'incidence cumulée à 70 ans des cancers du spectre large de l'affection était évaluée à 55 %, plus élevée chez les femmes que chez les hommes (65 % *versus* 42 %) ; l'incidence cumulée à 70 ans des localisations tumorales du spectre étroit à 49 % [14].

3.2. Risque de cancer colorectal métachrone

L'évaluation du risque de second cancer colique ou rectal, chez un individu atteint d'un cancer colique dans le contexte d'un syndrome HNPCC/Lynch, est essentielle car c'est ce risque qui justifie de discuter des alternatives à la chirurgie conventionnelle (colectomie segmentaire), c'est-à-dire de la totalisation de la colectomie (colectomie subtotal avec anastomose iléorectale), voire de l'association à une proctectomie (coloproctectomie avec anastomose iléoanale) à visée prophylactique. Les études permettant d'évaluer ce risque identifié dans la littérature correspondent soit à des séries rétrospectives uni- ou multicentriques, soit à des données de registre. Les niveaux de preuve apportés se situent entre 2 et 4. Il existe une certaine hétérogénéité entre les différentes études concernant les critères de diagnostic du syndrome HNPCC/Lynch, la définition du caractère métachrone de la récurrence (délai de survenue), et les modalités du suivi des malades qui conditionnent grandement le risque de second cancer.

Nous envisagerons successivement le risque de cancer colique après colectomie segmentaire et le risque de cancer rectal après colectomie subtotal. Aucune étude n'a évalué

spécifiquement le risque de développer un cancer du colique métachrone chez un patient ayant débuté son « histoire carcinologique » par un cancer du rectum.

Risque de cancer colique métachrone après colectomie segmentaire

L'étude des données du registre suédois (*Swedish Family Cancer Database*) pour la période 1958-1996 (9 600 000 individus et 68 104 cas de cancers colorectaux) permet d'approcher le niveau de risque de second cancer colorectal [15] (niveau de preuve 2). Dans 88 familles présentant des critères de Bethesda, le rapport entre le nombre de seconds cancers colorectaux observés et le nombre « attendu » était de 24. Pour les 12 familles au sein desquelles les critères d'Amsterdam étaient validés, la valeur de ce rapport était de 127. Il s'agit d'une étude dont l'intérêt est d'être conduite en base de population avec une exhaustivité pour le nombre de cancers colorectaux incidents estimée entre 94 et 98 % dans les années 1970, et actuellement proche de 100 %. Cependant, les critères de diagnostic du syndrome HNPCC sont inadéquats de même que la définition des cancers métachrones (tout cancer colique ou rectal diagnostiqué plus d'un mois après le premier cancer). Bien que cette étude ne réponde pas précisément à la question posée, elle indique un risque de cancer colorectal métachrone beaucoup plus élevé qu'après un cancer colique ou rectal sporadique.

L'étude multicentrique rétrospective rapportée par Van Dalen *et al.* a porté sur 93 malades issus de 39 familles validant les critères d'Amsterdam I [16] (niveau de preuve 4). Elle a permis d'estimer le risque de cancer colorectal métachrone à 17 %, à l'issue d'une durée médiane de suivi de plus de 13 ans (extrêmes : 1 - 49). Le délai médian de survenue de la lésion métachrone était de 4 ans. Aucun cancer métachrone n'était observé chez les 23 patients traités initialement par colectomie totale ou subtotale.

Cai *et al.* (Shangai Cancer Hospital/Institute) ont rapporté les résultats de l'étude de 30 familles chinoises entre 1994 et 2001 [17] (niveau de preuve 4). Le diagnostic de syndrome HNPCC était là encore basé sur la seule validation des critères d'Amsterdam. Cent-quarante malades ont été identifiés dont 118 avaient un cancer colorectal. Dans ce travail, le taux global de cancers colorectaux synchrones et métachrone était de 19,5 %, chiffre d'interprétation délicate compte tenu des limitations méthodologiques (critères de sélection des malades, pas d'étude séparée de la prévalence des cancers synchrones et de l'incidence des cancers métachrones ; pas d'information sur les modalités de suivi des malades...).

Box *et al.* (*Roswell Park Cancer Institute*) ont étudié la fréquence des cancers colorectaux synchrones et métachrones chez 93 malades (validation des critères d'Amsterdam ou histoire clinique évocatrice de syndrome HNPCC, ou identification d'une mutation d'un gène du système MMR) au cours de la période 1945-1994 [18] (niveau de preuve 4). Vingt malades (21,5 %) ont développé un cancer colorectal métachrone (dont 3 après colectomie totale ou coloproctectomie). Six d'entre eux (soit 30 %) ont développé une deuxième lésion métachrone et parmi ces 6, 2 (soit 33 %) un troisième CCR métachrone. La durée moyenne entre chaque événement était de 10,9 ans. Soixante-cinq pour cent, 67 % et 100 % des malades présentaient un stade tumoral égal ou inférieur au premier cancer à la première, deuxième et troisième récurrence respectivement.

L'étude la plus intéressante est sans aucun doute celle de Vos tot Nederveen Cappel *et al.* basée sur les données du registre hollandais des familles HNPCC (niveau de preuve 2) [19]. Cent-quatorze familles validant les critères d'Amsterdam (et avec identification d'une mutation constitutionnelle d'un gène du système MMR pour 63 d'entre elles) ont été étudiées. Le taux de second cancer colorectal était de 12 % chez 110 malades (mutation constitutionnelle identifiée dans 68 cas) ayant eu une colectomie segmentaire pour un premier cancer colorectal. Il était de 15,7 % à 10 ans pour les 68 patients chez qui la mutation causale avait été recherchée et identifiée.

L'étude du consortium HNPCC allemand avait pour objectif d'identifier d'éventuelles corrélations phénotype/génotype, à partir de l'étude de 988 malades avec mutation du gène MLH1 ou MSH2 identifiée ou porteurs obligatoires de la mutation de l'un de ces gènes identifiée dans leur famille, compte tenu de leur « position sur l'arbre généalogique » et d'apparentés au premier ou au second degré atteints d'une tumeur du spectre étroit du syndrome HNPCC/Lynch [20]. Dans ce travail, le type de mutation n'influçait pas la fréquence ni la localisation du deuxième cancer. En revanche, pour les malades ayant présenté un cancer métachrone, l'intervalle libre entre les deux cancers était plus court en cas de localisation colique gauche du premier cancer (niveau de preuve 3).

Risque de cancer rectal métachrone après colectomie subtotale

Nous avons tenté d'individualiser le risque de cancer rectal après colectomie segmentaire ou totale pour cancer colique à partir des études qui le permettaient.

Rodriguez-Bigas et al. ont rapporté les résultats d'une étude rétrospective internationale ayant inclus 71 malades opérés par colectomie totale ou subtotale d'un premier cancer colique et issus de familles validant les critères d'Amsterdam I [21] (niveau de preuve 4). Dans cette étude, le taux de second cancer rectal était de 11 % à l'issue d'un délai médian de 158 mois (extrêmes : 38-282). L'âge médian au moment du diagnostic était de 51 ans alors qu'il était de 38 ans lors du diagnostic du premier cancer. Les données du registre hollandais apportent également des informations intéressantes [19] (niveau de preuve 2) : parmi 29 malades porteurs d'une mutation constitutionnelle traités par colectomie totale pour cancer, un seul, soit 3,4 % de l'effectif, a développé un cancer rectal à l'issue d'un suivi médian de 5 ans (extrêmes : 1-15).

3.3. Conclusion

- Le risque de second cancer colorectal après traitement chirurgical « conventionnel » d'un premier cancer dans le contexte d'un syndrome HNPCC/Lynch est difficile à estimer avec précision en raison des limitations méthodologiques des études disponibles (critères de définition du syndrome HNPCC/Lynch non acceptables et hétérogénéité des modalités du suivi, généralement non précisées).
- Le risque de cancer colique métachrone après colectomie segmentaire est probablement compris entre 15 et 30 % à 10 ans. Il était évalué à 16 % à 10 ans dans la meilleure étude disponible, basée sur les données du registre hollandais (niveau de preuve 2).
- Les données relatives au risque de cancer rectal métachrone après colectomie totale ou subtotale sont moins nombreuses et portent sur des effectifs plus faibles de patients. Ce risque est probablement compris entre 3,4 et 10 % à 10 ans (niveau de preuve 3).

4. HISTOIRE NATURELLE ET SENSIBILITÉ À LA CHIMIOTHÉRAPIE DES CANCERS COLIQUES SURVENANT DANS LE CONTEXTE D'UN SYNDROME HNPCC/LYNCH

4.1. Histoire naturelle

La connaissance de l'histoire naturelle et de la sensibilité à la chimiothérapie des cancers coliques survenant dans le contexte d'un syndrome HNPCC/Lynch est importante dans la mesure où l'existence de spécificités pourrait interférer avec les modalités de la prise en charge. La grande majorité des données de la littérature relatives à ces questions ne concerne pas spécifiquement les cancers associés au syndrome HNPCC/Lynch mais les cancers coliques présentant le même phénotype moléculaire, c'est-à-dire une instabilité des microsatellites (on parle de phénotype MSI - *Microsatellite Instability*), dont la majorité est de type sporadique. L'interprétation de ces données doit donc être prudente car il n'est pas certain qu'elles soient parfaitement transposables au contexte du syndrome HNPCC/Lynch.

La plupart des études disponibles suggèrent que les cancers coliques de phénotype MSI ont un pronostic plus favorable que les cancers coliques ne présentant pas d'instabilité des microsatellites (phénotype MSS - *MicroSatellite Stability*) et que la signification pronostique de ce phénotype moléculaire est indépendante de celle des critères histopronostiques classiques (en particulier la profondeur de l'infiltration pariétale) et d'autres paramètres moléculaires. Ces études indiquent par ailleurs que la présence de métastases ganglionnaires conserve une signification pronostique péjorative après exérèse à visée curative d'un cancer colique de phénotype MSI. Le taux de récurrence des cancers coliques de phénotype MSI de stade II est particulièrement faible [22].

Les facteurs rendant compte du pronostic plus favorable suspecté des cancers colorectaux de phénotype MSI restent mal connus. Un moindre potentiel métastatique et l'impact de l'infiltration lymphocytaire dense du stroma tumoral, fréquemment observée dans ces tumeurs, sont potentiellement impliqués.

Enfin, il apparaît que le groupe des cancers colorectaux de phénotype MSI n'est pas homogène. En particulier, il existe une variabilité relative au spectre des mutations somatiques associées qui pourrait interférer avec le pronostic et l'histoire naturelle. Ainsi, il est possible que les cancers de phénotype MSI avec mutation du récepteur de type II du TGF- β aient un meilleur pronostic que les tumeurs ne présentant pas cette mutation.

4.2. Chimiosensibilité

Les données relatives à la chimiosensibilité des cancers colorectaux de phénotype MSI actuellement disponibles concernent quasi-exclusivement les chimiothérapies à base de 5-fluoro-uracile administrées à titre de traitement adjuvant. Elles sont issues d'études de qualité méthodologique généralement médiocre dont les résultats, parfois contradictoires, sont d'une interprétation souvent délicate et qui doit rester prudente [23]. En particulier, aucune étude n'a évalué de façon prospective l'impact du phénotype moléculaire des cancers colorectaux (MSI *versus* MSS) sur l'efficacité de la chimiothérapie. La plus grande sensibilité des cancers de phénotype MSI à la chimiothérapie à base de 5-fluoro-uracile, rapportée par les études les plus anciennes [23], n'a pas été confirmée par des études plus récentes qui concluent au contraire à une sensibilité moindre [24,25]. La notion de résistance au 5-fluoro-uracile qui semble actuellement prévaloir est cohérente avec les données de travaux *in vitro* [26]. Elle n'est pas extrapolable aux autres agents cytotoxiques, en particulier à l'oxaliplatine qui est utilisé en standard en situation adjuvante, en associé au 5-fluoro-uracile et à l'acide folinique. Elle n'est pas de nature à remettre en cause, au moins dans l'immédiat,

l'indication de la chimiothérapie adjuvante ni à en modifier les modalités après exérèse d'un cancer colique de phénotype MSI associé (ou non) à un syndrome HNPCC/Lynch. Une telle chimiothérapie adjuvante n'est, en revanche, pas recommandable après exérèse d'un cancer colique de phénotype MSI de stade II dont nous avons signalé l'excellent pronostic spontané.

4.3. Conclusion

- Les cancers coliques avec instabilité des microsatellites (phénotype MSI) ont un pronostic plus favorable que les cancers coliques de phénotype MSS (niveau de preuve 2).
- La signification pronostique de l'instabilité des microsatellites est probablement indépendante de celle des critères histopronostiques classiques et d'autres paramètres moléculaires (niveau de preuve 3).
- Il est vraisemblable que les cancers coliques de phénotype MSI aient une sensibilité moindre au 5-fluoro-uracile (niveau de preuve 2).

5. SURVEILLANCE DES INDIVIDUS ATTEINTS D'UN SYNDROME HNPCC/LYNCH : MODALITÉS, EFFICACITÉ, COMPLIANCE

Le risque de deuxième cancer au cours du syndrome HNPCC impose une surveillance rigoureuse du segment digestif restant : côlon/rectum après colectomie segmentaire, rectum après colectomie subtotale. Cette surveillance est actuellement basée sur la coloscopie totale qui s'est progressivement substituée aux autres modalités de dépistage, notamment à l'association rectosigmoïdoscopie et lavement opaque. Les modalités de la surveillance endoscopique font l'objet de recommandations précises de la part des différentes sociétés savantes à travers le monde. Elles concernent les individus atteints de syndrome HNPCC/Lynch qu'ils aient ou non un antécédent personnel de cancer colorectal. Différentes études ont tenté d'évaluer la performance et éventuellement l'acceptabilité de la surveillance digestive. Ces données sont des éléments importants à considérer lors de la discussion des modalités de la prise en charge chirurgicale d'un premier cancer colorectal. Nous envisagerons donc successivement les recommandations actuelles pour le suivi des patients atteints d'un syndrome HNPCC/Lynch, puis les données relatives à l'efficacité et à l'acceptabilité du dépistage.

5.1. Modalités du dépistage - Recommandations professionnelles actuelles

La coloscopie est le seul examen actuellement recommandé pour le dépistage des lésions néoplasiques colorectales chez les sujets atteints de syndrome HNPCC/Lynch. Les recommandations des différentes sociétés savantes sont homogènes sur ce point [27-30]. En France, les modalités de cette surveillance ont été précisées dans l'expertise conjointe de l'Inserm et de la FNCLCC [3,4]. Elles sont conformes aux recommandations professionnelles françaises relatives aux indications de l'endoscopie digestive basse [31] publiées conjointement par la Haute autorité de santé (<http://www.has-sante.fr>) et la Société nationale française de gastro-entérologie (<http://www.snfge.asso.fr>).

Si sa sensibilité pour le dépistage des polypes colorectaux n'est pas de 100 % [32-34], il s'agit néanmoins de l'examen le plus sensible, en particulier pour le dépistage des lésions sessiles et planes et son efficacité est démontrée comme nous l'avons vu précédemment. Il n'existe, à l'heure actuelle aucune alternative fiable à la coloscopie dans ce contexte. Une modification progressive des modalités du dépistage à la faveur de la coloscopie a été rapportée par les groupes hollandais et finlandais [35,36]. Il est par ailleurs actuellement

acquis que la chromoendoscopie permet d'augmenter la performance de l'examen pour le dépistage des polypes. Ainsi, une revue systématique de la *Cochrane Collaboration*, portant sur 4 essais randomisés ayant comparé la coloscopie avec chromoendoscopie à l'exploration coloscopique « conventionnelle », a permis de conclure à la supériorité de la chromoendoscopie qui permettait d'identifier plus de malades présentant au moins une lésion néoplasique colique ou rectale ($n \geq 1$; OR = 1,61 ; IC95 % [1,24-2,09]) et plus de malades présentant des lésions néoplasiques multiples ($n \geq 3$; OR = 2,55 ; IC95 % [1,49-4,36]) [37]. La chromoendoscopie à l'indigo-carmin correspond à la procédure la plus utilisée en pratique courante. Elle est actuellement recommandée pour le suivi des malades atteints d'un syndrome HNPCC/Lynch par la plupart des groupes professionnels.

D'autres techniques visant à améliorer la performance de la coloscopie conventionnelle pour le dépistage des polypes (endoscopie à bandes spectrales étroites ou *Narrow Band Imaging* = NBI, réalisant l'équivalent d'une chromoscopie virtuelle ; autofluorescence) sont en cours d'évaluation dans cette indication [38].

Aucune étude n'a comparé différents rythmes de surveillance coloscopique au cours du syndrome HNPCC/Lynch. Différents arguments (caractéristiques des polypes adénomateux identifiés chez ces malades ; fréquence des lésions néoplasiques d'intervalle) suggèrent cependant qu'il existe une accélération de la séquence adénome/adénocarcinome dans ce contexte et plaident en faveur d'un rythme de surveillance coloscopique « soutenu ». Ainsi, De Jong *et al.* ont observé une plus grande prévalence des lésions de dysplasie de haut grade (42 % *versus* 11 %), des architectures tubulo-villeuses ou villoses exclusives (24 % *versus* 3 %) et des lésions de taille supérieure à 7 mm (34 % *versus* 11 %) parmi les 116 polypes adénomateux retrouvés chez 249 sujets atteints d'un syndrome HNPCC, avec mutation identifiée par comparaison aux 33 polypes retrouvés chez 247 apparentés indemnes [36]. Il existait une corrélation entre la taille des polypes et l'existence de lésions de dysplasie de haut grade mais de telles lésions étaient également observées au niveau de polypes de petite taille. Cette observation avait déjà été rapportée par Rijcken *et al.* [39]

Dans la cohorte hollandaise rapportée par de Vos tot Nederveen *et al.*, 6 des 21 cancers colorectaux incidents ont été diagnostiqués chez des malades ayant eu une coloscopie normale au cours des deux années précédentes [19]. Dans cette même étude, chez 110 malades ayant eu un cancer colique réséqué, 13 lésions métachrones ont été diagnostiquées dont 9 (1 Dukes C) moins de 2 ans après un examen de surveillance normal. Mecklin *et al.* ont évalué récemment l'incidence des lésions colorectales identifiées chez 420 individus atteints d'un syndrome HNPCC/Lynch (mutation causale documentée), auxquels une surveillance coloscopique systématique, tous les 2 à 3 ans, était proposée conformément aux recommandations nationales finlandaises [40]. Au total, 1 252 coloscopies ont été réalisées dans cette cohorte ; l'intervalle entre deux examens était généralement de 3 ans et la durée médiane de suivi était de 6,7 ans. L'incidence cumulée de polypes adénomateux à 60 ans était évaluée à 68,5 % (IC95 % [50,5-80,0]) chez les hommes et à 48,3 % (IC95 % [29,1-62,2]) chez les femmes ; l'incidence cumulée de cancers colorectaux à 60 ans était évaluée à 34,6 % (IC95 % [16,0-49,0]) chez les hommes et à 22,1 % (IC95 % [7,2-34,5]) chez les femmes. La majorité des 26 cancers colorectaux incidents ont été diagnostiqués chez des sujets compliant au dépistage, c'est-à-dire, qui avaient eu une coloscopie à 3 ans. Chez ces patients, tous les cancers étaient de stades A et B de la classification de Dukes à l'exception de 4 cas de stades C et aucun décès par cancer n'a été recensé. Ces données plaident néanmoins en faveur d'un rythme de dépistage plus soutenu.

En pratique, les recommandations pour la surveillance endoscopique des patients atteints de syndrome HNPCC sont les suivantes : coloscopies totales, réalisées dans des conditions de préparation optimales, avec chromoendoscopie à l'indigo-carmin, renouvelées tous les ans ou tous les deux ans au maximum. Elles s'appliquent à la fois aux patients indemnes de lésion

néoplasique colorectale (à partir de l'âge de 20-25 ans) et aux patients ayant un antécédent personnel de polype(s) adénomateux (exérèse endoscopique) ou de cancer colorectal (exploration endoscopique du segment digestif restant).

5.2. Efficacité

De nombreuses études évaluant l'efficacité de la surveillance digestive des individus atteints d'un syndrome HNPCC/Lynch sont disponibles. Aucune d'entre elles ne s'est intéressée spécifiquement aux individus ayant un antécédent personnel de cancer colorectal. Par ailleurs, l'interprétation du résultat des plus anciennes est délicate en raison de problèmes méthodologiques : critères de diagnostic du syndrome HNPCC inappropriés ; hétérogénéité des procédures de suivi ; inclusion d'apparentés à risque (pour lesquels la probabilité d'être atteint est de 50 %) [41-43].

Les données issues des registres finlandais et hollandais de familles avec syndrome HNPCC/Lynch ont fait l'objet de plusieurs publications. Les plus récentes sont particulièrement précieuses compte tenu de la taille des effectifs, d'une durée de suivi prolongée, de l'abandon progressif du dépistage radiologique, au profit d'une surveillance endoscopique exclusive et de la caractérisation de la mutation en cause dans ces familles permettant de retenir le diagnostic sans ambiguïté (niveau de preuve 2).

Les données issues du registre finlandais des familles HNPCC (*Finnish Hereditary Colorectal Cancer Registry*) ont fait l'objet de plusieurs publications [35,42,44]. L'objectif était d'évaluer les résultats de l'évaluation à long terme du dépistage proposé aux individus à risque issus de 22 familles incluses dans ce registre, sélectionnées initialement sur la base de la validation des critères d'Amsterdam et dans lesquelles la mutation causale a été finalement identifiée dans 22 cas (mutation germinale MLH1 : n = 19 ; mutation germinale MSH2 : n = 1). En pratique, l'incidence des lésions néoplasiques colorectales et la mortalité spécifique observée chez 133 sujets asymptomatiques à risque suivis par coloscopie totale ou association lavement baryté / rectosigmoidoscopie, tous les 3 ans (groupe « dépisté »), ont été comparées à celles observées chez 119 sujets ayant refusé de se soumettre à une surveillance systématique (groupe « témoin »). Un test moléculaire ciblé a été proposé aux différents individus après identification de la mutation causale dans leur famille et réalisé chez la majorité d'entre eux. Ces analyses ont permis de conclure que 44 sujets du groupe « dépisté » et 46 sujets du groupe « contrôle » étaient effectivement porteurs de la mutation familiale et donc atteints d'un syndrome HNPCC/Lynch. En ce qui concerne le groupe « dépisté », la coloscopie correspondait à l'examen de dépistage utilisé préférentiellement et quasi-exclusivement au cours des dernières années. Les résultats observés à l'issue d'une période médiane de suivi de 15 ans ont été publiés par Järvinen *et al.* en 2000 [35]. Des polypes adénomateux ont été identifiés et résequés chez 23 % et 3 % des sujets des groupes dépistés et contrôle respectivement (inférieur à 0,001). Le nombre de cancers colorectaux identifiés était de 8 (soit 6 % de l'effectif ; 2 cas prévalents, identifiés lors de la première exploration ; 6 cas incidents) dans le groupe dépisté, et de 19 (soit 16 %) de l'effectif dans le groupe contrôle (p = 0,014), soit une diminution significative du risque de 62 % (IC95 % [17-83]) dans le groupe dépisté. La distribution des stades tumoraux selon la classification de Dukes était plus favorable pour les cancers identifiés dans le groupe dépisté (A : n = 3 ; B : n = 5) que pour les cancers identifiés dans le groupe contrôle (A : n = 3 ; B : n = 7 ; C : n = 1 ; D : n = 8) le groupe dépisté. Aucun décès par cancer colorectal n'était recensé chez les sujets du groupe dépisté, alors que 9 étaient enregistrés dans le groupe contrôle. La survie à 5 ans des sujets atteints de cancer colorectal dans ce groupe était de 54 %. Au cours de la période d'étude, la mortalité globale était de 8 % dans le groupe dépisté *versus* 22 % dans le groupe contrôle, soit une réduction significative de la mortalité dans le groupe dépisté de 66 % (IC95 % : 32 %-83 %). De façon intéressante, des résultats identiques étaient obtenus en ne

prenant en compte que les individus porteurs d'une mutation germinale dans les deux groupes : risque de cancer colorectal : 18 % (groupe dépisté) *versus* 41 % (groupe contrôle), soit une réduction de risque de 56 % (IC95 % [10-79]) ; mortalité globale : 9 % (groupe dépisté) *versus* 22 % (groupe contrôle), soit une réduction de la mortalité dans le groupe dépisté de 65 % (IC95 % [0,1 %-88]).

Données du registre hollandais des familles HNPCC (Dutch Hereditary Non Polyposis Colorectal Cancer Family Registry)

De Jong *et al.* ont évalué la mortalité par cancer colorectal chez des individus atteints ou à risque de syndrome HNPCC/Lynch et l'ont comparée à celle de la population générale hollandaise au cours de trois périodes successives : 1960-1975, 1975-1990 et 1990-2004 [45]. Pour chacune de ces trois périodes, la surmortalité était évaluée par le calcul d'un taux de mortalité spécifique standardisé (*Standardized Mortality Ratio* ou SMR) correspondant au rapport du nombre de décès par cancer colorectal observé (population « HNPCC ») sur le nombre de décès attendus (population générale). Au total, cette étude a porté sur 2 788 individus issus de 146 familles avec syndrome HNPCC/Lynch confirmé sur une base moléculaire (mutation germinale du gène MLH1 : n = 55 ; du gène MSH2 : n = 67 ; du gène MSH6 : n = 24) dont 882 avec mutation certaine (mutation identifiée chez l'individu considéré ou obligatoire compte tenu de la position sur l'arbre généalogique ; 32 % de l'effectif), 310 avec mutation présumée (analyse moléculaire non réalisée mais diagnostic de cancer colorectal ou de l'endomètre à un âge inférieur à 60 ans ; 11,1 % de l'effectif) et 1 596 individus de statut génétique non déterminé (apparentés au premier degré à un individu atteint, indemnes et non testé ; 52,7 % de l'effectif). Globalement, le cancer colorectal correspondait à la principale cause de décès par cancer dans la population « HNPCC » (50,3 % des décès par cancer) et il existait une surmortalité franche par cancer colorectal dans cette population par rapport à la population générale. La comparaison des valeurs du SMR au cours des trois périodes permettait cependant de conclure à une diminution progressive et significative de cette surmortalité (SMR = 32,3 pour la période 1960-1975 ; SMR = 19,1 pour la période 1975-1990 ; SMR = 10,1 pour la période 1990-2004 ; p < 0,01). Les auteurs suggèrent que la réduction de la surmortalité par cancer colorectal dans la population HNPCC reflète, au moins en partie, l'efficacité du dépistage endoscopique qui a été promu en Hollande à la fin des années 1980. Ceci est corroboré par la constatation d'une surmortalité par cancer colorectal significativement moins élevée chez les individus ayant bénéficié d'un dépistage coloscopique (modalités variables, mais au moins une coloscopie de dépistage ; n = 897), que chez les sujets n'en ayant pas eu (n = 1073) : SMR 6,5 *versus* 23,9 respectivement ; p < 0,001), ainsi que par les résultats de travaux antérieurs issus de ce groupe : distribution selon le stade de Dukes plus favorable et mortalité moindre des cancers colorectaux identifiés au cours du dépistage coloscopique. [19,46]. Ces dernières données ont également été rapportées dans d'autres travaux [47].

5.3. Acceptabilité et compliance au programme de dépistage proposé

Les données des cohortes finlandaise et hollandaise fournissent des informations relatives à l'adhésion des individus au programme de dépistage proposé. Ainsi, dans la cohorte finlandaise, 63 % des sujets à risque ont accepté d'entrer dans le programme de dépistage et 93 % d'entre eux ont eu un suivi complet ou presque complet à l'issue d'une période médiane d'observation de 14,5 ans [44]. Une publication plus récente issue du même groupe indique que la surveillance coloscopique n'a été interrompue que chez 8 des 664 sujets avec mutation identifiée inclus dans un programme de dépistage systématique, bien que la coloscopie soit vécue comme un examen douloureux ou inconfortable pour 36 % et 39 % des personnes interrogées respectivement [48]. Dans l'étude hollandaise, la compliance au suivi proposée (coloscopie ou une rectosigmoïdoscopie associée à un lavement opaque tous les 2 à 3 ans)

était de 80 % à l'issue d'une période d'observation plus courte (5 ans) [46]. Le groupe hollandais a également évalué les pratiques de dépistage des gastroentérologues prenant en charge des patients atteints de syndrome HNPCC ou à risque pour juger de leur conformité aux recommandations professionnelles [49]. Parmi les 446 praticiens interrogés, 228 (soit 51 %) ont répondu aux questionnaires soumis. Quatre-vingt-dix-sept pour cent d'entre eux ont déclaré réaliser effectivement les coloscopies de dépistage tous les 1 à 2 ans (et majoritairement tous les 2 ans). Le recours systématique aux techniques de « sensibilisation » (chromoendoscopie ; magnification optique et/ou NBI) était rare, puisque 86 % des praticiens réalisaient des explorations « conventionnelles » au moyen de vidéocoloscopes « standards » au moment de l'enquête. Une évolution des pratiques dans ce sens à court terme était cependant envisagée chez 50 % des praticiens.

5.4. Conclusion

L'efficacité du dépistage endoscopie est démontrée : diminution de l'incidence des cancers colorectaux (de l'ordre de 62 %, grâce à l'identification et à l'exérèse des polypes adénomateux ; plus grande précocité du diagnostic des cancers colorectaux ; diminution de la mortalité globale et spécifique (de l'ordre de 65 %) (Niveau de preuve 2).

CHIRURGIE PROPHYLACTIQUE COLORECTALE DANS LE CONTEXTE DU SYNDROME HNPCC/LYNCH

1. PLACE DE LA CHIRURGIE PROPHYLACTIQUE COLORECTALE CHEZ UN SUJET PORTEUR D'UN SYNDROME HNPCC/LYNCH AVÉRÉ AVEC CANCER OU LÉSION(S) ADÉNOMATEUSE(S) COLORECTALES NON ACCESSIBLE(S) À UNE EXÉRÈSE ENDOSCOPIQUE

1.1. Cancer ou lésion(s) adénomateuse(s) coliques non accessible(s) à une exérèse endoscopique

La survenue d'un cancer colique chez un sujet porteur d'un syndrome HNPCC/Lynch avéré conduit à poser une indication chirurgicale. La question posée dans ce contexte est celle de l'intérêt de la totalisation de la colectomie, voire, au moins en théorie, de l'association à une proctectomie en vue de prévenir le risque de lésions néoplasiques coliques (et rectales) métachrones. Trois modalités chirurgicales peuvent donc être discutées : colectomie segmentaire « conventionnelle » ; colectomie subtotalaire avec anastomose iléorectale et coloproctectomie avec anastomose iléoanale. La même problématique se pose lorsque la chirurgie est indiquée non pas en raison d'un diagnostic de cancer colique mais en raison de l'identification de lésion(s) adénomateuse(s) non accessibles à une exérèse endoscopique, situation clinique relativement rare en raison de l'augmentation des performances de l'endoscopie interventionnelle. Le choix entre les différentes interventions chirurgicales est complexe et prend en compte de nombreux paramètres : existence de localisations tumorales coliques et/ou rectales synchrones, risque de cancer métachrone, efficacité du dépistage endoscopique pour le dépistage et l'exérèse d'éventuelles lésions adénomateuses et *in fine* pour la prévention des cancers métachrones, acceptabilité et observance prévisibles de la surveillance endoscopique ultérieure, morbidité et mortalité opératoires ainsi que résultats fonctionnels et impact sur la qualité de vie des différentes interventions. Les premiers points ayant été détaillés au cours des paragraphes précédents, nous nous concentrerons dans ce paragraphe sur les aspects chirurgicaux. Bien évidemment, le choix du patient après qu'il a été précisément informé des avantages et des inconvénients des différentes alternatives possibles est un élément essentiel dans le choix de la procédure chirurgicale.

Morbidité et mortalité des interventions chirurgicales

Aucune étude n'a évalué la morbidité et la mortalité opératoire des différentes interventions pour cancer colique dans le contexte spécifique du syndrome HNPCC/Lynch. Les données disponibles sont issues de séries de patients opérés pour Polypose Adénomateuse Familiale, cancers colorectaux sporadiques ou pour maladies inflammatoires chroniques intestinales (rectocolite hémorragique et maladie de Crohn). Par ailleurs, la seule étude randomisée disponible a comparé les résultats de la colectomie subtotalaire avec anastomose iléorectale à ceux de la colectomie segmentaire (avec lavage colique peropératoire) dans la prise en charge des patients atteints de cancers du côlon gauche, diagnostiqués à un stade occlusif [50]. Il n'existait pas de différence entre les deux procédures pour la mortalité hospitalière ni pour la morbidité postopératoire dans ce travail dont les résultats ne peuvent cependant pas être extrapolés aux patients opérés en situation élective.

Nous envisagerons donc successivement les données disponibles pour les trois modalités chirurgicales.

Morbidité et mortalité de la colectomie segmentaire

Différentes études prospectives randomisées ont comparé la voie d'abord par laparotomie à la voie d'abord laparoscopique pour le traitement chirurgical du cancer colique non compliqué. Elles fournissent des informations précieuses sur la morbidité et la mortalité de la colectomie segmentaire. Dans trois études randomisées [51-53] la mortalité périopératoire n'était pas différente après laparotomie et laparoscopie. Elle variait entre 0,6 % et 3 % dans les deux groupes. Dans 5 études randomisées, la morbidité opératoire n'était pas significativement différente avec des taux de 4 à 30 % pour la laparoscopie, comparés à des taux de 19 à 34 % pour la laparotomie [52-56]. Dans une seule étude, la morbidité était significativement supérieure après colectomie par laparotomie (34 % *versus* 12 %, $p < 0,05$) avec toutefois un taux d'abcès de la paroi anormalement élevé (17 %) dans ce groupe [51]. À noter que les avantages de la laparoscopie par rapport à la laparotomie en termes de douleurs postopératoires, de réhabilitation postopératoire et de durée d'hospitalisation ont été démontrés dans ces différents essais.

Morbidité et mortalité de la colectomie subtotale

Une seule étude prospective et randomisée a comparé les résultats de la colectomie subtotale avec anastomose iléorectale à ceux de la colectomie segmentaire avec lavage colique peropératoire dans la prise en charge des cancers du côlon gauche en occlusion [50]. Dans cette étude, il n'y avait pas de différence entre les deux procédures pour la mortalité hospitalière ni pour la morbidité postopératoire. Ces résultats ne peuvent cependant pas être extrapolés aux patients opérés en situation élective.

Une étude monocentrique rétrospective a récemment rapporté les résultats de la colectomie subtotale avec anastomose iléorectale par laparotomie, en termes de morbidité et de mortalité postopératoires [57]. Cette étude portait sur 215 patients (118 femmes et 97 hommes ; âge moyen 33 ans) pris en charge au St-Marks Hospital de Londres sur une période de 9 ans. Le suivi moyen était de 2,9 ans (extrêmes : 1-5 ans). Les principales indications opératoires étaient les suivantes : polypose adénomateuse familiale (112 patients, soit 52 % de l'effectif) ; maladie de Crohn (31 patients, soit 14 % de l'effectif) ; rectocolite hémorragique (18 patients, soit 8 % de l'effectif). Seulement 4 patients inclus auraient été atteints d'un syndrome HNPCC, sans que les critères diagnostiques ne soient précisés. La mortalité à 30 jours et la morbidité globale étaient de 0,9 % (2 patients) et de 26 % respectivement. Cinquante-six patients ont eu une complication postopératoire : fistule anastomotique (6,5 %), abcès de paroi (8,8 %), fistule rectovaginale (5 %), occlusion du grêle (14,4 %) et sténose anastomotique (1,4 %). Le taux de réintervention pour complication était de 7,5 %. Le délai moyen de reprise du transit après l'intervention était de 5 jours (extrêmes : 4-6) ; la durée médiane d'hospitalisation de 11 jours (extrêmes : 9-13). Les résultats de cette étude sont comparables à ceux d'études plus anciennes avec un taux de fistule anastomotique compris entre 2 et 7 % et un risque d'occlusion postopératoire de 10 à 22 %, nécessitant, pour cette dernière complication, une réintervention chez un tiers des patients [58-60].

La colectomie subtotale avec anastomose iléorectale peut être réalisée par voie laparoscopique. Aucune étude n'a évalué l'intérêt de la voie d'abord laparoscopique dans la colectomie subtotale avec anastomose iléorectale en un temps. Les seules études disponibles sont celles qui ont rapporté les résultats de la colectomie subtotale pour colite aiguë dans le cadre des maladies inflammatoires avec rétablissement de la continuité digestive dans un second temps. Une étude cas-témoins récente [61] portant sur 88 patients a montré que la morbidité (35 % *versus* 56 %) et la durée d'hospitalisation (9 ± 3 *versus* 12 ± 7 jours) de la colectomie subtotale laparoscopique étaient inférieures à celles obtenues par laparotomie, (bien que la différence entre les deux procédures ne soient pas statistiquement

significatives). Dans cette étude, 88 % des patients opérés par laparoscopie ont eu un rétablissement de la continuité digestive réalisé par la même voie d'abord.

L'objectif de la méta-analyse de Lovegrove *et al.* était de comparer la coloproctectomie avec anastomose iléoanale manuelle ou mécanique [62]. Au total, 21 études ont été incluses correspondant à un effectif de 4 183 patients (anastomose manuelle : n = 2 699 ; anastomose mécanique : n = 1484). Il n'existait pas de différence significative entre les deux modalités opératoires pour les différents paramètres étudiés : taux de désunion anastomotique : 8,8 % *versus* 5,2 % ; abcès pelvien : 7,2 % *versus* 4,7 %, fistule sur le réservoir : 5,9 % *versus* 2,2 % ; sténose anastomotique : 12 %. Enfin, la mortalité opératoire était de 2,4 %.

La coloproctectomie avec anastomose iléoanale est également réalisable par voie laparoscopique. Une étude contrôlée [63] portant sur 60 patients atteints de polypose adénomateuse familiale a comparé les résultats obtenus en termes de morbidité opératoire et de qualité de vie à moyen terme en fonction de voie d'abord, laparotomie ou laparoscopie. Dans cette étude, il n'y avait pas de différence pour le taux de complications postopératoires (20 % dans le groupe « laparoscopie » *versus* 17 % dans le groupe « laparotomie ») ni pour la qualité de vie. La durée opératoire était significativement plus longue dans le groupe « laparoscopie » (210 mn *versus* 133 mn, $p < 0,001$).

Aziz *et al.*, ont récemment publié une méta-analyse comparant les résultats de la colectomie subtotala avec anastomose iléorectale (n = 467) à ceux de la coloproctectomie totale avec anastomose iléoanale (n = 535) chez des malades atteints de polypose adénomateuse familiale [64]. Il n'y avait pas de différence en termes de morbidité postopératoire (hémorragie, sepsis intra-abdominal, fistule anastomotique, abcès de paroi) entre les deux interventions. Le nombre de réinterventions à 30 jours était cependant significativement plus important après coloproctectomie qu'après colectomie subtotala (23,4 % *versus* 11,6 % ; OR= 2,11 ; IC95 % [1,21-3,70]).

Résultats fonctionnels et impact sur la qualité de vie des interventions chirurgicales

Plusieurs études ont comparé les résultats fonctionnels de la colectomie subtotala avec anastomose iléorectale et de la coloproctectomie avec anastomose iléoanale. Les résultats de la méta-analyse d'Aziz *et al.* déjà citée, qui portait sur 1 002 patients opérés pour polypose adénomateuse familiale selon l'une ou l'autre des deux procédures, sont en faveur de la colectomie subtotala pour les paramètres suivants : fréquence des exonérations (différence moyenne = 1,62 ; IC 95 % [1,05-2,20]), survenue de selles nocturnes (risque relatif = 6,64 ; IC95 % [2,99-14,94]), après coloproctectomie *versus* colectomie subtotala) et la nécessité de port de protection (risque relatif = 2,72 ; IC95 % [1,02-3,70]), après coloproctectomie *versus* colectomie subtotala) [64]. Les impériosités étaient en revanche significativement moins fréquentes après coloproctectomie qu'après colectomie subtotala (risque relatif = 0,43 ; IC95 % [0,23-0,80]) et il n'y avait pas de différence entre les deux interventions pour la fréquence des troubles sexuels séquellaires, ni pour la fréquence d'un recours nécessaire à un régime alimentaire. Dans cette méta-analyse, les conséquences en termes de « restriction sociale » étaient significativement moins importantes après colectomie subtotala qu'après coloproctectomie. L'étude de Olsen *et al.* s'est intéressé à l'impact de la chirurgie sur la fertilité de 230 femmes opérées pour polypose adénomateuse familiale [65]. Dans ce travail, la fertilité postopératoire des femmes ayant eu une colectomie subtotala n'était pas significativement différente de la fertilité préopératoire et restait supérieure à celle de la population de référence. En revanche, la fertilité des femmes ayant eu une coloproctectomie était significativement altérée en postopératoire et était inférieure à celle d'une population de référence.

Dans l'essai du groupe SCOTIA, l'évaluation comparative et randomisée des résultats de la colectomie subtotala avec anastomose iléorectale et de la colectomie segmentaire (avec lavage colique peropératoire) chez les patients opérés pour cancer du côlon gauche diagnostiqué à un stade occlusif est en faveur de la colectomie segmentaire [50]. En effet, la fréquence des exonérations quotidiennes était plus élevée chez les malades opérés par colectomie subtotala et la proportion de malades consultant leur médecin traitant pour des « troubles digestifs » était significativement plus importante dans ce groupe.

Conclusions

Aucune étude n'a évalué les résultats des différentes procédures chirurgicales pour cancer colique en termes de morbidité et de mortalité dans le contexte spécifique du syndrome HNPCC/Lynch.

La seule étude comparative randomisée disponible (colectomie segmentaire *versus* colectomie subtotala) concernait des patients opérés pour cancer colique à un stade d'occlusion. Ses résultats sont donc difficilement extrapolables.

Les données issues des études disponibles suggèrent :

- qu'il n'y a pas de différence de morbimortalité entre la colectomie segmentaire et la colectomie subtotala avec anastomose iléorectale (niveau de preuve 3) ;
- qu'il n'y a pas de différence de morbimortalité entre la colectomie subtotala avec anastomose iléorectale et la coloproctectomie avec anastomose iléoanale avec cependant un taux de réinterventions à 30 jours significativement plus élevé après coloproctectomie (niveau de preuve 3).

L'équivalence de la laparoscopie et de la laparotomie a été validée pour la colectomie segmentaire (niveau de preuve 1) et la coloproctectomie avec anastomose iléoanale mais n'a pas été évaluée pour la colectomie subtotala avec anastomose iléorectale en un temps.

Les résultats fonctionnels après colectomie segmentaire seraient meilleurs qu'après colectomie subtotala et anastomose iléorectale (niveau de preuve 3).

Les résultats fonctionnels après colectomie subtotala et anastomose iléorectale seraient légèrement meilleurs qu'après coloproctectomie totale et anastomose iléoanale (niveau de preuve 3).

Quelles recommandations chez un patient porteur d'une mutation avérée du spectre HNPCC/Lynch ayant un cancer colique ? Deux études de modélisation disponibles

Deux études ont tenté d'évaluer comparativement l'efficacité de plusieurs stratégies thérapeutiques chez des patients porteurs d'un syndrome HNPCC/Lynch ayant un cancer colique sur la base des différents éléments discutés précédemment en les intégrant à un modèle mathématique.

La première étude a comparé 12 stratégies de prise en charge d'une cohorte fictive de sujets âgés de 25 ans, porteurs d'un syndrome HNPCC/Lynch authentifié par l'identification d'une mutation constitutionnelle d'un gène du système MMR [66]. Les différentes stratégies combinaient surveillance endoscopique ; chirurgie prophylactique « vraie », « de principe » (c'est-à-dire chez des sujets indemnes de lésions néoplasiques colorectales), réalisée à un âge variable (25 ans, 40 ans ou 50 ans) et selon différentes modalités (colectomie subtotala avec anastomose iléorectale ou coloproctectomie totale avec anastomose iléoanale) ; et différentes modalités chirurgicales en cas de diagnostic d'adénome(s) ou de cancer colique : colectomie segmentaire, colectomie subtotala avec anastomose iléorectale et coloproctectomie totale avec anastomose iléoanale. L'analyse a été réalisée grâce à un modèle de Markov. Les auteurs ont considéré un risque cumulé moyen de cancer de 31,5 % à

l'âge de 40 ans, 54,5 % à l'âge de 50 ans, 63 % à l'âge de 60 ans et 87,5 % à l'âge de 75 ans. Le risque de seconde lésion était de 45 %. La distribution entre les différents stades tumoraux était celle observée dans le programme SEER (*Surveillance, Epidemiology and End Results Program*) pour les cancers diagnostiqués chez des individus non soumis à une surveillance endoscopique systématique, soit 39 % de stades I et II, 40 % de stades III et 21 % de stades IV. À l'inverse, tous les cancers colorectaux diagnostiqués chez les individus faisant l'objet d'une surveillance endoscopique systématique étaient présumés être de stades « précoces » (stades A ou B1 de la classification de Dukes). Dans ce modèle, la réduction du risque de second cancer était de 100 % après coloproctectomie totale et de 80 % après colectomie subtotalaire. Les auteurs ont également pris en compte une mortalité postopératoire de 0,4 à 5,6 % selon l'âge en cas de colectomie prophylactique et de 0,8 à 11,2 % en cas de colectomie pour cancer. Les deux critères de jugement étaient l'espérance de vie et l'espérance de vie ajustée sur la qualité de vie. Dans cette étude de modélisation, il n'existait pas de différence significative pour l'espérance de vie des individus opérés pour cancer en vue du type d'intervention chirurgicale (colectomie segmentaire, colectomie subtotalaire avec anastomose iléorectale et coloproctectomie totale avec anastomose iléoanale). Avec une pondération sur la qualité de vie, évaluée selon une méthodologie extrêmement critiquable, la colectomie totale et la coloproctectomie totale étaient associées à une diminution de 0,3 et 0,6 années de vie ajustée sur la qualité (QALY = Quality-Adjusted Life-Years) respectivement par rapport à la colectomie segmentaire.

La seconde étude a comparé la colectomie segmentaire ou l'hémicolectomie à la colectomie subtotalaire et à la coloproctectomie totale pour cancer avec pour critère de jugement l'espérance de vie [67]. Un modèle de Markov a été construit intégrant un risque de cancer métachrone nul après coloproctectomie totale, de 4 % à 10 ans après colectomie subtotalaire, et de 16 % à 10 ans après colectomie segmentaire. La surveillance était assurée par coloscopie tous les deux ans. La distribution entre les différents stades au diagnostic était tirée des études de suivi hollandaise et suédoise : Dukes A 32 %, Dukes B 54 %, Dukes C 14 %. Les valeurs de survie à 5 ans en fonction du stade au diagnostic ont été déduites des résultats d'études ayant porté spécifiquement sur le pronostic des cancers colorectaux dans le contexte du syndrome HNPCC/Lynch, soit : 98 % pour les stades A de la classification de Dukes, 80 % pour les stades B et 60 % pour les stades C. Les résultats de cette seconde étude de modélisation (qui ne prenait pas en compte les paramètres de qualité de vie) indiquent un gain d'espérance de vie associé à la colectomie étendue, dont l'amplitude diminue cependant avec l'âge au moment du diagnostic (et donc au moment de la chirurgie) et avec le stade tumoral. Quel que soit le stade tumoral, le gain de survie après colectomie subtotalaire comparé à une colectomie segmentaire était de 2,3 ans à l'âge de 27 ans, de 1 an à l'âge de 47 ans et 0,3 an seulement à l'âge de 67 ans. Les auteurs de ce travail concluent que les individus atteints d'un cancer colique diagnostiqué précocement (c'est-à-dire à un « petit stade ») et à un jeune âge seraient les plus susceptibles de tirer profit d'une exérèse colique étendue. La portée de cette conclusion est limitée par l'impossibilité de déterminer précisément le stade de la lésion (et en particulier le statut ganglionnaire) en préopératoire.

1.2. Cancer ou lésion(s) adénomateuse(s) rectales non accessible(s) à une exérèse endoscopique

Le diagnostic de cancer du rectum conduit à proposer un traitement chirurgical. La question posée dans le contexte du syndrome HNPCC/Lynch est celle de l'intérêt d'une colectomie associée, en vue de prévenir le risque de lésions néoplasiques coliques métachrones. Le risque de développer un cancer du colique métachrone, chez un patient ayant débuté son « histoire carcinologique » par un cancer du rectum, n'a jamais été évalué de façon spécifique. Pour les besoins de la réflexion, ce risque doit être considéré comme équivalent à

celui de développer un second cancer colorectal après une résection segmentaire colique pour un premier cancer colique.

En pratique, les deux interventions envisageables, lorsque la conservation sphinctérienne est possible, sont la proctectomie suivie d'une anastomose coloanale et la coloproctectomie suivie d'une anastomose iléoanale. En cas d'impossibilité de conservation sphinctérienne, les deux alternatives possibles sont l'amputation abdominopérinéale avec colostomie et la coloproctectomie totale avec amputation abdominopérinéale et iléostomie. Le processus décisionnel est complexe et prend en compte la mortalité et la morbidité de ces différentes interventions, ainsi que leurs conséquences fonctionnelles et sur la qualité de vie. À ce titre, il est important de noter que nous ne disposons, à l'heure actuelle, d'aucune étude comparative randomisée prospective. Là encore, la volonté du patient correctement informé est un élément essentiel dans le choix de la modalité opératoire.

Situation clinique n° 1 : conservation sphinctérienne possible : proctectomie avec anastomose coloanale versus coloproctectomie avec anastomose iléoanale

◆ Morbidité et mortalité opératoires

Alors que la proctectomie avec anastomose coloanale et la coloproctectomie avec anastomose iléoanale n'ont pas fait l'objet d'une évaluation comparative directe dans le contexte du syndrome HNPCC/Lynch, ni dans d'autres indications, les différentes modalités opératoires de chacune de ces deux interventions ont été évaluées à travers différentes études randomisées dans d'autres indications. Deux méta-analyses relatives, d'une part à la proctectomie avec anastomose coloanale, d'autre part à la coloproctectomie avec anastomose iléoanale, ont été récemment publiées [62,68]. Les données fournies dans ces études et méta-analyses sont précieuses et peuvent être prises en compte pour l'information des patients.

◆ Proctectomie avec anastomose coloanale

La méta-analyse de Heriot *et al.* inclut les principales études comparant les proctectomies avec anastomoses coloanales directes ou avec réservoir en J ou coloplastie [68]. Au total, 35 études ont été colligées comprenant 2 240 patients. Parmi ces patients, 1 066 ont eu une anastomose directe, 1 050 sur un réservoir en J et 124 sur une coloplastie. Aucune différence significative n'était observée pour ces trois montages et le taux de désunion anastomotique, si un réservoir en J était réalisé, était de 9,2 %. De même, le taux de sténose anastomotique était de 7,1 %, de fistule rectovaginale de 2,3 %, d'abcès de paroi de 7,8 %, d'infection pulmonaire de 4,6 % et d'irritation périnéale de 20,2 %. Enfin, la mortalité opératoire était de 1,8 %.

◆ Coloproctectomie avec anastomose iléoanale

L'objectif de la méta-analyse de Lovegrove *et al.* était de comparer la coloproctectomie avec anastomose iléoanale manuelle ou mécanique [62]. Au total, 21 études ont été incluses correspondant à un effectif de 4 183 patients (anastomose manuelle : n = 2699 ; anastomose mécanique : n = 1484). Il n'était pas retrouvé de différence significative entre les deux modalités opératoires pour les différents paramètres étudiés : taux de désunion anastomotique : 8,8 % *versus* 5,2 % ; abcès pelvien : 7,2 % *versus* 4,7 %, fistule sur le réservoir : 5,9 % *versus* 2,2 % ; sténose anastomotique : 12 %. Enfin, la mortalité opératoire était de 2,4 %.

Ainsi, l'analyse des données relatives à la mortalité et la morbidité opératoire des anastomoses colo-anales et des anastomoses iléoanales ne fait pas apparaître de différence majeure et ne permet pas de privilégier l'une ou l'autre des deux interventions (niveau de preuve 4).

Un point spécifique mérite néanmoins d'être mentionné. Alors qu'il est généralement possible de s'affranchir d'une stomie de protection après coloproctectomie et anastomose iléoanale (en particulier en dehors du contexte des maladies inflammatoires chroniques intestinales) [69], une telle stomie est recommandée après proctectomie et anastomose colorectale basse ou coloanale. Il a en effet été démontré que cette pratique permettait de diminuer significativement la morbidité opératoire et le risque de stomie définitive [70].

Résultats fonctionnels, qualité de vie

◆ Résultat fonctionnel digestif

Si la localisation du cancer du rectum requiert une excision complète du mésorectum, mais permet de conserver les sphincters, l'indication se discute entre une proctectomie suivie d'une anastomose coloanale et une coloproctectomie suivie d'une anastomose iléoanale. La différence de résultat fonctionnel peut être évaluée indirectement en se référant aux méta-analyses déjà citées [62,68]. Ainsi, la méta-analyse de Heriot *et al.* rapporte un nombre de selles par 24 heures allant de 1 à 3, dans l'année suivant la résection rectale, si un réservoir en J est réalisé [68], alors qu'après une anastomose iléoanale le résultat escompté est plutôt de 4 à 6 selles [71]. La comparaison des autres critères de la fonction digestive n'est pas possible. En effet, après anastomose coloanale, les critères retenus sont la fragmentation et le caractère impérieux des selles, alors que ceux retenus pour l'évaluation des anastomoses iléoanales sont la fréquence des souillures diurnes et nocturnes et l'existence éventuelle d'exonérations nocturnes. Enfin, la comparaison d'un score de continence n'a jamais été faite même dans les deux méta-analyses déjà rapportées [62,68]. Toutefois, les résultats observés ne semblent pas être très différents (niveau de preuve 4).

◆ Résultats fonctionnels sexuel et urinaire

Quelle que soit l'étendue de la résection colique, une dissection rectale avec excision complète du rectum est requise. Ainsi, les risques de dommage sur l'innervation autonome pelvienne à destinée urogénitale sont identiques et cet élément n'intervient pas dans le choix.

◆ Fécondité

La dissection pelvienne étant identique, que le côlon sus-jacent soit conservé ou non, l'impact des différentes interventions sur la fécondité ne devrait pas être significativement différent. Cet élément ne semble pas non plus intervenir dans la discussion.

Situation clinique n° 2 : conservation sphinctérienne impossible : amputation abdominopérinéale avec colostomie définitive versus coloproctectomie totale avec amputation abdominopérinéale et iléostomie définitive

Si la conservation du sphincter est impossible, le choix se fera entre une amputation abdominopérinéale avec colostomie définitive et une coloproctectomie totale avec amputation abdominopérinéale et iléostomie définitive. Dans certains cas, l'iléostomie pourrait être une iléostomie continente. Actuellement, nous ne disposons d'aucune étude ayant comparé ces deux options. Très peu d'études ont étudié la qualité de vie après colostomie définitive et aucune n'est actuellement disponible pour évaluer celle obtenue après iléostomie définitive.

Situations cliniques particulières : cancer du haut rectum

Pour les cancers du tiers supérieur du rectum, la conservation d'un moignon rectal est possible. Une anastomose colorectale est alors envisageable avec la perspective d'un résultat fonctionnel digestif peu modifié. En revanche, une anastomose iléorectale sur un moignon rectal court n'est pas une option fonctionnellement acceptable [72]. Ainsi, dans une telle situation et si une colectomie « prophylactique » associée est envisagée, il est recommandé de réaliser une coloproctectomie totale avec anastomose iléoanale. Il convient donc d'évaluer comparativement les résultats fonctionnels des anastomoses colorectales à ceux des anastomoses iléoanales. L'évaluation des résultats des anastomoses colorectales est très difficile, ces derniers étant très dépendants de la hauteur de l'anastomose et donc de la longueur du moignon rectal : plus le moignon laissé serait court, plus le résultat fonctionnel risquerait d'être médiocre et proche de celui d'une proctectomie avec anastomose coloanale directe ; plus le moignon serait long et plus le résultat fonctionnel attendu serait proche de celui d'une simple colectomie gauche (niveau de preuve 4).

◆ **Cancer rectal métachrone chez un individu ayant un antécédent personnel de cancer colique traité par colectomie segmentaire**

Dans le cas où le cancer du rectum est diagnostiqué chez un individu ayant un antécédent personnel de cancer colique, les éléments de la discussion précédemment abordés sont à moduler par les conditions anatomiques résultant de la première intervention. En effet, en cas de colectomie segmentaire carcinologique droite, la vascularisation colique n'est plus assurée que par l'artère mésentérique inférieure dont la section est requise par le traitement d'un cancer du rectum afin d'assurer un curage ganglionnaire adéquat. Si la section de cette artère au-dessous de l'origine de l'artère colique supérieure gauche est acceptable sur le plan carcinologique, une section proximale est le plus souvent rendue nécessaire pour faciliter la mobilisation colique et permettre un abaissement correct du côlon jusqu'à l'anus. Dans cette situation, la conservation d'un segment de côlon transverse sans valvule de Bauhin en amont pourrait s'avérer techniquement difficile et à risque, de telle sorte qu'il semble préférable de proposer une totalisation de la colectomie et la réalisation d'une anastomose iléoanale. En cas d'antécédent de colectomie segmentaire gauche, une anastomose colorectale ou coloanale sur le côlon droit peut être réalisée *a priori* sans tension, mais nécessite des manœuvres chirurgicales spécifiques (abaissement par voie transmésentérique, manœuvre de Deloyer) dont le retentissement sur la fonction sont à prendre en compte pour le choix entre ce type d'intervention et une coloproctectomie totale avec anastomose iléoanale.

◆ **Prise en compte de l'indication et des modalités du traitement néo-adjuvant dans le choix de la technique chirurgicale**

Le traitement néoadjuvant des cancers du rectum par radiothérapie ou radiochimiothérapie concomitante a pour objectif principal de diminuer le risque de récurrence locorégionale. Il permettrait également d'améliorer la survie des patients. Il est recommandé systématiquement dans la prise en charge des patients atteints d'un cancer du moyen ou du bas rectum de stade T3N0 ou T1-T3N+ [73]. Le retentissement de ce traitement et particulièrement de la radiothérapie sur le résultat fonctionnel des anastomoses coloanales ou colorectales est bien connu ; l'effet délétère sur le résultat fonctionnel des anastomoses iléoanales est moins bien appréhendé mais existe et est au moins équivalent à celui observé après anastomoses coloanales ou colorectales. Ainsi, en l'état actuel des connaissances, l'indication d'un traitement néoadjuvant ne semble pas devoir être prise en compte dans le choix du type d'intervention chirurgicale. De même, le choix de l'intervention ne doit pas interférer avec l'indication du traitement néoadjuvant qui repose sur des critères purement carcinologiques (localisation et extension de la tumeur rectale).

Conclusions

L'analyse des données de mortalité et de morbidité opératoire de la proctectomie avec anastomose coloanale et de la coloproctectomie avec anastomose iléoanale ne fait pas apparaître de différence majeure entre les deux interventions (niveau de preuve 4)

Aucune étude n'a comparé l'amputation abdominopérinéale avec colostomie définitive à la coloproctectomie totale avec amputation abdominopérinéale et iléostomie définitive.

Les résultats des anastomoses colorectales dépendent de la hauteur de l'anastomose et donc de la longueur du moignon rectal (niveau de preuve 4).

Les traitements néoadjuvants (et plus particulièrement la radiothérapie) ont des effets délétères connus sur les résultats fonctionnels des anastomoses coloanales ou colorectaux (niveau de preuve 1).

2. PLACE DE LA CHIRURGIE PROPHYLACTIQUE COLORECTALE CHEZ UN SUJET PORTEUR D'UN SYNDROME HNPCC/LYNCH AVÉRÉ INDEMNÉ DE LÉSION NÉOPLASIQUE COLORECTALE OU PRÉSENTANT DES LÉSIONS ADÉNOMATEUSES COLORECTALES ACCESSIBLES À UNE EXÉRÈSE ENDOSCOPIQUE

La coloscopie permet non seulement le dépistage des cancers colorectaux mais également le dépistage et l'exérèse endoscopique des polypes adénomateux colorectaux incidents. L'efficacité du dépistage coloscopique est démontrée à la fois en termes d'incidence des cancers colorectaux et de mortalité globale et spécifique. Les modalités de ce dépistage font l'objet de recommandations précises (cf. annexe 4) dont le strict respect est le garant d'une efficacité optimale [3,4,27-30]. Les coloscopies doivent être réalisées dans des conditions de préparation optimales et en ayant systématiquement recours à une coloration vitale à l'indigo carmin (chromoendoscopie) qui permet d'augmenter la sensibilité de l'examen pour le dépistage des lésions sessiles et planes. Elles doivent être débutées à partir de l'âge de 20 à 25 ans et être renouvelées au minimum tous les 2 ans.

Parallèlement à l'avènement de la chromoendoscopie, l'amélioration des performances de l'endoscopie interventionnelle, liée principalement au développement de la technique de mucosectomie, a permis d'augmenter sensiblement le nombre de lésions accessibles à une exérèse endoscopique et *in fine* l'efficacité de la surveillance coloscopique.

Différentes nouvelles techniques visant à améliorer la sensibilité de la coloscopie pour le dépistage des lésions néoplasiques colorectales dans le contexte du syndrome HNPCC/Lynch sont en cours d'évaluation qui devront être comparées au standard actuel représenté par la chromoendoscopie à l'indigo carmin : « coloration virtuelle » par endoscopie à bandes spectrales étroites (type *Narrow Band Imaging* ou NBI) ; autofluorescence, etc.

Compte tenu d'une part de l'efficacité et de la sécurité du dépistage par coloscopie, d'autre part de la morbimortalité opératoire de la colectomie et de ses conséquences fonctionnelles et sur la qualité de vie, il n'y a pas d'indication de chirurgie prophylactique colorectale chez un individu porteur d'un syndrome HNPCC/Lynch avéré indemne de lésion néoplasique colorectale ou présentant des lésions adénomateuses colorectales accessibles à une exérèse endoscopique.

Dans l'étude de modélisation de Syngal *et al.*, la colectomie subtotal et coloproctectomie véritablement « prophylactiques », c'est-à-dire réalisée de principe à l'âge de 25 ans, étaient associées à un gain d'espérance de vie de 1,8 et 2,1 ans respectivement par rapport à la surveillance endoscopique. Cette dernière correspondait néanmoins à la meilleure stratégie en termes d'espérance de vie ajustée sur la qualité de vie : gain de 0,3 QUALYs (*Quality-*

Adjusted Life-Years) par rapport à la colectomie subtotalaire et gain de 3,1 QUALYs par rapport à la coloproctectomie [66].

La chirurgie prophylactique doit cependant être discutée au cas par cas dans les situations cliniques exceptionnelles où la coloscopie n'est pas techniquement réalisable (diverticulose colique sévère, antécédent de radiothérapie pelvienne, mégadolicho-côlon, etc.) dans la mesure où il n'existe pas à l'heure actuelle d'alternative fiable pour le dépistage. L'absence de faisabilité de la coloscopie totale ne doit être retenue qu'en cas d'échec de plusieurs tentatives réalisées par des opérateurs expérimentés.

Conclusion

Le développement de la voie d'abord coelioscopique ne doit pas remettre en cause les modalités de prise en charge de ces individus et conduire à élargir les indications de la chirurgie prophylactique.

CHIRURGIE PROPHYLACTIQUE GYNÉCOLOGIQUE DANS LE CONTEXTE DU SYNDROME HNPCC/LYNCH

Les femmes atteintes d'un syndrome HNPCC/Lynch sont à risque accru de cancer de l'endomètre et de cancer de l'ovaire. En effet, pour ces femmes, le risque de développer un cancer de l'endomètre au cours de l'existence a été évalué globalement entre 40 et 60 % et serait plus élevé en cas de mutation du gène MSH6 qu'en cas de mutation des gènes MLH1 et MSH2 [7,20,74] ; celui de développer un cancer de l'ovaire, entre 10 à 12 % [7,8], ce qui est probablement proche du risque observé chez les femmes porteuses d'une mutation délétère du gène BRCA2. Il est cependant important de noter que les limitations méthodologiques déjà mentionnées pour l'évaluation du risque de lésions néoplasiques colorectales s'appliquent également à l'évaluation du risque de cancers gynécologiques et qu'une nouvelle évaluation du risque est actuellement en cours.

Comme pour les cancers colorectaux, l'âge médian de survenue des cancers gynécologiques dans le contexte du syndrome HNPCC/Lynch est inférieur (de l'ordre d'une dizaine d'années) à celui des cancers sporadiques et, à stade égal, le pronostic ne semble pas être significativement différent de ceux-ci [75-77].

À l'heure actuelle, il n'existe pas de stratégie de dépistage des cancers gynécologiques d'efficacité démontrée dans le contexte du syndrome HNPCC/Lynch. Différentes études soulignent l'insuffisance de l'association, sur un rythme annuel, d'un examen clinique et d'une échographie endovaginale attestée par la fréquence des cancers d'intervalle. La réalisation systématique annuelle d'une biopsie endométriale pourrait augmenter la performance du dépistage mais son acceptabilité et la compliance des femmes à ce dépistage n'est pas connue [78]. Enfin, les données actuellement disponibles suggèrent qu'il n'existe pas de bénéfice à la pratique de l'hystérocopie ambulatoire systématique pour le dépistage des lésions endométriales. L'évaluation de l'intérêt de cet examen est cependant toujours en cours [79,80]. En tout état de cause, les femmes doivent être averties que la survenue de ménorragies doit conduire à une consultation spécialisée dans les meilleurs délais et à la réalisation d'une exploration diagnostique.

Les données de la littérature concernant la chirurgie prophylactique pour la prévention des cancers gynécologiques au cours du syndrome HNPCC/Lynch sont extrêmement limitées.

Schlemmer *et al.* ont évalué rétrospectivement le risque de cancer de l'endomètre et de l'ovaire chez 271 femmes avec syndrome HNPCC/Lynch avéré (mutation germinale identifiée dans tous les cas), issues de trois centres américains [81]. Une hystérectomie avait été réalisée chez 61 femmes (associée à une annexectomie bilatérale dans 47 cas), soit dans une stratégie de prévention du risque tumoral, soit pour une indication gynécologique. Aucun cas d'incident de cancer de l'endomètre, de l'ovaire, des trompes ou du péritoine n'a été observé chez ces femmes. Chez les 210 femmes non hystérectomisées incluses dans cette étude, l'incidence du cancer de l'endomètre était évaluée à 0,045 cas/femmes.annee, soit une incidence cumulée de 33 % à l'issue d'une durée médiane d'observation de 7,4 ans. Parmi les 69 cas incidents de cancers de l'endomètre, 4 cas ont été diagnostiqués à un âge inférieur à 35 ans. En l'absence d'annexectomie bilatérale (n = 223), l'incidence du cancer de l'ovaire était évaluée à 0,005 cas/femmes.annee, soit une incidence cumulée de 5 % à l'issue d'une durée médiane d'observation de 10,6 ans. Parmi les 12 cas incidents de cancers de l'ovaire, 2 cas ont été diagnostiqués à un âge inférieur à 35 ans. Dans le groupe de femmes sans antécédent de chirurgie pelvienne, 3 ont présenté un cancer de l'endomètre et un cancer de l'ovaire synchrones ; 3 décès par cancer de l'endomètre et un décès par cancer de l'ovaire ont été recensés. Aucun cas de cancer tubaire ou péritonéal primitif n'a été diagnostiqué. Les auteurs concluent à l'efficacité de la chirurgie pelvienne de prévention et suggèrent que

l'hystérectomie avec annexectomie prophylactique devrait être systématiquement considérée après 35 ans ou après accomplissement du projet parental.

L'étude de Chen *et al.* est une étude de modélisation comparant l'impact sur la survie de deux modalités de dépistage des cancers gynécologiques (Modalité A = examen clinique gynécologique annuel exclusif ; Modalité B = examen clinique gynécologique annuel associé à une échographie pelvienne, une biopsie endométriale et à un dosage de la concentration plasmatique du marqueur tumoral CA125) et l'hystérectomie avec annexectomie bilatérale prophylactique dans une cohorte fictive de 10 000 femmes atteintes d'un syndrome HNPCC/Lynch âgées de 30 ans [82]. Avec les paramètres utilisés pour cette modélisation, la prévalence des cancers de l'endomètre identifiés fortuitement à l'examen des specimen d'exérèse était évaluée à 0,0060 % en cas de chirurgie prophylactique d'emblée, alors que l'incidence du cancer de l'endomètre était évaluée à 18,4 % en cas de suivi clinique, échographique et biologique (modalité B) et à 48,7 % en cas de suivi clinique exclusif (modalité A). Pour le cancer de l'ovaire, la prévalence était évaluée à 0,0056 % en cas de chirurgie prophylactique, alors que l'incidence était évaluée à 3,7 % en cas de suivi clinique, échographique et biologique (modalité B) et à 8,3 % en cas de suivi clinique exclusif (modalité A). La chirurgie prophylactique était associée à l'espérance de vie la plus prolongée. Par rapport à l'option du dépistage clinique, échographique et biologique, la chirurgie prophylactique permettrait de sauver une vie « toutes les 75 interventions », de prévenir un cancer de l'ovaire « toutes les 25 interventions » et de prévenir un cancer de l'endomètre « toutes les 6 interventions ». La conclusion des auteurs était là encore que l'hystérectomie avec annexectomie bilatérale prophylactique devait être considérée « au cours de la troisième décennie » après accomplissement du projet parental chez les femmes atteintes d'un syndrome HNPCC/Lynch. Les conséquences de la chirurgie prophylactique et de la ménopause induite à un très jeune âge n'étaient pas prises en compte dans cette étude.

En pratique, les risques de cancer de l'endomètre et de l'ovaire associés au syndrome HNPCC/Lynch et l'absence de stratégie de dépistage satisfaisante justifient d'envisager systématiquement la possibilité d'une chirurgie prophylactique qui doit associer une hystérectomie à une annexectomie bilatérale. Les avantages et les inconvénients (morbidité opératoire, conséquences à moyen et long termes, en particulier de la ménopause induite) de cette chirurgie doivent être exposés de façon « loyale » aux femmes. Le statut ménopausique et, pour les femmes non ménopausées, l'accomplissement ou non du projet parental, sont des éléments essentiels à prendre en compte dans la discussion de l'indication opératoire et de l'âge auquel la chirurgie peut être proposée. Dans tous les cas, lorsqu'une chirurgie gynécologique prophylactique est envisagée, il est recommandé de faire procéder à une évaluation psychologique préalable (consultation de psycho-oncologie) et de valider l'indication opératoire en réunion de concertation pluridisciplinaire.

Par ailleurs, l'existence d'un syndrome HNPCC/Lynch doit être prise en compte chez des femmes ayant une indication de chirurgie gynécologique et interférer avec les modalités de celle-ci. Ainsi, l'hystérectomie est-elle recommandée à la place du traitement conservateur en cas d'indication de chirurgie utérine (fibrome) et en association à l'annexectomie lorsque l'indication de ce geste est retenue. Enfin, la réalisation, dans le même temps opératoire, d'une colectomie et d'une hystérectomie avec annexectomie pourrait être associée à une augmentation du risque de fistule rectovaginale en cas de proximité de l'anastomose digestive et de la suture vaginale. L'interposition d'épiploon et la réalisation d'une dérivation transitoire pourraient diminuer ce risque et doivent être considérées.

Conclusions

Les femmes atteintes d'un syndrome HNPCC/Lynch sont à risque accru de cancer de l'endomètre et de cancer de l'ovaire (niveau de preuve 1).

L'âge médian de survenue de ces cancers dans le contexte du syndrome HNPCC/Lynch est inférieur (de l'ordre d'une dizaine d'année) à celui des cancers sporadiques et, à stade égal, leur pronostic ne semble pas être significativement différent (niveau de preuve 2).

En 2008, il n'existe pas de stratégie de dépistage des cancers gynécologiques d'efficacité démontrée dans le contexte du syndrome HNPCC/Lynch.

Il existe peu de données sur la chirurgie prophylactique pour la prévention des cancers gynécologiques au cours du syndrome HNPCC/Lynch. La chirurgie pelvienne de prévention semble néanmoins efficace (niveau de preuve 4).

La réalisation dans le même temps opératoire d'une colectomie et d'une hystérectomie avec annexectomie pourrait être associée à une augmentation du risque de fistule rectovaginale en cas de proximité de l'anastomose colorectale et de la suture vaginale (accord professionnel). L'interposition d'epiploon et la réalisation d'une dérivation transitoire pourraient diminuer ce risque (accord professionnel).

CHIRURGIE PROPHYLACTIQUE VIS-À-VIS DES AUTRES LOCALISATIONS TUMORALES À RISQUE DANS LE CONTEXTE DU SYNDROME HNPCC/LYNCH

Le syndrome HNPCC/Lynch est associé à une augmentation du risque d'autres cancers, en particulier de l'intestin grêle, des voies excrétrices urinaires, de l'estomac et des voies biliaires. Si l'augmentation du risque relatif de ces différents cancers par rapport à la population générale est élevée, le risque absolu reste faible et mal évalué mais inférieur à 10 % [7,13]. Il n'y a pas de place pour la chirurgie prophylactique vis-à-vis de ces différentes localisations tumorales. Il n'existe pas non plus de consensus sur l'opportunité de la mise en place d'un dépistage systématique ni sur les modalités de celui-ci [3,4,29,30]. La réalisation périodique d'une échographie abdominale et rénale et d'une analyse d'urine (recherche d'une hématurie microscopique et étude cytopathologique du culot urinaire) est généralement retenue en cas d'antécédent familial de cancer des voies excrétrices urinaires ; la surveillance périodique de l'estomac peut être facilement mise en œuvre par la réalisation de fibroscopies contemporaines des coloscopies (qui permettent également de dépister une éventuelle infection à *Helicobacter Pylori* par la réalisation de biopsies antrales) ; l'évaluation de l'intérêt de la mise en place d'une surveillance morphologique de l'intestin grêle par entéroscanner, entéro-IRM et/ou endoscopie capsulaire) est en cours à travers différents travaux de recherche clinique.

Tableau 1. Critères d'Amsterdam et Critères de Bethesda

<p>Critères d'Amsterdam I [5]</p>	<p>Cancers colorectaux diagnostiqués chez au moins 3 apparentés Un individu atteint apparenté au premier degré aux 2 autres Atteinte d'au moins 2 générations successives Diagnostic à un âge inférieur à 50 ans chez au moins un des sujets atteints Exclusion du diagnostic de polypose adénomateuse</p>
<p>Critères d'Amsterdam II [6]</p>	<p>Cancers colorectaux ou du « spectre étroit » du syndrome HNPCC (endomètre, urothélium, intestin grêle) diagnostiqués chez au moins 3 apparentés Un individu atteint apparenté au premier degré aux 2 autres Atteinte d'au moins 2 générations successives Diagnostic à un âge inférieur à 50 ans chez au moins un des sujets atteints Exclusion du diagnostic de polypose adénomateuse</p>
<p>Critères de Bethesda [1]</p>	<p>Cancer diagnostiqué chez un individu issu d'une famille « validant » les critères d'Amsterdam Cancer colorectal diagnostiqué chez un individu avec antécédent personnel de cancer colorectal ou du spectre HNPCC, synchrone ou métachrone, quels que soient les âges au diagnostic Cancer colorectal diagnostiqué chez un individu ayant au moins un apparenté au premier degré atteint d'un cancer du spectre HNPCC diagnostiqué à un âge inférieur à 50 ans ou d'adénome(s) colorectal(ux) diagnostiqué(s) à un âge inférieur à 40 ans Cancer colorectal ou cancer de l'endomètre diagnostiqué à un âge inférieur à 45 ans Cancer du côlon « proximal », d'architecture « médullaire/cribriforme » diagnostiqué à un âge inférieur à 45 ans Cancer colorectal avec cellules de type « signet-ring » diagnostiqué à un âge inférieur à 45 ans Adénome colorectal diagnostiqué à un âge inférieur à 40 ans Cancer colorectal diagnostiqué chez un individu ayant au moins 2 apparentés au premier ou au deuxième degré atteint d'un cancer du spectre HNPCC quels que soient les âges au diagnostic.</p>
<p>Critères de Bethesda révisés [2]</p>	<p>Cancer colorectal diagnostiqué à un âge inférieur à 50 ans Cancer colorectal diagnostiqué chez un individu avec antécédent personnel de cancer colorectal ou du spectre HNPCC, synchrone ou métachrone, quels que soient les âges au diagnostic Cancer colorectal avec caractéristiques anatomopathologiques évocatrices (faible degré de différenciation, architecture de type « médullaire/cribriforme », infiltration lymphocytaire dense du stroma tumoral) diagnostiqué à un âge inférieur à 60 ans Cancer colorectal diagnostiqué chez un individu ayant au moins un apparenté au premier degré atteint d'un cancer du spectre HNPCC diagnostiqué à un âge inférieur à 50 ans Cancer colorectal diagnostiqué chez un individu ayant au moins 2 apparentés au premier ou au deuxième degré atteint d'un cancer du spectre HNPCC quels que soient les âges au diagnostic.</p>

Tableau 2. Évaluation de la probabilité d'un syndrome HNPCC/Lynch chez un individu atteint d'un cancer colique ou rectal en l'absence d'Étude moléculaire constitutionnelle disponible

<p>Situations cliniques associées à une (très) forte probabilité de syndrome HNPCC/Lynch</p>	<p>Cancer colique (toute localisation colique) ou rectal diagnostiqué chez un individu issu d'une famille avec syndrome HNPCC/Lynch avéré, surtout si l'âge au diagnostic est inférieur à 60 ans</p> <p>Cancer colique (toute localisation colique) ou rectal avec instabilité des microsatellites (phénotype MSI) et défaut d'expression des protéines MSH2 et/ou MSH6, quel que soient l'âge au diagnostic et l'histoire familiale</p> <p>Cancer du côlon distal (en aval de l'angle colique gauche) ou du rectum avec instabilité des microsatellites (phénotype MSI) et défaut d'expression de la protéine MLH1 (surtout en cas de diagnostic à un âge inférieur à 60 ans et/ou en cas d'agrégation familiale de cancers colorectaux ou d'autres cancers du spectre de l'affection)</p>
<p>Situations cliniques associées à une probabilité « intermédiaire » de syndrome HNPCC/Lynch</p>	<p>Cancer colique ou rectal diagnostiqué chez un individu issu d'une famille avec agrégation forte de cancers colorectaux et/ou de cancers du spectre HNPCC/Lynch (validation des critères d'Amsterdam I ou II) mais dans laquelle il n'y a pas eu d'étude moléculaire constitutionnelle et en l'absence d'information concernant le phénotype tumoral (statut des microsatellites et expression des protéines MMR).</p>
<p>Situations cliniques associées à une probabilité (très) faible de syndrome HNPCC/Lynch</p>	<p>Cancer du côlon proximal (en amont de l'angle colique gauche) avec instabilité des microsatellites (phénotype MSI) et défaut d'expression de la protéine MLH1 diagnostiqué à un âge supérieur à 60 ans et en l'absence d'agrégation familiale de cancer colorectal et/ou du spectre de l'affection.</p>
<p>Situations cliniques permettant d'exclure le diagnostic de syndrome HNPCC/Lynch avec un très haut degré de probabilité</p>	<p>Cancer colique (toute localisation colique) ou rectal sans instabilité et des microsatellites (phénotype MSS) et conservation de l'expression des protéines MMR (MLH1, MSH2, MSH6 et PMS2).</p>

Tableau 3. Recommandations pour la surveillance coloscopique des individus atteints d'un syndrome HNPCC/Lynch (sujets indemnes de cancer colorectal ou avec antécédent personnel de cancer colorectal) [3,4]

<p>Coloscopie totale, réalisée :</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ dans des conditions de préparation optimales ; ■ avec chromoendoscopie systématique à l'indigo-carmin ; ■ tous les 1 à 2 ans ; ■ à partir de l'âge de 20 à 25 ans (pour les sujets indemnes).

POINTS-CLÉS

SYNDROME HNPCC/LYNCH

Chirurgie prophylactique colorectale

1. Les patients porteurs d'un syndrome HNPCC/Lynch avéré, indemnes de lésion néoplasique colorectale ou présentant des lésions adénomateuses colorectales accessibles à une exérèse endoscopique, doivent faire l'objet d'une surveillance coloscopique « soutenue et de qualité » selon des modalités conformes aux recommandations professionnelles en vigueur (Grade A).
2. En cas de cancer ou lésion(s) adénomateuse(s) colique(s) non accessible(s) à une exérèse endoscopique, la colectomie subtotala avec anastomose iléorectale correspond à une alternative possible à la colectomie segmentaire (Grade C).
3. En cas de cancer ou lésion(s) adénomateuse(s) rectale(s) non accessible(s) à une exérèse endoscopique, les options chirurgicales envisageables, lorsque la conservation est possible, sont la proctectomie avec anastomose coloanale et réservoir colique et la coloproctectomie avec anastomose iléoanale. Lorsque la conservation sphinctérienne n'est pas possible, l'amputation abdominopérinéale avec colostomie correspond à l'intervention privilégiée (accord professionnel).
4. Dans tous les cas, le choix du type de chirurgie doit être réalisé après concertation en prenant compte essentiellement l'âge du patient et sa volonté formulée après qu'il a été informé des risques et des bénéfices des différentes techniques (accord professionnel). Les sujets jeunes atteints de cancers diagnostiqués à un stade « précoce » sont probablement les meilleurs candidats à une chirurgie colique étendue (colectomie subtotala avec anastomose iléorectale pour les localisations coliques ; coloproctectomie avec anastomose iléoanale pour les localisations rectales) (accord professionnel).

Chirurgie prophylactique gynécologique (hystérectomie/ovariectomie)

5. L'indication d'une hystérectomie/annexectomie prophylactique est une option qui doit être systématiquement évoquée et discutée avec les patientes atteintes d'un syndrome HNPCC/Lynch avéré et après accomplissement du projet parental (accord professionnel). Son indication est en effet recevable dans ce contexte.

Chirurgie prophylactique des autres organes à risques de dégénérescence

6. Il n'y a pas de place pour la chirurgie prophylactique vis-à-vis des organes à risque accru de dégénérescence au cours du syndrome HNPCC/Lynch en dehors du côlon/rectum, de l'utérus et des ovaires (estomac, intestin grêle, voies biliaires, voies excrétrices urinaires) (accord professionnel).

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Rodriguez-Bigas MA, Boland CR, Hamilton SR, et al. A National Cancer Institute Workshop on Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer Syndrome: meeting highlights and Bethesda guidelines. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89 : 1758-62
2. Umar A, Boland CR, Terdiman JP, et al. Revised Bethesda Guidelines for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) and microsatellite instability. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96 : 261-8
3. Olschwang S, Bonaiti C, Feingold J, et al. Identification et prise en charge du syndrome HNPCC (hereditary non polyposis colon cancer), prédisposition héréditaire aux cancers du côlon, du rectum et de l'utérus. *Bull Cancer* 2004; 91 : 303-15
4. Olschwang S, Paraf F, Laurent-Puig P, et al. Contributions récentes pour l'identification et le dépistage du syndrome de Lynch. *Gastroenterol Clin Biol* 2007; 31 : 136-40
5. Vasen HF, Mecklin JP, Khan PM, Lynch HT. The International Collaborative Group on Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer (ICG-HNPCC). *Dis Colon Rectum* 1991; 34 : 424-5
6. Vasen HF, Watson P, Mecklin JP, Lynch HT. New clinical criteria for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC, Lynch syndrome) proposed by the International Collaborative group on HNPCC. *Gastroenterology* 1999; 116 : 1453-6
7. Aarnio M, Sankila R, Pukkala E, et al. Cancer risk in mutation carriers of DNA-mismatch-repair genes. *Int J Cancer* 1999; 81 : 214-8
8. Dunlop MG, Farrington SM, Carothers AD, et al. Cancer risk associated with germline DNA mismatch repair gene mutations. *Hum Mol Genet* 1997; 6 : 105-10
9. Quehenberger F, Vasen HF, van Houwelingen HC. Risk of colorectal and endometrial cancer for carriers of mutations of the hMLH1 and hMSH2 gene: correction for ascertainment. *J Med Genet* 2005; 42 : 491-6
10. Jenkins MA, Baglietto L, Dowty JG, et al. Cancer risks for mismatch repair gene mutation carriers: a population-based early onset case-family study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4 : 489-98
11. Alarcon F, Lasset C, Carayol J, et al. Estimating cancer risk in HNPCC by the GRL method. *Eur J Hum Genet* 2007; 15 : 831-6
12. Carayol J, Khlal M, Maccario J, Bonaiti-Pellie C. Hereditary non-polyposis colorectal cancer: current risks of colorectal cancer largely overestimated. *J Med Genet* 2002; 39 : 335-9
13. Watson P, Vasen HF, Mecklin JP, et al. The risk of extra-colonic, extra-endometrial cancer in the Lynch syndrome. *Int J Cancer* 2008; 123 : 444-9
14. Bonadona V, Yhuel E, Olschwang S, et al. Estimation des risques tumoraux dans le syndrome HNPCC : l'étude ERISCAM. *Med Sci* 2008; 24 : 18
15. Hemminki K, Li X, Dong C. Second primary cancers after sporadic and familial colorectal cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001; 10 : 793-8
16. Van Dalen R, Church J, McGannon E, Fay S, Burke C, Clark B. Patterns of surgery in patients belonging to amsterdam-positive families. *Dis Colon Rectum* 2003; 46 : 617-20
17. Cai SJ, Xu Y, Cai GX, et al. Clinical characteristics and diagnosis of patients with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *World J Gastroenterol* 2003; 9 : 284-7
18. Box JC, Rodriguez-Bigas MA, Weber TK, Petrelli NJ. Clinical implications of multiple colorectal carcinomas in hereditary nonpolyposis colorectal carcinoma. *Dis Colon Rectum* 1999; 42 : 717-21
19. de Vos tot Nederveen Cappel WH, Nagengast FM, Griffioen G, et al. Surveillance for hereditary nonpolyposis colorectal cancer: a long-term study on 114 families. *Dis Colon Rectum* 2002; 45 : 1588-94
20. Goecke T, Schulmann K, Engel C, et al. Genotype-phenotype comparison of German MLH1 and MSH2 mutation carriers clinically affected with Lynch syndrome: a report by the German HNPCC Consortium. *J Clin Oncol* 2006; 24 : 4285-92
21. Rodriguez-Bigas MA, Vasen HF, Pekka-Mecklin J, et al. Rectal cancer risk in hereditary nonpolyposis colorectal cancer after abdominal colectomy. International Collaborative Group on HNPCC. *Ann Surg* 1997; 225 : 202-7
22. Parc Y, Gueroult S, Mourra N, et al. Prognostic significance of microsatellite instability determined by immunohistochemical staining of MSH2 and MLH1 in sporadic T3N0M0 colon cancer. *Gut* 2004; 53 : 371-5
23. Elsalem H, Iacopetta B. Microsatellite instability is a predictive marker for survival benefit from adjuvant chemotherapy in a population-based series of stage III colorectal carcinoma. *Clin Colorectal Cancer* 2001; 1 : 104-9
24. Ribic CM, Sargent DJ, Moore MJ, et al. Tumor microsatellite-instability status as a predictor of benefit from fluorouracil-based adjuvant chemotherapy for colon cancer. *N Engl J Med* 2003; 349 : 247-57
25. Sargent DJ, Marsoni S, Thibodeau SN, et al. Confirmation of deficient mismatch repair (dMMR) as a predictive marker for lack of benefit from 5-FU based chemotherapy in stage II and III colon cancer (CC): A pooled molecular reanalysis of randomized chemotherapy trials. 2008. 13500a-4008a
26. Kim GP, Colangelo LH, Wieand HS, et al. Prognostic and predictive roles of high-degree microsatellite instability in colon cancer: a National Cancer Institute-National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Collaborative Study. *J Clin Oncol* 2007; 25 : 767-72
27. Dunlop MG. Guidance on gastrointestinal surveillance for hereditary non-polyposis colorectal cancer, familial adenomatous polyposis, juvenile polyposis, and Peutz-Jeghers syndrome. *Gut* 2002; 51 Suppl 5 : V21-V27
28. Winawer S, Fletcher R, Rex D, et al. Colorectal cancer screening and surveillance: clinical guidelines and rationale-Update based on new evidence. *Gastroenterology* 2003; 124 : 544-60
29. Lindor NM, Petersen GM, Hadley DW, et al. Recommendations for the care of individuals with an inherited predisposition to Lynch syndrome: a systematic review. *JAMA* 2006; 296 : 1507-17
30. Vasen HF, Moslein G, Alonso A, et al. Guidelines for the clinical management of Lynch syndrome

(hereditary non-polyposis cancer). *J Med Genet* 2007; 44 : 353-62

31. ANAES. Recommandations pour la pratique clinique. Endoscopie digestive basse : indications en dehors du dépistage en population. [online]. 2004. Available: URL: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/endoscopie_2004_recommandations_mise_en_forme_2006.pdf

32. Winawer SJ, Zauber AG, Ho MN, et al. The National Polyp Study. *Eur J Cancer Prev* 1993; 2 Suppl 2 : 83-7

33. Rex DK, Cutler CS, Lemmel GT, et al. Colonoscopic miss rates of adenomas determined by back-to-back colonoscopies. *Gastroenterology* 1997; 112 : 24-8

34. van Rijn JC, Reitsma JB, Stoker J, Bossuyt PM, van Deventer SJ, Dekker E. Polyp miss rate determined by tandem colonoscopy: a systematic review. *Am J Gastroenterol* 2006; 101 : 343-50

35. Jarvinen HJ, Aarnio M, Mustonen H, et al. Controlled 15-year trial on screening for colorectal cancer in families with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Gastroenterology* 2000; 118 : 829-34

36. De Jong AE, Morreau H, Van PM, et al. The role of mismatch repair gene defects in the development of adenomas in patients with HNPCC. *Gastroenterology* 2004; 126 : 42-8

37. Brown SR, Baraza W, Hurlstone P. Chromoscopy versus conventional endoscopy for the detection of polyps in the colon and rectum. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; CD006439

38. East JE, Suzuki N, Stavrinidis M, Guenther T, Thomas HJ, Saunders BP. Narrow band imaging for colonoscopic surveillance in hereditary non-polyposis colorectal cancer. *Gut* 2008; 57 : 65-70

39. Rijcken FE, Hollema H, Kleibeuker JH. Proximal adenomas in hereditary non-polyposis colorectal cancer are prone to rapid malignant transformation. *Gut* 2002; 50 : 382-6

40. Mecklin JP, Aarnio M, Laara E, et al. Development of colorectal tumors in colonoscopic surveillance in Lynch syndrome. *Gastroenterology* 2007; 133 : 1093-8

41. Love RR, Morrissey JF. Colonoscopy in asymptomatic individuals with a family history of colorectal cancer. *Arch Intern Med* 1984; 144 : 2209-11

42. Mecklin JP, Jarvinen HJ, Aukee S, Elomaa I, Karjalainen K. Screening for colorectal carcinoma in cancer family syndrome kindreds. *Scand J Gastroenterol* 1987; 22 : 449-53

43. Vasen HF, den Hartog Jager FC, Menko FH, Nagengast FM. Screening for hereditary non-polyposis colorectal cancer: a study of 22 kindreds in The Netherlands. *Am J Med* 1989; 86 : 278-81

44. Jarvinen HJ, Mecklin JP, Sistonen P. Screening reduces colorectal cancer rate in families with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Gastroenterology* 1995; 108 : 1405-11

45. De Jong AE, Hendriks YM, Kleibeuker JH, et al. Decrease in mortality in Lynch syndrome families because of surveillance. *Gastroenterology* 2006; 130 : 665-71

46. Vasen HF, Taal BG, Nagengast FM, et al. Hereditary nonpolyposis colorectal cancer: results of long-term surveillance in 50 families. *Eur J Cancer* 1995; 31A : 1145-8

47. Arrigoni A, Sprujevnik T, Alvisi V, et al. Clinical identification and long-term surveillance of 22

hereditary non-polyposis colon cancer Italian families. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005; 17 : 213-9

48. Pylvanainen K, Kairaluoma M, Mecklin JP. Compliance and Satisfaction with Long-Term Surveillance in Finnish HNPCC Families. *Fam Cancer* 2006; 5 : 175-8

49. Koornstra JJ, Vasen HF. Surveillance colonoscopy practice in Lynch syndrome in the Netherlands: A nationwide survey. *World J Gastroenterol* 2007; 13 : 4658-9

50. Single-stage treatment for malignant left-sided colonic obstruction: a prospective randomized clinical trial comparing subtotal colectomy with segmental resection following intraoperative irrigation. The SCOTIA Study Group. Subtotal Colectomy versus On-table Irrigation and Anastomosis. *Br J Surg* 1995; 82 : 1622-7

51. Lacy AM, Garcia-Valdecasas JC, Delgado S, et al. Laparoscopy-assisted colectomy versus open colectomy for treatment of non-metastatic colon cancer: a randomised trial. *Lancet* 2002; 359 : 2224-9

52. Leung KL, Kwok SP, Lam SC, et al. Laparoscopic resection of rectosigmoid carcinoma: prospective randomised trial. *Lancet* 2004; 363 : 1187-92

53. A comparison of laparoscopically assisted and open colectomy for colon cancer. *N Engl J Med* 2004; 350 : 2050-9

54. Hasegawa H, Kabeshima Y, Watanabe M, Yamamoto S, Kitajima M. Randomized controlled trial of laparoscopic versus open colectomy for advanced colorectal cancer. *Surg Endosc* 2003; 17 : 636-40

55. Schwenk W, Bohm B, Witt C, Junghans T, Grundel K, Muller JM. Pulmonary function following laparoscopic or conventional colorectal resection: a randomized controlled evaluation. *Arch Surg* 1999; 134 : 6-12

56. Tang CL, Eu KW, Tai BC, Soh JG, MacHin D, Seow-Choen F. Randomized clinical trial of the effect of open versus laparoscopically assisted colectomy on systemic immunity in patients with colorectal cancer. *Br J Surg* 2001; 88 : 801-7

57. Elton C, Makin G, Hitos K, Cohen CR. Mortality, morbidity and functional outcome after ileorectal anastomosis. *Br J Surg* 2003; 90 : 59-65

58. Pastore RL, Wolff BG, Hodge D. Total abdominal colectomy and ileorectal anastomosis for inflammatory bowel disease. *Dis Colon Rectum* 1997; 40 : 1455-64

59. Eu KW, Lim SL, Seow-Choen F, Leong AF, Ho YH. Clinical outcome and bowel function following total abdominal colectomy and ileorectal anastomosis in the Oriental population. *Dis Colon Rectum* 1998; 41 : 215-8

60. Soravia C, Klein L, Berk T, O'Connor BI, Cohen Z, McLeod RS. Comparison of ileal pouch-anal anastomosis and ileorectal anastomosis in patients with familial adenomatous polyposis. *Dis Colon Rectum* 1999; 42 : 1028-33

61. Marceau C, Alves A, Ouassii M, Bouhnik Y, Valleur P, Panis Y. Laparoscopic subtotal colectomy for acute or severe colitis complicating inflammatory bowel disease: a case-matched study in 88 patients. *Surgery* 2007; 141 : 640-4

62. Lovegrove RE, Constantinides VA, Heriot AG, et al. A comparison of hand-sewn versus stapled ileal pouch anal anastomosis (IPAA) following proctocolectomy: a meta-analysis of 4183 patients. *Ann Surg* 2006; 244 : 18-26

63. Maartense S, Dunker MS, Slors JF, et al. Hand-assisted laparoscopic versus open restorative proctocolectomy with ileal pouch anal anastomosis: a randomized trial. *Ann Surg* 2004; 240 : 984-91
64. Aziz O, Athanasiou T, Fazio VW, et al. Meta-analysis of observational studies of ileorectal versus ileal pouch-anal anastomosis for familial adenomatous polyposis. *Br J Surg* 2006; 93 : 407-17
65. Olsen KO, Juul S, Bulow S, et al. Female fecundity before and after operation for familial adenomatous polyposis. *Br J Surg* 2003; 90 : 227-31
66. Syngal S, Weeks JC, Schrag D, Garber JE, Kuntz KM. Benefits of colonoscopic surveillance and prophylactic colectomy in patients with hereditary nonpolyposis colorectal cancer mutations. *Ann Intern Med* 1998; 129 : 787-96
67. de Vos tot Nederveen Cappel WH, Buskens E, van DP, et al. Decision analysis in the surgical treatment of colorectal cancer due to a mismatch repair gene defect. *Gut* 2003; 52 : 1752-5
68. Heriot AG, Tekkis PP, Constantinides V, et al. Meta-analysis of colonic reservoirs versus straight coloanal anastomosis after anterior resection. *Br J Surg* 2006; 93 : 19-32
69. Araki T, Parc Y, Lefevre J, Dehni N, Tiret E, Parc R. The effect on morbidity of mesentery lengthening techniques and the use of a covering stoma after ileoanal pouch surgery. *Dis Colon Rectum* 2006; 49 : 621-8
70. Matthiessen P, Hallbook O, Rutegard J, Simert G, Sjodahl R. Defunctioning stoma reduces symptomatic anastomotic leakage after low anterior resection of the rectum for cancer: a randomized multicenter trial. *Ann Surg* 2007; 246 : 207-14
71. Hahnloser D, Pemberton JH, Wolff BG, Larson DR, Crownhart BS, Dozois RR. The effect of ageing on function and quality of life in ileal pouch patients: a single cohort experience of 409 patients with chronic ulcerative colitis. *Ann Surg* 2004; 240 : 615-21
72. Aylett SG. Rectal conservation in the surgical treatment of ulcerative colitis. *Arch Fr Mal App Dig* 1974; 63 : 585-7
73. SNFGE. Thésaurus National de Cancérologie Digestive [online]. 2008. Available: URL: <http://www.snfge.asso.fr/01-Bibliotheque/OG-Thesaurus-cancerologie/publication5/sommaire-thesaurus.asp>
74. Vasen HF, van DP, Buskens E, et al. Decision analysis in the surgical treatment of patients with familial adenomatous polyposis: a Dutch-Scandinavian collaborative study including 659 patients. *Gut* 2001; 49 : 231-5
75. Watson P, Butzow R, Lynch HT, et al. The clinical features of ovarian cancer in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Gynecol Oncol* 2001; 82 : 223-8
76. Boks DE, Trujillo AP, Voogd AC, Morreau H, Kenter GG, Vasen HF. Survival analysis of endometrial carcinoma associated with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Int J Cancer* 2002; 102 : 198-200
77. Broaddus RR, Lynch HT, Chen LM, et al. Pathologic features of endometrial carcinoma associated with HNPCC: a comparison with sporadic endometrial carcinoma. *Cancer* 2006; 106 : 87-94
78. Renkonen-Sinisalo L, Butzow R, Leminen A, Lehtovirta P, Mecklin JP, Jarvinen HJ. Surveillance for endometrial cancer in hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome. *Int J Cancer* 2007; 120 : 821-4
79. Lecuru F, Le Frere Belda MA, Bats AS, et al. Performance of office hysteroscopy and endometrial biopsy for detecting endometrial disease in women at risk of human non-polyposis colon cancer: a prospective study. *Int J Gynecol Cancer* 2008; 18 : 1326-31
80. Lecuru F, Ansquer Y, Bats AS, Olschwang S, Laurent-Puig P, Eisinger F. Cancer de l'endometre du syndrome HNPCC Actualisation des donnees. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2008; 37 : 547-53
81. Schmeler KM, Lynch HT, Chen LM, et al. Prophylactic surgery to reduce the risk of gynecologic cancers in the Lynch syndrome. *N Engl J Med* 2006; 354 : 261-9
82. Chen LM, Yang KY, Little SE, Cheung MK, Caughey AB. Gynecologic cancer prevention in Lynch syndrome/hereditary nonpolyposis colorectal cancer families. *Obstet Gynecol* 2007; 110 : 18-25

CHAPITRE 5.

CANCER GASTRIQUE DIFFUS HÉRÉDITAIRE (CGDH)

C. MARIETTE, B. BUECHER

RECOMMANDATIONS

GÉNÉTIQUE

Pour les sujets indemnes à risque, c'est-à-dire issus d'une famille dans laquelle une mutation du gène CDH1 a été identifiée, la consultation génétique en vue de la mise en œuvre d'un test moléculaire ciblé doit être proposée, à un âge qu'il est difficile de déterminer, mais pas avant 14 ans (Grade C).

Les agrégations familiales de cancers gastriques de type intestinal ne constituent pas des indications d'étude du gène CDH1, mais doivent systématiquement faire évoquer la possibilité d'une forme syndromique (accord professionnel).

GASTRECTOMIE TOTALE PRÉVENTIVE

Les bénéfices et les risques de la gastrectomie prophylactique doivent être discutés en détail avec le patient lorsqu'il est porteur d'une mutation du gène CDH1 (accord professionnel).

Lorsque le choix de la gastrectomie est fait, une gastrectomie totale avec curage D1 ou D1,5 avec omentectomie sont recommandés (Grade C).

Il est recommandé de réaliser ce geste entre 20 et 30 ans, même si l'âge optimal n'est pas défini (Grade C).

Il est recommandé de réaliser un examen extemporané des recoupes œsophagiennes et duodénales de façon à éliminer toute présence de cellules gastriques ou de cellules tumorales sur les recoupes (accord professionnel).

Le rétablissement de la continuité digestive doit être fait par anse jéjunale en Y en laissant 70 centimètres entre l'anastomose œso-jéjunale et l'anastomose au pied de l'anse (Grade B).

Les autres techniques de reconstructions ne sont pas validées, voire plus morbides. Une jéjunostomie d'alimentation est préconisée pour limiter la perte de poids postopératoire classiquement observée (accord professionnel).

SURVEILLANCE ENDOSCOPIQUE

Une surveillance endoscopique, au mieux par chromoendoscopie, est recommandée chez les sujets en attente de chirurgie ou refusant le geste de gastrectomie prophylactique après information éclairée (Grade C).

Elle est préconisée tous les 6 à 12 mois à partir du diagnostic ou 5 à 10 ans avant l'âge de détection du plus jeune cas de la famille et jusqu'à l'âge retenu pour la gastrectomie prophylactique (Grade C).

CHIMIOPRÉVENTION

Dans l'état actuel des connaissances, aucune chimioprévention n'est recommandée (Grade C).

CAS DES FAMILLES À RISQUE SANS MUTATION DU GÈNE CDH1

Pour les familles à risque sans mutation du gène CDH1, il est recommandé d'appliquer les règles hygiéno-diététiques du cancer de l'estomac, une éradication d'*Helicobacter pylori* et une surveillance annuelle par fibroscopie, au mieux chromoendoscopie (Grade C).

La place de la gastrectomie prophylactique n'est pas déterminée dans ce contexte (Grade C).

CONDUITE À TENIR VIS-À-VIS DES CANCERS ASSOCIÉS

Chez les patientes porteuses de la mutation CDH1, la priorité est à la prise en compte du risque de cancer gastrique. Une surveillance mammaire clinique semestrielle et radiologique annuelle (échographie mammaire, mammographie et IRM mammaire) peut être proposée à partir de 35-40 ans (Grade C).

Aucune recommandation ne peut être faite concernant les adénocarcinomes rectocoliques ou prostatiques dont l'association a été rapportée (Grade C).

CAS DES CGDH SYMPTOMATIQUES

En cas de CGDH symptomatique, il est recommandé de réaliser une gastrectomie totale avec curage D1,5 (Grade A) avec examen extemporané des recoupes œsophagienne et duodénale. Une coelioscopie exploratrice première à la recherche d'une carcinose est recommandée (Grade C).

ARGUMENTAIRE

CANCER GASTRIQUE DIFFUS HÉRÉDITAIRE

Le cancer de l'estomac reste une des principales causes de décès par cancer [1,1], même si une diminution de l'incidence et de la mortalité a été notée ces dernières décennies [2]. Bien que l'incidence du cancer gastrique de type intestinal, le plus fréquent, diminue progressivement, l'incidence du cancer gastrique diffus (par opposition au type intestinal de la classification de Lauren), est restée stable. Le cancer gastrique diffus, associant faible différenciation cellulaire et présence de cellules en « bagues à chatons » n'est pas synonyme de linite gastrique. La linite est définie par un aspect épaissi et rigide de la paroi gastrique alors que sur le plan histologique, il s'agit d'une réaction stromale fibreuse abondante. La linite correspondant souvent à une forme avancée de cancer gastrique diffus mais pas exclusivement [3]. La plupart des cancers gastriques sont sporadiques et semblent être le résultat des effets cumulatifs de différents facteurs environnementaux tels que le tabac, l'alcool, les habitudes alimentaires [4,5] et surtout l'infection à *Helicobacter Pylori* (HP), associés à des facteurs génétiques mineurs de prédisposition tels que des polymorphismes dans des gènes codant pour les cytokines impliquées dans la réponse inflammatoire à l'infection à HP [6].

À côté des facteurs génétiques mineurs de prédisposition impliqués dans la genèse des cancers sporadiques, d'autres facteurs génétiques pourraient jouer un rôle déterminant dans le contexte d'agrégations familiales de cancers gastriques. Une prédisposition familiale est en effet suspectée chez 10 % à 30 % des sujets atteints [2,7] et l'on estime que 1 à 3 % des **cancers gastriques seraient de type héréditaire** [8]. Parmi eux, il faut distinguer les formes syndromiques qui surviennent dans le contexte d'un syndrome de prédisposition héréditaire aux cancers connus et les formes non syndromiques qui surviennent en dehors d'un syndrome de prédisposition héréditaire aux cancers connus.

Dans le cas des formes syndromiques, le cancer de l'estomac ne correspond pas à la localisation tumorale la plus fréquente et n'est généralement pas « au premier plan de la scène clinique », mais il fait partie du spectre d'expression de l'affection. Différentes affections à transmission autosomique dominante, bien caractérisées sur le plan moléculaire, peuvent être en cause et les cancers gastriques sont préférentiellement de type intestinal. Il s'agit du syndrome HNPCC (*Hereditary Non Polyposis Colorectal Cancer*)/Lynch (mutation germinale d'un gène du système MMR - *Mismatch Repair* : MLH1, MSH2, MSH6 ou PMS2; incidence cumulée au cours de l'existence : 15 %; phénotype MSI - *Microsatellite Instability*) [9]; de la polypose adénomateuse familiale (mutation germinale du gène APC); de la polypose de Peutz-Jeghers (mutation germinale du gène STK11/LKB1) [10]; de la polypose juvénile (mutation germinale du gène SMAD4 ou du gène BMPR1A); du syndrome de Li-Fraumeni (mutation germinale du gène TP53) [11]. La recherche d'arguments cliniques en faveur de l'un ou l'autre de ces syndromes doit être systématique devant toute agrégation familiale de cancers de l'estomac. Elle peut déboucher sur la réalisation d'études génétiques spécifiques.

Les cancers gastriques de type diffus héréditaires (CGDH) font partie des formes non syndromiques des cancers gastriques héréditaires. Ils sont caractérisés par une agrégation familiale exclusive ou majoritaire de cancers gastriques de type diffus, survenant en dehors du contexte d'un syndrome de prédisposition héréditaire aux cancers connus et peuvent être en rapport avec une mutation germinale du gène CDH1.

Ils s'opposent aux formes héréditaires non syndromiques de cancers gastriques de type intestinal dans lesquelles aucune altération génétique causale n'a pu être identifiée et qui ne sont pas abordées dans le document.

GÉNÉTIQUE

Les facteurs génétiques jouent un rôle fondamental dans la survenue du CGDH, syndrome familial de transmission autosomique dominante, de type histologique diffus et causé par une mutation germinale du gène CDH1, codant pour la protéine E-cadhérine, et comptant pour 1 % de tous les cancers gastriques [8].

1. LE GÈNE CDH1 ET LA PROTÉINE E-CADHÉRINE

Localisé sur le bras long du chromosome 16 (16q 22.1), le gène CDH1 a une séquence codante de 2,6 kB qui comprend 16 exons [12]. Il code pour la E-cadhérine, protéine qui appartient à la famille des molécules d'adhésion cellule-cellule et qui joue un rôle central dans l'adhésion calcium dépendante des cellules épithéliales, le maintien de la différenciation cellulaire et de l'architecture normale des tissus épithéliaux [13,14]. Plus précisément, la E-cadhérine correspond une protéine homodimérique transmembranaire dont la fonction nécessite une interaction avec le complexe caténine-cytosquelette dans le cytoplasme et les dimères de la E-cadhérine des cellules voisines dans l'espace intercellulaire. Les complexes E-cadhérine-caténine d'un groupe de cellules voisines dans une membrane donnée s'unissent pour former des jonctions étroites, type le plus fréquent d'adhésion intercellulaire.

138

Le rôle pivot de la E-cadhérine dans le trafic transcellulaire a été confirmé par de nombreuses études expérimentales et systèmes tumoraux cellulaires. La perte de la fonction induit une perte des jonctions entre les cellules, de l'adhésivité cellulaire et des voies de signalisation impliquées dans la prolifération. La perte de l'expression induit une morphogénèse et une architecture des tissus épithéliaux anormales, une perte de la polarité cellulaire et de l'inhibition de contact, une dysrégulation de la croissance et de l'invasion des tissus adjacents [13-16]. D'un autre côté, la transfection de cellules tumorales avec un gène CDH1 sauvage restaure le phénotype normal [14,15]. Sur la base de ces données, CDH1 peut être considéré comme un gène suppresseur de tumeur ayant une responsabilité dans la cancérogenèse humaine.

2. MUTATIONS DU GÈNE CDH1 ET CANCER GASTRIQUE DIFFUS HÉRÉDITAIRE

Les cancers gastriques de type diffus sont caractérisés sur le plan histologique par leur pauvre différenciation associée à la présence de cellules indépendantes dites en « bague à chaton ».

En 1998 Guilford *et al.* [17] mettaient en évidence, au sein d'une famille Maori de Nouvelle-Zélande, une mutation germinale délétère du gène CDH1 responsable de CGDH. En 2000, l'International Collaborative Group on Hereditary Gastric Cancer (ICG-HGC) proposait de rechercher une mutation du gène CDH1 au sein de familles à haut risque répondant à l'une des deux définitions suivantes[18] (accord d'experts) :

- la présence d'au moins deux cas documentés de cancers gastriques diffus chez des apparentés au premier ou au second degré dont un découvert avant l'âge de 50 ans ;
- la présence d'au moins trois cancers gastriques diffus avérés chez des apparentés au premier ou au second degré indépendamment de l'âge de la découverte.

La transmission est de type mendélienne, autosomique dominante, de telle sorte que le risque pour les apparentés au premier degré d'individus atteints d'hériter de la mutation causale est de 50 % quel que soit leur sexe [17]. Dans la population générale, la prévalence présumée de la mutation du gène CDH1 serait de 0,1 % [19]. Approximativement 25-50 % des familles de cancer gastrique diffus correspondent aux critères ICG-HGC, mais les mutations inactivatrices de CDH1 n'ont été identifiées que chez 15 à 35 % de ces familles [20,21].

L'individualisation des CGDH est récente, ce qui sous-estime probablement le nombre de familles atteintes de la mutation génétique. Des mutations non identifiées du gène CDH1 ou des mutations d'autres gènes expliquent probablement la prédisposition au cancer gastrique diffus sans mutation de CDH1 connue. Ainsi Brooks-Wilson *et al.* [22] ont trouvé la mutation du CDH1 dans 48 % des 42 familles étudiées après avoir élargi les critères de l'ICG-HGC aux cancers coliques et mammaires associés. La fréquence de la mutation semble d'autant plus probable qu'il s'agit de cancers coliques à cellules indépendantes ou de cancers lobulaires du sein (NP 4). Bien que cette attitude ne soit pas encore validée, la récente publication de Suriano *et al.* suggère qu'une consultation d'oncogénétique est souhaitable pour les malades sans antécédent porteurs d'un cancer gastrique de type diffus découvert avant l'âge de 40 ans [23] (NP 4). Guilford *et al.* [17] ont suggéré, à partir du suivi de 107 sujets issus d'une famille avec mutation du gène CDH1 identifiée, que « la pénétrance » de l'affection (risque de développer un cancer gastrique) à 60 ans serait d'environ 70 % (67 % chez l'homme et 83 % chez la femme) [24] (NP 4). Néanmoins, ces chiffres doivent être cependant interprétés avec prudence compte tenu de la rareté de l'affection, de possibles biais de sélection des familles (sélection et identification sur la base d'une agrégation familiale de cas) et d'une hétérogénéité inter-familiale. À titre d'exemple, les chiffres de pénétrance rapportés dans le travail de Kaurah *et al.* [25] étaient inférieurs : 40 % chez les hommes et 62 % chez les femmes.

Le gène CDH1 est un gène suppresseur de tumeur intervenant précocement dans la carcinogenèse gastrique et supposant donc l'inactivation des deux allèles. Dans le CGDH, l'élément causal correspond à une mutation germinale délétère de l'un des deux allèles de ce gène. Différents types des mutations germinales ont été décrites, réparties sur toute la séquence du gène : mutations ponctuelles tronquantes (mutations faux sens ou responsables d'un décalage du cadre de lecture) ; mutations faux sens ; mutations d'épissage et plus récemment réarrangements de grande taille [21,26]. L'expression phénotypique et la pénétrance de la maladie pourraient être conditionnées en partie par la localisation et la nature de la mutation causale (corrélation phénotype/génotype). En particulier, il a été suggéré que les mutations faux sens pourraient être associées à des risques tumoraux moindres et à des âges au diagnostic plus tardifs [27].

La perte de la fonction de suppression de tumeur n'apparaît qu'en cas d'inactivation secondaire, au niveau d'une cellule épithéliale gastrique (c'est-à-dire au niveau « somatique ») du second allèle. Les mécanismes impliqués dans cette inactivation somatique peuvent correspondre soit à une mutation [28], soit à une perte de matériel chromosomique (on parle de perte d'hétérozygotie) [29], soit, plus fréquemment, à un défaut d'expression par hyperméthylation du promoteur [30]. Il a été suggéré qu'une diminution de 50 % de la fonction normale de la E-cadhérine déclencherait la carcinogenèse [31]. Celle-ci pourrait être favorisée par les facteurs environnementaux connus (*Helicobacter pylori*, tabagisme...) expliquant, pour partie, la variabilité constatée dans l'âge de survenue des cancers au sein d'une même famille.

En moyenne le cancer apparaît chez des individus jeunes bien avant 40 ans [32]. Néanmoins, il arrive que l'action protectrice de l'allèle « sauvage » agisse de façon prolongée, ce qui expliquerait que des cancers ont été décrits chez des sujets porteurs de la mutation à 71 et 78 ans [33], voire que de très rares porteurs obligatoires de la mutation soient indemnes de la maladie à 80 ou 90 ans [34].

3. CONSULTATION D'ONCOGÉNÉTIQUE

La suspicion de forme héréditaire de cancers gastriques de type diffus constitue une indication de recherche d'une mutation germinale du gène CDH1. L'étude moléculaire doit être mise en œuvre chez un individu vivant atteint d'un cancer gastrique après obtention de son consentement (conformément à la loi 2004-800 du 6 août 2004 qui régit les examens de tous types réalisés pour déterminer les caractéristiques génétiques d'un individu). Elle est généralement réalisée à partir d'un prélèvement sanguin et plus précisément à partir de l'ADN extrait des lymphocytes. En cas d'identification d'une mutation sur une première analyse, une analyse confirmatoire doit être réalisée à partir d'un second prélèvement sanguin ou d'un autre matériel, frottis jugal ou crachat salivaire, par exemple [31]. Les prélèvements sont acheminés à température ambiante au laboratoire de génétique moléculaire compétent. L'extraction préalable de l'ADN et l'envoi de celui-ci sont une autre possibilité.

Lorsque le diagnostic est évoqué dans une famille dont tous des individus atteints sont décédés, il est possible de mettre en œuvre l'étude moléculaire à partir de l'ADN extrait de la muqueuse gastrique saine provenant d'une pièce opératoire ou de biopsies. La qualité de l'ADN extrait dans cette situation est cependant incertaine, ce qui peut compromettre la faisabilité de l'étude moléculaire, en particulier lorsque le matériel disponible est fixé et inclus et/ou ancien. Dans une telle situation, l'étude ne peut être réalisée qu'après information et obtention du consentement d'un ayant droit.

L'interprétation du résultat de l'analyse est parfois délicate, notamment en cas d'identification d'une altération de type faux sens du gène CDH1 qui pose la question d'une mutation authentiquement délétère et causale, d'un simple polymorphisme ou d'une modification nucléotidique de signification inconnue. Dans cette situation, une concertation avec le généticien moléculaire et le recours éventuel à des tests fonctionnels sont nécessaires. En effet, un test moléculaire ciblé (également appelé test « pré-symptomatique ») ne peut être proposé aux apparentés à risques indemnes qu'en l'absence d'ambiguïté sur le caractère causal de l'altération identifiée.

Ce test moléculaire ciblé ne peut être prescrit et mis en œuvre que dans le contexte spécifique d'une consultation de génétique oncologique réalisée dans le cadre d'une structure habilitée et déclarée auprès du ministère. Là encore, l'analyse doit être réalisée à partir de deux prélèvements indépendants et après obtention du consentement écrit de l'individu ou d'un parent chez les mineurs. La question de l'âge auquel le test doit être proposé aux apparentés indemnes d'individus avec mutation de gène CDH1 est délicate. Au moins 5 cas de cancers gastriques ayant été rapportés entre 14 et 18 ans [17,24], il semble raisonnable de l'envisager à partir de 14 ans mais pas avant cet âge. La mise en place d'une assistance psychologique, pour l'individu testé et/ou ses parents, doit être systématiquement proposée, éventuellement avant la réalisation du test. En cas de positivité, il est nécessaire de mettre en place une surveillance endoscopique et de discuter d'une indication de gastrectomie prophylactique. Les individus non porteurs de la mutation familiale du gène CDH1 peuvent être rassurés. Leur risque de cancer gastrique rejoint probablement celui de la population générale et il n'y a d'indication de prise en charge spécifique. Enfin, il n'existe pas de risque pour leur descendance.

Des problèmes médicaux, éthiques, psychologiques et médico-légaux influencent les décisions de tests génétiques et de chirurgie [35].

4. CONCLUSIONS

Avec des critères plus larges comme ceux de l'ICG-HGC, une mutation germinale du gène CDH1 rendrait compte de 30 à 50 % de ces formes héréditaires, alors que la prévalence des mutations du gène CDH1 serait moindre, de l'ordre de 15 à 35 % des cas [20,21]. La présentation clinique est évocatrice d'une forme héréditaire à transmission autosomique dominante dans 3 % des cas environ.

En pratique, la validation des critères de l'ICG-HGC (c'est-à-dire les situations cliniques résumées ci-dessous) constitue une indication de consultation de génétique oncologique et d'étude du gène CDH1 (accord d'experts internationaux) :

- la présence d'au moins deux cas documentés de cancers gastriques diffus chez des apparentés au premier ou au second degré dont un cas diagnostiqué avant l'âge de 50 ans ;
- la présence d'au moins trois cancers gastriques diffus avérés chez des apparentés au premier ou deuxième degré quels que soient les âges au diagnostic.

La consultation de génétique oncologique en vue de l'étude du gène CDH1 doit être également considérée dans les situations cliniques suivantes [22,23,35] :

- cancer gastrique de type diffus diagnostiqué à un âge inférieur à 45 ou 40 ans ;
- association d'un cancer gastrique de type diffus et d'un carcinome mammaire de type lobulaire infiltrant ou d'un carcinome colorectal à cellules indépendantes chez un même individu ou chez deux apparentés au premier ou au second degré ;
- agrégations familiales de carcinomes mammaires de type lobulaire infiltrant non liées à BRCA, en l'absence d'antécédent familial de cancer gastrique (cf. paragraphe sur les autres localisations tumorales à risque).

Il n'y a pas de test possible chez les individus indemnes issus d'une famille avec agrégation de cancer gastrique en l'absence de mutation préalablement identifiée chez un individu atteint.

L'étude immunohistochimique de l'expression de la E-cadhérine n'est pas utile pour sélectionner les individus candidats à une étude constitutionnelle dans la mesure où le défaut d'expression de la E-cadhérine au niveau tumoral est constant dans les formes sporadiques.

Il est vraisemblable que les indications de consultation d'oncogénétique et d'étude du gène CDH1 se précisent au cours des années à venir.

GASTRECTOMIE TOTALE PRÉVENTIVE

1. ÉVALUATION DU RISQUE

La forme diffuse du cancer gastrique est associée à un taux très élevé de récurrences avec un mauvais pronostic et une mortalité élevée lorsque les symptômes apparaissent [3,36] (niveau de preuve 3). Le risque de survenue d'un cancer gastrique chez un sujet porteur d'une mutation du gène CDH1 fait proposer en pratique une gastrectomie totale prophylactique même si la fibroscopie, l'écho-endoscopie et les biopsies multiples préopératoires sont normales, ceci étant lié au développement sous-muqueux des cellules en « bague à chaton ». Dans la chirurgie du cancer gastrique, la mortalité postopératoire s'échelonne de 0 à 22 % (moyenne 0-4 %) avec une morbidité de 0 à 65 % (moyenne 30-35 %) [37] (niveau de preuve 1). Chez des sujets jeunes, sans lésion cancéreuse évidente, le taux de complications postopératoires attendu est plus faible. La morbi-mortalité était nulle dans la série de 6 patients opérés de façon prophylactique pour CGDH par Norton *et al.* [36] (niveau de preuve 4).

Même si l'âge optimal n'est pas défini, la plupart des auteurs proposent ce geste entre 20 et 30 ans [17,38] (NP 4). À noter qu'au moins 5 cancers gastriques ont été rapportés avant l'âge de 18 ans ; le plus jeune avait 14 ans [17,22].

2. SPÉCIFICITÉS ANATOMOPATHOLOGIQUES

La pièce opératoire peut être macroscopiquement normale. En effet, ce type de cancer ne se développe pas sous forme de masse exophytique mais se propage en sous-muqueux. Du fait de foyers microscopiques disséminés qui peuvent être au nombre de 1 à plusieurs centaines, il faut inclure la totalité de la pièce opératoire pour pouvoir les mettre en évidence. Seules des coupes sériées systématiques permettent de les découvrir [38]. Les foyers sont souvent plus nombreux dans le fundus. À ce stade, ces foyers sont présents dans la partie profonde de la muqueuse et respectent la musculature muqueuse et les ganglions [32]. Ils s'accompagnent de lésions de néoplasie intra-épithéliale très particulières, qui n'ont été décrites que dans ce contexte [39]. Elles sont caractérisées par la présence, dans l'épithélium, de cellules mucosécrétantes prenant l'aspect de cellules en « bague à chaton », mais qui n'ont pas encore franchi la membrane basale, en particulier au niveau du collet des cryptes et qui s'étendent parfois sous une forme « pagétoïde » dans l'épithélium de surface.

3. CONCLUSIONS

Plusieurs considérations doivent être soulevées :

- la pénétrance du cancer gastrique chez les sujets porteurs d'une mutation germinale de CDH1 est variablement appréciée et les chiffres rapportés doivent être interprétés avec prudence. Quoiqu'il en soit, elle n'est pas de 100 % et pourrait être d'environ 70 %, ce qui signifie que l'intervention sera inutile chez près de 30 % des patients [19] ;
- le nombre de gastrectomies prophylactiques chez des sujets avec mutation germinale de CDH1 est encore à ce jour faible et même si l'évidence est forte, aucune conclusion définitive ne peut être faite quant à leur impact [40], notamment du fait de l'absence de données à long terme ;

- les impacts physiques (perte de poids, malabsorption des graisses, *dumping syndrome*, pullulation bactérienne, carences vitaminiques...) et psychologiques de la gastrectomie totale ne sont pas négligeables ;
- près de 40 % des gastrectomies prophylactiques ont été réalisées chez les membres d'une même famille (famille Maori décrite initialement par Guilford *et al.* [17]), limitant l'extension des conclusions aux autres familles ;
- dans la plupart des cas rapportés, des foyers microscopiques de carcinome *in situ* disséminés de moins de 1 millimètre de diamètre ont été mis en évidence. Après une phase précoce et prolongée de carcinome *in situ*, un carcinome invasif n'est susceptible de se développer qu'après d'autres modifications génétiques et épigénétiques [41] ;
- après gastrectomie prophylactique pour CGDH, le risque d'invasion ganglionnaire est faible, sous réserve du faible nombre de cas rapportés, ne justifiant pas d'un curage extensif, au mieux de type D1,5 [36] (niveau de preuve 4).

L'intérêt de l'examen extemporané des recoupes œsophagienne et duodénale n'a pas été étudié spécifiquement dans le cadre des gastrectomies prophylactiques. Néanmoins, du fait des foyers microscopiques multiples pouvant être découverts fortuitement sur la pièce d'exérèse, cet examen extemporané apparaît important (accord d'experts).

À noter que des études expérimentales réalisées à partir de cultures de cellules de sujets porteurs de la mutation du gène CDH1 ont évoqué un défaut de cicatrisation qui pourrait potentiellement augmenter le risque de fistule anastomotique [23,42].

Enfin, l'expérience de l'équipe chirurgicale est essentielle pour limiter la morbi-mortalité postopératoire de cette chirurgie prophylactique effectuée chez des sujets jeunes (niveau de preuve 4).

SURVEILLANCE ENDOSCOPIQUE

Des risques contradictoires sont à prendre en compte : la pénétrance incomplète de la maladie, la survenue généralement précoce du cancer gastrique, le risque opératoire, les conséquences nutritionnelles sur la croissance et psychologiques d'une gastrectomie réalisée avant la fin de l'adolescence. La surveillance endoscopique est donc à mettre en balance, même si aucune recommandation à ce jour ne permet de bien la codifier.

1. DONNÉES DE LA LITTÉRATURE

Il est probable que le risque de développer précocement un cancer soit lié au type (nature et localisation) de mutation causale mais aussi à des facteurs carcinogènes associés. Ainsi, Malaty *et al.* [43] ayant suivi 224 enfants de 1975 à 1995, ont montré que la prévalence de *Helicobacter pylori* était de 8 % à l'âge de 1 à 3 ans pour atteindre 24 % entre 18 et 23 ans. Il paraît donc logique de rechercher très précocement la présence de cette bactérie chez chaque membre de ces familles, même très jeune et de l'éradiquer afin de tenter de minimiser le risque de survenue précoce de ces tumeurs [18] (niveau de preuve 4). Le contrôle de l'efficacité du traitement d'éradication doit être systématique dans ce contexte (biopsies systématiques lors du prochain contrôle endoscopique +/- test respiratoire). Chez les porteurs de la mutation non gastrectomisés, une surveillance étroite par une fibroscopie tous les 6 à 12 mois est préconisée [44] à partir du diagnostic (réception d'un test positif) ou 5 à 10 ans avant l'âge de détection du plus jeune cas de la famille et jusqu'à l'âge retenu pour la gastrectomie prophylactique [18] (niveau de preuve 4). Néanmoins, lorsque le malade n'est pas symptomatique, la fibroscopie, même associée à des colorations par le bleu de méthylène ou le rouge carmin indigo, ne permet pas d'orienter les biopsies du fait de l'absence de lésion endoluminale le plus souvent. En outre les biopsies muqueuses sont superficielles et découvrent difficilement les foyers de carcinome qui se développent dans la partie profonde de la muqueuse [18,31]. La probabilité de trouver un foyer de carcinome par 5 biopsies faites au hasard est estimée à moins de 5 % [18,38]. La surveillance standard des sujets asymptomatiques étant peu efficace, Shaw *et al.* [45] proposent une surveillance par chromo-endoscopie selon le protocole défini par Tatsuta *et al.* [46] (niveau de preuve 4). Cette technique consiste à imprégner la muqueuse d'un agent mucolytique (N-acétylcystéine) ingéré 30 minutes avant l'endoscopie, puis à injecter en intraveineux une solution de pentagastrine (5 µg/kg dans 10 mL de sérum physiologique). Des colorations de la muqueuse par le Rouge Congo puis par le bleu de méthylène sont ensuite réalisées au moyen d'un cathéter spray pour tenter d'identifier des zones suspectes et cibler les biopsies à leur niveau. Trente-trois malades porteurs de la mutation du CDH1 ont été surveillés ainsi pendant 5 ans. Dix malades ont été gastrectomisés pour la découverte de lésions douteuses ou de biopsies positives. Seules les lésions supérieures à 4 millimètres sont détectées par la méthode. L'efficacité de cette procédure est donc incertaine et le rationnel pour l'utilisation d'un tel protocole n'est pas clair. Enfin, le potentiel carcinogène du Rouge Congo rend son utilisation systématique et répétée dans ce contexte tout à fait discutable.

L'échoendoscopie ainsi que les techniques de spectroscopie de fluorescence ne semblent pas apporter de bénéfice supplémentaire [31,44] (niveau de preuve 4). Une publication récente fait état de deux foyers de fixation au F18-fluorodéoxyglucose (FDG) qui ont été détectés par tomographie par émission de positons chez un malade asymptomatique porteur de la mutation qui avait une fibroscopie normale [40] (niveau de preuve 4). L'intérêt d'un tel examen devra être confirmé.

2. CONCLUSIONS

Même si la chromo-endoscopie augmente significativement le nombre de foyers de carcinome détectés, nombre d'entre eux ne sont pas repérés par cette technique. Le pronostic redoutable des CGDH et leur rapidité d'évolution nous semblent devoir faire réserver ce type de surveillance aux malades qui refusent la gastrectomie préventive.

Dans le futur, de nouvelles méthodes d'imagerie et le développement de marqueurs moléculaires par brossage gastrique ou analyse du liquide de lavage pourraient être une alternative aux biopsies réalisées au hasard [47]. Les nouvelles techniques endoscopiques de détection ou de caractérisation (endoscopie à bandes spectrales étroites - NBI et FICE - ; autofluorescence ou fluorescence induite ; endomicroscopie) pourraient être intéressantes et leur performance mériterait d'être évaluée chez ces sujets à risque très élevé.

CHIMIOPRÉVENTION

La chimioprévention est une technique de prophylaxie qui consiste à administrer à une personne une molécule visant à diminuer son risque de développer un cancer.

1. DONNÉES DE LA LITTÉRATURE

CDH1 est un gène suppresseur de tumeur et par conséquent une perte ou une inactivation de l'allèle normal restant est nécessaire afin d'initier la maladie chez les patients porteurs de l'anomalie génétique. Ce second évènement est habituellement une délétion de tout le gène ou une mise en silence du gène par méthylation de son promoteur [30]. De façon intéressante, un agent déméthylant, la 5-azacytidine, permet de restaurer l'expression de la E-cadhérine dans une ligne cellulaire de cancer de l'estomac dans lesquelles le promoteur du gène CDH1 était méthylé [48] (niveau de preuve 4).

2. CONCLUSIONS

La place d'un traitement de chimioprévention des patients porteurs de la mutation par un agent déméthylant reste à déterminer. Une meilleure compréhension des mécanismes de cancérogenèse devrait permettre de développer d'autres stratégies de chimioprévention.

CAS DES FAMILLES À RISQUE SANS MUTATION DU GÈNE CDH1

L'absence de mutation du gène CDH1 détectable dans des familles avec agrégation de cancers gastrique de type diffus évocatrice d'une transmission mendélienne autosomique dominante peut être la conséquence, (i) d'un défaut d'identification d'une mutation causale de CDH1 par défaut de sensibilité de la technique d'analyse (à ce titre, il faut souligner la nécessité de recherche des réarrangements de grandes tailles, c'est-à-dire des délétions ou des duplication exoniques, en l'absence de mutation ponctuelle identifiée) ou, (ii) d'une prédisposition génétique impliquant l'altération d'un ou de plusieurs autres gènes ou, (iii) moins probablement d'une agrégation fortuite. À noter qu'il a par ailleurs été rapporté un syndrome autosomique dominant associant polypes gastriques et cancers diffus de l'estomac, sans relation avec une mutation du gène CDH1 [34,49].

Que proposer aux familles répondant aux critères de l'ICG-HGC pour lesquelles les tests ne montrent pas de mutation du CDH1 ? Si une éradication de *Helicobacter pylori* et la promotion de règles hygiéno-diététiques *ad hoc* s'imposent, la place de la gastrectomie totale est plus difficile à préciser. Une surveillance annuelle à partir de la fin de l'adolescence se discute par fibroscopie ou mieux par chromo-endoscopie. Pour chaque cas, l'attitude est à adapter en fonction de l'état psychologique du malade, de son morphotype, de la présence d'éventuels foyers de gastrites et du risque opératoire [50].

CONDUITE À TENIR VIS-À-VIS DES CANCERS ASSOCIÉS

Les mutations germinales du gène CDH1 sont vraisemblablement associées à une augmentation significative du risque relatif d'autres type tumoraux : carcinomes mammaires de type lobulaires infiltrants (contrairement aux carcinomes canauxaires infiltrants, ce type histologique est associé à un défaut d'expression de la E-cadhérine en immunohistochimie) [51], adénocarcinomes rectocoliques à cellules indépendantes et adénocarcinomes prostatiques. Néanmoins, l'inclusion de ces cancers associés dans la définition du CGDH n'est pas encore établie [44].

À partir d'une simulation sur 11 familles ayant la mutation CDH1, le risque cumulé de développer un cancer du sein chez les femmes a été estimé à 39 % à 80 ans (IC95 % [12-85]) avec un risque combiné de développer un cancer gastrique ou un cancer du sein de 90 % à 80 ans [19]. Le risque de cancer mammaire apparaît à partir de 40 ans [19], essentiellement de type lobulaire. La mutation ne semble pas favoriser la survenue précoce d'un cancer du sein [20,52]. Comme pour les cancers de l'estomac, il faut considérer que les données de prévalence sont largement méconnues. Des mutations du gène CDH1 ont par ailleurs été identifiées dans des familles avec agrégation de carcinomes mammaires lobulaires infiltrants non liés à BRCA et en l'absence d'antécédent familial de cancer gastrique [35].

Ces données justifient les propositions faites précédemment relatives aux indications de consultation de génétique oncologique et de critères d'étude du gène CDH1 :

- association d'un cancer gastrique de type diffus et d'un carcinome mammaire de type lobulaire infiltrant ou d'un carcinome colorectal à cellules indépendantes chez un même individu ou chez deux apparentés au premier ou au second degré ;
- agrégations familiales de carcinomes mammaires de type lobulaire infiltrant non liées à BRCA, en l'absence d'antécédent familial de cancer gastrique (cf. paragraphe sur les autres localisations tumorales à risque).

Aucune donnée n'est actuellement disponible dans la littérature concernant les modalités les plus appropriées pour la surveillance mammaire des femmes porteuses d'une mutation du gène CDH1. Il paraît cependant raisonnable d'associer à la palpation mammaire soignée semestrielle et au bilan radiologique conventionnel (échographie mammaire et mammographie) annuel, une IRM mammaire annuelle par analogie à la stratégie de dépistage recommandée chez les femmes porteuses d'une mutation germinale d'un gène BRCA.

L'indication de l'IRM paraît d'autant plus justifiée que la performance de la mammographie pour le dépistage des cancers du sein est plus faible pour les carcinomes lobulaires infiltrants que pour les carcinomes canaux infiltrants.

Bien que les données soient insuffisantes pour conclure [22], il semble prudent de proposer à partir de 35-40 ans aux femmes porteuses d'une mutation du gène CDH1, une surveillance mammaire par une équipe de sénologues et de radiologues spécialistes capables de proposer les dernières évolutions technologiques en imagerie (un arrêt de la surveillance est préconisé si l'espérance de vie est inférieure à 5-10 ans) [53].

Plusieurs cas de cancers rectocoliques ont par ailleurs été rapportés [54]. Quelques cas de cancers coliques de type diffus avec présence à l'histologie de cellules en « bague à chaton », qui sont des entités très rares, ont été décrits [22]. Des études épidémiologiques scandinaves ont trouvé la même fréquence de cette mutation (environ 1 %) dans la population normale et dans celle des cancers coliques sporadiques étudiés [55].

CAS DES CGDH SYMPTOMATIQUES

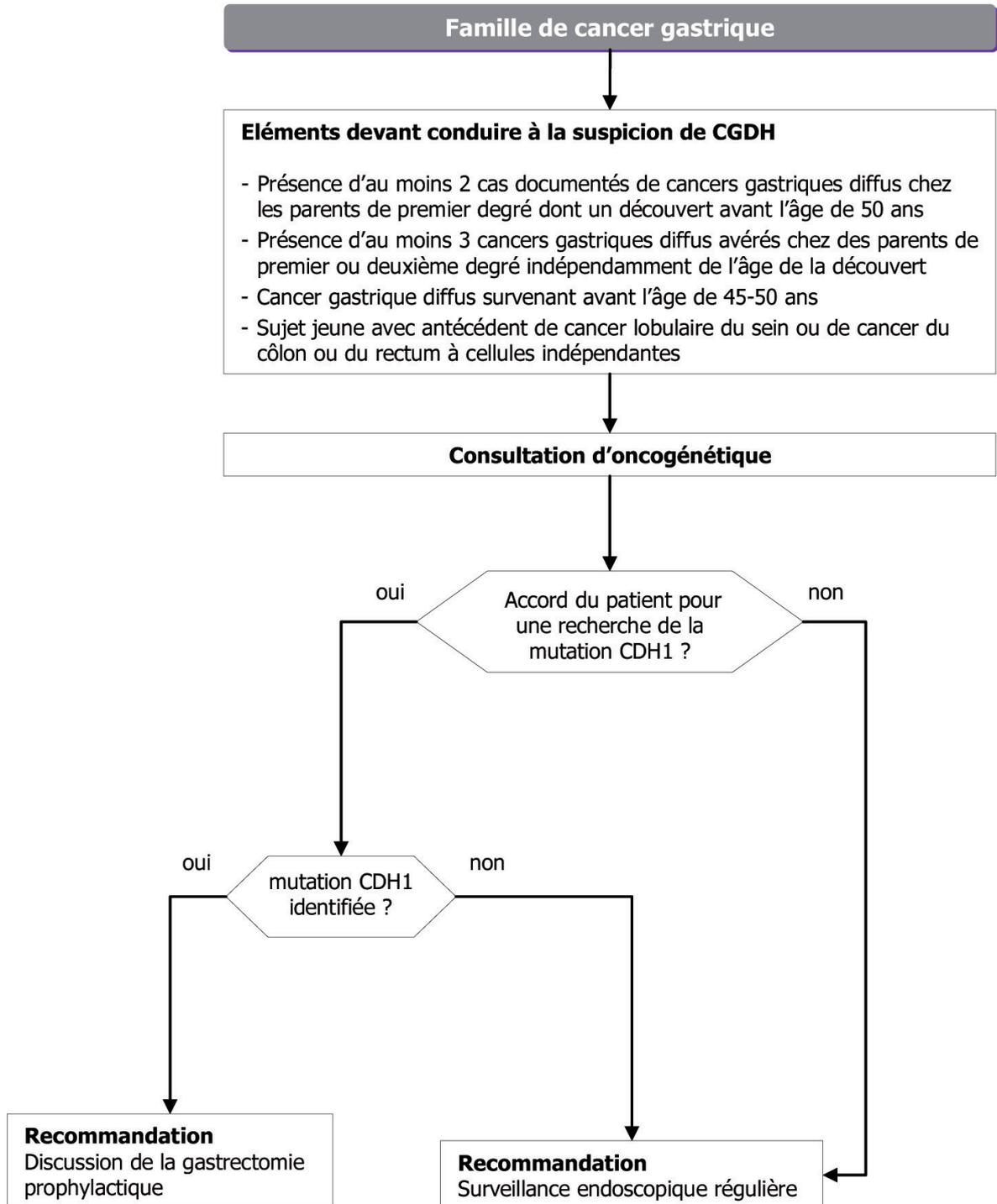
Lorsque le CGDH est symptomatique, la laparotomie pour gastrectomie découvre souvent un estomac infiltré avec une carcinose péritonéale [3]. Très souvent, la tumeur est déjà au-dessus de toutes possibilités thérapeutiques efficaces [31]. La prise en charge chirurgicale de ces cancers suit celle recommandée pour les adénocarcinomes classiques à savoir gastrectomie totale avec curage D1,5 [56] (NP 1). Une coelioscopie exploratrice première apparaît opportune du fait du risque élevé de carcinose péritonéale (NP 4) avec examen extemporé des recoupes œsophagienne et duodénale (NP 4) [3]. Caldas *et al.* [44] ont insisté sur la fréquence des métastases ovariennes (syndrome de Krükenberg) qui doivent être recherchées systématiquement lors de l'exploration abdominale chez la femme.

Réciproquement, en cas d'antécédent de cancer ovarien chez un membre d'une famille porteur d'une mutation du gène CDH1, il est conseillé une relecture systématique de l'histologie pour s'assurer que la tumeur ovarienne n'était pas une métastase d'un cancer gastrique diffus non diagnostiqué [44].

REGISTRE CGDH ET RECHERCHE

Du fait de la rareté de ces syndromes héréditaires, une compilation de données et d'expérience est nécessaire pour déterminer les meilleures stratégies de prise en charge dans un futur proche. Le registre HDGC, basé à Cambridge, collecte les données et le matériel de recherche à partir d'endoscopies de surveillance ou de gastrectomies prophylactiques. De plus, le devenir des patients opérés comparativement à la surveillance, est renseigné notamment sur les données de la qualité de vie. Pour plus d'informations, contacter Nicola Grehan, Research Nurse to Professor Carlos Caldas, Box 193, University Department of Oncology, Addenbrookes Hospital, Cambridge CB2 2QQ, UK.

Figure 1. Schéma de prise en charge des patients suspects d'être porteurs d'un cancer gastrique héréditaire diffus



POINTS-CLÉS

CANCER GASTRIQUE DIFFUS HÉRÉDITAIRE

1. Les cancers gastriques de type diffus, associant faible différenciation cellulaire et présence de cellules en « bague à chaton », peuvent être sporadiques ou héréditaires. Les formes héréditaires sont caractérisées par un mode de transmission autosomique dominant et une pénétrance élevée, probablement de l'ordre de 70 % à 60 ans.
2. Le diagnostic de cancer gastrique de type diffus héréditaire est généralement plus précoce que dans les formes sporadiques et des cas ont été rapportés à des âges particulièrement jeunes, inférieurs à 18 ans. Le pronostic est redoutable, comparable à celui des formes sporadiques (survie de 10 % à 5 ans).
3. Une mutation germinale délétère du gène CDH1, qui code pour la protéine d'adhésion inter-cellulaire E-cadhérine, est identifiée dans 50 % des cas environ. Cette altération serait également associée à une augmentation du risque d'autres types tumoraux : carcinomes mammaires de type lobulaire infiltrants et adénocarcinomes colorectaux principalement.
4. Une mutation du gène CDH1 doit être recherchée chez un individu atteint dans les situations cliniques suivantes : (i) au moins deux cas de cancers gastriques de type diffus avérés chez des apparentés au premier ou second degré dont un cas diagnostiqué avant l'âge de 50 ans, (ii) au moins trois cas de cancers gastriques de type diffus avérés chez des apparentés au premier ou deuxième degré quel que soient les âges au diagnostic, et par extension, (iii) cancer gastrique de type diffus diagnostiqué à un âge inférieur à 45 ou 40 ans, (iv) association d'un cancer gastrique de type diffus et d'un carcinome mammaire de type lobulaire infiltrant ou d'un carcinome colorectal à cellules indépendantes chez un même individu ou chez deux apparentés au premier ou au second degré. Cette recherche pourrait également être indiquée dans les agrégations familiales de carcinomes mammaires de type lobulaire infiltrant non liées à BRCA, en l'absence d'antécédent familial de cancer gastrique.
5. Compte tenu des difficultés et de l'absence d'efficacité démontrée de la surveillance endoscopique, de l'absence de traitement médical préventif permettant de diminuer le risque de cancer et de la gravité des risques carcinologiques, une gastrectomie totale prophylactique doit être systématiquement envisagée chez les individus porteurs d'une mutation du gène CDH1.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005; 55 : 74-108
2. La VC, Lucchini F, Negri E, Boyle P, Maisonneuve P, Levi F. Trends of cancer mortality in Europe, 1955-1989: IV, Urinary tract, eye, brain and nerves, and thyroid. *Eur J Cancer* 1992; 28A : 1210-81
3. Piessen G, Messager M, Leteurtre E, Triboulet JP, Mariette C. Signet ring cell histology is an independent predictor of poor prognosis in gastric adenocarcinoma regardless of tumoral clinical presentation. *Ann Surg* 2009; in press
4. Sasazuki S, Sasaki S, Tsugane S. Cigarette smoking, alcohol consumption and subsequent gastric cancer risk by subsite and histologic type. *Int J Cancer* 2002; 101 : 560-6
5. Serafini M, Bellocco R, Wolk A, Ekstrom AM. Total antioxidant potential of fruit and vegetables and risk of gastric cancer. *Gastroenterology* 2002; 123 : 985-91
6. El-Omar EM, Rabkin CS, Gammon MD, et al. Increased risk of noncardia gastric cancer associated with proinflammatory cytokine gene polymorphisms. *Gastroenterology* 2003; 124 : 1193-201
7. Zanghieri G, Di GC, Sacchetti C, et al. Familial occurrence of gastric cancer in the 2-year experience of a population-based registry. *Cancer* 1990; 66 : 2047-51
8. Laurent-Puig P, Legoix P, Bluteau O, et al. Genetic alterations associated with hepatocellular carcinomas define distinct pathways of hepatocarcinogenesis. *Gastroenterology* 2001; 120 : 1763-73
9. Aarnio M, Salovaara R, Aaltonen LA, Mecklin JP, Jarvinen HJ. Features of gastric cancer in hereditary non-polyposis colorectal cancer syndrome. *Int J Cancer* 1997; 74 : 551-5
10. Wu MS, Chen CJ, Lin JT. Genetic alterations and polymorphisms in gastric cancer. *J Formos Med Assoc* 2003; 102 : 447-58
11. Varley JM, McGown G, Thorncroft M, et al. An extended Li-Fraumeni kindred with gastric carcinoma and a codon 175 mutation in TP53. *J Med Genet* 1995; 32 : 942-5
12. Dunbier A, Guilford P. Hereditary diffuse gastric cancer. *Adv Cancer Res* 2001; 83 : 55-65
13. Mayer B, Johnson JP, Leitzl F, et al. E-cadherin expression in primary and metastatic gastric cancer: down-regulation correlates with cellular dedifferentiation and glandular disintegration. *Cancer Res* 1993; 53 : 1690-5
14. Vlemminckx K, Vakaet L, Jr., Mareel M, Fiers W, van RF. Genetic manipulation of E-cadherin expression by epithelial tumor cells reveals an invasion suppressor role. *Cell* 1991; 66 : 107-19
15. Christofori G, Semb H. The role of the cell-adhesion molecule E-cadherin as a tumour-suppressor gene. *Trends Biochem Sci* 1999; 24 : 73-6
16. Handschuh G, Candidus S, Lubber B, et al. Tumour-associated E-cadherin mutations alter cellular morphology, decrease cellular adhesion and increase cellular motility. *Oncogene* 1999; 18 : 4301-12
17. Guilford P, Hopkins J, Harraway J, et al. E-cadherin germline mutations in familial gastric cancer. *Nature* 1998; 392 : 402-5
18. Park JG, Yang HK, Kim WH, Caldas C, Yokota J, Guilford PJ. Report on the first meeting of the International Collaborative Group on Hereditary Gastric Cancer. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92 : 1781-2
19. Pharoah PD, Guilford P, Caldas C. Incidence of gastric cancer and breast cancer in CDH1 (E-cadherin) mutation carriers from hereditary diffuse gastric cancer families. *Gastroenterology* 2001; 121 : 1348-53
20. Keller G, Vogelsang H, Becker I, et al. Diffuse type gastric and lobular breast carcinoma in a familial gastric cancer patient with an E-cadherin germline mutation. *Am J Pathol* 1999; 155 : 337-42
21. Oliveira C, Bordin MC, Grehan N, et al. Screening E-cadherin in gastric cancer families reveals germline mutations only in hereditary diffuse gastric cancer kindred. *Hum Mutat* 2002; 19 : 510-7
22. Brooks-Wilson AR, Kaurah P, Suriano G, et al. Germline E-cadherin mutations in hereditary diffuse gastric cancer: assessment of 42 new families and review of genetic screening criteria. *J Med Genet* 2004; 41 : 508-17
23. Suriano G, Yew S, Ferreira P, et al. Characterization of a recurrent germ line mutation of the E-cadherin gene: implications for genetic testing and clinical management. *Clin Cancer Res* 2005; 11 : 5401-9
24. Roukos DH, Kappas AM, Tsianos E. Role of surgery in the prophylaxis of hereditary cancer syndromes. *Ann Surg Oncol* 2002; 9 : 607-9
25. Kaurah P, MacMillan A, Boyd N, et al. Founder and recurrent CDH1 mutations in families with hereditary diffuse gastric cancer. *JAMA* 2007; 297 : 2360-72
26. Barber M, Fitzgerald RC, Caldas C. Familial gastric cancer - aetiology and pathogenesis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2006; 20 : 721-34
27. More H, Humar B, Weber W, et al. Identification of seven novel germline mutations in the human E-cadherin (CDH1) gene. *Hum Mutat* 2007; 28 : 203
28. Becker KF, Atkinson MJ, Reich U, et al. E-cadherin gene mutations provide clues to diffuse type gastric carcinomas. *Cancer Res* 1994; 54 : 3845-52
29. Liu YC, Shen CY, Wu HS, et al. Mechanisms inactivating the gene for E-cadherin in sporadic gastric carcinomas. *World J Gastroenterol* 2006; 12 : 2168-73
30. Grady WM, Willis J, Guilford PJ, et al. Methylation of the CDH1 promoter as the second genetic hit in hereditary diffuse gastric cancer. *Nat Genet* 2000; 26 : 16-7
31. Fitzgerald RC, Caldas C. E-cadherin mutations and hereditary gastric cancer: prevention by resection? *Dig Dis* 2002; 20 : 23-31
32. Lewis FR, Mellinger JD, Hayashi A, et al. Prophylactic total gastrectomy for familial gastric cancer. *Surgery* 2001; 130 : 612-7
33. Huiping C, Kristjansdottir S, Jonasson JG, Magnusson J, Egilsson V, Ingvarsson S. Alterations of E-cadherin and beta-catenin in gastric cancer. *BMC Cancer* 2001; 1 : 16
34. Gayther SA, Goringe KL, Ramus SJ, et al. Identification of germ-line E-cadherin mutations in gastric cancer families of European origin. *Cancer Res* 1998; 58 : 4086-9

35. Masciari S, Larsson N, Senz J, et al. Germline E-cadherin mutations in familial lobular breast cancer. *J Med Genet* 2007; 44 : 726-31
36. Norton JA, Ham CM, Van DJ, et al. CDH1 truncating mutations in the E-cadherin gene: an indication for total gastrectomy to treat hereditary diffuse gastric cancer. *Ann Surg* 2007; 245 : 873-9
37. Lehnert T, Buhl K. Techniques of reconstruction after total gastrectomy for cancer. *Br J Surg* 2004; 91 : 528-39
38. Huntsman DG, Carneiro F, Lewis FR, et al. Early gastric cancer in young, asymptomatic carriers of germ-line E-cadherin mutations. *N Engl J Med* 2001; 344 : 1904-9
39. Carneiro F, Huntsman DG, Smyrk TC, et al. Model of the early development of diffuse gastric cancer in E-cadherin mutation carriers and its implications for patient screening. *J Pathol* 2004; 203 : 681-7
40. van Kouwen MC, Drenth JP, Oyen WJ, et al. [18F]Fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography detects gastric carcinoma in an early stage in an asymptomatic E-cadherin mutation carrier. *Clin Cancer Res* 2004; 10 : 6456-9
41. Blair V, Martin I, Shaw D, et al. Hereditary diffuse gastric cancer: diagnosis and management. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4 : 262-75
42. Hanby AM, Chinery R, Poulson R, Playford RJ, Pignatelli M. Downregulation of E-cadherin in the reparative epithelium of the human gastrointestinal tract. *Am J Pathol* 1996; 148 : 723-9
43. Malaty HM, Logan ND, Graham DY, Ramchatesingh JE. Helicobacter pylori infection in preschool and school-aged minority children: effect of socioeconomic indicators and breast-feeding practices. *Clin Infect Dis* 2001; 32 : 1387-92
44. Caldas C, Carneiro F, Lynch HT, et al. Familial gastric cancer: overview and guidelines for management. *J Med Genet* 1999; 36 : 873-80
45. Shaw D, Blair V, Framp A, et al. Chromoendoscopic surveillance in hereditary diffuse gastric cancer: an alternative to prophylactic gastrectomy? *Gut* 2005; 54: 461-8
46. Tatsuta M, Okuda S, Tamura H, Taniguchi H. Endoscopic diagnosis of early gastric cancer by the endoscopic Congo red-methylene blue test. *Cancer* 1982; 50 : 2956-60
47. Fitzgerald RC, Caldas C. Familial gastric cancer - clinical management. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2006; 20 : 735-43
48. Fang JY, Xiao SD. Alteration of DNA methylation in gastrointestinal carcinogenesis. *J Gastroenterol Hepatol* 2001; 16 : 960-8
49. Seruca R, Carneiro F, Castedo S, David L, Lopes C, Sobrinho-Simoes M. Familial gastric polyposis revisited. Autosomal dominant inheritance confirmed. *Cancer Genet Cytogenet* 1991; 53 : 97-100
50. Sezeur A, Schielke A, Larue L, Flejou JF. Cancer gastrique héréditaire diffus. *Gastroenterol Clin Biol* 2006; 30 : 1205-13
51. Schrader KA, Masciari S, Boyd N, et al. Hereditary diffuse gastric cancer: association with lobular breast cancer. *Fam Cancer* 2008; 7 : 73-82
52. Zhu ZG, Yu YY, Zhang Y, et al. Germline mutational analysis of CDH1 and pathologic features in familial cancer syndrome with diffuse gastric cancer/breast cancer proband in a Chinese family. *Eur J Surg Oncol* 2004; 30 : 531-5
53. Eisinger F, Bressac B, Castaigne D, et al. Identification et prise en charge des prédispositions héréditaires aux cancers du sein et de l'ovaire (mise à jour 2004). *Bull Cancer* 2004; 91 : 219-37
54. Richards FM, McKee SA, Rajpar MH, et al. Germline E-cadherin gene (CDH1) mutations predispose to familial gastric cancer and colorectal cancer. *Hum Mol Genet* 1999; 8 : 607-10
55. Salahshor S, Hou H, Diep CB, et al. A germline E-cadherin mutation in a family with gastric and colon cancer. *Int J Mol Med* 2001; 8 : 439-43
56. Mariette C, Piessen G, Vons C. La chirurgie ganglionnaire dans les cancers de l'oesophage et de l'estomac. *J Chir (Paris)* 2008; 145 Spec no. 4 : 12521-9

CHAPITRE 6.

CANCER MÉDULLAIRE FAMILIAL NÉOPLASIE ENDOCRINIENNE MULTIPLE DE TYPE 2

P. NICCOLI-SIRE, B. CARNAILLE, O. CHABRE, J.-L. KRAIMPS, J.-L. PEIX

RECOMMANDATIONS

GÉNÉTIQUE DES NEM2

Devant tout cancer médullaire de la thyroïde (CMT), l'enquête familiale doit être la règle.

L'analyse du gène RET doit être réalisée systématiquement, y compris pour les CMT de présentation apparemment sporadique :

- en l'absence de mutation, aucune exploration dans le reste de la famille n'est à prévoir.
- dans le cas de la mise en évidence d'une mutation, une seconde analyse doit être réalisée sur un prélèvement indépendant pour confirmer le résultat et le dépistage des apparentés (accord professionnel).

En présence d'une famille de CMT, ou d'un CMT multifocal, bilatéral, associé à une HCC bilatérale (caractéristiques histologiques suspectes de forme familiale), il est indiqué de procéder au séquençage du gène RET entier (accord professionnel).

Lorsque le séquençage du gène RET entier reste négatif face à un contexte familial indiscutable, il faudra envisager une étude du polymorphisme génétique par analyse de liaison chez le cas index et les apparentés (accord professionnel).

L'étude du polymorphisme génétique doit être entreprise sur au moins 2 sujets atteints et 2 sujets indemnes pour qu'une probabilité (fiabilité supérieure à 99 %) puisse être faite chez le membre testé de la famille. Dans les familles où aucune mutation du gène RET n'est identifiée sur la séquence entière du gène, la discrimination entre sujets sains et atteints nécessite une analyse de liaison. En cas d'échec, il faudra réaliser le test à la pentagastrine chez tous les apparentés.

Pour tous les cas suspects sans confirmation génétique, il faudra rechercher les autres composantes d'une NEM2 chez le cas index et les apparentés à risque, initialement et au cours d'un suivi (accord professionnel).

TRAITEMENT DU CMT CHEZ LE CAS INDEX

Pour le traitement des CMT chez le cas index, une thyroïdectomie totale et un curage central doivent être réalisés (accord professionnel).

Le curage latérocervical bilatéral ou homolatéral à la tumeur est recommandé.

TRAITEMENT DU CMT CHEZ LES SUJETS IDENTIFIÉS GÉNÉTIQUEMENT À RISQUE

Compte tenu de la spécificité de la prise en charge et de la rareté de la pathologie, la prise en charge de ces patients doit être encadrée par un centre expert. Cette prise en charge doit être pluridisciplinaire, tant sur le plan diagnostique et thérapeutique des différentes affections s'intégrant dans le syndrome, que pour la conduite du dépistage familial, l'identification et la prise en charge des sujets à risque.

La chirurgie doit être réalisée par des équipes expérimentées (chirurgiens endocriniens, ORL, pédiatres) ayant la pratique de la chirurgie thyroïdienne carcinologique et doit être réalisée avec un environnement pédiatrique pour les enfants de moins de 15 ans.

1. NEM2B

Il est recommandé de réaliser une thyroïdectomie dans la première année de vie (voire avant l'âge de 6 mois) associée à un curage ganglionnaire central récurrentiel et latérocervical bilatéral systématique (accord professionnel).

2. NEM2A ET FMTC AVEC MUTATIONS DANS LES EXONS 10 ET 11

Une thyroïdectomie totale doit être réalisée entre l'âge de 2 à 5 ans et plutôt vers 2-3 ans (accord professionnel). Le curage ganglionnaire n'est pas systématique, il dépend de l'âge, du génotype et de la valeur de la calcitonine.

156

Pour les enfants de moins de 2 ans, un dosage de la calcitonine (CT) en base est recommandé, sans test à la pentagastrine (Pg) (accord professionnel).

Pour les enfants de plus de 2 ans, il est recommandé de réaliser un dosage de la CT en base avec test à la Pg (accord professionnel).

En cas d'élévation de la CT basale, le geste chirurgical préconisé est une thyroïdectomie totale associée à un curage ganglionnaire du compartiment central du cou, le curage latérocervical étant indiqué en cas d'envahissement macroscopique du compartiment central (accord professionnel).

En cas de CT basale normale avec réponse de la CT à la Pg >10 pg/ml, le geste chirurgical indiqué est une thyroïdectomie totale associée à un curage ganglionnaire du compartiment central du cou (accord professionnel).

En cas de CT basale indétectable non stimulable par la Pg, il est possible, soit de surseoir temporairement à l'intervention, ce qui sous-entend que le test soit répété jusqu'à sa positivité, soit de proposer une chirurgie qui pourra être prophylactique vraie (thyroïde histologiquement saine) et donc de réaliser une thyroïdectomie sans curage ganglionnaire (accord professionnel).

3. NEM2A ET FMTC AVEC MUTATIONS DANS LES EXONS 13,14, 15

Il n'existe pas à ce jour d'attitude thérapeutique consensuelle. Il est recommandé d'évaluer les enfants sur le plan biologique vers l'âge de 5-6 ans en réalisant un dosage de la CT en base avec un test à la pentagastrine (accord professionnel).

En cas de CT basale anormale, une thyroïdectomie totale et un curage ganglionnaire central sont indiqués. Le curage latérocervical doit être discuté (accord professionnel).

En cas de CT basale normale et test à la Pg positif, une thyroïdectomie totale doit être réalisée (accord professionnel). Le curage ganglionnaire peut se discuter (accord professionnel).

En cas de CT basale normale et test à la Pg négatif, deux options sont envisageables (accord professionnel) :

- surveillance par un dosage répété du test à la Pg et une indication de chirurgie dès que la CT après Pg est > 10pg/ml ;
- thyroïdectomie de principe entre l'âge de 6 et 10 ans, voire à l'adolescence.

Une discussion au cas par cas avec la famille s'impose et la décision devra être prise conjointement entre l'équipe médicale et la famille (accord professionnel).

4. SURVEILLANCE APRÈS LA CHIRURGIE

Une surveillance biologique annuelle est indiquée pour ces patients (accord professionnel) :

- dosage de la CT en base ;
- surveillance biologique des autres composantes d'une NEM2 (méthoxyamines plasmatiques pour dépister un phéochromocytome ; calcémie, parathormone pour dépister une hyperparathyroïdie primaire) ;
- dosage de la TSH pour vérifier l'efficacité de l'opothérapie substitutive par les hormones thyroïdiennes et l'adapter si besoin.

ARGUMENTAIRE

CANCER MEDULLAIRE FAMILIAL : NÉOPLASIE ENDOCRINIENNE MULTIPLE DE TYPE 2

La néoplasie endocrinienne multiple de type 2 (NEM2) est une affection multiglandulaire héréditaire dont la prévalence est estimée à 1/5000, de transmission autosomique dominante à pénétrance complète.

Il existe trois variants phénotypiques de la NEM2 (cf. tableau 1) qui ont pour constante la présence d'un cancer médullaire de la thyroïde (CMT) dans 100 % des cas :

- la **NEM2A** (syndrome de Sipple), forme la plus fréquente (60 % des NEM2) associée au CMT un phéochromocytome dans 20 à 50 % des cas et une hyperparathyroïdie primaire (HPT) dans 5 à 20 % des cas ;
- la **NEM2B** (syndrome de Gorlin), plus rare (5 % des NEM2) associée au CMT un phéochromocytome (50 % des cas), une dysmorphie de type Marfan, une ganglioneuromatose digestive et sous-muqueuse (lèvres, langue, paupières, tissu conjonctival), sans hyperparathyroïdie primaire ;
- le **CMT isolé familial** (FMTC : syndrome de Farndon ; 35 % des NEM2) chez lequel les autres composantes de la maladie sont absentes.

Dans la NEM2, les différentes atteintes ont en commun l'histoire naturelle de la tumorigénèse du fait de leur origine embryologique commune (crête neurale). Ainsi, le stade d'hyperplasie précède l'apparition de l'adénome et/ou du cancer.

158

Le cancer médullaire se développe aux dépens des cellules C de la thyroïde responsables de la sécrétion de calcitonine (CT), marqueur tumoral du CMT. Elles sont essentiellement, mais non exclusivement, situées à l'union des tiers moyens et supérieurs des lobes thyroïdiens, au contact des vestiges du corps ultimobranchial.

L'hyperplasie des cellules C de la thyroïde (HCC) est la première anomalie histologique constatée traduisant leur atteinte pathologique : classiquement diffuse, multifocale et bilatérale, elle évolue ensuite vers le microcarcinome, le plus souvent multifocal qui peut apparaître en néonatal pour les NEM2B, dès l'âge de 2 ans pour les NEM2A (quasi-constant avant l'âge de 10 ans), de façon variable pour les FMTC, le CMT pouvant n'apparaître qu'après l'âge de 30 ans, voire 50 ans, en fonction de la mutation du gène RET.

L'évolution se fait ensuite vers le CMT macroscopique. La diffusion métastatique se fait d'abord aux chaînes ganglionnaires récurrentielles (50-80 %), puis jugulo-carotidiennes homolatérales au CMT (50-75 %) parfois dès le stade de microcarcinome.

Tableau 3. Phénotypes des néoplasies endocriniennes multiples de type 2 (NEM2)

PHÉNOTYPE	MANIFESTATIONS CLINIQUES	
NEM2A (60 %)	Cancer médullaire de la thyroïde (CMT) Pheochromocytome Hyperparathyroïdie Notalgia	100 % 8-60 % 5-20 % 20 %
NEM2B (5 %)	CMT Pheochromocytome Morphotype Marfanoïde Ganglioneuromatose cutanée, sous-muqueuse et digestive	100 % 50 %
FCMT (35 %)	CMT	100 %

GÉNÉTIQUE DES NEM2

La NEM2 est en soi un modèle de tumorigénèse puisque c'est le seul cancer héréditaire connu lié à la mutation germinale dominante d'un proto-oncogène : le gène *RET*. Ce gène de prédisposition (60 Kilobases, 21 exons), situé sur la région péri-centromérique du chromosome 10 (10q11.2) code pour un récepteur membranaire à activité tyrosine-kinase [1].

Des mutations germinales de ce gène sont retrouvées dans 99 % des NEM2B, 98 % des NEM2A, et dans 95 % des formes familiales de CMT isolé sans autres tumeurs endocrines associées (FCMT).

La très bonne corrélation phénotype-génotype dans les NEM2 [2] en fait un modèle unique en oncogénétique, avec de réelles implications pratiques, en termes de prise en charge et de traitement. La liste des mutations de l'oncogène *RET* rapportées à ce jour est mentionnée dans la figure 1 de l'annexe 3, en rapport avec le phénotype de la maladie.

1. LES MUTATIONS ASSOCIÉES AU PHÉNOTYPE NEM2A

Les mutations associées au phénotype NEM2A siègent majoritairement dans l'exon 11 (codon 634), les mutations dans l'exon 10 (codons 609-611-618-620) étant retrouvées dans 15 à 20 % des cas.

D'autres types de mutations situées dans les exons 10 et 11 ont été rattachées à la NEM2A dans un nombre restreint de cas : respectivement codons 624 et 630, 631, 640, 649, duplications de 9 et 12 paires de bases (codons 634-636) duplication des codons 634/640 sur le même allèle [3-8] (niveau de preuve 4). À noter la mutation du gène *RET* dans le codon 609 dont le phénotype apparaît singulier puisque c'est le phéochromocytome qui révèle la maladie et s'associe à une pathologie des cellules C de stade anatomoclinique précoce (HCC et microCMT) [9].

Les mutations du gène *RET* identifiées dans la portion du gène codant pour le domaine tyrosine kinase sur les codons 768, 790, 791 (exon 13), 804 (exon 14), 891 (exon 15) ont été longtemps associées à un phénotype FMTC. La découverte de phéochromocytome et/ou d'hyperparathyroïdie primaire dans plusieurs séries de cas ont permis de rattacher également ces mutations à un phénotype NEM2A (figure 1, annexe 2) [4,10-15].

De même, la mutation du gène *RET* au codon 533 de l'exon 8 a été rapportée dans trois familles de NEM2A associant CMT et phéochromocytome [16,17].

2. LES MUTATIONS ASSOCIÉES AU PHÉNOTYPE NEM2B

Une altération du codon 918 (exon 16) est associée de manière quasi spécifique à la NEM2B : près de 98 % des patients atteints de ce syndrome en sont porteurs.

Quelques rares familles de NEM2B ont une mutation du codon 883 (exon 15) [18,19].

De rares cas de NEM2B ont été rattachés à des mutations du gène RET dans les codons 912 et 922 de l'exon 16, ou à de doubles mutations situées sur le même allèle : respectivement aux codons 804/806 (exon 14) [20] et 804/904 (exons 14 et 15). Dans ce dernier cas, il se caractérise par l'absence de morphotype Marfanoïde [21].

3. LES MUTATIONS ASSOCIÉES AU PHÉNOTYPE FMTC

Le phénotype FMTC est associé dans 40 % des cas à des mutations du gène *RET* situées dans l'exon 10 (codons 609-611-618-620), les deux derniers codons étant préférentiellement atteints (38 % des cas) [2]. Des mutations dans les exon 10 aux codons 603 et 606 [22,23] et dans l'exon 11, sur les codons 630, 631,634 et 666 sont également décrites dans un nombre restreint de cas [2,7,24].

Dans 60 % des cas, le phénotype FMTC est rattaché à des mutations localisées dans le domaine intracellulaire de *RET* : majoritairement dans les exons 14 (codons 804 et 844) puis 13 (codons 768, 777, 790, 791) et 15 (codon 886 et 891) [4,7,25-28]. Ces FMTC ont la particularité de se présenter comme des CMT sporadiques : âge plus tardif (48,6 ans en moyenne), avec pour 43 % d'entre-eux un diagnostic fait devant un goitre multinodulaire associé à une élévation de la calcitonine en base [29-31]. La pathologie des cellules C est d'apparition en général plus tardive (30-50 ans). Cependant, des cas de CMT apparus dans l'enfance sont décrits au sein des familles, et le caractère invasif et métastatique de ces CMT existe, notamment chez les cas index [31,32]. Ces génotypes se caractérisent aussi par une expressivité variable de la maladie et une hétérogénéité clinique au sein d'une même famille avec un phénomène d'anticipation possible (maladie plus évoluée au fil des générations) [13,33,34].

Le phénotype FMTC est exceptionnellement rattaché à une mutation ponctuelle dans le codon 912 de l'exon 16 (malgré sa localisation dans le domaine tyrosine kinase proche du locus *NEM2B*) [35], ou à des double mutations du gène *RET* : exon 14 (804/844, 804/778), exon 13 (790/804) [36]. Dans ce cas, le CMT se caractérise par une particulière agressivité, supérieure notamment au phénotype clinique rencontré pour chacune des mutations isolées [37].

Un phénotype FMTC a également été rapporté pour deux mutations (A883T et V804M) uniquement lorsque celles-ci sont retrouvées sous la forme homozygote [13,38].

Une duplication au codon 532 et une mutation ponctuelle au codon 533 dans l'exon 8 sont également associées à un phénotype FMTC [39,40].

Les données obtenues par l'expression des mutations du gène *RET* et les études fonctionnelles *in vitro* ont permis de stratifier les mutations en fonction de leur potentiel oncogénique et de leur agressivité [41]. On distingue ainsi :

- les mutations des codons 918, 922 et 883 classées à haut risque ;
- les mutations des codons 634, 611, 618 et 620 classées à moyen risque ;
- les mutations 609, 768, 790, 791, 804 et 891 considérées comme moins agressives et classées à faible risque.

4. ANALYSES GÉNÉTIQUES ET ENQUÊTE FAMILIALE

Un contexte familial de CMT (et/ou de phéochromocytome et/ou hyperparathyroïdie primaire) rend le diagnostic de *NEM2* fortement probable. Cependant, ni la négativité de l'enquête familiale, ni l'absence d'association lésionnelle ne permettent d'exclure un cas index de *NEM2* porteur d'une mutation *de novo* dont la prévalence est estimée entre 5 et 16 %.

Le diagnostic de certitude repose sur l'analyse moléculaire du gène *RET* avec la mise en évidence d'une mutation germinale. Cette analyse réalisée à titre systématique fait maintenant partie de la prise en charge de tout CMT y compris ceux de présentation apparemment sporadique [31,41-43].

Le principe de la réalisation de cette analyse moléculaire à titre systématique devant un CMT repose sur la possibilité ainsi faite de faire un diagnostic d'une forme familiale de CMT. Un travail portant sur 807 cas de CMT apparemment sporadiques rapportés sur une période de 13 ans, retrouve ainsi une fréquence de 7,3 % de formes familiales dépistées par l'analyse du gène RET systématique [29] (niveau de preuve 3).

Dans d'autres séries, lorsque l'analyse du gène RET est réalisée systématiquement devant un CMT, la prévalence des formes familiales est comprise entre 7 et 16 % [31,44-46] (niveau de preuve 4).

Les formes familiales de CMT diagnostiquées au sein des CMT apparemment sporadiques sont associées à une fréquence plus élevée de mutations du gène RET dans les exons 13-15 (30 à 66 % des cas), la mutation au codon 804 étant la plus représentée [31,38]. Par ailleurs, 43,4 % des patients porteurs de CMT avec mutations du gène RET non-cysteine se présentaient comme des goitres multinodulaires avec élévation concomitante de la calcitonine [31].

Le consensus international de 2001 sur les néoplasies endocriniennes multiples recommande ainsi la recherche systématique de mutation du gène RET devant tout CMT y compris les formes de présentation apparemment sporadique [41], ce que préconise également le groupe français des tumeurs endocrines (GTE).

La recherche de mutation est réalisée sur l'ADN lymphocytaire, le plus souvent par séquençage direct des produits de PCR, sur 7 des 21 exons du proto-oncogène RET connus pour être le siège de mutations : exons 8, 10, 11, 13, 14, 15 et 16. L'absence de mutation fait le diagnostic de CMT sporadique non transmissible avec une fiabilité de 95 % (cf. figure 2 de l'annexe 4). Contrairement aux recommandations du consensus international [41], il n'apparaît pas légitime, pour des raisons de bénéfice coût-efficacité, de proposer le séquençage des autres exons du gène si l'analyse sur les exons est négative et que le caractère sporadique est probable (absence d'antécédents familiaux, CMT unifocal, absence d'hyperplasie des cellules C de la thyroïde bilatérale associée).

La mise en évidence d'une mutation du gène RET, après confirmation sur un second prélèvement indépendant, permet de faire le diagnostic de NEM2 dans 95 % des cas. Dans 5 % des cas, la négativité de l'analyse n'exclut pas formellement un FMTC dont la mutation n'est à ce jour pas connue. Ainsi, pour 1,4 % d'authentiques NEM2, aucune mutation du gène RET ne serait mise en évidence [29] (niveau de preuve 3).

Le dépistage familial entrepris lors de la mise en évidence d'une mutation germinale du gène RET va permettre l'identification :

- des apparentés indemnes qui seront à écarter définitivement de la surveillance ;
- des sujets porteurs de la mutation familiale (cf. figure 2 de l'annexe 4), qui développeront la maladie (pénétrance voisine de 100 %) et devront donc bénéficier des investigations biologiques nécessaires au diagnostic des diverses atteintes.

Le dosage de la calcitonine (CT) plasmatique avec test de stimulation par la pentagastrine (Pg) permet de confirmer l'existence de la pathologie des cellules C, soit dès le premier test, soit lors de la surveillance ultérieure, et d'apprécier partiellement le stade anatomoclinique qui sera le plus souvent infraclinique (HCC, microCMT).

Au terme de cette évaluation, la thyroïdectomie est indiquée. Cette chirurgie sera considérée comme prophylactique s'il n'existe aucun stigmate de la pathologie des cellules C, ou sera considérée comme précoce si la maladie est déjà présente, en règle générale au stade d'hyperplasie des cellules C de la thyroïde ou de microCMT (cf. supra).

5. CONCLUSIONS

L'absence de mutation du gène RET fait le diagnostic de CMT sporadique non transmissible avec une fiabilité de 95 %.

La mise en évidence d'une mutation du gène RET, après confirmation sur un second prélèvement indépendant, permet de faire le diagnostic de NEM2 dans 95 % des cas. Dans 5 % des cas, la négativité de l'analyse n'exclut pas formellement un FMTC dont la mutation n'est à ce jour pas connue (niveau de preuve 3).

Dans les familles où aucune mutation du gène RET n'est identifiée sur la séquence entière du gène, la discrimination entre sujets sains et atteints repose sur une analyse de liaison et en cas d'échec, sur le dépistage biologique de la maladie par le test à la pentagastrine chez tous les apparentés.

Les analyses génétiques permettent d'identifier :

- des apparentés indemnes qui seront écartés définitivement de la surveillance ;
- des sujets porteurs de la mutation familiale (figure 2, annexe 3), qui développeront la maladie (pénétrance voisine de 100 %) et devront donc bénéficier des investigations biologiques nécessaires au diagnostic des diverses atteintes (dosage de calcitonine et recherche des autres atteintes d'une NEM2).

Dans les cas exceptionnels où on a la certitude d'être devant une famille avec au moins 2 cas de cancer médullaire associés à une transmission autosomique dominante, le dosage de la calcitonine (CT) plasmatique avec test de stimulation par la pentagastrine permet de confirmer l'existence de la pathologie des cellules C.

TRAITEMENT DU CMT CHEZ LE CAS INDEX

1. DONNÉES DE LA LITTÉRATURE

La chirurgie du CMT des NEM2 chez le cas index est identique à celle du CMT sporadique qui partage les mêmes circonstances de diagnostic. Le CMT est généralement diagnostiqué soit au stade de tumeur palpable, soit à un stade plus précoce, infraclinique, lorsque le dosage systématique de la calcitonine recommandée dans le cadre de la prise en charge d'un nodule thyroïdien permet d'en faire le diagnostic en préopératoire.

Le geste chirurgical préconisé de manière consensuelle [47-49] est une thyroïdectomie totale associée à un curage ganglionnaire du compartiment central.

Le rationnel du curage ganglionnaire repose sur la fréquence de l'envahissement ganglionnaire qui est présent dans 70 à 82 % des CMT palpables, et dans plus d'un tiers des CMT de moins de 10 mm [49-52] (niveau de preuve 3). Or, toutes les études identifient le stade anatomoclinique comme un facteur pronostique constant en analyse multivariée [47,53-55] (niveau de preuve 3). La détection du CMT aux stades I et II (T1-4 N0) augmente ainsi significativement la survie à 10 ans [54] (niveau de preuve 3).

Dans une série de 688 patients, la guérison biologique (normalisation postopératoire de la CT) est obtenue chez 77 % des patients sans métastases ganglionnaires, mais chute à 21,3 % pour un envahissement unilatéral et à 7,8 % pour une atteinte bilatérale [54] (niveau de preuve 3).

De manière générale, en cumulant les résultats observés dans d'autres séries, la guérison biologique atteint 95 à 100 % pour un CMT sans envahissement ganglionnaire et chute à 32-50 % lorsqu'il existe des métastases ganglionnaires [52,56,57] (niveau de preuve 4). Une corrélation entre le nombre de ganglions envahis et le taux de non-guérison biologique est rapportée par Machens *et al.* en 2000 [58] (niveau de preuve 4).

La normalisation de la calcitonine est corrélée à la survie sans récurrence [59], et la guérison biologique (calcitonine postopératoire normale en base ou après pentagastrine) est prédictive d'un taux de survie de 97,7 % à 10 ans [54] (niveau de preuve 3).

La présence de métastases ganglionnaires apparaît comme un facteur de récurrence qui influence la survie. Dans la série de Grebe *et al.*, la mortalité passe de 3,5 % à 24 % s'il existe un envahissement ganglionnaire [60]. La mortalité augmente de 2,5 à 6 fois en fonction de l'étendue de l'envahissement ganglionnaire et du nombre de ganglions métastatiques [47,49,51,59] (niveau de preuve 4).

L'étendue du curage ganglionnaire reste sujet à débat : si le curage central ne se discute plus, il n'y a par contre pas de consensus sur le caractère systématique ou non et l'étendue du curage latéro-cervical à lui associer. Pour certains auteurs, le curage latéro-cervical est indiqué pour une tumeur thyroïdienne palpable compte tenu de la fréquence de l'envahissement ganglionnaire latéro-cervical. Dans une série rétrospective publiée en 1999, la fréquence des métastases ganglionnaires pour un cancer palpable uni ou bilatéral atteint 81 % pour le compartiment central, mais également 75 % pour la chaîne jugulo-carotidienne ipsilatérale controlatérale (niveau de preuve 4) [57]. Dans cette étude, la palpation des métastases ganglionnaires en peropératoire n'est pas apparue comme un paramètre fiable de l'envahissement ganglionnaire (sensibilité de 64 % et spécificité de 71 %) en sous-estimant la présence de métastases ganglionnaires dans 36 % des cas.

Dans la série de Scollo *et al.*, des métastases ganglionnaires sont retrouvées dans 73 % des cas dans les deux compartiments central et latéro-cervical ipsilatéral au CMT (niveau de preuve 4) [52]. Le nombre de ganglions centraux envahis pourrait être un élément à prendre en compte : lorsque 1 à 3 ganglions centraux sont envahis, l'envahissement du compartiment

latérocervical ipsilatéral augmente de 10 à 77 %, et atteint 98 % des cas lorsque plus de 4 ganglions centraux sont envahis. En l'absence d'envahissement central, des métastases ganglionnaires latérocervicales homolatérales peuvent être retrouvées dans 10 % des cas [56,58] (niveau de preuve 4). L'envahissement ganglionnaire latérocervical controlatéral est retrouvé chez plus d'un tiers des patients avec un CMT unilatéral, principalement lorsqu'il existe un envahissement central et/ou ipsilatéral [52,57,58]. La fréquence est augmentée de 38 à 77 % s'il existe moins ou plus de 10 ganglions centraux envahis [56]. Cet envahissement peut être retrouvé y compris pour des CMT infracentrimétriques, notamment dans 22 % des formes héréditaires [52]. Plus rarement, mais non exceptionnellement, des métastases controlatérales peuvent être retrouvées lorsqu'il n'existe pas d'envahissement du compartiment central. Cela concerne 2 à 5 % des cas [52,56] (niveau de preuve 4).

À noter que ces métastases ganglionnaires sont présentes avec la même fréquence au sein des 3 compartiments, que le CMT soit familial ou sporadique [52].

Pour certains, la taille du CMT est à prendre en compte, compte tenu de la corrélation entre la taille du CMT et la fréquence de l'envahissement ganglionnaire : l'attitude préconisée est en faveur d'un curage bilatéral pour un CMT de plus de 10 mm [50,52]. Pour d'autre, ce curage est indiqué y compris pour des CMT infracentrimétriques [52].

2. CONCLUSIONS

Les données de la littérature publiées en 2003 et 2008 [52,56] sont en faveur d'un curage central et latérocervical ipsilatéral compte tenu de la fréquence de l'envahissement concomitant au compartiment central (niveau de preuve 4).

TRAITEMENT DU CMT CHEZ LES SUJETS IDENTIFIÉS GÉNÉTIQUEMENT À RISQUE

Certains sujets génétiquement à risque peuvent être diagnostiqués au cours de l'enquête familiale et être déjà porteurs d'une tumeur palpable : l'attitude chirurgicale préconisée rejoint celle à adopter vis-à-vis du cas index.

Dans la majorité des cas, l'identification des apparentés à risque intervient en amont et permet le diagnostic et la prise en charge de la maladie avant l'apparition d'une tumeur palpable, à un stade précoce infraclinique, voire avant même que la maladie n'apparaisse.

Dans la mesure où la pénétrance du CMT est complète dès lors que la mutation de RET est présente, il est légitime de proposer la thyroïdectomie [41]. Il reste à déterminer le moment de cette chirurgie qui doit donc être réalisée le plus précocement possible dans l'histoire naturelle de la maladie c'est-à-dire avant le stade d'hyperplasie des cellules C de la thyroïde (HCC). On parle de thyroïdectomie précoce s'il existe déjà une pathologie des cellules C, et de thyroïdectomie prophylactique vraie si la thyroïde est histologiquement saine.

Cette chirurgie doit générer la plus faible morbidité possible d'autant que la pathologie néoplasique n'est pas encore avérée.

La chirurgie thyroïdienne expose à un risque de morbidité récurrentielle (paralysie récurrentielle) ou parathyroïdienne (hypoparathyroïdie séquellaire par dévascularisation des glandes). Celle-ci est directement liée à la chirurgie carcinologique extensive et à la pratique du curage ganglionnaire associé à la thyroïdectomie. Cette morbidité est variable en fonction de l'expérience de l'équipe chirurgicale.

166

Chez l'enfant de moins de 15 ans, une étude nationale multicentrique montre que la paralysie récurrentielle est rattachée à l'acte chirurgical dans moins de 2 % des cas, tandis qu'une hypoparathyroïdie transitoire (> 6 mois) est observée dans 21 % des cas après curage ganglionnaire. Cette hypoparathyroïdie reste définitive dans 2 % des cas [61] (niveau de preuve 4). Ces données sur une morbidité réduite de la chirurgie thyroïdienne chez l'enfant sont confirmées par d'autres, sur des séries de chirurgies prophylactiques ou précoces dans la NEM2 : de 0 à 7 % pour l'hypoparathyroïdie et de 1 à 4 % pour la paralysie récurrentielle unilatérale [62-71] (niveau de preuve 4).

L'intérêt d'une chirurgie précoce, voire prophylactique, est de pouvoir se dispenser du curage ganglionnaire qui est le pourvoyeur de la morbidité chirurgicale, puisque le risque de métastase ganglionnaire est exceptionnel devant une HCC isolée et pourrait être *a fortiori* nul si la thyroïde est histologiquement saine. Plusieurs critères peuvent être pris en compte dans le choix du moment de la chirurgie chez les sujets génétiquement à risque :

- le premier critère est le génotype et la stratification du risque qui a été établie en fonction des mutations du gène RET, en relation avec le phénotype clinique ;
- un second critère est de tenir compte de l'âge d'apparition de la maladie en fonction du génotype, et plus précisément du plus jeune âge où la pathologie est observée ;
- le troisième critère est la valeur de calcitonine, marqueur tumoral du CMT.

Ainsi l'attitude est modulable en fonction des 3 phénotypes de NEM2 (NEM2B, NEM2A, FMTC).

1. NEM2B

Le phénotype NEM2B correspond à des mutations du gène RET dans les codons 883, 918 et 922. Ces mutations sont classées à haut risque et le CMT dans ce cas se caractérise par une apparition très précoce et une particulière agressivité.

D'après les études rétrospectives, on constate que l'HCC est présente dès la naissance, le CMT dès l'âge de 6 mois et est constant à l'âge de 2 ans, tandis que les métastases ganglionnaires peuvent être retrouvées dès l'âge de 2 ans et demi [70,72] (niveau de preuve 4).

Dans ce cas, la chirurgie est basée sur la génétique. Le dosage de la CT permet d'apprécier le stade mais n'est pas le paramètre sur lequel repose l'indication chirurgicale.

Un consensus international de prise en charge est admis et recommande de réaliser la thyroïdectomie avant l'âge de 6 mois, si possible dans le premier mois de vie et d'y associer un curage ganglionnaire central récurrentiel et latéro-cervical bilatéral systématique [41].

2. NEM2A/FMTC

Pour les phénotypes NEM2A et FMTC, la détermination du taux de calcitonine est la première étape de cette prise en charge puisqu'elle va permettre d'apprécier le stade lésionnel de la maladie. Avec la trousse de référence Cis Bio, chez le sujet génétiquement à risque, toute valeur de calcitonine dosable et *a fortiori* supérieure à 10 pg/ml doit être considérée comme pathologique. À noter que chez le jeune enfant, ces valeurs diffèrent des normes admises chez l'adulte : des valeurs jusqu'à 15 pg/ml sont retrouvées chez l'enfant sain, les normes rejoignant celles de l'adulte seulement au-delà de l'âge de 3 ans [73] (niveau de preuve 4). Il peut donc être difficile d'apprécier réellement le stade de la maladie et notamment la présence d'une HCC débutante chez les enfants porteurs génétiquement à risque et par là même de s'appuyer sur ces valeurs pour définir le statut de la maladie en préopératoire.

Le dosage de la calcitonine (CT) peut être sensibilisé par le test de stimulation par la pentagastrine (Pg) : une élévation de la CT > à 10 pg/ml avec les trousse actuelles de dosage immunométriques de la CT témoigne de la présence de la pathologie des cellules C (HCC ou CMT) [74,75]. À noter que le test n'est pas utile si la CT est anormale en base, cette seule anomalie étant suffisante pour affirmer la présence de la maladie.

D'autres tests de stimulation (test de charge en calcium, oméprazole) ne sont pas validés à ce jour, notamment avec les trousse actuelles de dosage de CT, et n'ont pas été évalués par rapport à une population normale de référence. À noter la bonne corrélation des deux trousse de dosages immunométriques de la CT actuellement utilisées (Nichols et Cis Bio) [76]. En cas d'élévation de la CT basale et/ou de réponse de la CT >10 pg/ml après test à la pentagastrine, on peut affirmer que la pathologie des cellules C est déjà présente. La revue des séries rétrospectives sur des sujets génétiquement à risque opérés montre que lorsque la CT basale est élevée en préopératoire, il existe dans tous les cas une HCC, un microcarcinome, et plus rarement un CMT > 10 mm [62-64,77-81] (niveau de preuve 4).

Un envahissement ganglionnaire peut déjà être présent pour des valeurs élevées de CT en base [63,65,68,70,79,80] et est possible dès la valeur de 10 pg/ml [82] (niveau de preuve 4). L'ensemble des études montre clairement que le dosage de CT en préopératoire ne permet pas de discriminer entre l'existence d'une HCC ou d'un microcarcinome. Cependant, le microCMT est plus fréquent si la CT en base est anormale, tandis qu'une HCC isolée est le plus souvent retrouvée devant une réponse isolée de la CT à la pentagastrine avec CT en base normale. Les métastases ganglionnaires sont quant à elles exceptionnelles dans cette situation avec les trousse de dosage immunométriques actuelles [80].

En cas de CT basale élevée

L'ensemble des équipes préconisent d'associer la thyroïdectomie totale et le curage ganglionnaire central [41,63,83]. Le rationnel de cette attitude repose sur l'existence d'un envahissement ganglionnaire possible dès lors que la CT en base est anormale et qui expose à un risque de récurrence ou de persistance de la maladie y compris dans cette population de sujets génétiquement à risque thyroïdectomisés [68] (niveau de preuve 4).

Là encore, se discute l'étendue du curage ganglionnaire latéro-cervical à associer éventuellement : il n'existe pas de consensus sur ce point et l'attitude chirurgicale adoptée par les différentes équipes ne permet pas de conclure puisque le curage latéro-cervical est en fait rarement réalisé dans ce contexte de chirurgie prophylactique ou précoce.

En cas de CT basale normale avec une réponse isolée de la CT à la pentagastrine

Le curage central peut se discuter puisque l'envahissement ganglionnaire est exceptionnel à ce stade. Seul l'existence d'un envahissement macroscopique central ou latéral paraît justifier le curage latéro-cervical homolatéral voire bilatéral [41,63,83].

En cas de CT basale indétectable non stimuable par la pentagastrine

Soit la maladie des cellules C est encore absente, soit elle est présente, mais à un stade très précoce puisque non détectable par les stigmates biologiques. La négativité du test à la pentagastrine ne permet pas d'affirmer l'absence de pathologie des cellules C vraisemblablement du fait d'un manque de sensibilité des techniques de dosage de CT dans les valeurs basses. La revue des séries rétrospectives de sujets à risque opérés retrouve des cas où une HCC est présente malgré un test à la pentagastrine préopératoire négatif, y compris lorsque la CT est dosée avec une trousse de CT immunométrique [31,84] (niveau de preuve 4). En pratique, il apparaît relativement rare que le corps thyroïde soit indemne de pathologie, et la chirurgie est en fait rarement réellement prophylactique vraie.

En cas de test à la pentagastrine négatif

Il n'y a aucune urgence à opérer. Deux attitudes sont possibles :

- sursoir temporairement à l'intervention sous réserve d'une répétition du test afin de proposer la chirurgie dès lors que celui-ci devient pathologique ;
- proposer la chirurgie à titre systématique (en se basant uniquement sur la génétique), avec pour objectif de réaliser une thyroïdectomie prophylactique vraie.

En pratique, la répétition du test jusqu'à sa positivité est difficile à réaliser : le test à la pentagastrine est d'une tolérance médiocre, et la question de la fréquence à laquelle répéter le test se pose (annuellement ? tous les 2 ans ?). Aucune attitude consensuelle n'est définie à ce jour.

L'intérêt d'une chirurgie prophylactique vraie serait de pouvoir se dispenser du curage ganglionnaire et ainsi réduire au maximum le risque de morbidité chirurgicale. Il n'est cependant pas certain que la chirurgie soit réellement prophylactique, mais on se place ici dans les conditions les plus favorables pour atteindre cet objectif.

2.1. Mutations dans les exons 10 et 11

Les mutations du gène RET dans les exons 10 et 11 (codons 634, 611, 618 et 620) sont classées à risque intermédiaire. La maladie apparaît dans la petite enfance. La prévalence du CMT chez ces sujets génétiquement à risque est estimée à 52-66 % avant l'âge de 5 ans dans la série européenne de Machens *et al.* [41,62,82,85,86] (niveau de preuve 4). Cependant, les séries les plus récentes retrouvent un âge d'apparition du CMT plus précoce, notamment pour

la mutation au codon 634, où un microCMT est retrouvé dès l'âge de 2 ans, le plus jeune cas rapporté étant de 17 mois [70,80,87,88].

Les métastases ganglionnaires sont en général d'apparition plus tardive dans l'histoire naturelle de la maladie, après un délai moyen de 6,6 ans après le CMT, exceptionnellement avant l'âge de 10-14 ans pour les NEM2A avec mutations aux codons 630, 634, 618, 620 [68,82,85]. Dans la série de Skinner *et al.* sur 50 patients, les 3 patients opérés avec curage ganglionnaire systématique central (avec métastases ganglionnaires au moment de la thyroïdectomie) étaient âgés de plus de 10 et 11 ans [68] (niveau de preuve 4). Cependant, l'âge le plus précoce rapporté pour la présence de métastases ganglionnaires est de 5 ans et 11 mois, et cet envahissement est possible dès le stade de CMT microscopique, stade qui peut être retrouvé dès l'âge de 2 ans [31,70].

Compte tenu de l'histoire naturelle de la maladie dans ce génotype, le consensus international de 2001 préconise de réaliser la thyroïdectomie avant l'âge de 5 ans [41].

2.2. Mutations dans les exons 13, 14, 15

Les mutations du gène RET dans l'exon 13 (codons 768, 790, 791), l'exon 14 (codon 804) et l'exon 15 (codon 891) sont classées à faible risque oncogénique. Ces mutations se caractérisent en règle générale par un âge plus tardif d'apparition de la maladie. Dans l'étude de Gimm *et al.*, portant sur 140 patients porteurs de ces mutations du gène RET, 10/84 patients n'ont aucune pathologie des cellules C, et 28/84 ont seulement une HCC isolée à un âge moyen compris entre 32,6 et 44 ans [65] (niveau de preuve 4). Pour Niccoli *et al.*, si 78 % des 76 sujets génétiquement prédisposés opérés ont un CMT (âge moyen de 35 ans), 20 % n'ont qu'une HCC isolée (âge moyen de 38,2 ans) et 44,1 % des sujets non opérés ont un test à la pentagastrine négatif (niveau de preuve 4). Une HCC isolée ou un CMT N0 sont retrouvés entre la 3^e et la 6^e décennie [31,34,64,84,85]. À l'extrême, aucune pathologie des cellules C n'est identifiée chez des patients opérés entre 20 et 60 ans, voire encore plus tardivement pour des cas isolés rapportés [89,90] (niveau de preuve 4).

L'envahissement ganglionnaire est également plus tardif entre la 3^e et 5^e décennie avec cependant, là encore, des cas plus jeunes rapportés pour chacun des génotypes [65,82] (niveau de preuve 4). Il existe donc une large zone de chevauchement entre les stades anatomocliniques, et l'âge ne peut être considéré comme un paramètre discriminant.

Ces mutations se caractérisent également par une grande variabilité inter- et intrafamiliale dans l'expression de la maladie et dans la pénétrance, ce qui ne permet pas de prédire à quel moment la pathologie des cellules C va apparaître chez un apparenté [65,85]. Ainsi, les cas d'apparition de la maladie dans la petite enfance sont possibles et les plus jeunes cas rapportés, où il existe déjà une HCC, sont âgés de 3 et 8,3 ans pour la mutation 790 dans la série de Gimm *et al.*, de 5 et 7 ans dans la série de Learoyld *et al.*, de 15 ans pour la mutation 891 (deux cas de 5 et 8 ans dans l'expérience du groupe d'étude des tumeurs endocrines), et de 20 ans pour la mutation 804.

Le CMT peut être lui aussi retrouvé plus précocement : à l'âge de 13,8 ans pour la mutation 791, 10 ans pour la mutation 790, 12,6 pour la mutation 768 [85] et 13 ans pour la mutation 891 [12]. Pour la mutation 804, un CMT a été décrit dès l'âge de 6 ans, dont un décès par dissémination métastatique à l'âge de 12 ans [91], ce qui va à l'encontre de la notion classiquement admise du caractère peu agressif du CMT dans ces génotypes.

À noter que pour ces génotypes, l'envahissement ganglionnaire a été décrit dès l'âge de 10 ans, bien qu'il soit généralement rare avant l'âge de 20 ans [65,76].

Enfin, le phénomène d'anticipation familiale et le défaut d'expressivité rencontrés dans ces génotypes ne permettent pas de prédire l'âge d'apparition et la pente évolutive de la maladie à l'échelon individuel. Deux attitudes sont possibles :

- soit thyroïdectomie réalisée de principe sur la base de la génétique ;
- soit thyroïdectomie basée sur la mise en évidence de stigmates biologiques de la maladie attestés par une réponse de la CT à la pentagastrine, détectés initialement ou au cours du suivi. Comme pour les autres types de mutations du gène RET, la thyroïdectomie basée sur la génétique a pour objectif d'être prophylactique : le problème posé est de savoir à quel âge réaliser la chirurgie.

3. CONCLUSIONS

L'élévation de la CT en base et/ou une CT élevée après pentagastrine témoignent de la présence d'une HCC ou d'un CMT et justifient de fait l'indication chirurgicale, et ce, quel que soit l'âge du patient et la mutation du gène RET en cause (accord professionnel).

Pour les NEM2B (mutation dans les codons 883, 918 et 922), l'HCC est présente dès la naissance, le CMT est présent dès l'âge de 6 mois, constant à l'âge de 2 ans, tandis que les métastases ganglionnaires peuvent être retrouvées dès l'âge de 2 ans et demi (niveau de preuve 4).

Pour les NEM2A et FMT avec mutation dans les exons 10 et 11, le dosage de la calcitonine et le test à la pentagastrine vont permettre d'apprécier le stade anatomoclinique et de préciser le moment de la thyroïdectomie qui ne doit pas être différée s'il existe une calcitonine anormale ou un test à la pentagastrine pathologique. Leur détermination pourrait avoir un intérêt pour décider du geste ganglionnaire qui se justifie devant une calcitonine élevée, mais peut être réfuté devant une valeur normale de calcitonine compte tenu du caractère exceptionnel des métastases ganglionnaires dans cette situation. L'attitude préconisée par le consensus international de 2001 est de réaliser la thyroïdectomie avant l'âge de 5 ans. L'âge 17-24 mois peut cependant être admis comme seuil puisque c'est la limite inférieure d'âge pour lequel un microCMT a été décrit (niveau de preuve 4).

Pour les NEM2A/FMTC avec mutation dans les exons 13,14,15, il n'existe pas à ce jour d'attitude thérapeutique consensuelle [48,90-93]. Si la thyroïdectomie est admise, la discussion sur la nécessité d'y associer le curage ganglionnaire rejoint la problématique des autres mutations traitées précédemment, à savoir la possibilité de s'en dispenser si la chirurgie est réalisée très précocement.

Figure 1. Mutations (non exhaustives) de l'oncogène RET décrites dans les NEM2A, NEM2B et FCMT

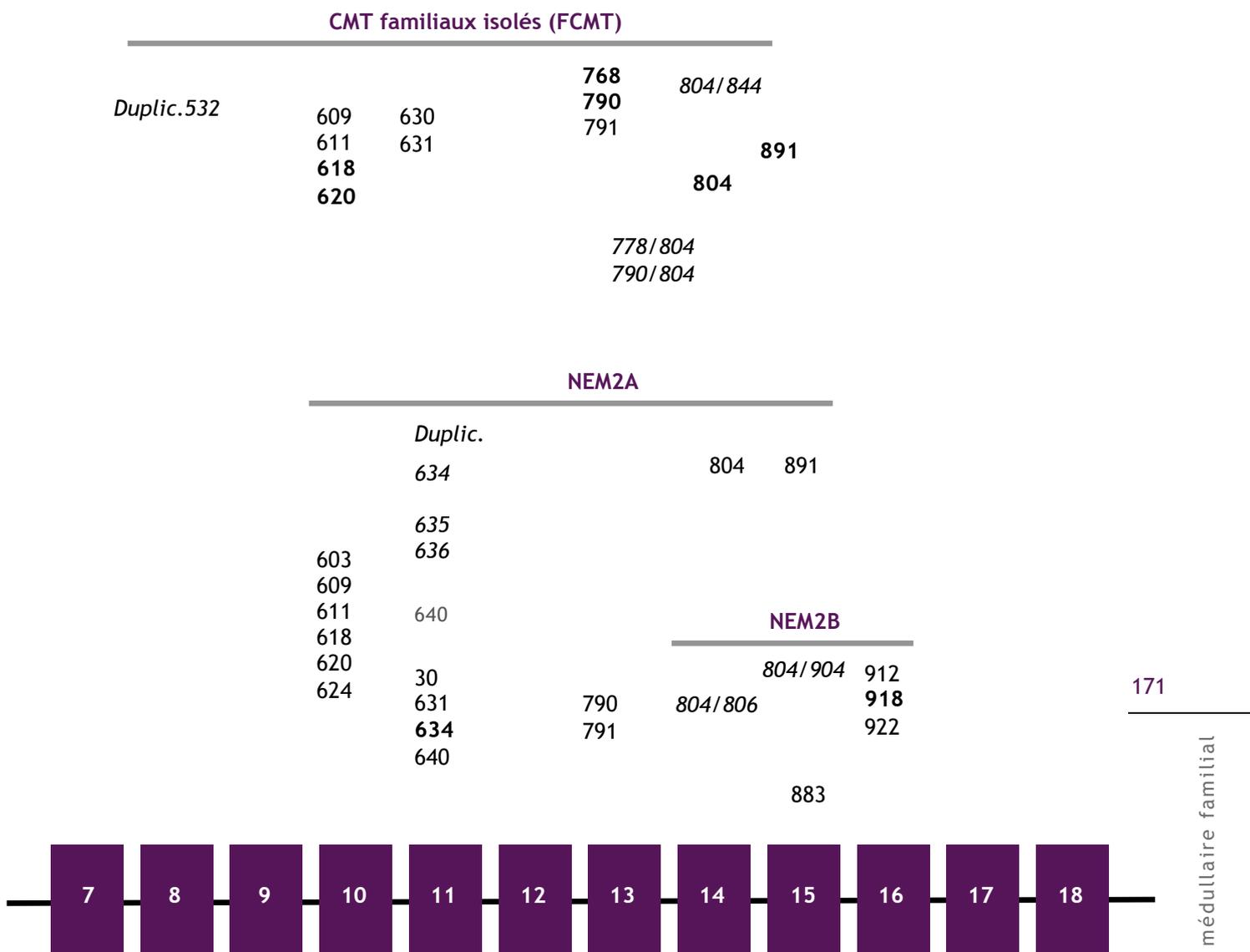
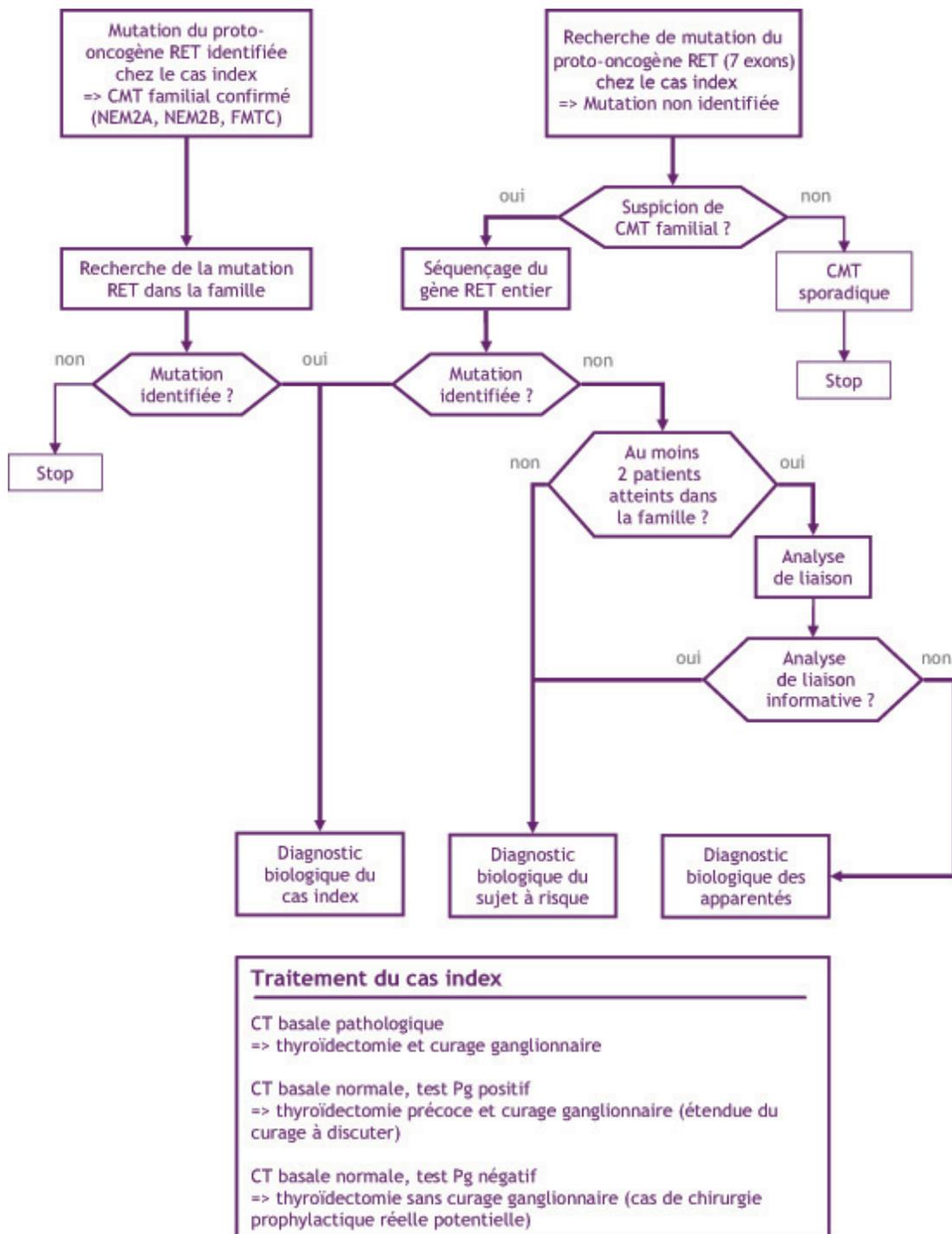


Figure 2. Arbre décisionnel pour la prise en charge des NEM2



POINTS-CLÉS

CANCER MEDULLAIRE FAMILIAL : NÉOPLASIE ENDOCRINIENNE MULTIPLE DE TYPE 2

Analyse génétique et enquête familiale

1. Devant tout cancer médullaire de la thyroïde (CMT), l'enquête familiale doit être la règle. L'analyse du gène RET doit être réalisée systématiquement, y compris pour les CMT de présentation apparemment sporadique.
2. Pour tous les cas suspects sans confirmation génétique, il faudra rechercher les autres composantes d'une NEM2 chez le cas index et les apparentés à risque, initialement et au cours d'un suivi (accord professionnel).

Traitement du CMT chez le cas index

3. Une thyroïdectomie totale et un curage central doivent être réalisés (accord professionnel). Le curage latérocervical bilatéral ou homolatéral à la tumeur est recommandé.

Traitement du CMT chez les sujets identifiés génétiquement à risque

4. Compte tenu de la spécificité de prise en charge et de la rareté de la pathologie, la prise en charge de ces patients doit être encadrée par un centre expert, de manière pluridisciplinaire tant sur le plan diagnostique et thérapeutique des différentes affections s'intégrant dans le syndrome, que pour la conduite du dépistage familial, l'identification et la prise en charge des sujets à risque. La chirurgie doit être réalisée par des équipes expérimentées (chirurgiens endocriniens, ORL, pédiatres) ayant la pratique de la chirurgie thyroïdienne carcinologique et doit être réalisée avec un environnement pédiatrique pour les enfants de moins de 15 ans.
5. Pour les phénotypes NEM2B, il est recommandé de réaliser une thyroïdectomie dans la première année de vie (voire avant l'âge de 6 mois) associée à un curage ganglionnaire central récurrentiel et latérocervical bilatéral systématique (accord professionnel).
6. Pour les phénotypes NEM2A et FMTC avec mutations dans les exons 10 et 11, une thyroïdectomie totale doit être réalisée entre l'âge de 2 à 5 ans et plutôt vers 2-3 ans (accord professionnel). Le curage ganglionnaire n'est pas systématique, il dépend de l'âge, du génotype et de la valeur de la calcitonine.
7. Pour les phénotypes NEM2A et FMTC avec mutations dans les exons 13,14, 15, il n'existe pas à ce jour d'attitude thérapeutique consensuelle. Il est recommandé d'évaluer les enfants sur le plan biologique vers l'âge de 5-6 ans en réalisant un dosage de la CT en base avec un test à la pentagastrine (accord professionnel), qui va guider le moment et l'étendue du geste chirurgical.
8. Après la chirurgie, une surveillance biologique annuelle est indiquée pour ces patients (CT basale, THS, méthoxiamines, calcémie, parathormone).

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Manie S, Santoro M, Fusco A, Billaud M. The RET receptor: function in development and dysfunction in congenital malformation. *Trends Genet* 2001; 17 : 580-9
2. Eng C, Clayton D, Schuffenecker I, *et al.* The relationship between specific RET proto-oncogene mutations and disease phenotype in multiple endocrine neoplasia type 2. International RET mutation consortium analysis. *JAMA* 1996; 276 : 1575-9
3. Bae SJ, Kim DJ, Kim JY, *et al.* A rare extracellular D631Y germline mutation of the RET proto-oncogene in two Korean families with multiple endocrine neoplasia 2A. *Thyroid* 2006; 16 : 609-14
4. Berndt I, Reuter M, Saller B, *et al.* A new hot spot for mutations in the ret protooncogene causing familial medullary thyroid carcinoma and multiple endocrine neoplasia type 2A. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83 : 770-4
5. Colombo-Benkmann M, Li Z, Riemann B, *et al.* Characterization of the RET protooncogene transmembrane domain mutation S649L associated with nonaggressive medullary thyroid carcinoma. *Eur J Endocrinol* 2008; 158 : 811-6
6. Hoppner W, Dralle H, Brabant G. Duplication of 9 base pairs in the critical cysteine-rich domain of the RET proto-oncogene causes multiple endocrine neoplasia type 2A. *Hum Mutat* 1998; Suppl 1 : S128-S130
7. Kitamura Y, Goodfellow PJ, Shimizu K, *et al.* Novel germline RET proto-oncogene mutations associated with medullary thyroid carcinoma (MTC): mutation analysis in Japanese patients with MTC. *Oncogene* 1997; 14 : 3103-6
8. Tessitore A, Sinisi AA, Pasquali D, *et al.* A novel case of multiple endocrine neoplasia type 2A associated with two de novo mutations of the RET protooncogene. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84 : 3522-7
9. Kinlaw WB, Scott SM, Maue RA, *et al.* Multiple endocrine neoplasia 2A due to a unique C609S RET mutation presents with pheochromocytoma and reduced penetrance of medullary thyroid carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005; 63 : 676-82
10. Aiello A, Cioni K, Gobbo M, *et al.* The familial medullary thyroid carcinoma-associated RET E768D mutation in a multiple endocrine neoplasia type 2A case. *Surgery* 2005; 137 : 574-6
11. Frank-Raue K. Clinical update: genotype-phenotype correlation of RET mutations. *Hot Thyroidology* [online]. 11/2008. Available: URL: <http://www.hotthyroidology.com/index.php>
12. Jimenez C, Habra MA, Huang SC, *et al.* Pheochromocytoma and medullary thyroid carcinoma: a new genotype-phenotype correlation of the RET protooncogene 891 germline mutation. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89 : 4142-5
13. Lesueur F, Cebrian A, Cranston A, *et al.* Germline homozygous mutations at codon 804 in the RET protooncogene in medullary thyroid carcinoma/multiple endocrine neoplasia type 2A patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90 : 3454-7
14. Pinna G, Orgiana G, Riola A, *et al.* RET proto-oncogene in Sardinia: V804M is the most frequent mutation and may be associated with FMTC/MEN-2A phenotype. *Thyroid* 2007; 17 : 101-4
15. Vierhapper H, Niederle B, Bieglmayer C, Kaserer K, Baumgartner-Parzer S. Early diagnosis and curative therapy of medullary thyroid carcinoma by routine measurement of serum calcitonin in patients with thyroid disorders. *Thyroid* 2005; 15 : 1267-72
16. Bethanis S, Koutsodontis G, Palouka T, *et al.* A newly detected mutation of the RET protooncogene in exon 8 as a cause of multiple endocrine neoplasia type 2A. *Hormones (Athens)* 2007; 6 : 152-6
17. Peppas M, Boutati E, Kamakari S, *et al.* Multiple endocrine neoplasia type 2A in two families with the familial medullary thyroid carcinoma associated G533C mutation of the RET proto-oncogene. *Eur J Endocrinol* 2008; 159 : 767-71
18. Gimm O, Marsh DJ, Andrew SD, *et al.* Germline dinucleotide mutation in codon 883 of the RET proto-oncogene in multiple endocrine neoplasia type 2B without codon 918 mutation. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82 : 3902-4
19. Smith DP, Houghton C, Ponder BA. Germline mutation of RET codon 883 in two cases of de novo MEN 2B. *Oncogene* 1997; 15 : 1213-7
20. Miyauchi A, Futami H, Hai N, *et al.* Two germline missense mutations at codons 804 and 806 of the RET proto-oncogene in the same allele in a patient with multiple endocrine neoplasia type 2B without codon 918 mutation. *Jpn J Cancer Res* 1999; 90 : 1-5
21. Menko FH, van der Luijt RB, de V, I, *et al.* Atypical MEN type 2B associated with two germline RET mutations on the same allele not involving codon 918. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87 : 393-7
22. Ercolino T, Lombardi A, Becherini L, *et al.* The Y606C RET mutation causes a receptor gain of function. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008; 69 : 253-8
23. Rey JM, Brouillet JP, Fonteneau-Allaire J, *et al.* Novel germline RET mutation segregating with papillary thyroid carcinomas. *Genes Chromosomes Cancer* 2001; 32 : 390-1
24. Vandenbosch K, Renard M, Uytendaele A, Sciot R, Matthijs G, Legius E. Medullary thyroid carcinoma in a child with a new RET mutation and a RET polymorphism. *Genet Couns* 2005; 16 : 95-100
25. D'Aloiso L, Carlomagno F, Bisceglia M, *et al.* Clinical case seminar: in vivo and in vitro characterization of a novel germline RET mutation associated with low-penetrant nonaggressive familial medullary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91 : 754-9
26. Fattoruso O, Quadro L, Libroia A, *et al.* A GTG to ATG novel point mutation at codon 804 in exon 14 of the RET proto-oncogene in two families affected by familial medullary thyroid carcinoma. *Hum Mutat* 1998; Suppl 1 : S167-S171
27. Hofstra RM, Fattoruso O, Quadro L, *et al.* A novel point mutation in the intracellular domain of the ret protooncogene in a family with medullary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82 : 4176-8
28. Prazeres HJ, Rodrigues F, Figueiredo P, *et al.* Occurrence of the Cys611Tyr mutation and a novel Arg886Trp substitution in the RET proto-oncogene in multiple endocrine neoplasia type 2 families and sporadic medullary thyroid carcinoma cases

originating from the central region of Portugal. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006; 64 : 659-66

29. Elisei R, Romei C, Cosci B, *et al.* RET genetic screening in patients with medullary thyroid cancer and their relatives: experience with 807 individuals at one center. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92 : 4725-9

30. Lombardo F, Baudin E, Chiefari E, *et al.* Familial medullary thyroid carcinoma: clinical variability and low aggressiveness associated with RET mutation at codon 804. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87 : 1674-80

31. Niccoli-Sire P, Murat A, Rohmer V, *et al.* Familial medullary thyroid carcinoma with noncysteine ret mutations: phenotype-genotype relationship in a large series of patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86 : 3746-53

32. Machens A, Gimm O, Hinze R, Hoppner W, Boehm BO, Dralle H. Genotype-phenotype correlations in hereditary medullary thyroid carcinoma: oncological features and biochemical properties. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86 : 1104-9

33. Feldman GL, Edmonds MW, Ainsworth PJ, *et al.* Variable expressivity of familial medullary thyroid carcinoma (FMTC) due to a RET V804M (GTG-->ATG) mutation. *Surgery* 2000; 128 : 93-8

34. Fitze G, Schierz M, Bredow J, Saeger HD, Roesner D, Schackert HK. Various penetrance of familial medullary thyroid carcinoma in patients with RET protooncogene codon 790/791 germline mutations. *Ann Surg* 2002; 236 : 570-5

35. Kameyama K, Okinaga H, Takami H. Clinical manifestations of familial medullary thyroid carcinoma. *Biomed Pharmacother* 2004; 58 : 348-50

36. Kasprzak L, Nolet S, Gaboury L, *et al.* Familial medullary thyroid carcinoma and prominent corneal nerves associated with the germline V804M and V778I mutations on the same allele of RET. *J Med Genet* 2001; 38 : 784-7

37. Bartsch DK, Hasse C, Schug C, Barth P, Rothmund M, Hoppner W. A RET double mutation in the germline of a kindred with FMTC. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2000; 108 : 128-32

38. Elisei R, Bottici V, Luchetti F, *et al.* Impact of routine measurement of serum calcitonin on the diagnosis and outcome of medullary thyroid cancer: experience in 10,864 patients with nodular thyroid disorders. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89 : 163-8

39. Da Silva AM, Maciel RM, Da Silva MR, Toledo SR, De Carvalho MB, Cerutti JM. A novel germ-line point mutation in RET exon 8 (Gly(533)Cys) in a large kindred with familial medullary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88 : 5438-43

40. Pigny P, Bauters C, Wemeau JL, *et al.* A novel 9-base pair duplication in RET exon 8 in familial medullary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84 : 1700-4

41. Brandi ML, Gagel RF, Angeli A, *et al.* Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86 : 5658-71

42. Fialkowski EA, Moley JF. Current approaches to medullary thyroid carcinoma, sporadic and familial. *J Surg Oncol* 2006; 94 : 737-47

43. Machens A, Dralle H. Familial prevalence and age of RET germline mutations: implications for screening. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008; 69 : 81-7

44. Bugalho MJ, Domingues R, Santos JR, Catarino AL, Sobrinho L. Mutation analysis of the RET protooncogene and early thyroidectomy: results of a Portuguese cancer centre. *Surgery* 2007; 141 : 90-5

45. Moore SW, Appfelstaedt J, Zaahl MG. Familial medullary carcinoma prevention, risk evaluation, and RET in children of families with MEN2. *J Pediatr Surg* 2007; 42 : 326-32

46. Wiench M, Wygoda Z, Gubala E, *et al.* Estimation of risk of inherited medullary thyroid carcinoma in apparent sporadic patients. *J Clin Oncol* 2001; 19 : 1374-80

47. Hyer SL, Vini L, A'Hern R, Harmer C. Medullary thyroid cancer: multivariate analysis of prognostic factors influencing survival. *Eur J Surg Oncol* 2000; 26 : 686-90

48. Machens A, Dralle H. Genotype-phenotype based surgical concept of hereditary medullary thyroid carcinoma. *World J Surg* 2007; 31 : 957-68

49. Yen TW, Shapiro SE, Gagel RF, Sherman SI, Lee JE, Evans DB. Medullary thyroid carcinoma: results of a standardized surgical approach in a contemporary series of 80 consecutive patients. *Surgery* 2003; 134 : 890-9

50. Machens A, Hinze R, Thomsch O, Dralle H. Pattern of nodal metastasis for primary and reoperative thyroid cancer. *World J Surg* 2002; 26 : 22-8

51. Oskam IM, Hoebbers F, Balm AJ, *et al.* Neck management in medullary thyroid carcinoma. *Eur J Surg Oncol* 2008; 34 : 71-6

52. Scollo C, Baudin E, Travagli JP, *et al.* Rationale for central and bilateral lymph node dissection in sporadic and hereditary medullary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88 : 2070-5

53. Kebebew E, Ituarte PH, Siperstein AE, Duh QY, Clark OH. Medullary thyroid carcinoma: clinical characteristics, treatment, prognostic factors, and a comparison of staging systems. *Cancer* 2000; 88 : 1139-48

54. Modigliani E, Cohen R, Campos JM, *et al.* Prognostic factors for survival and for biochemical cure in medullary thyroid carcinoma: results in 899 patients. The GETC Study Group. Groupe d'etude des tumeurs a calcitonine. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998; 48 : 265-73

55. Roman S, Lin R, Sosa JA. Prognosis of medullary thyroid carcinoma: demographic, clinical, and pathologic predictors of survival in 1252 cases. *Cancer* 2006; 107 : 2134-42

56. Machens A, Hauptmann S, Dralle H. Prediction of lateral lymph node metastases in medullary thyroid cancer. *Br J Surg* 2008; 95 : 586-91

57. Moley JF, Debenedetti MK. Patterns of nodal metastases in palpable medullary thyroid carcinoma: recommendations for extent of node dissection. *Ann Surg* 1999; 229 : 880-7

58. Machens A, Gimm O, Ukkat J, Hinze R, Schneyer U, Dralle H. Improved prediction of calcitonin normalization in medullary thyroid carcinoma patients by quantitative lymph node analysis. *Cancer* 2000; 88 : 1909-15

59. Machens A, Hofmann C, Hauptmann S, Dralle H. Locoregional recurrence and death from medullary thyroid carcinoma in a contemporaneous series: 5-year results. *Eur J Endocrinol* 2007; 157 : 85-93

60. Grebe SK, Hay ID. Thyroid cancer nodal metastases: biologic significance and therapeutic considerations. *Surg Oncol Clin N Am* 1996; 5 : 43-63

61. Proye C, Carnaille B, Vanhove L. Morbidity of total thyroidectomy in the subject of less than 15 years. Study multicentric of 107 cases. *Ann Endocrinol (Paris)* 1998; 59 : 93-8
62. Butter A, Gagne J, Al-Jazaeri A, Emran MA, Deal C, St-Vil D. Prophylactic thyroidectomy in pediatric carriers of multiple endocrine neoplasia type 2A or familial medullary thyroid carcinoma: mutation in C620 is associated with Hirschsprung's disease. *J Pediatr Surg* 2007; 42 : 203-6
63. Dralle H, Gimm O, Simon D, et al. Prophylactic thyroidectomy in 75 children and adolescents with hereditary medullary thyroid carcinoma: German and Austrian experience. *World J Surg* 1998; 22 : 744-50
64. Frank-Raue K, Buhr H, Dralle H, et al. Long-term outcome in 46 gene carriers of hereditary medullary thyroid carcinoma after prophylactic thyroidectomy: impact of individual RET genotype. *Eur J Endocrinol* 2006; 155 : 229-36
65. Gimm O, Ukkat J, Niederle BE, et al. Timing and extent of surgery in patients with familial medullary thyroid carcinoma/multiple endocrine neoplasia 2A-related RET mutations not affecting codon 634. *World J Surg* 2004; 28 : 1312-6
66. Iler MA, King DR, Ginn-Pease ME, O'Dorisio TM, Sotos JF. Multiple endocrine neoplasia type 2A: a 25-year review. *J Pediatr Surg* 1999; 34 : 92-6
67. Skinner MA, Wells SA, Jr. Medullary carcinoma of the thyroid gland and the MEN 2 syndromes. *Semin Pediatr Surg* 1997; 6 : 134-40
68. Skinner MA, Moley JA, Dilley WG, Owzar K, Debenedetti MK, Wells SA, Jr. Prophylactic thyroidectomy in multiple endocrine neoplasia type 2A. *N Engl J Med* 2005; 353 : 1105-13
69. Telander RL, Moir CR. Medullary thyroid carcinoma in children. *Semin Pediatr Surg* 1994; 3 : 188-93
70. Ukkat J, Lorenz K, Hinze R, Thomusch O, Dralle H. Importance of early screening and prophylactic thyroidectomy in asymptomatic nonindex RET germline carriers. *World J Surg* 2001; 25 : 713-7
71. Wells SA, Jr., Donis-Keller H. Current perspectives on the diagnosis and management of patients with multiple endocrine neoplasia type 2 syndromes. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1994; 23 : 215-28
72. Leboulleux S, Travagli JP, Caillou B, et al. Medullary thyroid carcinoma as part of a multiple endocrine neoplasia type 2B syndrome: influence of the stage on the clinical course. *Cancer* 2002; 94 : 44-50
73. Basuyau JP, Mallet E, Leroy M, Brunelle P. Reference intervals for serum calcitonin in men, women, and children. *Clin Chem* 2004; 50 : 1828-30
74. Barbot N, Calmettes C, Schuffenecker I, et al. Pentagastrin stimulation test and early diagnosis of medullary thyroid carcinoma using an immunoradiometric assay of calcitonin: comparison with genetic screening in hereditary medullary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78 : 114-20
75. Wion-Barbot N, Schuffenecker I, Niccoli P, et al. Results of the calcitonin stimulation test in normal volunteers compared with genetically unaffected members of MEN 2A and familial medullary thyroid carcinoma families. *Ann Endocrinol (Paris)* 1997; 58 : 302-8
76. Machens A, Schneyer U, Holzhausen HJ, Dralle H. Prospects of remission in medullary thyroid carcinoma according to basal calcitonin level. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90 : 2029-34
77. Chabre O, Piolat C, Dyon JF. Childhood progression of hereditary medullary thyroid cancer. *N Engl J Med* 2007; 356 : 1583-4
78. Decker RA, Geiger JD, Cox CE, Mackovjak M, Sarkar M, Peacock ML. Prophylactic surgery for multiple endocrine neoplasia type IIa after genetic diagnosis: is parathyroid transplantation indicated? *World J Surg* 1996; 20 : 814-20
79. Lallier M, St-Vil D, Giroux M, et al. Prophylactic thyroidectomy for medullary thyroid carcinoma in gene carriers of MEN2 syndrome. *J Pediatr Surg* 1998; 33 : 846-8
80. Niccoli-Sire P, Murat A, Baudin E, et al. Early or prophylactic thyroidectomy in MEN 2/FMTC gene carriers: results in 71 thyroidectomized patients. The French Calcitonin Tumours Study Group (GETC). *Eur J Endocrinol* 1999; 141 : 468-74
81. Wells SA, Jr., Skinner MA. Prophylactic thyroidectomy, based on direct genetic testing, in patients at risk for the multiple endocrine neoplasia type 2 syndromes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1998; 106 : 29-34
82. Machens A, Niccoli-Sire P, Hoegel J, et al. Early malignant progression of hereditary medullary thyroid cancer. *N Engl J Med* 2003; 349 : 1517-25
83. O'Riordain DS, O'Brien T, Weaver AL, et al. Medullary thyroid carcinoma in multiple endocrine neoplasia types 2A and 2B. *Surgery* 1994; 116 : 1017-23
84. Niccoli-Sire P, Murat A, Rohmer V, et al. When should thyroidectomy be performed in familial medullary thyroid carcinoma gene carriers with non-cysteine RET mutations? *Surgery* 2003; 134 : 1029-36
85. Machens A, Holzhausen HJ, Thanh PN, Dralle H. Malignant progression from C-cell hyperplasia to medullary thyroid carcinoma in 167 carriers of RET germline mutations. *Surgery* 2003; 134 : 425-31
86. Tischler AS, Khan A, DeLellis RA. Prophylactic thyroidectomy in multiple endocrine neoplasia type 2A. *N Engl J Med* 2005; 353 : 2817-8
87. Heizmann O, Haecker FM, Zumsteg U, Muller B, Oberholzer M, Oertli D. Presymptomatic thyroidectomy in multiple endocrine neoplasia 2a. *Eur J Surg Oncol* 2006; 32 : 98-102
88. Sanso GE, Domene HM, Garcia R, et al. Very early detection of RET proto-oncogene mutation is crucial for preventive thyroidectomy in multiple endocrine neoplasia type 2 children: presence of C-cell malignant disease in asymptomatic carriers. *Cancer* 2002; 94 : 323-30
89. Gosnell JE, Sywak MS, Sidhu SB, et al. New era: prophylactic surgery for patients with multiple endocrine neoplasia-2a. *ANZ J Surg* 2006; 76 : 586-90
90. Learoyd DL, Gosnell J, Elston MS, et al. Experience of prophylactic thyroidectomy in multiple endocrine neoplasia type 2A kindreds with RET codon 804 mutations. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005; 63 : 636-41
91. Frohnauer MK, Decker RA. Update on the MEN 2A c804 RET mutation: is prophylactic thyroidectomy indicated? *Surgery* 2000; 128 : 1052-7

92. Piolat C, Dyon JF, Sturm N, *et al.* Very early prophylactic thyroid surgery for infants with a mutation of the RET proto-oncogene at codon 634: evaluation of the implementation of international guidelines for MEN type 2 in a single centre. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006; 65 : 118-24

93. Vestergaard P, Vestergaard EM, Brockstedt H, Christiansen P. Codon Y791F mutations in a large kindred: is prophylactic thyroidectomy always indicated? *World J Surg* 2007; 31 : 996-1001

CHAPITRE 7.

DIMENSION PSYCHOLOGIQUE DU RECOURS À LA MASTECTOMIE/ANNEXECTOMIE PROPHYLACTIQUE CHEZ LES PERSONNES À RISQUE FAMILIAL D'UNE MALADIE CANCÉREUSE

P. SALTEL, V. BONADONA, S. DOLBEAULT, W. RHONDALI, E. DELAY

LA CHIRURGIE PROPHYLACTIQUE RELÈVE D'UN CHOIX PERSONNEL

1. C'est une option qui doit être discutée avec la personne lorsque sa situation médicale est conforme à celles définies par les recommandations des sociétés savantes. Ce choix sera fait à l'issue de la concertation pluridisciplinaire des médecins impliqués. Ceux-ci auront le souci d'une coordination de leurs divers propos auprès de cette personne en manifestant leur engagement dans cette démarche si exigeante pour chacun.
2. Le processus de décision doit être accompagné par une aide à l'évaluation du risque. La dimension affective de risque « perçu » doit être légitimée : elle tient compte du style habituel de la personne et le soulagement psychologique est un objectif important de la chirurgie prophylactique.
3. Il est essentiel de limiter la dimension solitaire de l'étape de la prise de décision en explorant les attitudes et réactions de l'entourage ainsi qu'un éventuel désarroi psychologique (vulnérabilité liée aux antécédents et au résultat du test génétique de prédisposition).
4. Un « conseil psychologique » doit être proposé en s'efforçant d'en indiquer les objectifs attendus qui ne seront pas principalement de discuter les motifs, mais plutôt de faire l'inventaire des « ressources » de la personne et de l'aider à se représenter les enjeux de la réhabilitation ultérieure. Récuser la demande de chirurgie prophylactique pour des motifs psychopathologiques ne pourrait intervenir que dans le cadre d'un avis explicitement demandé à un psychiatre et auquel la personne aurait consenti.
5. Il est important de conforter un investissement positif de l'image du corps (estime de soi) qui prépare le deuil à faire de l'organe opéré, et limite la dimension de sacrifice.

LE SUIVI MÉDICAL ET PSYCHOLOGIQUE DES PATIENTES APRÈS L'INTERVENTION EST ESSENTIEL

Il implique :

1. Une attitude médicale « proactive » pour investiguer les suites liées à l'acte chirurgical : séquelles corporelles, désarroi psychologique, difficultés relationnelles, sexuelles (prise en compte des séquelles tardives) et les répercussions de la ménopause en cas d'annexectomie.
2. Le souci du corporel et de l'esthétique : valoriser un « nouveau corps ».
3. Le dépistage et l'accompagnement spécialisé des personnes qui rencontrent des difficultés sévères pour assumer les conséquences liées à l'acte chirurgical (proportion estimée à 6 %).
4. L'accompagnement de la vulnérabilité liée au risque génétique qui réapparaît après le premier temps du soulagement.
5. De limiter la dimension de « solitude » (fréquente incompréhension de certains proches) et les péripéties de la fonction de « messenger » : proposition de participer à un « groupe de pairs », accompagnement psychologique, soutien du partenaire.

ARGUMENTAIRE

DIMENSION PSYCHOLOGIQUE DU RECOURS À LA MASTECTOMIE/ANNEXECTOMIE PROPHYLACTIQUE CHEZ LES PERSONNES À RISQUE FAMILIAL D'UNE MALADIE CANCÉREUSE

Les pratiques de chirurgie prophylactique en cancérologie interrogent autant les soignants que les personnes confrontées à un risque de prédisposition génétique au cancer. Elles s'inscrivent dans l'évolution actuelle de l'ensemble des pratiques médicales dont on peut citer parmi les facteurs les plus influents, une définition de la santé par l'Organisation mondiale de la santé (1973) qui se réfère à « *un état de complet Bien-Être* » ainsi que les préoccupations de prévention et même de prédiction qu'autorisent les développements de la connaissance, en particulier du déterminisme génétique. Ainsi, elles s'adressent de plus en plus à des personnes non malades.

Cet élargissement de l'action médicale au-delà du champ strict du pathologique, nécessite une appréciation du bénéfice attendu au moyen de méthodologies d'évaluations quantifiées des répercussions sur la Qualité de Vie *individuelle*. Le recueil de la perception subjective que les sujets ont des différentes dimensions de leur vie apporte une information nécessaire au processus de décision dit « informé » ou « partagé » dans lequel, selon le principe éthique d'autonomie, la personne confrontée à ce choix devra s'engager avec l'aide des soignants. Cependant, les débats restent vifs, car si la chirurgie prophylactique permet d'agir sur la survenue de maladies redoutables et de soulager efficacement les inquiétudes des personnes concernées, son « coût humain » peut paraître démesuré.

Deux éditoriaux souvent cités, nous aideront dans la discussion des aspects psychologiques impliqués. Nous nous attacherons plus particulièrement aux processus influençant la prise de décision et aussi à l'accompagnement des personnes ayant subi une chirurgie prophylactique.

Le premier est celui d'Andréa Eisen [1] qui, dans le numéro du *New England Journal of Medicine* où paraissait l'article de L. Hartmann confirmant l'efficacité de la mastectomie prophylactique bilatérale sur la survie, titrait ainsi son éditorial : « *Prophylactic mastectomy, The price of fear* ». L'auteur s'y montrait dubitative, insistant sur les limites de telles évaluations quelle que soit la sophistication des outils statistiques utilisés mais surtout elle concluait sur la modestie de l'impact : les 90 % de réduction de la survenue du cancer du sein dans la cohorte de 621 personnes opérées n'avait en fait sauvé la vie qu'à 18 d'entre elles.

L'auteur s'inquiétait légitimement des nombreuses séquelles inévitables de ce geste et soulignait combien il était à contre courant de la tendance du recours plus fréquent à des techniques conservatrices. Ainsi, elle en appelait à d'autres procédures préventives, par exemple médicamenteuses. L'avenir, 10 ans plus tard, ne lui donne pas raison et on observe actuellement, plutôt une très nette augmentation du recours à des mastectomies controlatérales à visée prophylactique, dans le traitement des cancers du sein de stade I, II ou III [2]. C'était peut être de sa part négliger une dimension fondamentale de la médecine : son enjeu essentiel n'est pas la « gestion des risques » mais bien de soulager la souffrance des personnes qui font appel à elle.

Le second éditorial est celui de Robert Mc Nutt, qui, dans un « *commentary* » publié dans JAMA, « *Shared Medical Decision Making : Problems, Process, Progress* », considère que le terme de « décision partagée » est incorrect. En effet hormis quelques situations particulières où elle est d'ailleurs plutôt déléguée (le plus souvent quand il n'y a pas de réelles alternatives ou que cela n'engage pas définitivement l'avenir), la décision ne peut être partagée [3]. Les conséquences, elles, ne le seront pas. Seul l'intéressé « sait » ce qu'il est prêt à endurer. Ainsi, le médecin ne prend donc pas la décision mais doit participer bien sûr,

à l'élaboration de celle-ci. En effet, une bonne décision ne se définit pas à l'aune de ses conséquences après coup, ce serait exiger le don de divination. En revanche, s'attacher à circonscrire les enjeux, définir les alternatives, analyser les suites prévisibles par des « calculs de risque » et utiliser les probabilités (« *marginal probabilities of outcomes* ») pour pondérer relativement les options entre elles, constituent les étapes d'un « bon » processus de décision. R. Mc Nutt conclut par ce constat un peu paradoxal : l'enjeu de la démarche de « décision partagée » serait en fait d'autoriser plutôt que de réduire, le conflit psychologique que constitue la prise en compte d'alternatives. Si on ne peut en supprimer la dimension pénible, il s'agit d'en garantir les moyens au patient. Les circonstances dans laquelle cette prise de décision aura pu être faite seront les facteurs décisifs de l'adaptation aux conséquences de celle-ci et donc de la satisfaction ultérieure.

Au-delà de cette réflexion sur les conditions de la communication dans un contexte aussi exigeant, l'expérience et le savoir psychologique peuvent conduire à proposer à chacun des protagonistes, soignant et soigné, à s'interroger sur ce qu'ils pourraient avoir en commun, c'est-à-dire parfois une forte détermination à ne pas rencontrer à nouveau une circonstance de la vie qui leur a laissé un souvenir traumatique. Pour la personne confrontée au risque génétique familial, il s'agira souvent de l'expérience habituellement vécue à un moment de grande vulnérabilité, de l'atteinte par le cancer d'un proche aimé. Les nombreux témoignages et même la littérature scientifique soulignent combien ce moment d'extrême solitude, de silence, d'incompréhension influence profondément le choix. Du côté du soignant, on peut rencontrer la culpabilité, à tort ou à raison, d'avoir un jour trop tardé et laissé une situation devenir irréversible, ce sera le cas par exemple dans les cancers de l'ovaire. De telles réactions bien légitimes de « plus jamais ça » doivent être discutées. On pourra en indiquer alors un des enjeux : trop vouloir fuir un « destin » imaginaire anticipé, ne conduit-il pas en fait à le réaliser, au moins en partie, par ce « sacrifice » corporel ?

Aujourd'hui, les pratiques de chirurgie prophylactique ont su éviter les réactions sociales trop alarmistes en proposant, prudemment, les conditions pour que leurs indications se discutent dans une confiance plus sereine. La littérature scientifique internationale est abondante, en particulier à propos de la mastectomie, attentive à en explorer aussi bien les répercussions possibles sur la qualité de vie que les conditions du choix et de la décision, cela dans des situations qui sont très diverses. Nous emprunterons le plan utilisé par la revue Cochrane [4] à ce sujet pour discuter les publications les plus récentes.

ENJEUX PSYCHOLOGIQUES ET QUALITÉ DE VIE

1. SATISFACTION AVEC LA DÉCISION

Il s'agit d'explorer les éventuels regrets à propos d'une décision qui est « irréversible ». Il est habituel de considérer que les regrets exprimés sont « rares ». On peut cependant interroger ce constat en recourant à la notion classique de réduction de la « dissonance cognitive », c'est-à-dire un biais cognitif décrit en psychologie sociale par Festinger en 1957 selon lequel tout individu, tend à justifier et à rationaliser un changement de comportement ou un choix déjà fait. Ceci d'autant plus que ce choix était difficile, engageant le sujet et qu'il participait d'une démarche permettant une certaine « liberté » de décision.

1.1. Mastectomie prophylactique

Mastectomie bilatérale prophylactique (MBP)

Dans le cadre des mastectomies bilatérales prophylactiques, les premiers travaux rapportent une faible proportion de personnes ayant des regrets : 5 % dans l'étude de Pl. Borgen [5].

L'article de M. Frost [6] concernant une population de 370 femmes contactées par la presse grand public et ayant souhaité être opérées pour un motif prophylactique, témoigne d'une stabilité de ce jugement puisqu'il se maintient plus de 15 ans après l'intervention : 67 % d'entre elles prendraient la même décision (18 % ne le referaient pas et 15 % hésiteraient). Parmi les trois raisons principales données pour justifier leur choix, l'influence du médecin est classé comme raison principale par 20 % d'entre elles (mais ce facteur est alors corrélé au score d'insatisfaction qu'il aggrave), comme deuxième raison par 22 % et au total cité par 72 %. Le motif de l'anxiété par rapport à la maladie n'étant mentionné que par 22 % des personnes et dans la moitié de ces cas en troisième position. Le recours à la chirurgie de reconstruction était dans 90 % immédiat et par implants. On peut noter que les 4 % qui n'ont pas eu de reconstruction constituent le seul sous-groupe à se déclarer à 100 % satisfait ; pour les autres techniques, environ 20 % des personnes sont insatisfaites des suites.

Une étude rétrospective canadienne de KA. Metcalfe [7] réalisée auprès de 60 femmes ayant subi une mastectomie bilatérale en moyenne 5 ans auparavant (et dont seulement 21,5 % étaient porteuses d'une mutation génétique BRCA1/2 identifiée), rapporte que 80 % d'entre elles sont très satisfaites de leur décision, 17 % satisfaites et 98,3 % le recommanderaient à une amie dans la même situation. L'âge plus élevé au moment de l'intervention ainsi qu'un risque familial n'ayant pu être confirmé par un test génétique étaient des facteurs corrélés positivement à la satisfaction, comme si dans ces situations moins conformes aux critères habituels et donc impliquant un engagement personnel plus affirmé, la satisfaction ultérieure en était confortée.

A. Geiger a conduit une étude rétrospective sur le long terme (plus de 10 ans pour environ 50 % des participantes) après mastectomie bilatérale prophylactique [8]. L'enquête a été réalisée au moyen de questionnaires adressés par courrier, évaluant comparativement la qualité de vie chez des personnes à risque, selon leur choix soit d'une MBP soit d'un « suivi ». Sur 312 femmes interrogées, 58 % ont répondu. Dans la cohorte ayant choisi la MBP (84 % ont eu une reconstruction) 60 % se disent très satisfaites de leur décision et 16 % insatisfaites. Le choix d'une MBP est corrélé de manière très significative avec un antécédent de cancer chez un membre de la famille (un proche au 1er degré : 60 % des cas pour la cohorte MBP, 14,5 % dans la cohorte suivi) et aussi avec un âge un peu plus jeune.

Mastectomie controlatérale prophylactique (MCP)

T. Tuttle rapporte une augmentation importante du recours à la mastectomie controlatérale prophylactique, en particulier aux États-Unis ces dernières années [2]. Dans la population traitée pour un cancer du sein, toutes situations confondues, le recours à la MCP a plus que triplé (moins de 2 % en 1998 *versus* 7,7 % en 2003) et ceci malgré l'absence de données publiées, rapportant une augmentation significative sur la survie. L'auteur en souligne le caractère contradictoire avec les tendances antérieures vers des chirurgies plus conservatrices.

Le travail déjà ancien de L. Montgomery [9] rapporte une fréquence des « regrets » identique à celle observée dans les MBP. Cependant, les facteurs impliqués sont différents puisque ce sont plutôt les patientes qui disent avoir été influencées surtout par l'avis du médecin qui auraient le moins de regrets. L. Nekhlyudov conforte cette observation [10] avec 45 % des patientes de cette étude qui disent avoir décidé seules de l'indication de mastectomie controlatérale : si elles se disent satisfaites de cette décision, on peut cependant noter que par rapport au groupe pour lequel la décision a été prise avec une influence plus active de la part du médecin, elles sont plus soucieuses à l'égard de l'évolution de leur cancer dans les évaluations ultérieures.

Deux études rétrospectives ont été réalisées sur des cohortes opérées pour la plupart, avant la pratique plus généralisée d'un diagnostic génétique [11,12]. 86,5 % sont satisfaites de leur choix dans l'étude de Geiger [12]. L'étude de M. Frost [11] rapporte que les répercussions négatives sur la vie sexuelle (23 % des réponses) sont le seul facteur corrélé à l'affirmation qu'elles ne referaient pas, après coup, le même choix. Deux études prospectives, confortent ce constat d'une préférence par des patientes porteuses d'une prédisposition génétique BRCA1/2, de l'implication du médecin dans la décision [13,14].

1.2. Annexectomie prophylactique

L'annexectomie prophylactique peut être pratiquée dans le cas des risques liés aux mutations de BRCA1/2 ou au syndrome HNPCC/Lynch ».

Une étude rétrospective par entretien téléphonique, auprès de 60 femmes ayant ou non fait le choix de l'annexectomie (30 personnes selon chaque option), du fait d'un risque familial (seulement 2 dans chaque groupe sont BRCA positif), observe que très peu de femmes regrettent leur décision même si dans le groupe « surveillance médicale » certaines sont un peu plus indécises [15]. On peut noter que celles qui ont subi la chirurgie prophylactique ont plus d'antécédents familiaux de cancers. L'étude rétrospective de B. Meiser publiée en 2000 [16] conforte ce constat mais souligne que c'est plutôt l'enjeu de la décision d'une hormonothérapie substitutive éventuelle qui est délicat, d'autant qu'à cette époque les interrogations à ce sujet devenaient insistantes dans les médias. J. Madalinska [17] explore les facteurs prédictifs du choix chez 160 personnes porteuses de la mutation BRCA1/2. Il note que celles qui choisissent l'annexectomie (74 %) plutôt qu'une surveillance sont beaucoup plus soucieuses à l'égard du risque d'un cancer de l'ovaire et que 80 % d'entre elles dans les deux groupes ont eu l'occasion de discuter de manière approfondie des risques avec les soignants, sans cependant avoir le sentiment d'une influence excessive de leurs recommandations.

Conclusion

Mastectomie prophylactique

- La décision est habituellement assumée sans regrets ultérieurs (< 10 %) malgré des répercussions fréquentes sur la qualité de vie. Cette satisfaction reste stable à long terme.
- Une implication trop active du médecin peut avoir un impact négatif sur cette satisfaction dans le cadre des MBP mais elle est un élément plutôt positif dans la situation de personnes déjà atteintes (MCP).
- Des répercussions négatives sur la sexualité sont corrélées à la fréquence des « regrets » dans les MCP.

La généralisation des tests de prédisposition et la diffusion des recommandations des sociétés savantes pourraient modifier ces observations principalement issues d'études rétrospectives.

Annexectomie prophylactique

La décision d'annexectomie s'inscrit actuellement le plus souvent dans le cadre des recommandations les plus récentes et concerne des personnes plus âgées. Elle mobilise moins d'émotions. Elle doit cependant s'accompagner d'informations suffisantes sur les répercussions sexuelles possibles qui peuvent sinon devenir un facteur de regrets.

2. SATISFACTION AVEC LES ASPECTS ESTHÉTIQUES

La dimension de mutilation et l'impact sur « l'image du corps », cette représentation incarnée de soi-même qui est un élément constitutif mais aussi « construit » progressivement, du sentiment d'identité et « d'estime de soi », sont à l'évidence un enjeu majeur de la chirurgie du sein. Ainsi, le jugement subjectif de la personne opérée, son « vécu », ne se réduiront pas aux seuls critères objectifs de la qualité plastique d'un modelage ou de la discrétion d'une cicatrice, même s'ils en sont des facteurs décisifs, mais ils participent aussi de deux autres dimensions :

- l'importance de l'investissement préalable affectif, narcissique, si variable et singulier, attaché à tel ou tel aspect partiel de son corps ;
- et l'écart apprécié avec une figure idéale dont les canons appartiennent au contexte socio-culturel, à l'histoire de chacun et ainsi au regard imaginativement prêté aux autres.

La notion plus globale « d'estime de soi » dans les mesures qu'en font les divers outils d'évaluation quantifiée est corrélée à celles recueillies à propos de l'« image du corps ». Mais dans le cadre de la chirurgie reconstructrice, cet aspect est moins impliqué que dans les pratiques de chirurgie esthétique. Il ne s'agit pas de réparer tel ou tel « défaut » et le risque de déconvenues, de ressentiments ultérieurs est donc plus limité.

Un travail d'A. Isern publié en 2008 [18] rapporte dans une étude rétrospective réalisée en Suède, les évaluations quantitatives recueillies auprès d'une cohorte de 61 femmes opérées entre 1995 et 2003 (40 MBP et 21 MCP). Les 2/3 de ces femmes avaient été opérées depuis moins de 3 ans et 31 l'ont été après un cancer initial (parmi les 10 d'entre elles qui auront ensuite une MBP, 4 avaient eu une radiothérapie au cours du traitement initial). Toutes ces femmes ont bénéficié d'une reconstruction immédiate (dont 30 par implants). Les évaluations rapportent des scores de satisfaction de 74 % pour le galbe, 76 % pour la taille, 80 % pour la consistance, 89 % pour les cicatrices, 67 % pour la symétrie et 83 % pour les attentes initiales. La plupart des travaux rétrospectifs rapportent une assez bonne acceptation des changements

corporels résultants de cette chirurgie. Dans l'étude de Frost 16 % jugent leur apparence comme améliorée, 58 % sans changements [6].

Cependant, P. Hopwood souligne la déstabilisation d'un sous-groupe de patientes évaluées à 1 an en utilisant l'autoquestionnaire BIS, explorant l'image du corps et le sentiment de féminité [19]. Sur un échantillon de 49 femmes (MBP ou MCP) avec 85 % reconstruction par implants, 55,1 % rapportent une modification de leur sentiment d'être attirantes sexuellement (et 6 % d'entre elles de manière importante), 46,9 % sont moins satisfaites de leur image corporelle (4 % de manière importante), enfin 6 % ont des attitudes d'évitement (2 % important) dans les relations sociales, du fait de cette préoccupation de leur aspect corporel. Ce sous-groupe a bénéficié d'un entretien individuel complémentaire révélant quelques uns des facteurs en cause : si des complications ou séquelles liées à la chirurgie pouvaient être impliquées dans les motifs invoqués de leur malaise, c'est bien plus fréquemment l'échec à se réapproprier subjectivement un élément corporel dont la sensibilité est devenue différente et le contact « étrange » qui sont en cause. On observe alors souvent une réelle phobie du contact, du regard de l'autre, ceci étant dû à des processus psychologiques complexes qui associent habituellement un déterminisme personnel influencé en particulier par des deuils précoces et la relation au partenaire. Ceci doit faire discuter l'utilité de proposer une « préparation psychologique » comme celles conduites à Manchester par cette équipe avec un entretien pluridisciplinaire avant la décision puis à 3 et 6 mois, après la chirurgie [20]. L'étude prospective (interview et questionnaires) de I. Van Oostrom confirme cette observation [21]. Les auteurs étudient le devenir de 17 femmes porteuses de mutation BRCA1/2 dont 13 ont subi une mastectomie bilatérale prophylactique et une annexectomie et 4 seulement une mastectomie. Cinq ans après l'intervention, environ 25 % des femmes rapportent ne plus se déshabiller devant leur compagnon, se sentir honteuses de leur corps avec une évolution qui a tendance à se dégrader avec le temps.

Les travaux de K. Metcalfe [22] révèlent une corrélation qui souligne l'intrication des divers déterminismes influençant la satisfaction : les femmes qui avaient la plus grande anxiété avant la chirurgie et qui gardent une estimation élevée de leur risque génétique après, sont aussi les moins satisfaites sur le plan esthétique.

Dans le cas particulier de la mastectomie controlatérale prophylactique, l'étude rétrospective de A. Geiger [12] qui compare les résultats d'une évaluation de divers items de qualité de vie selon la réalisation ou non d'une telle chirurgie, ne révèle pas de différence importante. Les auteurs expliquent cet impact assez neutre par l'importance bien plus décisive de la maladie cancer, elle-même, dans les 2 cohortes et aussi par un recours à la reconstruction des seins plus importante dans le cas de la MCP (50 % *versus* 15 %). On observe dans cette étude que l'ensemble de ces femmes, plusieurs années après les traitements de leur cancer, sont, pour environ 20 % d'entre elles, mal à l'aise à propos de leur apparence corporelle et pour 40 % insatisfaites de leur silhouette, quand elles sont habillées.

Beaucoup d'études indiquent une difficulté particulière dans le cas des techniques de reconstruction avec des scores moyens plus favorables pour les mastectomies sans reconstruction et dans une proportion moindre, entre les techniques moins complexes comme l'utilisation d'implants et le recours à des reconstructions par tissus autologues. On sait que ces cohortes sont en fait constituées de personnes différentes tant en termes de profil psychologique que de motivation ainsi qu'en ce qui concerne les critères d'indication. De telles comparaisons sont donc difficiles à interpréter. Les complications postchirurgicales participent également à ces différences et le délai de l'évaluation après la chirurgie doit aussi être pris en compte.

Conclusion

La satisfaction du résultat final doit être évaluée après un délai de temps suffisant (> 1 an), surtout pour les techniques de reconstruction par tissus autologues qui entraînent des complications au cours des premiers mois après l'intervention.

La préoccupation à propos du résultat esthétique est très importante pour les patientes et peut rester longtemps un facteur déstabilisant dans les relations interpersonnelles.

La satisfaction à propos de « l'image du corps » et « l'estime de soi » est négativement affectée par le « statut » de porteur d'une prédisposition génétique et les évaluations en sont donc influencées avant la réalisation de la chirurgie.

Il est important de proposer des conseils pour les soins corporels dès les suites immédiates de la chirurgie et d'encourager des techniques d'aide psychologique par relaxation (par ex. massages).

3. SATISFACTION AVEC LA QUALITÉ DE L'INFORMATION

3.1. Mastectomie prophylactique

Peu d'études explorent systématiquement la satisfaction avec la qualité de l'information. Le travail de U. Josephson [23] l'évoque dans une série de 15 personnes après mastectomie bilatérale prophylactique : 95 % de ces femmes sont satisfaites du contenu de l'information donnée par le généticien, 53 % à propos des enjeux de la reconstruction données par le chirurgien et 60 % par les conseils et l'attitude du chirurgien dans les suites opératoires. L'enquête à propos des aspects psychologiques, conduite par S. Rolnick [24] auprès de femmes opérées par MBP ou MCP (les 2/3 depuis environ 5 à 10 ans, 60 % seulement ayant bénéficié d'une reconstruction), rapporte que 36 % des réflexions exprimées par ces femmes (293/554 personnes) concernent cet enjeu de l'information. Dans 35 % des cas, elles se disent satisfaites mais c'est dans le contexte des reconstructions que la proportion d'insatisfaites est plus importante, essentiellement du fait d'interrogations à propos de la fiabilité ou de la tolérance des implants (64 % dans le cas de MCP, 81 % dans le cas de MBP). Le recueil des données se faisait par retour d'un courrier préalablement adressé, suivi d'un entretien téléphonique. Parmi les autres thèmes d'insatisfaction mais avec des proportions bien moindres, on relève le souhait que le chirurgien montre des photos de seins déjà opérés (12 % dans la situation de MBP) et évoque également les risques de difficultés émotionnelles prévisibles (8 % dans les MCP, 22 % si MBP). On s'étonnera qu'aucun commentaire ne soit rapporté sur les questions liées à la sexualité.

Situation particulière de la mastectomie controlatérale prophylactique (MCP)

La révélation d'un résultat de mutation génétique chez des personnes atteintes d'un cancer est plus perturbante que chez des personnes indemnes [24] et les attentes dans le contenu de l'information sont différentes [25]. La dimension soignante est à ce stade essentielle et la démarche de prise de conscience des risques respectifs à l'évolution de la maladie déjà déclarée d'une part et au déterminisme génétique d'autre part, est particulièrement délicate [26]. Bien souvent l'implication de l'entourage est importante, les filles alertées pourront par exemple, encourager la réalisation par leur mère de tests de prédisposition génétique.

Les résultats, même non informatifs (aucune mutation délétère identifiée sur les gènes BRCA1/2) ainsi que le seul fait d'avoir fait pratiquer un test de prédisposition génétique, semblent influencer le recours à la mastectomie controlatérale prophylactique. Dans une

série de femmes avec un cancer du sein récemment diagnostiqué, MD. Schwartz [13] montre que le recours à cette chirurgie est de 52 % quand les résultats du test sont positifs, 24 % dans le cas de résultats non informatifs et il rapporte par ailleurs que 23 % n'attendent pas le résultat avant de prendre leur décision. En outre, il souligne l'importance, dans une telle situation de maladie récemment diagnostiquée, de prendre en compte les interactions entre les divers soignants impliqués dans l'apport d'information et combien la coordination des messages délivrés est souvent difficile.

3.2. Annexectomie prophylactique

Certaines études indiquent une plus grande réticence des femmes de niveau socioculturel élevé, à envisager l'annexectomie et l'importance attachée par cette catégorie sociale aux enjeux d'informations [17,27].

S. Babb rapporte les résultats d'une enquête rétrospective auprès de 60 personnes considérées « à risque » mais sans réalisation de tests de prédisposition génétique [15]. Au total, 80 % des femmes qui ont choisi l'annexectomie et 87 % de celles qui ont préféré la seule surveillance, se disent satisfaites de l'information médicale reçue. Parmi les motifs d'insatisfaction, les enjeux de la ménopause immédiate et la possibilité d'une hormonothérapie de substitution constituent, pour 1/3 des patientes, la question essentielle.

N. Hallowell conforte ce constat d'une forte préoccupation des patientes préménopausiques à l'égard de l'impact de cette castration [28]. Parmi le groupe des 23 femmes interviewées après annexectomie, toutes auraient souhaité plus d'informations, non seulement sur l'hormonothérapie de substitution mais également sur les manifestations de la ménopause en général et même l'importance du rôle de l'ovaire dans le métabolisme féminin, méconnu hors de la reproduction. Douze d'entre elles disent même ne pas avoir clairement compris que l'opération entraînerait immédiatement de tels effets, en particulier sur la libido.

Conclusion

La cohérence entre les informations délivrées par les nombreux soignants impliqués est essentielle.

Les femmes qui consultent souhaitent que l'option de chirurgie prophylactique soit discutée par le médecin.

Les demandes d'informations concernant les techniques de reconstruction sont nombreuses (par exemple demande de photographies).

Dans le contexte de maladie déclarée, l'information à propos de la mastectomie controlatérale prophylactique peut être en contradiction avec des croyances fréquentes sur des déterminismes très individuels, comme certains événements de vie, péripéties liées au style de personnalité, auxquels les patientes sont très attachées.

Dans le cas de l'annexectomie, l'ensemble des conséquences (métabolisme, ménopause, enjeu de l'hormonothérapie, etc.) doit être clairement expliqué à la patiente.

4. RÉPERCUSSIONS SUR LA SEXUALITÉ

4.1. Mastectomie prophylactique bilatérale

L'influence sur la sexualité est assez systématiquement explorée dans les études sur la qualité de vie. Elle est souvent rapportée comme sensible pour certains sous-groupes. Ainsi, dans l'étude de P. Hoopwood, 6 % des femmes en sont très affectées [19]. Ceci est d'autant plus préoccupant que la mastectomie prophylactique bilatérale concerne le plus souvent des femmes encore jeunes.

Dans l'étude de A. Geiger avec un suivi à long terme, ce sont les perturbations sexuelles qui sont le plus fortement corrélées négativement à la qualité de vie [8].

Dans une étude de cohorte prospective suédoise sur 90 personnes publiée en 2008 (avec seulement 50 personnes évaluées à chaque étape), Y. Brandberg observe une relative stabilité des scores pour l'item « image du corps » aux évaluations réalisées avant la réalisation de la chirurgie et 1 an après, même pour les cas ayant aussi subi une ovariectomie (environ 1/3 des personnes) [29]. La fréquence des relations sexuelles est peu affectée mais la réalisation est moins satisfaisante et le plaisir diminué. Onze pour cent d'entre elles se sentent nettement moins attirantes, atteintes dans la dimension d'identité féminine, 7 % sont mal à l'aise pour se montrer nues et 6 % sont gênées par les cicatrices. Les auteurs s'étonnent que malgré les nombreux désagréments dans ce domaine, l'évaluation plus globale de la qualité de vie reste identique dans les 2 évaluations et que 61 % des personnes considèrent cette épreuve comme ayant conduit à des changements plutôt positifs de leur vie.

L'étude réalisée par K. Metcalfe rapporte un taux de 31,7 % de manifestations de gênes diverses, surtout lorsqu'il y a eu une reconstruction [22]. Selon les différentes modalités de technique chirurgicale, l'évaluation reste identique. Les auteurs recommandent de proposer des conseils aux personnes qui rapportent avant l'intervention des préoccupations à ce sujet.

L'évaluation à long terme (5 ans) conduite par I. Van Oostrom témoigne quant à elle d'un impact qui reste assez modeste *via* des évaluations par autoquestionnaire mais qui se révèle avoir été plus perturbant lors des entretiens individuels [21] : 11 des 16 personnes ayant subi une mastectomie bilatérale prophylactique (et pour 12 d'entre elles, une annexectomie) indiquent un changement dans la qualité de leurs relations sexuelles.

Rôle du partenaire

Si A. Altschuller [30] note qu'au cours des entretiens individuels d'évaluation qu'elle a réalisée, les patientes s'expriment assez peu sur le thème de la sexualité, elle rapporte néanmoins l'importance qu'elles attachent à l'attitude du partenaire. Une majorité mentionne d'ailleurs quelques difficultés à ce propos. Les travaux de U. Josephson [23] exploraient déjà cet aspect auprès d'une cohorte de 15 personnes qui revendiquaient un soutien psychologique pour le partenaire du fait de la révélation de leur statut génétique et de la chirurgie prophylactique : 5 sur 13 rapportaient un changement dans leur relations.

L. Lodder a recueilli les remarques d'un petit groupe de partenaires et les réponses sont bien différentes selon que leur compagne ait eu ou non une mastectomie prophylactique [31]. Ils rapportent dans ce cas, une baisse importante de la fréquence des relations intimes et une réduction des gestes affectueux du quotidien ainsi que leurs inquiétudes d'entraîner des douleurs par les contacts sexuels.

4.2. ANNEXECTOMIE PROPHYLACTIQUE

B. Meiser a plus particulièrement investigué cet enjeu dans une étude rétrospective auprès de 14 femmes (8 d'entre elles étaient porteuses d'une mutation BRCA1/2 dont 6 ayant eu une mastectomie auparavant, moyenne d'âge 49 ans, 86 % vivant en couple) [16]. Toutes les femmes sauf une, disent ne pas avoir d'effet négatif sur leur sentiment d'identité féminine du fait de l'annexectomie. Néanmoins, l'effet positif sur la sexualité est largement dépendant chez les femmes pré-ménopausiques, du recours à une hormonothérapie de substitution, qui pour certaines a même pu entraîner un réveil libidinal.

Conclusion

Il est important de procéder à une investigation clinique « proactive » afin de dépister des difficultés qui peuvent être particulièrement déstabilisantes pour certaines patientes.

Il est fréquent d'observer des changements négatifs à l'égard de l'activité sexuelle même si quelques patientes peuvent rapporter des effets positifs. L'impact sur la vie sexuelle est fortement corrélé dans plusieurs études à l'évaluation de la qualité de vie ultérieure.

Les techniques de reconstruction peuvent induire des difficultés spécifiques qui devront être anticipées et discutées.

L'importance d'un soutien par les soignants dans l'implication des partenaires (information, conseils, etc.) est revendiquée par les patientes dans la plupart des études.

L'annexectomie entraîne des effets négatifs sur la sexualité qui peuvent faire discuter l'utilité d'une hormonothérapie de substitution.

5. ADAPTATION PSYCHOLOGIQUE ET QUALITÉ DE VIE (« BIEN ÊTRE »)

À l'évidence, les diverses observations rapportées par la littérature témoignent de l'interaction des enjeux liés au statut génétique et de l'impact propre aux actes de chirurgie. La corrélation négative entre le statut génétique d'être porteur de prédisposition et la satisfaction avec l'image corporelle après la chirurgie (en particulier avec « l'estime de soi ») a d'ores et déjà été évoquée [21,28].

5.1. Mastectomie bilatérale prophylactique

Études rétrospectives

L'étude de M. Frost est conduite auprès d'une population opérée par MBP environ 15 ans auparavant, donc dans un contexte assez différent des conditions actuelles tant dans les procédures d'évaluation des risques individuels (65 % de risque familial dit « modéré » ; absence de connaissance des facteurs génétiques en cause) que dans les possibilités des techniques de reconstruction (91 % immédiate) [6]. D'autre part l'échantillon, large (572 personnes), a été recruté par voie de presse et les questionnaires adressés puis recueillis par courrier. Néanmoins, elle témoigne d'un effet de soulagement important du sentiment de menace à l'égard du cancer et de l'absence de troubles sévères psychologiques ou de la vie sociale pour la grande majorité des femmes. Trente-six pour cent d'entre elles rapportent cependant une perte de satisfaction de leur image corporelle, 23 % un effet négatif sur la sexualité et le sentiment de féminité et 18 % sur l'estime de soi. Les auteurs mentionnent que la présence de divers symptômes liés à l'intervention participe à de telles plaintes, mais aussi le manque d'information et de soutien médical.

L'étude plus qualitative de P. Hopwood associe l'utilisation d'autoquestionnaires à des entretiens individuels et conforte ce constat assez rassurant [19]. L'évaluation à 1 an puis à 2 ans (échantillon de 49 patientes, moyenne d'âge 40 ans, seulement 4 n'ont pas eu de reconstruction et 4 ont eu un cancer) indique des moyennes de scores aux échelles utilisées identiques à ceux rapportés dans diverses études auprès de patientes non opérées. Ces scores ne sont corrélés à aucune donnée médicale ou chirurgicale. On note par ailleurs que l'évaluation de l'image du corps est sensiblement meilleure lorsque la patiente a déjà eu un cancer. Seulement 7 patientes de cet échantillon ont dû bénéficier d'une aide psychologique et 3 ont du recourir à un traitement antidépresseur.

K. Metcalfe [7] souligne que malgré la mastectomie bilatérale prophylactique, des préoccupations à l'égard du risque génétique peuvent néanmoins persister plusieurs années plus tard. Dans un échantillon de 60 femmes (21,5 % porteuses d'une mutation BRCA1/2, 55 % avec un risque familial considéré comme très élevé), 7 % restent préoccupées (5 d'entre elles ont perdu leur mère de cancer) et 8 % ont des attitudes d'évitement à l'égard de situations évoquant le cancer. On relève aussi des somatisations fréquentes. Les scores de qualité de vie sont négativement corrélés à l'intensité des symptômes dépressifs.

A. Geiger *et al.* comparent la qualité de vie après plus de 5 ans, entre une cohorte de 106 personnes ayant subi une mastectomie bilatérale prophylactique et des 62 personnes à risque se soumettant à la seule surveillance médicale [8]. L'enquête réalisée par questionnaires (courrier) indique que les scores de qualité de vie sont identiques dans les 2 groupes : 61 % se disent satisfaites de leur qualité de vie. Dans le groupe surveillance on note plus de pensées intrusives à l'égard du risque cancer (18,3 % *versus* 9,9 %) mais une perception plus fréquente de l'état de santé comme excellent (46,7 % *versus* 38,7 %). Les scores à l'échelle de dépression (CES-D) sont identiques.

192

A. Isern recueille les données de qualité de vie (SF36) et l'état émotionnel (HADS) auprès d'une cohorte de 60 patientes (dont 27 porteuses d'une mutation BRCA1/2) opérées soit par MBP (n = 39) ou MCP (n = 21) durant les années précédentes (durée médiane de suivi 42 mois) [18]. Il observe que les scores de l'échelle SF36 sont plutôt meilleurs que ceux considérés comme « scores de référence » (donc étalonnées) pour une population non malade. Ainsi l'expérience soit du risque, soit de la maladie peut entraîner un changement du jugement porté sur sa vie. Les scores moyens de l'échelle HADS tant pour l'anxiété que pour la dépression sont faibles (9 % de scores pathologiques pour l'anxiété, 2 % pour la dépression). En conclusion, les auteurs émettent l'hypothèse du rôle favorable de la longueur et de la dimension pluridisciplinaire de la procédure proposée à ces patientes dans l'élaboration de leur décision et du choix.

Études prospectives

Les résultats des études prospectives apportent une connaissance qui est moins dépendante du processus de « dissonance cognitive » quoique les personnes qui s'adressent aux consultations d'oncogénétique sont auto-sélectionnées et bien souvent mobilisées par un choix déjà décidé.

M. Hatcher *et al.* rapportent les résultats d'une étude comparative réalisée par interview et questionnaires, auprès de femmes à risque familial de cancer (sans test génétique réalisé) [32]. Après une évaluation préalable, elles comparent le devenir psychologique du groupe ayant choisi d'effectuer la mastectomie bilatérale prophylactique (79 personnes dont 10 sans reconstruction) à celui du groupe dit « surveillance radiologique » (63 personnes). L'évaluation a été réalisée à 6 mois puis à 18 mois (âge moyen et nombre d'enfants quasi identiques dans les 2 groupes). On constate une baisse de 39 à 19 du nombre de patientes anxieuses dans le groupe MBP après 18 mois (scores supérieurs au *cut-off* du questionnaire de

Spielberger), alors que dans le groupe « surveillance » ce nombre reste quasi identique (29 puis 21). Ce net soulagement apparaît dès les premiers mois qui suivent l'intervention. Un impact négatif sur la satisfaction de l'image du corps et sur la sexualité est observé mais il reste modéré. L'évaluation initiale révèle une surestimation du risque d'avoir un cancer (une majorité considérait qu'elle n'y échapperait pas : 35/74) dans le groupe qui choisira ensuite la MBP, alors que dans le groupe « surveillance », seulement 10/57 avaient cette conviction. D'autre part le style de personnalité est assez différent entre les 2 groupes : les patientes du groupe « surveillance » ont une personnalité plus anxieuse et une attitude plutôt d'évitement face aux difficultés. Les auteurs soulignent que ce n'est pas l'anxiété vécue qui est déterminante mais plutôt une anxiété-état. On peut noter que ce sont plutôt les antécédents de dépression qui seront des problématiques à risque d'inadaptation psychologique. Cette première étude prospective a conforté le recours à la mastectomie bilatérale prophylactique en indiquant son efficacité sur l'anxiété supérieure à une « surveillance ».

L. Lodder observe le même soulagement mais souligne combien les cohortes ont des styles psychologiques distincts [31]. Dans cette étude prospective, les femmes qui choisiront la mastectomie (14 femmes) ont, même avant les résultats du test de prédisposition génétique, des scores d'anxiété mais aussi de satisfaction à l'égard de l'image du corps et de la qualité de « vie intime » nettement moins favorables que ceux des femmes qui se limiteront ensuite à une surveillance médicale par IRM (12 femmes). Dans les suites immédiates de la révélation positive de ce test et dans la période de réalisation de la chirurgie, les scores dans le premier groupe vont d'abord s'aggraver pour atteindre ensuite dans l'année un niveau assez proche de la moyenne de la population générale, témoignant ainsi d'un soulagement très net. Le groupe qui a choisi la surveillance, manifeste lui, une légère aggravation de l'anxiété dans les suites de la révélation, mais très vite revient à son niveau initial qui était donc faible. Les femmes non porteuses de la mutation présentent un soulagement immédiat à la suite de la révélation du résultat négatif et à 1 an ont des scores identiques à la population générale. Ce travail qui repose à la fois sur des autoquestionnaires et des entretiens individuels approfondis, témoigne donc de l'importance des facteurs psychologiques initiaux dans l'adaptation ultérieure. Il souligne aussi l'influence de facteurs biographiques : les femmes qui choisiront la mastectomie sont plus jeunes, ont plus souvent des enfants encore jeunes ce dont elles feront explicitement un argument important de leur décision. Elles sont averties depuis plus longtemps des risques génétiques, bien informées sur cet enjeu et avaient d'emblée considéré la mastectomie prophylactique comme une option possible.

I. Van Oostrom compare le devenir au cours d'un suivi de 5 ans (interview et questionnaires) de deux populations toutes indemnes de cancers à l'inclusion [21]. Le premier groupe est composé de 23 femmes : 19 sont porteuses d'une mutation BRCA1/2 et 4 femmes sans mutation identifiée considérées à risque très élevé qui choisissent de subir une mastectomie bilatérale prophylactique et/ou une ovariectomie prophylactique. Le second groupe est constitué de 43 femmes considérées à risque (mais non porteuses d'une mutation) qui seront soumises à un suivi « simple ». Comme dans l'étude de Hatcher, les auteurs observent pour le groupe opéré, un soulagement des scores d'anxiété dans les suites immédiates de la MBP (et/ou annexectomie) mais rapporte ensuite une remontée progressive de l'anxiété et de la dépression (mesurée par l'échelle HADS) dont les scores reviennent au moins aux niveaux relevés à l'inclusion, donc avant le résultat du test et l'intervention. Parmi les personnes qui ont les scores plus élevés, on note une plus grande fréquence de décès de proches. D'autre part la satisfaction concernant les résultats esthétiques (seins), diminue progressivement. Enfin dans les deux groupes, les consultations auprès de professionnels du domaine psychosocial sont très nombreuses. Ainsi, une vulnérabilité psychologique peut être retenue malgré le soulagement habituellement observé après la mastectomie pour le premier groupe et pour l'autre après le résultat négatif du test prédictif. Les interviews révèlent aussi des difficultés sexuelles, essentiellement après ovariectomie mais aussi mastectomie. L'ensemble

des scores (moyennes) sont cependant d'intensité modeste et on note l'absence de regrets exprimés à propos des décisions. Cette étude propose en outre, des facteurs prédictifs de difficultés psychologiques ultérieures :

- l'anxiété à l'égard de la maladie cancer persiste d'autant plus que cette inquiétude était très forte avant l'intervention ;
- des personnes de la famille décédées d'un cancer du sein ;
- le fait d'avoir au temps de l'intervention chirurgicale des enfants très jeunes (< 15 ans) ;
- le manque de communication dans la famille à propos des tests de prédisposition ou des changements dans les relations personnelles après l'intervention.

P. Bresser compare la pratique d'une mastectomie prophylactique et celle d'une annexectomie chez 78 personnes à risque au moyen d'autoquestionnaires [33]. Certaines des personnes interrogées ont des antécédents personnels de cancer (69 % ayant une prédisposition BRCA1/2 identifiée), 34 personnes ont subi une mastectomie prophylactique seule (dont 16 mastectomies controlatérales), 18 personnes ont eu une annexectomie seule et 26 personnes ont eu une annexectomie associée à une mastectomie bilatérale. L'évaluation est prospective, réalisée à T0 (le temps précédant la chirurgie) puis 6 mois et 12 mois après. On note que le groupe uniquement MPB est en moyenne plus jeune. Les patientes ayant subi les deux types d'intervention ont été réparties pour l'étude dans le groupe mastectomie (34+18) et annexectomie (18+8). Certains des scores de l'évaluation seront comparés à ceux d'une population à risques mais suivie dans le cadre d'un autre protocole de recherche s'attachant à l'étude de la fiabilité du suivi par IRM, dite cohorte « screening ». Les résultats ont montré qu'à T0, la cohorte « screening » est significativement moins préoccupée par la menace du cancer et moins angoissée que la cohorte chirurgie prophylactique (les scores sont identiques pour le symptôme dépression). À un an 10 % de la cohorte mastectomie prophylactique s'auto-évalue au dessus du *cut-off* (dimension pathologique) à l'échelle anxiété (19 % à l'item pensées intrusives à l'égard du cancer) et 6 % à l'échelle dépression. Les patientes ayant subi uniquement une annexectomie sont plus anxieuses : 19 % anxiété (27 % par idées intrusives) et 4 % à l'échelle dépression. On note donc une différence sensible au cours des évaluations successives entre la cohorte mastectomie prophylactique et celles de la cohorte annexectomie : les scores moyens d'anxiété du groupe mastectomie baissent sensiblement, alors que ceux du groupe annexectomie, initialement plus faibles, restent stables (résultats semblables pour les items pensées intrusives et attitudes d'évitement). Si on s'attache à l'examen du sous-groupe des personnes ayant individuellement un score d'anxiété élevé, leur nombre reste identique à toutes les étapes de l'évaluation dans la cohorte annexectomie, alors que dans la cohorte mastectomie il diminue nettement (13 personnes sur 52 sont anxieuses à T0 contre seulement 5 à 1 an). Pour l'item dépression 8 personnes à T0 (15 % du groupe) et *versus* 3 à 1 an. Il est intéressant de noter que les cas pathologiques de dépression étaient plus nombreux dans le groupe mastectomie pas rapport au groupe annexectomie (1 seul cas sur 26 personnes). Cependant, l'analyse de telles comparaisons nécessite la prise en compte des différences de certaines caractéristiques des deux populations : l'âge moyen (40 ans pour le groupe mastectomie *versus* 47 ans dans le groupe annexectomie), le nombre d'enfants (supérieur dans le groupe annexectomie). Enfin, dans le groupe mastectomie les antécédents personnels de cancer sont un peu plus fréquents (68 % *versus* 57 %). L'annexectomie paraît donc avoir un impact plus modeste sur l'anxiété sans qu'il soit discuté par les auteurs de savoir si cela tient plutôt à une représentation moins menaçante chez les personnes concernées par le cancer de l'ovaire ou à la différence d'enjeu sur « l'image du corps ».

Dans un travail publié en 2008, A. Altschuler discute la validité des résultats de ces nombreuses études [30]. Celles-ci font en effet considérer de manière plutôt rassurante

l'acceptation ainsi que l'adaptation psychologique aux changements induits par la chirurgie prophylactique. Mais ces résultats proviennent de méthodologies reposant souvent sur des autoquestionnaires qui ne permettent qu'un nombre réduit d'options pour la réponse. Ces auteurs ont donc utilisé des « outils » appelant aussi des commentaires libres de la part des patientes interrogées, commentaires analysés ensuite selon des « grilles de lecture » construites par consensus de chercheurs. Ils ont ainsi pu rapporter les propos et remarques plus nuancées. L'évaluation est faite après une médiane du suivi postopératoire de 9 ans. Quarante-huit pour cent de ces 117 femmes saisiront la possibilité de réponses libres, incluses dans une évaluation de satisfaction plus classique ; on note que les femmes ayant un acquis scolaire plus modeste seront plus nombreuses à le faire. Dans le groupe mastectomie bilatérale prophylactique, 91 personnes répondent aux questions « fermées » par l'option « satisfaite » ou « extrêmement satisfaite ». Soixante-deux d'entre elles feront aussi des commentaires : 30 expriment des remarques qualifiées de « négatives », 17 de « nuancées » et seulement 15 des réponses uniquement « positives ». Ces chiffres sont légèrement plus favorables dans le groupe mastectomie controlatérale prophylactique (MCP). On peut relever que les commentaires négatifs s'attachent à plus de 50 %, aux aspects concernant « l'image du corps » ou la dimension émotionnelle plutôt qu'à une inadaptation globale. Ces mêmes aspects sont évoqués deux fois plus souvent dans les jugements positifs quand il s'agit d'une MCP. Un soulagement complet de l'inquiétude à l'égard du cancer n'est spontanément mentionné que par environ 6 % de l'ensemble des femmes. Ainsi, cette évaluation témoigne de l'effort et des exigences à long terme, qu'implique l'acceptation des suites psychologiques et émotionnelles de la chirurgie prophylactique.

5.2. Mastectomie controlatérale prophylactique

Études rétrospectives

Dans le cas particulier de la mastectomie controlatérale prophylactique, l'étude de AM. Geiger rapporte des scores favorables dans l'appréciation de la qualité de vie, semblables à ceux des personnes ayant bénéficié d'une mastectomie conservatrice unilatérale (> 75 % des personnes dans les 2 cohortes) [12]. Dans les 2 cohortes, des scores « anormaux » de dépression sont observés chez 27 % des personnes et parmi les autres difficultés qui affectent plus particulièrement l'estimation de la qualité de vie, on note l'impact négatif sur la vie sexuelle et l'insatisfaction sur l'apparence esthétique générale. Les auteurs considèrent donc que c'est plutôt la vulnérabilité liée à la maladie cancer qui affecte les patientes que le recours au non à la mastectomie controlatérale prophylactique. On peut noter que dans la cohorte MCP, 46,6 % des personnes n'ont pas eu de reconstruction.

L'étude de MH. Frost réalisée auprès de personnes pour la plupart opérées depuis plus de 10 ans, indique peu de changements dans les diverses dimensions de la qualité de vie [11]. Les effets négatifs rapportés par environ 25 % d'entre elles concernent surtout l'apparence corporelle et les répercussions sur la vie sexuelle. L'étude plus qualitative d'A. Altschuller du fait de questions « ouvertes » dans l'autoquestionnaire et de quelques entretiens individuels, rapporte deux fois moins de plaintes dans les cas de MCP que de MBP [30].

Études prospectives

L'étude prospective de K. Tercyak réalisée auprès de patientes traitées à la suite d'un diagnostic récent de cancer et ayant effectué un test de prédisposition génétique, rapporte une évaluation de la qualité de vie et des aspects psychologiques un an après le choix de traitement [14]. Quarante-quatre femmes ont fait le choix de la mastectomie controlatérale prophylactique et 105 femmes ont fait le choix d'une mastectomie simple ou d'une tumorectomie. Les résultats rapportent des scores tout à fait comparables quelle que soit

l'option retenue. Aucun facteur prédictif des difficultés éventuelles n'est observé mais on peut noter, d'une part une anxiété spécifique attachée au risque génétique, en particulier dans le cas de tests non informatifs et, d'autre part un impact négatif de l'annexectomie, dans le cas où elle a été réalisée.

5.3. Annexectomie prophylactique

L'étude de K. Tercyak ne révèle pas d'impact significatif de la MCP mais souligne en revanche que plutôt que le statut génétique ou le type de traitement, c'est l'annexectomie qui affecte négativement la qualité de vie (FAC-B) mesurée à un an chez ces femmes traitées pour un cancer du sein récent [14].

L'étude prospective de P.J. Bresser révèle que pour les femmes à risque non atteintes qui ont subi une annexectomie, l'anxiété initiale persiste lors des évaluations successives sans le soulagement plus net observé dans le cas d'une mastectomie prophylactique [33]. Il faut noter cependant que les scores initiaux étaient en moyenne nettement moins sévères dans le groupe annexectomie. Lors de l'évaluation à un an après l'annexectomie, 19 % des femmes ont un score pathologique d'anxiété (22 % initialement) et 4 % de dépression.

Les études rétrospectives de B. Meiser [16] et S. Babb [15] rapportent chez ces femmes le sentiment d'un soulagement à l'égard du risque cancer et la satisfaction d'avoir pu faire un choix aussi exigeant pour bénéficier d'une mesure qu'elles considèrent comme efficace. Ces femmes signalent cependant une certaine déception à l'égard du suivi ultérieur proposé et pour certaines, l'attente d'un accompagnement psychologique plus conséquent.

Conclusion

La chirurgie prophylactique génère un soulagement important des craintes à l'égard du risque « perçu » de cancer. Des préoccupations peuvent néanmoins réapparaître dans un deuxième temps chez les sujets porteurs d'une prédisposition génétique diagnostiquée.

La chirurgie prophylactique n'induit pas de répercussions sévères de nature psychopathologique mais une vulnérabilité est possible à long terme : 1/3 des personnes qui se déclarent satisfaites dans des évaluations par autoquestionnaires émettront cependant des réserves à l'occasion d'entretiens individuels, le plus souvent du fait de difficultés émotionnelles et d'insatisfaction à propos de l'image du corps et de leur sexualité. On considère qu'un sous-groupe de personnes présente des séquelles invalidantes dans son adaptation psychologique.

On peut considérer que l'intensité initiale des inquiétudes à l'égard du risque de maladie cancéreuse, le fait d'avoir des enfants en bas âge au moment de l'intervention, des deuils de proches décédés de cancer, ainsi que les difficultés de communication au sein de la famille à propos du déterminisme génétique ou de la réalisation de tests de prédisposition, représentent des facteurs de risque de troubles psychologiques ultérieurs.

Le statut de porteur d'une prédisposition génétique est un facteur de vulnérabilité spécifique qui se révèle par une faible satisfaction de l'« image du corps » et d'« estime de soi » **avant la décision** de chirurgie prophylactique.

Les études prospectives montrent des différences initiales de profil psychologique entre les cohortes selon leur choix face aux options proposées. Le choix est congruent avec le style habituel d'adaptation psychologique et de gestion de l'anxiété. Il s'agit d'une condition probablement décisive de l'acceptation des répercussions propre à chacune des options. C'est en particulier le cas dans le choix des techniques de reconstructions.

Une modalité de l'adaptation psychologique tient à de nouvelles définitions des priorités par les patientes et à leurs attentes dans leur vie personnelle (processus de *reframing*) ce qui conduit à ne pas remettre en cause la globalité de l'expérience malgré la sévérité de certaines conséquences.

La mastectomie contralatérale prophylactique paraît plus facilement acceptée tant sur le plan de l'image du corps que de la vie relationnelle. Ceci s'inscrit dans l'adaptation plus globale à la situation de la maladie cancer et aussi à la révélation du nouveau statut génétique (deux fois moins de « réserves » exprimées dans les entretiens individuels que dans les cas de mastectomie bilatérale prophylactique). L'habituelle qualité de la relation soignante avec les nombreux intervenants, dans ce contexte d'une pratique médicale nouvelle et exigeante, participe au constat d'une tolérance psychologique observée actuellement chez les personnes traitées.

L'annexectomie prophylactique semble un enjeu moins dramatisé. Cependant, des réticences fortes existent chez les femmes de niveau socioculturel élevé tant cette amputation même « invisible », leur fait craindre une atteinte de leur féminité. Ainsi cette souffrance plus secrète ne doit pas être banalisée par les soignants.

MODALITÉS DU PROCESSUS DE DÉCISION : UNE DÉCISION PARTAGÉE ?

Le processus de décision dans un tel contexte de menace perçue, d'angoisses, est difficile. Un besoin impérieux de trouver une solution, risque parfois de réduire la liberté de choix à n'être que l'affirmation d'un parti pris. Les connaissances acquises par les études épidémiologiques à propos des répercussions sur la qualité de vie manquent d'une dimension individuelle qui serait plus convaincante dans cette situation de choix. De ce fait, des notions comme celle d'« utilité » restent bien théoriques.

Les recommandations établies à la demande du ministère de la santé en 2004⁶ demandent au médecin de se montrer très disponible et de prendre en compte les attentes des patients : « [...] (ils) doivent respecter autant le souhait d'une femme d'éviter une intervention prophylactique que le souhait d'une autre femme de bénéficier du niveau de protection induit par cette chirurgie ; les médecins doivent éviter de porter un jugement de valeur sur ce choix ». Ainsi, c'est bien l'action d'aider au choix qui est recommandée aux soignants. L'implication personnelle du soignant permettra que la situation ne soit pas tant une « indécision partagée » que l'acceptation de l'incertitude d'un « risque à prendre », ceci ensemble et quelle que soit l'option choisie.

Selon la terminologie habituellement utilisée, on distingue trois modalités principales de prise de décision: celle du « patient décideur » (*informed-decision making*), à l'opposé, celle du patient qui délègue au médecin (*paternalistic model* ou *passive involvement*) et enfin le modèle que l'on considérera comme le plus satisfaisant, celui de la « décision partagée » (*Shared-decision making*). A. Brémond indique notamment combien ce terme est ambigu [34] : ce n'est pas tant la décision qui est à partager que l'échange réciproque d'informations. L'enjeu est d'encourager le patient dans une réflexion qui le conduira à mieux reconnaître, analyser et expliciter ses propres représentations de la situation, ses priorités et ses préférences. Celles-ci pourront alors s'intégrer pleinement dans la

⁶ F. Eisinger *et al.* Identification et prise en charge des prédispositions héréditaires aux cancers du sein et de l'ovaire. Bulletin du Cancer 2004. 91(3) : 219-37.

S. Olschwang *et al.* Identification et prise en charge du syndrome HNPCC, prédisposition héréditaire aux cancers du côlon, du rectum et de l'utérus. Bulletin du Cancer 2004. 91(4) : 303-15.

délibération avec le médecin, conduisant à un choix définitif qui s'inscrit comme un aboutissement compris par tous les protagonistes. À l'évidence, dans un contexte de grande émotion, cela suppose un véritable effort psychologique que certains patients voudront éviter.

On peut décrire le processus de tout choix, selon quatre étapes principales :

1. Comprendre les données médicales individuelles, connues de la situation en cause.
2. Explorer les alternatives qui peuvent répondre à la menace que représente cette situation. Parvenir à discuter des avantages, des inconvénients et des risques et donc en assumer les limites avec l'incertitude éventuelle des résultats.
3. Formuler ses préférences, hiérarchiser ses attentes.
4. La quatrième étape sera celle du passage à l'action et relève d'états mentaux un peu différents car les éléments émotionnels y sont déterminants. On distingue les phases successives de pré-intention/hésitation, intention/détermination et ensuite action (modèle de Prochaska).

1. LES MOTIVATIONS DU CHOIX

Plusieurs travaux explorent les intentions des patientes dans le cadre de la mastectomie prophylactique.

B. Meiser souligne combien l'intention de demander une mastectomie prophylactique est influencée par des critères très subjectifs comme le « risque perçu » [27]. L'étude a été conduite auprès de femmes sans antécédent personnel de cancer et appartenant à des familles réputées à risque, à une époque où la pratique des tests génétiques était encore peu répandue. Les résultats montrent que c'est paradoxalement dans le groupe dit à « risque modéré » (et donc avec moins de collatéraux atteints), que la proportion d'intention de chirurgie prophylactique est la plus forte (25 % *versus* 17 % dans le groupe où le risque de mutation est estimé à 50 %). Cette intention est plus fréquente (critère indépendant) et statistiquement significative, chez les femmes entre 30 et 40 ans, plus anxieuses spécifiquement à l'égard du cancer et ayant une surestimation de leur risque.

L'enquête de K. Metcalfe auprès de personnes porteuses d'une mutation BRCA1/2, rapporte que plus de 2/3 de ces femmes ont spontanément déjà pensé à la chirurgie prophylactique, même avant le résultat du test, surtout les femmes les plus jeunes, ayant un niveau scolaire plus élevé et celles qui n'ont pas d'antécédent personnel de maladie cancéreuse [35]. Certaines avaient déjà subi l'intervention, dont 1/3 sans attendre le résultat du test. Le nombre de collatéraux atteints ou décédés de cancer n'est pas statistiquement différent selon les choix envisagés.

Le recours aux tests génétiques est devenu désormais bien plus habituel et devrait influencer ces observations, même si l'on constate dans les travaux les plus récents combien l'intention en quelque sorte « *a priori* » reste décisive. S. Van Dijk rapporte en 2008 une stabilité des intentions aux diverses étapes de la recherche de prédisposition génétique (ou de diagnostic génétique), dans une cohorte de 338 femmes consultant en oncogénétique pour la réalisation d'un test [36]. Les femmes qui avaient initialement indiqué souhaiter subir une mastectomie prophylactique dans l'hypothèse d'un résultat positif, la font réaliser pour 76 % d'entre elles (19/25) dans les 9 mois suivant l'annonce d'un tel résultat. Seulement 5 de ces femmes ont souhaité rester sous surveillance. Les 46 femmes qui avaient indiqué au contraire, leur préférence pour une surveillance, conservent majoritairement cette option avec seulement 6 d'entre elles ayant finalement opté pour une mastectomie. Dans cette étude, une question explorait l'enjeu des « regrets anticipés » parmi les motifs de la prise de décision envisagée.

Cette crainte de regrets au cas où la maladie surviendrait alors qu'elles auraient refusé la chirurgie, constituait une variable positivement corrélée avec la décision de s'y engager (Odds ratio = 6,43). Le « risque perçu » et des antécédents personnels de cancer sont les deux autres variables les plus corrélées dans cette même analyse de régression multivariée. On doit noter que pour cette population de femmes porteuses d'une mutation BRCA1/2, le recours à la mastectomie prophylactique bilatérale reste cependant très limité puisque parmi les femmes sans antécédent personnels de cancer, seulement 3 % d'entre elles y auront recours dans l'année suivant la révélation de la mutation.

2. L'IMPORTANCE DES « BESOINS » D'INFORMATION

En 1994, L. Fallowfield avait discuté le risque de malentendu à propos de la demande d'information par les patients [37]. Cette demande ne se limite pas au projet de s'impliquer dans la décision, elle en est même relativement indépendante, mais participe à la notion d'attente de soutien relationnel. Ce constat est partagé par MJ. Henman et PN Butow [38] qui confirment en 2002 combien l'information est autant nécessaire aux personnes qui ont une attitude « passive » à l'égard du processus de décision qu'à celles qui se montrent plus actives. Cette attente répond surtout à un besoin de clarifier les enjeux de la situation et conforte ainsi la confiance dans la relation avec un médecin qui manifeste son attention. Elle est aussi essentielle pour pouvoir mieux communiquer avec ses proches dont on sait combien ils vont se montrer à la fois interrogatifs et prompts à délivrer conseils divers et opinions.

Les enquêtes témoignent d'une recherche pressante d'informations. En 2007, R. Kenen publie, par exemple, l'analyse des messages adressés à un site Internet anglophone consacré à ces questions [39] : le site FORCE (*Facing Our Risk of Cancer Empowered*) a reçu plus de 50 000 questions en 5 ans. Il existe aussi un site Internet francophone « BRCA » dont le forum révèle tout autant, l'intérêt du public. À la différence de la survenue d'une maladie qui mobilise l'entourage, entraîne expressions de solidarité, s'inscrit dans des modalités de soins et de prises en charges sociales bien codifiées (arrêts de travail, indemnités, etc.), la situation de risque génétique est, selon l'expression des personnes concernées, comme « invisible ». Les choix, si douloureux à faire, entraîneront souvent des réactions de jugement dans l'entourage plutôt que de compassion. Cependant, la souffrance est bien là. Le besoin de partager l'expérience vécue avec d'autres personnes confrontées aux mêmes questions et qui « seules peuvent comprendre » est souvent exprimé. On connaît la diversité des attitudes chez les médecins à ce propos et dans la plupart des cas, les personnes auront entendu des avis tout à fait contradictoires. Entre autre, le travail de RH. Kenen donne l'exemple des interrogations liées au traitement hormonal substitutif pour certaines situations d'ovariectomie prophylactique qui faisaient l'actualité au moment de son enquête.

3. COMMENT INFORMER ET COMMUNIQUER À PROPOS DES RISQUES ?

En 2003, A. Alaszewski souligne combien les effets de la communication sur les représentations et les conduites de la personne restent profondément influencés par ce qu'il est habituel de nommer la « subjectivité », bien que la communication médicale vise le « rationnel » du sujet en recourant à une information validée par la science [40]. Il décrit les 5 principaux critères qui font l'efficacité du message médical :

- La « légitimité » qui lui est attribuée et qui dépend, (a) de la prudence d'un consommateur par rapport à une pratique proposée, (b) du sentiment que le « messenger » semble bien connaître le cadre de vie socioculturel, les habitudes quotidiennes du « récepteur », notamment qu'il ne paraisse pas trop appartenir à un autre monde, celui des experts dont on admire la compétence mais dont on se méfie pour ce qui est du bon sens ou de

l'honnêteté intellectuelle (« Faites ce que je dis, pas ce que je fais ») et (c) des contradictions des divers messages émis par les nombreuses instances officielles ou médias (sensationnel, communication, etc.).

- **Les expériences personnelles** de la personne et en particulier ce qui se dit dans son « milieu » où nécessairement les principes d'efficacité et de vérité sont différents (notion du tout ou rien ; ça marche ou ça ne marche pas). Par exemple les malades peuvent être particulièrement sensibles aux propos d'autres malades (« ils sont passés par là » et ont acquis une compétence).
- **La crainte du jugement des proches**, d'être marginalisé, incompris du fait des choix faits.
- **La nature du risque** : l'évaluation d'un risque dépend de la conjonction entre l'importance accordée à ses répercussions ou « dégâts » (varient avec l'individu, que ce soit la mort de soi, d'un proche ou plutôt la ruine matérielle, etc.) et sa fréquence connue, sa probabilité. Cette fréquence sera appréciée selon la possibilité « perçue » de l'influencer, son contrôle relatif.
- **La concurrence** avec d'autres risques auxquels le sujet peut être plus particulièrement confronté actuellement.

C. Julian-Reynier [41] propose une synthèse des acquis à partir d'une revue de la littérature à ce sujet, à laquelle peuvent s'ajouter quelques remarques issues de travaux plus récents. L'objectif de permettre une meilleure connaissance des données individuelles d'une situation doit prendre en compte les possibilités intellectuelles du sujet mais surtout son contexte socioculturel et aussi les biais cognitifs induits par des mécanismes de défense contre l'anxiété.

Les diverses expériences conduites par les chercheurs en communication indiquent l'utilité :

- d'associer plusieurs moyens de transfert de l'information (aucun de ces moyens utilisé seul ne se révèle suffisant ou plus particulièrement performant). Il est donc souhaitable de recourir aux explications verbales mais aussi à des supports écrits (textes, schémas, etc.) ainsi qu'à des chiffres précis qui témoignent d'une connaissance vérifiable et validée ;
- d'utiliser à la fois ces données chiffrées en pourcentage (demandé par 50 % des femmes non atteintes) et des données de risque comparées avec la population générale, ainsi qu'à d'autres menaces, établi selon des durées (par exemple, prochains 10 ans). Il est évidemment important de conforter la perception du caractère toujours « relatif » d'un risque. Il ne faut pas hésiter à expliciter le pourcentage de risque de la maladie mais aussi l'autre pourcentage, celui des cas non atteints ;
- de proposer des exemples qui illustrent les variations du risque en fonction de l'âge, de tel ou tel facteur en cause, etc ;
- d'expliquer la notion de pénétrance qui tempère la dimension de fatalité ;
- d'expliquer les diverses composantes du risque, à savoir, la prédisposition génétique qui affecte la probabilité d'apparition, mais aussi de rechute, de précocité dans l'apparition de la maladie et enfin de transmission familiale.

On relève habituellement une surestimation des risques relatifs individuels dans la population qui consulte en oncogénétique. Le conseil génétique apporte un certain soulagement et aussi une appréciation plus juste du risque individuel.

Enfin l'enjeu de l'information des proches et de la famille participe au processus : annoncer cette « mauvaise nouvelle » avec ses propres mots et explications, conduit en quelque sorte à

se l'approprier, à en mesurer peu ou prou les conséquences, les changements qu'elle impliquera pour tous.

E. Lobb rapporte les résultats d'une enquête à propos des réactions de personnes consultant dans le cadre du conseil génétique (158 enregistrements de consultations) [42]. L'auteur note que les cliniciens peuvent être mal à l'aise pour prendre l'initiative d'évoquer la possibilité de la chirurgie prophylactique et même qu'ils évitent de le faire dans certains cas. Pourtant l'évaluation révèle que les scores de satisfaction à l'égard de l'information reçue, recueillis 4 semaines après la consultation, sont statistiquement plus élevés quand une telle discussion a pu avoir lieu et en outre, les scores d'anxiété sont alors plus modérés.

4. LES OUTILS D'AIDE À LA DÉCISION

Plusieurs équipes de recherche proposent des outils d'aide à la décision. N. Moumjid et A. Bremond [34] citent la définition qu'en donne O' Connor : « [...] *intervention conçue pour aider les individus à faire des choix spécifiques et délibératifs parmi des options (incluant le statu quo) en fournissant (au minimum) une information sur les options et résultats, pertinente pour la santé du patient [...]* ». Il s'agit de permettre que la prise de conscience du risque soit la plus réaliste possible et d'éviter donc confusion, panique et méconnaissance. Sinon l'intensité des émotions ne permet pas d'accepter que la menace soit un fait incertain qu'on ne peut totalement éliminer. Ces outils utilisent et associent plusieurs formulations dans les messages, en particulier des croquis, des échelles qui visualisent par exemple des proportions ou des arbres de décision. Souvent des petits récits écrits illustrent une situation possible et les options qui pourraient être dans ce cas proposées. On demande alors à la personne d'indiquer quel serait son choix. À la fin du document, elle doit aussi compléter un questionnaire court qui explore sa compréhension et sa mémorisation des notions transmises. Une telle démarche a donc un souci d'éducation thérapeutique.

Dans le cadre d'une étude prospective randomisée réalisée auprès de femmes porteuses d'une prédisposition avérée BRCA1/2, M.S. Van Roosmalen évalue une action qui s'attache à transmettre à la fois de l'information sur les risques et une compréhension quantifiée des conséquences des différentes options de prévention selon les méthodes dites de « trade-off » (ratio espérance de vie/qualité de vie) [25]. Cette action se déroule sur plusieurs sessions successives conduites par un « conseiller ». L'étude confirme la bonne acceptation et la faisabilité de telles démarches. Les scores de l'évaluation recueillis 9 mois plus tard indiquent par comparaison avec la cohorte témoin, une différence favorable significative pour les idées intrusives à l'égard du risque de cancer et une satisfaction dans l'expression des préférences. Les personnes manifestent une meilleure compréhension de l'efficacité relative des différentes options mais on ne relève pas d'influence sur les choix faits. Par contre, les auteurs soulignent que chez les patientes ayant des antécédents personnels de cancer, les effets favorables sont bien plus modestes et l'on observe une sensible aggravation de l'anxiété. Ils évoquent pour cela la difficulté à discuter le pronostic personnel lié à la maladie ainsi que le manque probable de coordination entre les discours des divers soignants qui sont dans ce cas impliqués.

5. SITUATION PARTICULIÈRE DE DIAGNOSTIC GÉNÉTIQUE CHEZ DES PERSONNES ATTEINTES D'UN CANCER DU SEIN

La réalisation des tests de prédisposition génétique peut se faire dans les circonstances délicates des premières étapes du traitement de la maladie car ils permettent d'orienter les décisions initiales. Dans ce cas, la patiente est donc confrontée à une succession de révélations angoissantes parfois dans un contexte de culpabilité et d'inquiétude pour les répercussions familiales. Lorsque la patiente est le « cas-index », elle sera aussi responsable de la transmission de l'information. La décision de réaliser le test va donc influencer le projet de soin. MD. Schwartz montre d'ailleurs que c'est le cas, non seulement pour les résultats positifs, mais aussi pour les résultats « non informatifs » qui augmentent la fréquence du recours à la mastectomie controlatérale (moins de 10 % des femmes ont recours à la chirurgie prophylactique lorsque le test est refusé par la patiente *versus* 25 % si le résultat est non conclusif et plus de 45 % si le résultat du test est positif) [13].

Les patientes peuvent être surprises de ces conséquences successives qu'elles n'avaient pas toujours appréhendées. Le travail de M. Dorval à propos de l'anticipation des personnes au sujet de leurs réactions possibles à la révélation d'une mutation montre que contrairement aux personnes sans antécédents de cancer, les femmes atteintes d'un cancer du sein au moment du résultat du test de prédisposition ont beaucoup sous-estimé le souci, la colère et la tristesse ressenties lors de cette annonce [26]. D'autre part ces patientes ont des attentes différentes en matière d'information. Elles sont notamment moins intéressées par la dimension de connaissance scientifique. Elles n'attribueront d'ailleurs souvent qu'une importance relative au déterminisme génétique dans l'apparition de leur propre maladie et préféreront privilégier des péripéties plus personnelles, tels que des événements de vie ou le stress selon un processus d'appropriation de la maladie qu'elles subissent [43].

202

Conclusion

Dans le cas des mastectomies bilatérales prophylactiques, le processus de décision est conduit par un « refus », celui de courir le risque de la maladie cancéreuse. Ce refus est influencé par des représentations menaçantes des conséquences de la maladie et des traitements.

Une surestimation du risque « perçu » reste un facteur déterminant malgré le conseil génétique. L'anxiété importante qui accompagne les phases initiales du processus de décision est le fait à la fois de facteurs de personnalité et d'un contexte de choix à assumer (soulagement ultérieur). Ce choix sera parfois fait *a priori* mais il nécessite toujours d'être conforté par un processus de réflexion et un partage approfondi d'informations avec les soignants conduisant à une « alliance thérapeutique », nécessaires à la réhabilitation ultérieure. La stabilité d'un choix répond à un style de gestion d'une situation menaçante. Le prétexte peut être d'avoir tout fait pour ne pas avoir de regrets ultérieurs. La responsabilité d'enfants encore jeunes est aussi un élément souvent évoqué.

L'information sur la chirurgie prophylactique mammaire ou ovarienne nécessite le recours à plusieurs modalités de transmission (verbale en utilisant des données chiffrées sous forme de pourcentages, supports écrits, schémas, exemples de situations concrètes) et pour laquelle il est important :

- d'explicitier la dimension relative des risques en tenant compte de la singularité de la situation personnelle du consultant (âge, antécédents, etc.) et en discutant selon les options de dépistage ou de prophylaxie proposées ;

- d'interroger la fréquente surestimation des risques individuels chez la majorité des consultants
- de prendre l'initiative de discuter l'option de chirurgie prophylactique au cours d'une consultation n'entraîne pas de réactions émotionnelles négatives durables pour la consultante.

On constate en général une bonne acceptation des outils « d'aide la décision » sauf chez les personnes déjà atteintes de cancer.

MODALITÉS DE L'ADAPTATION PSYCHOLOGIQUE : IMPORTANCE D'UN SUIVI

1. PRINCIPALES ÉTAPES

S.-M. Lloyd propose une formalisation assez claire du processus par étapes que l'on peut observer chez ces patientes. L'auteur distingue 6 étapes [44] : le processus de décision, l'argumentaire, les suites immédiates postopératoires, le processus de deuil de l'organe opéré, la restauration d'une féminité et la réhabilitation.

1.1. Le processus de décision

Le processus de décision s'élabore souvent à partir d'expériences vécues lors de l'atteinte d'une proche par la maladie et de préoccupations anxieuses insistantes à propos de cette menace, de doutes sur l'efficacité des mesures de surveillance ou des traitements. Parfois le sujet invoque le sentiment d'une urgence attachée à une concordance entre son âge actuel et celui des proches quand ils avaient été atteints.

Ainsi, la révélation médicale d'une prédisposition génétique ou d'un risque familial, peut être autant la justification de la démarche que son origine. Des préoccupations bien antérieures risquent d'en faire une décision quasi solitaire. Dans une étude réalisée sur des personnes ayant eu recours à la mastectomie bilatérale prophylactique, E. Lobb souligne par ailleurs une proportion élevée de familles dont plusieurs membres sont médecins ou soignants [42]. Cette observation est confirmée par l'étude de A.-F. Patenaude [45]. Ceci peut indiquer une difficulté pour des milieux socioculturels éloignés de ces métiers, d'envisager une démarche aussi extrême ou pour les soignants de la leur proposer.

1.2. L'argumentaire

Bien souvent, la personne devra répondre aux interrogations et même aux jugements de tiers à propos d'une telle décision. C'est bien sûr particulièrement contraignant dans le cadre familial car chacun des collatéraux confrontés à la même situation y réagit de manière différente. On observera bien souvent que dans l'exposé des motifs, l'attitude d'une sœur ou d'une mère, constitueront une référence que l'on choisit de suivre ou au contraire que l'on récuse. La fonction de « messenger » décrite dans les enjeux de diffusion familiale des informations apportées par le conseil génétique est toujours délicate et susceptible de créer des difficultés relationnelles ultérieures. Les soignants pourront s'enquérir de ces divers échanges et apporter les éléments d'informations plus particulièrement utiles comme arguments du choix [46].

1.3. Les suites immédiates postopératoires

De manière habituelle, la mastectomie prophylactique sera suivie d'une reconstruction dont les répercussions physiques immédiates sont importantes: nombreux symptômes tels que douleurs, troubles divers de la sensibilité, de la motricité des bras, épanchement de lymphe, etc. Ces symptômes qui « incarnent » la souffrance de la perte en permettent aussi l'expression douloureuse, sont la première étape de la prise en compte progressive de tous les changements à venir. Le plus souvent, la qualité des soins et les nombreux contacts que la complexité des traitements implique, constitueront un soutien efficace. Cette étape est marquée par de fréquentes crises émotionnelles, mais elle est néanmoins assumée de manière plutôt positive car elle mobilise l'entourage. Les manifestations qui pourront alerter sur la survenue de troubles psychologiques ultérieurs seront souvent de nature « phobiques » : impossibilité de toucher les cicatrices, de regarder sa poitrine, etc.

Les soignants devront être attentifs à de telles plaintes. Les équipes de chirurgie plastique recommandent de pratiquer des massages réguliers réalisant une véritable rééducation sensorielle qui se révélera en effet très efficace à long terme.

1.4. Le processus du deuil de l'organe opéré

Le processus de deuil de l'organe opéré sera d'autant mieux engagé que l'investissement du sein avait été valorisé au cours des premières discussions avant le temps chirurgical. Même si cela peut être ambivalent, il participe à *l'estime de soi*. Sa dimension érotique est aussi souvent évoquée spontanément par la femme elle-même et il s'agit donc de discuter son rôle comme élément positif de l'image du corps. Un tel souci de renforcer, un peu paradoxalement, cette dimension positive au cours du processus de choix et de décision facilite le processus ultérieur de deuil. Il tempère le risque de honte ultérieure. Quand cela aura pu aussi être évoqué avec le partenaire, le souvenir de cette représentation « commune » fondera les ressources pour élaborer une nouvelle image de soi.

La douleur morale qui accompagne cette perte sera à la fois légitimée par les soignants et apaisée par leur réconfort. On sait l'importance que les premiers regards sur la cicatrice soient accompagnés des paroles pertinentes de l'infirmière. Le soulagement profond d'être dorénavant moins exposé à la maladie constituera un autre facteur puissant pour dépasser l'amertume.

1.5. Conforter l'identité et la féminité, un « nouveau départ »

Dès les premières étapes, chacun des protagonistes du soin s'efforcera de manifester son implication dans cette démarche prophylactique en considérant le corps de cette femme dans ses composantes relationnelles les plus vivantes, en l'évoquant comme un corps plaisant, soigné et non sacrifié. Il s'agit d'éviter qu'une telle perte puisse relever d'un acte solitaire, accompli de manière quasi magique pour échapper à l'impuissance ou la dépendance devant un destin dramatiquement imaginé. Ainsi, il est recommandé de ne pas présenter la mastectomie bilatérale prophylactique comme une opportunité de chirurgie plastique. Néanmoins cette dimension sera essentielle pour l'adaptation psychologique de la patiente. Les encouragements précoces à caresser le « nouveau » sein au plus vite, seront décisifs tant pour la trophicité des tissus que pour le réinvestissement du corps.

Cette nouvelle image de soi représente un élément participant d'un « nouveau départ ». Les patientes seront particulièrement sensibles à l'attention des proches et des soignants, à leur appréciation positive des résultats obtenus. Quand cela est possible, il est important d'aider

le « partenaire » à manifester son assentiment, sa présence, son regard et son désir malgré parfois certaines craintes.

1.6. La réhabilitation

La réhabilitation s'initie tout au long des étapes précédentes mais elle ne se réalisera que très progressivement. On sait la fréquence des doutes, des hésitations à réinvestir les activités du quotidien. Un sentiment de vulnérabilité et d'incompréhension par l'entourage est fréquent. C'est donc bien en limitant le risque d'attitudes d'isolement et en proposant divers moyens d'accompagnement psychologique que l'on permet qu'un choix si dramatique n'apparaisse pas tant comme le résultat d'une peur mais bien comme une détermination courageuse à s'affranchir d'une menace qui les handicapait dans leur épanouissement personnel. À moyen terme et surtout dans le cas d'une prédisposition génétique diagnostiquée, il est fréquent d'observer le retour d'un sentiment de vulnérabilité. Les patientes y feront allusion en disant par exemple : « le gène, il est toujours là... ! ». Elles pourront d'autre part parfois négliger d'autres aspects de leur santé en n'effectuant pas certaines démarches de dépistage ou de prévention.

Il s'agit donc d'une population de personnes vulnérables qui, si elles ne doivent pas être considérées comme malades, relèvent cependant d'un accompagnement particulier.

2. SOUTIEN ET BESOINS D'AIDE PSYCHOLOGIQUE

Trop souvent les patientes peuvent avoir le sentiment que leur adaptation dépend surtout d'elle mêmes car les soins s'espacent, la sollicitude de chacun se disperse.

A. Patenaude rend compte d'une enquête réalisée aux États-Unis par entretien téléphonique, auprès de 71 femmes opérées, en moyenne 5 ans auparavant (26 patientes opérées d'une mastectomie bilatérale prophylactique et 45 patientes opérées d'une mastectomie controlatérale) [45]. L'enquête recueille en particulier l'opinion de ces femmes sur l'utilité de rencontres avec d'autres femmes confrontées aux mêmes enjeux, dites « *peer consultations* ». Dans le groupe MBP, 65 % des personnes avaient pu discuter avant la chirurgie avec quelqu'un ayant partagé la même expérience et elles considéraient que cette rencontre leur avait été très utile, *versus* 42 % dans le groupe MCP. Ainsi de manière informelle, ces rencontres s'organisent et semblent utiles, d'autant que les situations avaient été très semblables en termes d'âge, de rôle familial et aussi dans les techniques médicales envisagées. Parfois elles ont eu lieu entre membres d'une même famille, où souvent d'ailleurs l'une d'elles aura attendu qu'une autre ait subi la mastectomie prophylactique. Dans cette même enquête sont également rapportées les réponses de femmes qui en sont encore à l'étape de prendre leur décision (37 personnes dont 18 prendront ensuite une décision positive). Cinquante-deux pour cent ont eu un diagnostic positif de prédisposition BRCA1/2 et pour 46 % d'entre elles, un autre membre de la famille est dans le même cas. Une majorité de ces femmes (51 %) ont pu rencontrer une personne ayant vécu la même expérience et 85 % en sont satisfaites. En revanche, 14 % ne le souhaitent pas. De plus, 70 %, avaient rencontré un professionnel de l'aide psychologique, mais seulement 14 % dans le cadre de la réflexion sur la prise de décision (80 % considérant que cela avait été utile).

Le recours à des consultations auprès des divers professionnels de l'aide psychologique est donc favorablement envisagé par l'ensemble de cette population au moment du choix. Ces femmes se disent d'accord sur le principe d'une recommandation par le médecin d'une telle consultation, mais elles soulignent alors l'importance d'une relative indépendance de ce professionnel à l'égard de la démarche de décision et qu'ainsi il s'abstienne de toute influence sur leur choix.

Concernant l'intérêt d'un soutien après la chirurgie, ces femmes insistent sur la bonne connaissance que le psychologue devrait avoir de la spécificité de cette situation, au point pour certaines, d'imaginer une thérapeute idéale qui aurait elle même subi ce type de chirurgie. Cette remarque, entendue assez souvent dans la clinique quotidienne, témoigne du sentiment de vivre une situation aux limites de l'expérience humaine et de la fréquence d'un sentiment d'incompréhension, même de la part des professionnels du soin. Elles mentionnent aussi l'importance de prendre en compte le désarroi des proches qui pourraient bénéficier d'un tel soutien psychologique.

J. Karp rapporte l'évaluation d'une première expérience de « petits groupes psycho-éducationnels » (3 animateurs, dont un conseiller en génétique et 5 participantes) destinés à ces publics et dans lesquels interviennent une ancienne opérée au cours de l'une des 6 sessions prévues [47]. Un an après, les participantes indiquaient leur grande satisfaction et l'importance de ces sessions qui selon elles les avaient aidées à assumer plus facilement leur choix, pour toutes de ne pas faire pratiquer de mastectomie prophylactique (à noter qu'aucune des participantes n'avait réalisé alors de tests de prédisposition génétique).

Dans la pratique clinique quotidienne, on pourra cependant observer une hésitation de la part de certaines de ces femmes à contacter un psychologue, tant au moment du choix que par la suite. La crainte qu'une telle consultation puisse conduire à une remise en cause de leur démarche peut en être une raison et les motifs qui seront avancés par les soignants qui la proposeraient devraient certainement être discutés entre eux et avec les psychologues qui sont leurs correspondants.

Conclusion

206

Les conditions dans lesquelles la prise de décision a lieu sont essentielles. Il s'agit d'une étape qui laissera toujours un souvenir très investi et affectif. Il est de ce fait important :

- de légitimer un processus souvent fragile et parfois solitaire (il ne peut se réduire à un processus de « gestion de risques ») ;
- d'assurer de la cohérence dans les propos entre soignants et permettre un temps suffisant pour l'élaboration de la décision ;
- d'aider la patiente à constituer l'argumentaire destiné aux proches (fonction de messenger).

L'investissement corporel des femmes qui envisagent la chirurgie prophylactique est important. Il nécessite un investissement positif du corps (discuter l'éventuelle dimension magique de « sacrifice »), l'implication d'emblée du partenaire et des soins des séquelles corporelles (qui représentent un cadre structurant pour le suivi psychologique). La valorisation de la préoccupation esthétique (« un nouveau corps ») est nécessaire et la reconnaissance des symptômes d'un « deuil » du sein opéré est parfois difficile (crainte phobique de toucher). Ces femmes présentent une vulnérabilité « acquise » du fait du diagnostic génétique qui affecte l'estime de soi et qui relève d'un accompagnement particulier.

Le recours à une consultation psychologique systématisée ne doit pas conduire au sentiment de remise en cause de la démarche de choix. Il est essentiel de clarifier la place du psychologue ou du psychiatre selon les besoins identifiés : aide à la décision et/ou soutien psychologique ?

Les rencontres avec des « pairs » (groupes de paroles) présentent un intérêt certain.

Le soulagement de s'être affranchi de la menace qui reste un facteur important de l'adaptation psychologique ultérieure sera utilement rediscuté par les soignants car il est habituellement progressivement remis en question.

CONCLUSION

Les auteurs de la revue de la Cochrane publiée en 2004 [4] concluent leur travail à propos de la mastectomie par cette phrase : « [...] même si l'« évidence » des faits apportée par les essais randomisés confirme la notion d'un bénéfice important, la mastectomie prophylactique a une dimension si extrême que de simples recommandations pour la pratique sont probablement non appropriées [...] ».

Les médecins se sont résolus, « en tremblant » selon l'expression de G. Ganguilhem, à répondre à la souffrance de ces femmes pour qui la conviction de devoir un jour affronter le cancer était insupportable et affectait profondément leur bien-être.

Les familles n'avaient pas attendu les progrès de la connaissance médicale pour faire l'hypothèse d'une transmission héréditaire de certains cancers, mais la généralisation progressive de la pratique des tests génétiques modifie le contexte de la prise de décision. En précisant la notion de « personne à haut risque », elle permet aux médecins de se référer aux recommandations des sociétés savantes. Cependant beaucoup de situations restent ambiguës et le hiatus entre « risque connu », calculé par la médecine génétique et « risque perçu » par le patient, justifie l'importance que la plupart des auteurs accordent à la dimension psychologique pour une démarche chaque fois si singulière.

Dans un éditorial publié en 2008 [48] L. Shover discute la relativité des séquelles pour la qualité de vie des personnes ayant choisi la chirurgie prophylactique si on la compare aux séquelles des traitements habituels d'un cancer du sein évolutif. L'auteur ajoute que bien des manifestations répertoriées dans les nombreuses études peuvent aussi être imputées au moins en partie au sentiment d'insécurité toujours présent même après la chirurgie. Si, en effet ces personnes n'ont pas de regrets à propos de leur décision, le soulagement initial à l'égard de la menace fait progressivement place à de nouvelles interrogations. La vulnérabilité psychologique, l'atteinte de l'estime de soi et la fréquence des répercussions sur la vie sexuelle (pour les plus jeunes d'entre elles) rapportées dans la littérature et confirmées dans la pratique quotidienne doivent faire considérer la question du statut de ces personnes. Certes, elles ne sont pas malades, ce qu'elles soulignent volontiers, mais il paraît cependant utile de mieux organiser un suivi spécifique à long terme.

L'exploration dans la pratique clinique des aspects affectifs et cognitifs impliqués peut se heurter néanmoins à une certaine réticence des personnes si elle est reçue comme une mise en question. D'autant plus que très habituellement l'histoire familiale est douloureuse. Il s'agira d'abord d'offrir à cette personne l'occasion d'exprimer pleinement le sens qu'elle donne à sa démarche d'autant plus que bien souvent elle le fait de manière assez solitaire, parfois malgré ou contre l'avis de tiers effrayés par une pareille volonté. C'est certainement l'interrogation sur ce que peut avoir de sacrificiel l'acceptation de la chirurgie prophylactique qui guide l'écoute du psycho-oncologue, la tentation du « don » d'un organe particulièrement investi qui pourrait faire échapper à l'impuissance devant une menace dont on serait à la merci. Le soulagement n'en serait que temporaire et la contrainte à le renouveler sous telle ou telle forme, sans fin [49].

Les études prospectives ont révélé la stabilité des choix tout au long des étapes de la prise de conscience de la menace puis de la décision. La qualité de vie ultérieure peut être satisfaisante, d'autant plus qu'un accord aura été trouvé entre d'une part les attentes d'une

personne, profondément influencées par son style de personnalité et d'autre part, la disponibilité des médecins à y répondre aujourd'hui, dans le cadre des recommandations.

C'est certainement la conviction chez chacun des soignants qui y ont été associés, que la réalisation de telle chirurgie prophylactique, a été pleinement un acte de soin qui apportera, quelles qu'en soient les péripéties ultérieures, le plus sûrement, l'apaisement souhaité. Elle peut devenir l'opportunité de restaurer une confiance, qui alors ne doit rien aux effets d'un sacrifice mais beaucoup à la sincérité de ceux qui s'y sont engagés.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Eisen A, Weber BL. Prophylactic mastectomy--the price of fear. *N Engl J Med* 1999; 340 : 137-8
2. Tuttle TM, Habermann EB, Grund EH, Morris TJ, Virnig BA. Increasing use of contralateral prophylactic mastectomy for breast cancer patients: a trend toward more aggressive surgical treatment. *J Clin Oncol* 2007; 25 : 5203-9
3. McNutt RA. Shared medical decision making: problems, process, progress. *JAMA* 2004; 292 : 2516-8
4. Lostumbo L, Carbine N, Wallace J, Ezzo J. Prophylactic mastectomy for the prevention of breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; CD002748
5. Borgen PI, Hill AD, Tran KN, et al. Patient regrets after bilateral prophylactic mastectomy. *Ann Surg Oncol* 1998; 5 : 603-6
6. Frost MH, Schaid DJ, Sellers TA, et al. Long-term satisfaction and psychological and social function following bilateral prophylactic mastectomy. *JAMA* 2000; 284 : 319-24
7. Metcalfe KA, Esplen MJ, Goel V, Narod SA. Psychosocial functioning in women who have undergone bilateral prophylactic mastectomy. *Psychooncology* 2004; 13 : 14-25
8. Geiger AM, Nekhlyudov L, Herrinton LJ, et al. Quality of life after bilateral prophylactic mastectomy. *Ann Surg Oncol* 2007; 14 : 686-94
9. Montgomery LL, Tran KN, Heelan MC, et al. Issues of regret in women with contralateral prophylactic mastectomies. *Ann Surg Oncol* 1999; 6 : 546-52
10. Nekhlyudov L, Bower M, Herrinton LJ, et al. Women's Decision-Making Roles Regarding Contralateral Prophylactic Mastectomy. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2005; 2005 : 55-60
11. Frost MH, Slezak JM, Tran NV, et al. Satisfaction after contralateral prophylactic mastectomy: the significance of mastectomy type, reconstructive complications, and body appearance. *J Clin Oncol* 2005; 23 : 7849-56
12. Geiger AM, West CN, Nekhlyudov L, et al. Contentment with quality of life among breast cancer survivors with and without contralateral prophylactic mastectomy. *J Clin Oncol* 2006; 24 : 1350-6
13. Schwartz MD. Contralateral prophylactic mastectomy: efficacy, satisfaction, and regret. *J Clin Oncol* 2005; 23 : 7777-9
14. Tercyak KP, Peshkin BN, Brogan BM, et al. Quality of life after contralateral prophylactic mastectomy in newly diagnosed high-risk breast cancer patients who underwent BRCA1/2 gene testing. *J Clin Oncol* 2007; 25 : 285-91
15. Babb S, Swisher E, Heller H, et al. Qualitative Evaluation of Medical Information Processing Needs of 60 Women Choosing Ovarian Cancer Surveillance or Prophylactic Oophorectomy. *J Genet Counseling* 2002; 11 : 81-96
16. Meiser B, Tiller K, Gleeson MA, Andrews L, Robertson G, Tucker KM. Psychological impact of prophylactic oophorectomy in women at increased risk for ovarian cancer. *Psychooncology* 2000; 9 : 496-503
17. Madalinska JB, van BM, Bleiker EM, et al. Predictors of prophylactic bilateral salpingo-oophorectomy compared with gynecologic screening use in BRCA1/2 mutation carriers. *J Clin Oncol* 2007; 25 : 301-7
18. Isern AE, Tengrup I, Loman N, Olsson H, Ringberg A. Aesthetic outcome, patient satisfaction, and health-related quality of life in women at high risk undergoing prophylactic mastectomy and immediate breast reconstruction. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2008; 61 : 1177-87
19. Hopwood P, Lee A, Shenton A, et al. Clinical follow-up after bilateral risk reducing ('prophylactic') mastectomy: mental health and body image outcomes. *Psychooncology* 2000; 9 : 462-72
20. Lalloo F, Baildam A, Brain A, Hopwood P, Evans DG, Howell A. A protocol for preventative mastectomy in women with an increased lifetime risk of breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 2000; 26 : 711-3
21. van Oostrom I, Meijers-Heijboer H, Lodder LN, et al. Long-term psychological impact of carrying a BRCA1/2 mutation and prophylactic surgery: a 5-year follow-up study. *J Clin Oncol* 2003; 21 : 3867-74
22. Metcalfe KA, Semple JL, Narod SA. Satisfaction with breast reconstruction in women with bilateral prophylactic mastectomy: a descriptive study. *Plast Reconstr Surg* 2004; 114 : 360-6
23. Josephson U, Wickman M, Sandelin K. Initial experiences of women from hereditary breast cancer families after bilateral prophylactic mastectomy: a retrospective study. *Eur J Surg Oncol* 2000; 26 : 351-6
24. Rolnick SJ, Altschuler A, Nekhlyudov L, et al. What women wish they knew before prophylactic mastectomy. *Cancer Nurs* 2007; 30 : 285-91
25. van Roosmalen MS, Stalmeier PF, Verhoef LC, et al. Randomized trial of a shared decision-making intervention consisting of trade-offs and individualized treatment information for BRCA1/2 mutation carriers. *J Clin Oncol* 2004; 22 : 3293-301
26. Dorval M, Patenaude AF, Schneider KA, et al. Anticipated versus actual emotional reactions to disclosure of results of genetic tests for cancer susceptibility: findings from p53 and BRCA1 testing programs. *J Clin Oncol* 2000; 18 : 2135-42
27. Meiser B, Butow P, Barratt A, et al. Attitudes to genetic testing for breast cancer susceptibility in women at increased risk developing hereditary breast cancer. *J Med Genet* 2000; 37 : 472-6
28. Hallowell N. A qualitative study of the information needs of high-risk women undergoing prophylactic oophorectomy. *Psychooncology* 2000; 9 : 486-95
29. Brandberg Y, Sandelin K, Erikson S, et al. Psychological reactions, quality of life, and body image after bilateral prophylactic mastectomy in women at high risk for breast cancer: a prospective 1-year follow-up study. *J Clin Oncol* 2008; 26 : 3943-9
30. Altschuler A, Nekhlyudov L, Rolnick SJ, et al. Positive, negative, and disparate--women's differing long-term psychosocial experiences of bilateral or contralateral prophylactic mastectomy. *Breast J* 2008; 14 : 25-32
31. Lodder LN, Frets PG, Trijsburg RW, et al. One year follow-up of women opting for presymptomatic testing for BRCA1 and BRCA2: emotional impact of the test outcome and decisions on risk management (surveillance or prophylactic surgery). *Breast Cancer Res Treat* 2002; 73 : 97-112

32. Hatcher MB, Fallowfield L, A'Hern R. The psychosocial impact of bilateral prophylactic mastectomy: prospective study using questionnaires and semistructured interviews. *BMJ* 2001; 322 : 76
33. Bresser PJ, Seynaeve C, van Gool AR, et al. The course of distress in women at increased risk of breast and ovarian cancer due to an (identified) genetic susceptibility who opt for prophylactic mastectomy and/or salpingo-oophorectomy. *Eur J Cancer* 2007; 43 : 95-103
34. Moumjid N, Bremond A. Révélation des préférences des patients en matière de décision de traitement en oncologie: un point de vue actuel. *Bull Cancer* 2006; 93 : 691-7
35. Metcalfe KA, Liede A, Hoodfar E, Scott A, Foulkes WD, Narod SA. An evaluation of needs of female BRCA1 and BRCA2 carriers undergoing genetic counselling. *J Med Genet* 2000; 37 : 866-74
36. van Dijk S, van Roosmalen MS, Otten W, Stalmeier PF. Decision making regarding prophylactic mastectomy: stability of preferences and the impact of anticipated feelings of regret. *J Clin Oncol* 2008; 26 : 2358-63
37. Fallowfield LJ, Hall A, Maguire P, Baum M, A'Hern RP. Psychological effects of being offered choice of surgery for breast cancer. *BMJ* 1994; 309 : 448
38. Henman MJ, Butow PN, Brown RF, Boyle F, Tattersall MH. Lay constructions of decision-making in cancer. *Psychooncology* 2002; 11 : 295-306
39. Kenen RH, Shapiro PJ, Friedman S, Coyne JC. Peer-support in coping with medical uncertainty: discussion of oophorectomy and hormone replacement therapy on a web-based message board. *Psychooncology* 2007; 16 : 763-71
40. Alaszewski A, Horlick-Jones T. How can doctors communicate information about risk more effectively? *BMJ* 2003; 327 : 728-31
41. Julian-Reynier C, Welkenhuysen M, Hagoel L, Decruyenaere M, Hopwood P. Risk communication strategies: state of the art and effectiveness in the context of cancer genetic services. *Eur J Hum Genet* 2003; 11 : 725-36
42. Lobb E, Meiser B. Genetic counselling and prophylactic surgery in women from families with hereditary breast or ovarian cancer. *Lancet* 2004; 363: 1841-2
43. Croyle RT, Lerman C. Risk Communication in Genetic Testing for Cancer Susceptibility. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1999; 1999 : 59-66
44. Lloyd SM, Watson M, Oaker G, Sacks N, Querci della RU, Gui G. Understanding the experience of prophylactic bilateral mastectomy: a qualitative study of ten women. *Psychooncology* 2000; 9 : 473-85
45. Patenaude AF, Orozco S, Li X, et al. Support needs and acceptability of psychological and peer consultation: attitudes of 108 women who had undergone or were considering prophylactic mastectomy. *Psychooncology* 2008; 17 : 831-43
46. Saltel P, Bonadona V. Oncogénétique et psycho-oncologie, une collaboration recommandée... *Oncologie* 2005; 7 : 195-202
47. Karp J, Brown KL, Sullivan MD, Massie MJ. The Prophylactic Mastectomy Dilemma: A Support Group for Women at High Genetic Risk for Breast Cancer. *J Genet Counseling* 1999; 8 : 163-73
48. Schover LR. A lesser evil: prophylactic mastectomy for women at high risk for breast cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26 : 3918-9
49. Coupier I, Flahault C, Dolbeault S, Brédart A, Stoppa-Lyonnet D. De l'intérêt de la collaboration entre généticiens et psycho-oncologues pour mieux appréhender la démarche en oncogénétique. *Revue Francophone de Psycho-Oncologie* 2006; 5 : 46-50

CHAPITRE 8.

ASPECTS ASSURANTIELS DE LA PRISE EN CHARGE DES PERSONNES À HAUT RISQUE DE CANCER

F. EISINGER ⁷

⁷ Remerciements au Dr Gabriel Kulling (Échelon Régional du Service Médical, Assurance maladie) pour ses conseils et ses remarques.

D'une manière générale de nombreux articles et enquêtes signalent l'impact possible de tests génétiques sur l'assurabilité des personnes [1-5]. Ces risques sont décrits comme pouvant être un obstacle à la réalisation de ces tests par les patients [6]. Aux cotés de ces « freins d'amont » (frein à la connaissance du réel niveau de risque d'être atteint d'une maladie), il est également utile de s'intéresser à la prise en charge financière des actes médicaux liés aux résultats de ces tests (que l'on pourrait qualifier de freins d'aval ou de frein à la réalisation effective d'une prise en charge efficace). La réalisation d'une chirurgie prophylactique illustre ces deux types de freins.

1. FREINS D'AMONT : RISQUE CONCERNANT D'ÉVENTUELLES SURPRIMES D'ASSURANCES

Assurance maladie

Par construction, dans la plupart des pays, les primes liées à l'Assurance maladie sont basées sur les revenus et non sur les risques. Néanmoins, il existe en France deux systèmes d'Assurance maladie : un régime principal obligatoire basé sur les revenus et donc structurellement protégé d'un risque de discrimination (l'affilié ne peut pas choisir et ne peut donc pas être choisi) et un autre régime dit « complémentaire » facultatif et concurrentiel. Pour ce type d'assurance, l'existence d'un sur-risque de maladie (induit par un facteur de risque tel que le tabac, une mutation ou par un marqueur de risque telle qu'une pathologie préexistante) peut en théorie entraîner de la part de l'assureur la demande d'une surprime. Néanmoins, le plus souvent les éléments qui déterminent le niveau de cotisation sont essentiellement l'âge du patient au moment de l'adhésion et le niveau de couverture choisi. Il n'est cependant pas certain que cette ligne de conduite, globalisante, persiste, comme en témoigne la tentative avortée de certaines compagnies d'assurances de segmenter les adhérents en remboursant une partie de la prime aux assurés ayant peu consommé de soins au cours d'une année.

Les complémentaires mutualistes (les plus répandues), dont le fonctionnement est régi par le code de la mutualité, se distinguent des compagnies d'assurances dont le fonctionnement est régi par le code des assurances. Pour les premières, le Code de la Mutualité interdit clairement la pratique de surprimes. Pour les secondes, cette pratique existe en théorie mais est socialement condamnée. En outre, depuis janvier 2006, la loi a mis en place un nouveau type de contrat de protection complémentaire dit « contrat responsable ». Ces contrats sont exonérés de la taxe de 7 % sur les produits d'assurance en échange d'un certain nombre d'obligations dont l'interdiction de toute discrimination à l'entrée. Tout individu peut donc avoir accès à une protection sociale complémentaire sans majoration liée à son état de santé actuel ou futur.

Assurance Décès-Invalidité-Perte de revenus (Institut de prévoyance)

Si la nature de l'événement est inchangée (maladie), la nature des prestations change par rapport à l'Assurance maladie. En effet, il ne s'agit pas de prendre en charge les dépenses occasionnées par les soins (qui sont déterminés par les bonnes pratiques médicales) mais de verser une compensation financière choisie contractuellement par l'assuré lui-même (capital décès ou remboursement d'emprunts).

Bien qu'il soit structurellement possible, le risque de surprime (voire de refus d'assurance) dans ce cas est limité voire inexistant en raison d'un interdit légal. En effet, la loi 2002-303 du 4 Mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé l'exprime

de manière non ambiguë dans son article 4 (Journal Officiel du 5 Mars 2002) : « Nul ne peut faire l'objet de discriminations en raison de ses caractéristiques génétiques. »

Ainsi, la demande d'une surprime en raison d'anomalies génétiques est condamnable (au sens juridique du terme) et il est très peu probable que des assureurs prennent le risque d'explicitement un refus d'assurance ou la demande d'une surprime en raison d'anomalie génétique. Néanmoins, cette discrimination peut être réalisée dans les faits par des assureurs en utilisant des arguments différents. Par exemple, une personne ayant eu un cancer du sein à 30 ans ou un cancer de l'ovaire à 40 ans peut se voir opposer un sur-risque en raison de sa maladie (et non d'une participation causale génétique).

2. FREIN D'AVAL : PRISE EN CHARGE FINANCIÈRE DES ACTES MÉDICAUX LIÉS À UNE MUTATION CONSTITUTIONNELLE AUGMENTANT LE RISQUE DE CANCER

Il apparaît que les personnes ayant des mutations ont toujours à leur charge une part non négligeable des frais financiers induits par la prise en charge médicale des risques liés à leur sur-risque génétique.

Outre les dépassements d'honoraires, il s'agit des postes de dépenses suivants :

- Le forfait de 18 euros par acte qui restent à la charge des personnes lors de la réalisation d'actes coûteux (Acte supérieur à 91 Euros). Si cette somme peut être considérée comme peu importante pour des actes qui seraient réalisés une fois (annexectomie, colectomie ou thyroïdectomie prophylactique), elles peuvent en revanche aboutir à des sommes non négligeables pour la réalisation d'examens de surveillance itératifs tels que les IRM mammaires (1 fois par an pendant 40 ans environ) ou pour les chromoendoscopies (1 fois tous les 2 ans pendant 50 ans environ)
- Les consultations telles que les consultations de suivi (interprétation des résultats des examens de dépistage, etc.), les consultations d'anesthésie pré-coloscopie, etc.
- Les frais de transport occasionnés par ces consultations ou les examens.

Pour une période de 40 ans, les sommes ainsi cumulées pourraient représenter de l'ordre de 1 000 à 2 000 euros soit 25 à 50 euros/an.

3. ILLUSTRATION DANS LE CAS DE LA CHIRURGIE PROPHYLACTIQUE

La connaissance de la réalisation d'une chirurgie prophylactique peut être à l'origine d'une discrimination, dans la mesure où elle est révélatrice du statut génétique d'une personne. La situation est alors paradoxale puisque la chirurgie révèle un risque de cancer à l'assureur alors qu'elle a justement pour objectif de prévenir ce risque.

D'un point de vue de la rationalité économique basée sur des risques médicaux réels, le risque de surprime pourrait varier selon la nature des gènes mutés. On peut craindre néanmoins que la méconnaissance à la fois des risques induits et de l'efficacité des prises en charge peut, chez certains assureurs, laisser fonctionner une équation simple, mais fautive, qui corrèlerait systématiquement le risque génétique à une maladie inéluctable.

Une femme ayant une mutation BRCA et ayant subi une chirurgie prophylactique mammaire et une annexectomie peut être considérée comme une femme ayant un profil de risque peu modifié par rapport à la population générale. Ainsi, l'application d'une surprime liée au risque cancer du sein serait irrationnelle d'un point de vue économique. Non seulement une discrimination serait un délit mais aussi une erreur économique liée à une méconnaissance de la réalité des risques et de leur gestion.

Concernant les frais induits par la prise en charge médicale, les dépassements d'honoraires peuvent être importants, notamment en cas de chirurgie reconstructrice postchirurgie prophylactique. Il apparaît donc souhaitable d'accompagner les personnes ayant une mutation et d'éviter qu'un frein financier puisse limiter les interventions visant à réduire les risques induits par les mutations constitutionnelles.

CONCLUSION

La situation actuelle ne peut être considérée comme entièrement satisfaisante. En effet, il existe des cas où les assureurs/institutions de prévoyance ont exprimé le refus de prendre en charge ces personnes. Il peut parfois s'agir de méconnaissance de la loi (et donc d'une transgression légalement condamnable), mais force est de constater que les arguments de contournement existent (histoire familiale, intervention pouvant avoir un impact ou cancer préexistant). Ces dernières situations si elles sont « moralement condamnables » ne le sont pas d'un point de vue juridique. Une réflexion à plus long terme sur ce sujet est sans doute souhaitable avec tous les partenaires impliqués (Assurance maladie, assurances privées concurrentielles, Agence de biomédecine, Institut National du Cancer, Haute autorité de santé...).

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Blumenthal D, Zeckhauser R. Genetic diagnosis. Implications for medical practice. *Int J Technol Assess Health Care* 1989;5(4):579-600.
2. Dewar MA, Moseley R, Ostrer H, Crandall L, Nye D, Allen B. Genetic screening by insurance carriers. *Journal of the American Medical Association* 1992;267(9):1207-8.
3. Williams-Jones B, Burgess MM. Social contract theory and just decision making: lessons from genetic testing for the BRCA mutations. *Kennedy Inst Ethics J* 2004;14(2):115-42.
4. Kass NE, Medley AM, Natowicz MR, et al. Access to health insurance: experiences and attitudes of those with genetic versus non-genetic medical conditions. *Am J Med Genet A* 2007;143(7):707-17.
5. Otlowski M, Barlow-Stewart K, Taylor S, Stranger M, Treloar S. Investigating genetic discrimination in the Australian life insurance sector: the use of genetic test results in underwriting, 1999-2003. *J Law Med* 2007;14(3):367-96.
6. Peterson EA, Milliron KJ, Lewis KE, Goold SD, Merajver SD. Health insurance and discrimination concerns and BRCA1/2 testing in a clinic population. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002;11(1):79-87.

ANNEXE 1. GROUPE DE TRAVAIL

Yan Ansquer, gynécologue-obstétricien, Hôpital Saint-Antoine (AP-HP), Paris
Valérie. Bonadona, oncogénéticienne, Centre Léon Bérard, Lyon
Frédéric Bretagnol, chirurgien, Hôpital Beaujon (AP-HP), Clichy
Antoine Brouquet, chirurgien, Hôpital Ambroise Paré (AP-HP), Boulogne-Billancourt
Bruno Buecher, gastroentérologue, Hôpital Georges Pompidou (AP-HP), Paris
Olivier Chabre, endocrinologue, Hôpital Michallon, Grenoble
Bruno Carnaille, chirurgien, Hôpital Claude Huriez, Lille
Chrystelle Colas, généticienne, Hôpital de la Pitié Salpêtrière (AP-HP), Paris
Nidal Dehni, chirurgien, Hôpital la Cavale Blanche, Brest
Emmanuel Delay, chirurgien, Centre Léon Bérard, Lyon
Sylvie Dolbeault, psychiatre, Institut Curie, Paris
François Eisinger, oncogénéticien, Institut Paoli-Calmettes, Marseille
Sylvia Giard, chirurgien, Centre Oscar Lambret, Lille (coordonnateur)
Pascal Hammel, gastroentérologue, Hôpital Beaujon (AP-HP), Clichy
Medhi Karoui, chirurgien, Hôpital Henri Mondor (AP-HP), Créteil
Sylvain Kirzin, chirurgien, Hôpital Purpan, Toulouse
Jean-Louis Kraimps, chirurgien, Hôpital la Miletrie, Poitiers
Eric Leblanc, chirurgien, Centre Oscar Lambret, Lille
Jérémie Lefevre, chirurgien, Hôpital Saint-Antoine (AP-HP), Paris
Jean-Pierre Lefranc, chirurgien, Hôpital de la Pitié Salpêtrière (AP-HP), Paris
Anne Lesur, oncologue médical, Centre Alexis Vautrin, Nancy
Jean-Yves Mabrut, chirurgien, Hôpital de la Croix Rousse, Lyon
Christophe Mariette, chirurgien, Hôpital Huriez, Lille
Guillaume Meurette, chirurgien, Hôpital Hôtel Dieu, Nantes
Philippe Morice, chirurgien, Institut Gustave Roussy, Villejuif
Patricia Niccoli-Sire, endocrinologue, Hôpital de la Timone, Marseille
Catherine Noguès, oncogénéticienne, Centre René Huguenin, Saint-Cloud
Yann Parc, chirurgien, Hôpital Saint-Antoine (AP-HP), Paris
Frédérique Penault-Llorca, anatomopathologiste, Centre Jean Perrin, Clermont-Ferrand
Jean-Louis Peix, chirurgien, Hôpital Lyon Sud, Pierre-Bénite
Marc Pocard, chirurgien, Hôpital Lariboisière (AP-HP), Paris
Michel Prudhomme, chirurgien, Hôpital Caremeau, Nîmes
Pascal Pujol, oncogénéticien, Hôpital Arnaud de Villeneuve, Montpellier
Wadih Rhondali, interne en psychiatrie, Hospices civils de Lyon, Lyon
Pierre Saltel, psychiatre, Centre Léon Bérard, Lyon
Jean-Christophe Saurin, gastroentérologue, Hôpital Lyon sud, Pierre-Bénite
Jacques Simard, Université Laval, Centre de recherche, Quebec
Nicole Tubiana-Mathieu, oncologue médical, Hôpital Dupuytren, Limoges
Philippe Vennin, oncologue médical, Centre Oscar Lambret, Lille
Richard Villet, chirurgien, Clinique Hartmann, Neuilly-sur-Seine

Les membres du groupe de travail ont effectué une déclaration publique des conflits d'intérêts. Aucun membre du groupe de travail n'a déclaré d'intérêt majeur (définition des intérêts disponible dans le document « grille de dépistage des conflits d'intérêts » de l'Institut National du Cancer, www.e-cancer.fr).

Coordination du groupe de travail

Jean-Pierre Lefranc, chirurgien, Hôpital de la Pitié Salpêtrière (AP-HP), Paris

Frédérique Nowak, responsable de la mission anatomopathologie et génétique, Direction de la qualité des soins et de la vie des malades, Institut National du Cancer

Lise Bosquet, responsable des méthodologistes et des documentalistes, département des recommandations pour les professionnels de santé, Direction de la qualité des soins et de la vie des malades, Institut National du Cancer

Valérie Mazeau-Woynar, médecin, responsable du département des recommandations pour les professionnels de santé, Direction de la qualité des soins et de la vie des malades, Institut National du Cancer

ANNEXE 2. NOMBRE DE TESTS D'ONCOGÉNÉTIQUE PRESCRITS
ENTRE 2003 ET 2008.

CAS INDEX						
Nombre de prescriptions	2003	2004	2005	2006	2007	2008
Total cas index	3 976	4 738	6 518	7 045	8 343	8 740
BRCA	2 088	2 904	3 458	3 829	4 574	5 461
MMR	587	781	1018	957	955	937
APC	140	139	183	311	308	340
RET	303	195	185	215	170	137
APPARENTÉS						
Nombre de prescriptions	2003	2004	2005	2006	2007	2008
Total apparentés	1 701	3 035	2 833	3 886	3 639	4 003
BRCA	703	1 284	1 296	2 011	1 861	2 163
MMR	308	441	690	806	745	806
APC	142	241	132	257	230	261
RET	131	109	119	162	112	143

Pour plus d'informations

www.e-cancer.fr

RECOCHIPRO09

Institut National du Cancer
52, avenue André Morizet
92100 Boulogne-Billancourt
France

Tél. : 01 41 10 50 00
Fax. : 01 41 10 50 20
diffusion@institutcancer.fr