

La chirurgie prophylactique du sein : perspectives médicale, individuelle, familiale et sociale

François Eisinger, Claire Julian-Reynier, Hagay Sobol

La biologie moléculaire permet aujourd'hui d'identifier des femmes chez lesquelles existe un risque très important de développer un cancer du sein. En raison de l'efficacité insuffisante ou de l'incertitude associée aux risques des autres stratégies (chimio-prévention, dépistage), certaines femmes décident de réaliser une chirurgie prophylactique. L'opération consiste en une mastectomie bilatérale pratiquée

en dépit de l'absence de pathologie. Le taux de réalisation de cette chirurgie varie de manière très importante d'un pays à un autre, malgré le caractère supposé universel des données biomédicales (évaluation des risques et de l'efficacité). D'autres critères interviennent donc sans doute de façon majeure dans cette prise de décision. Le caractère hautement symbolique du sein peut en partie expliquer ce phénomène.

Les progrès de la biologie moléculaire permettent aujourd'hui d'identifier des personnes qui présentent un risque considérable de développer un cancer du sein. En effet, l'existence d'une mutation constitutionnelle d'un gène majeur de prédisposition (*BRCA1* et *BRCA2*) modifie de manière très importante la probabilité d'apparition de cette pathologie. Le niveau de risque n'est pas connu avec précision, mais les chiffres moyens publiés vont de 56 [1] à 87 % [2], alors que pour une femme n'ayant pas d'anomalie génétique constitutionnelle le risque qu'elle soit atteinte de cette pathologie est de l'ordre de 8 à 10 %. Le pronostic de ces cancers, une fois déclarés, est selon les études soit meilleur [3] soit moins bon [4] que celui des cancers dits sporadiques, c'est-à-dire survenant en l'absence d'anomalie génétique constitutionnelle. Cette diversité incite actuellement à retenir un pronostic équivalent des deux formes [5, 6], avec un taux de mortalité d'environ 40 %. On peut ainsi considérer que, en l'absence d'inter-

vention spécifique qu'elles auraient choisie, entre 24 % et 35 % des femmes ayant une mutation germinale de *BRCA1* ou de *BRCA2*, mourront d'un cancer du sein. L'âge précoce de survenue des tumeurs (âge moyen de 42 ans au lieu de 59 ans dans la population générale [7]) amplifie l'impact d'une telle mutation sur l'espérance de vie. Enfin, le caractère familial et héritable du risque de cancer explique que les personnes, même saines, aient une expérience, souvent douloureuse, de la pathologie.

La perception et la compréhension par les personnes de ce qu'est « un risque » de cancer sont différentes lorsque des parentes proches ont été atteintes par cette maladie [8]. La situation est accentuée par la valeur symbolique de l'organe, le sein étant lié à la féminité, à la sensualité, à la maternité, et au statut d'adulte. Une pathologie destructrice de cet organe peut donc être perçue comme une menace indirecte sur ce qu'il représente, perception sans doute amplifiée par le fait qu'elle atteint souvent la personne (mère ou sœur aînée) représentant une source

d'identification féminine majeure. C'est dans ce contexte difficile que se pose la question de la chirurgie prophylactique mammaire, *The price of fear* [9]. Concernant la prise en charge médicale des femmes à risque génétique de cancer du sein, on peut schématiquement distinguer quatre perspectives : une perspective biomédicale, une perspective individuelle, une perspective familiale et une perspective sociale.

La perspective biomédicale

Il n'existe pas de stratégie optimale et les médecins doivent informer leurs consultantes porteuses d'une mutation de *BRCA1* ou de *BRCA2* des avantages, inconvénients et risques des différentes options [10, 11]. La première possibilité est de ne rien faire. Néanmoins, c'est accepter qu'approximativement 30 % d'entre elles mourront d'un cancer du sein, dont la moitié avant 50 ans.

La deuxième option est de proposer des interventions dont l'efficacité est limitée (ou discutée) et dont les

risques induits sont mal quantifiés. C'est le cas du dépistage par mammographie – celles-ci étant effectuées précocement et répétées à intervalles rapprochés – et de la chimioprévention par le tamoxifène. Pour cette dernière intervention, des données récentes semblent indiquer une efficacité non négligeable [12] mais discutée [13], en particulier en raison des risques induits par ce traitement comme une sur-stimulation ovarienne, lorsqu'il est utilisé en préménopause, et une augmentation des risques de cancer de l'endomètre et d'embolie pulmonaire. Ces risques sont beaucoup moins importants que les bénéfices attendus, en particulier comme traitement adjuvant d'un cancer du sein déclaré. Néanmoins, à ce jour, ce traitement n'est pas disponible en France en prescription clinique préventive et il n'existe aucun essai clinique en cours dans cette indication.

La troisième option est de proposer une intervention chirurgicale, la mastectomie prophylactique bilatérale. Elle est sans doute très efficace [14], malgré un taux d'échec (cancer du sein sur cellules restantes), actuellement mal quantifié apparemment proche de 5 à 15 %. De plus, il convient de souligner le taux significatif d'interventions inutiles car 13 à 44 % des femmes qui subiraient cette intervention n'auraient pas développé de cancer du sein en l'absence de chirurgie prophylactique, et des femmes atteintes de cancer du sein auraient survécu avec une simple tumorectomie. Toutefois, le frein sans doute le plus important à cette intervention en est le caractère mutilant.

La prise en charge médicale des femmes ayant des anomalies génétiques constitutionnelles entrant dans le cadre d'une prédisposition aux cancers du sein ou de l'ovaire est décrite en détail dans une expertise collective de l'Inserm [11]. Elle peut se résumer par le choix entre les attitudes suivantes : abstention, dépistage, chimioprévention et chirurgie prophylactique, ces interventions étant, dans cet ordre, de plus en plus efficaces d'un point de vue médical mais également de plus en plus agressives, sans qu'un traitement optimal puisse être identifié.

La perspective individuelle

Les patientes participent de plus en plus aux modalités de décisions médicales [15, 16]. Cette valorisation des positions des personnes influence d'autant plus les choix qu'il n'existe ni « standard thérapeutique » ni « meilleur choix », et que le contexte est celui de la prévention chez des personnes indemnes et non celui du traitement de personnes malades. Vue par les patients, la question ainsi posée est, à côté de l'efficacité analysée plus haut, celle de l'acceptabilité des interventions. En ce sens, le récent article de Meijers [17] qui rapporte une acceptabilité de la chirurgie prophylactique mammaire très élevée (51 %) en Hollande, mérite une analyse particulière. En effet, la plupart des données publiées jusqu'alors concernaient l'acceptabilité déclarée lors d'enquêtes, et portaient sur la position *a priori* des femmes à haut risque, et non sur celle une fois réalisé le geste chirurgical. De manière régulière, les taux d'acceptabilité ont été plus faibles dans des enquêtes similaires réalisées en France [18, 19] ou en Angleterre et au Canada [20], (de l'ordre de 10 à 38 % des femmes interrogées). Quels sont les facteurs susceptibles d'expliquer un tel écart d'acceptabilité de la chirurgie prophylactique entre l'étude hollandaise et les autres études? Plusieurs hypothèses peuvent être formulées.

- Une différence de situation entre attitude théorique et comportement réel. Dans les études française, anglaise et canadienne, l'acceptabilité était déduite de la réponse à un scénario (description d'une situation théorique). La différence de méthodologie et de situation (déclaration *versus* action) peut en partie expliquer les différences observées. Cette hypothèse est cependant peu crédible; en effet, on peut douter du fait que les femmes se déclarant opposées en théorie à cette chirurgie la réalisent lorsque la question se posera effectivement dans la pratique pour elles-mêmes. En revanche, l'inverse est envisageable : une femme ayant déclaré une acceptation face à une situation théorique, pour-

rait refuser secondairement le geste [21]. D'autres hypothèses plus probables doivent donc être envisagées.

- Plus vraisemblable est l'hypothèse que le taux d'acceptation décrit par les auteurs hollandais porte sur des femmes « différentes » des femmes ayant participé aux autres études. Parmi les différences susceptibles d'éclairer les écarts d'acceptabilité, on peut souligner que les femmes dont l'attitude a été rapportée dans l'étude de Meijers avaient toutes eu connaissance de leurs résultats biologiques. Or, on peut considérer que seul un sous-groupe des femmes qui se présentent initialement à une consultation d'oncogénétique (cohorte des études française, britannique et canadienne) vont jusqu'à la réalisation des analyses de biologie moléculaire et l'accès aux résultats (cohorte de l'étude hollandaise). Ce sous-groupe de femmes peut être considéré comme différent du groupe initial. En effet, le refus de la chirurgie prophylactique comme option limite l'intérêt, et donc la réalisation, des tests. On peut donc considérer que parmi les femmes ayant réalisé les tests et pris connaissance de leurs résultats, celles qui ne sont pas hostiles à la chirurgie prophylactique sont sur-représentées par rapport au groupe initial qui se présente à une consultation d'évaluation des risques familiaux en cancérologie.

- Une différence de position des médecins. Si l'on considère que les médecins suivent les recommandations publiées [10, 22], ils devraient dans leur ensemble opter pour une position neutre peu susceptible d'influencer notablement les décisions des femmes concernées puisque ces recommandations insistent sur la possibilité de réaliser une mastectomie prophylactique sans la préconiser ni la privilégier. Cependant, malgré la volonté affichée que le conseil génétique ne soit pas directif, la réalité est sans doute plus complexe et des incitations plus ou moins implicites sans doute inévitables. S'il y a peu de contraintes économiques, l'impact financier étant insignifiant, des arrière-pensées juridiques concernant la responsabilité médicale sont possibles. L'hypothèse d'un

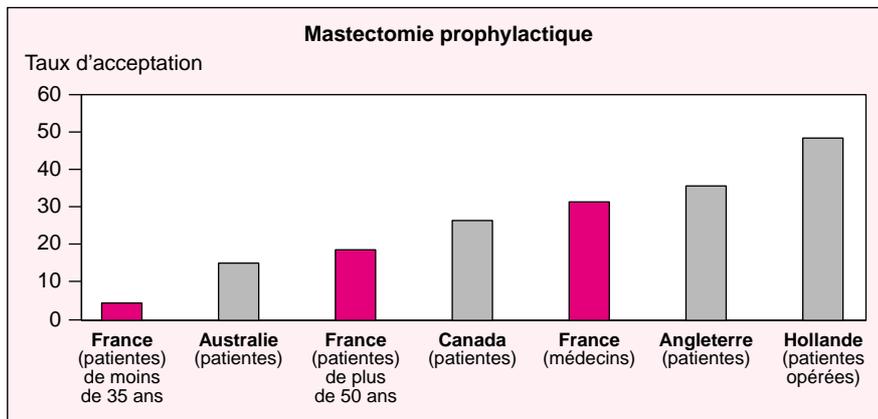


Figure 1. Analyse comparative du taux d'acceptation de la mastectomie prophylactique. Position des patientes et des médecins dans cinq pays.

impact de la position des médecins sur le choix des personnes est donc très vraisemblable, mais son importance sans doute limitée, en particulier dans les pays du Nord de l'Europe qui possèdent une culture de conseil génétique non directif bien établie.

- Une différence culturelle. Il est très vraisemblable que la « valeur culturelle » accordée au sein soit différente selon les pays et leur culture. Le « prix » à payer après une chirurgie prophylactique serait donc différent et l'acceptabilité inversement corrélée à l'importance accordée à la préservation du sein. Les différences ne seraient ainsi liées ni à la perception d'un bénéfice plus important, ni à une action incitatrice des médecins, mais à un « investissement » moindre au niveau de ce que le sein représente. Des arguments significatifs existent pour souligner l'impact des facteurs culturels sur les recommandations médicales.

La perspective familiale

Les consultations d'oncogénétique, comme l'ensemble des consultations de génétique, doivent s'adapter à une logique différente de celle de la médecine « hippocratique » qui se caractérise entre autres par le colloque singulier et la défense des intérêts de la personne qui consulte, mission essentielle du médecin. La prise en charge d'un patient implique un « détour » dans l'univers familial. Le guide de bonnes pratiques de la

Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer [23] précise, néanmoins, qu'il n'est pas possible de contacter et, à plus forte raison, de convoquer un parent d'un consultant qui n'aurait pas demandé explicitement à rencontrer le médecin assurant ce type de consultation. Le consultant initial est donc le relais indispensable vis-à-vis des autres membres de la famille. Ceci peut limiter à la fois la validation des diagnostics rapportés (un cancer pelvien est-il un cancer de l'ovaire ou de l'utérus?) et l'accès à des personnes ayant une forte probabilité d'être porteuses d'une mutation, ou susceptibles de bénéficier d'informations relatives aux risques et aux stratégies de prise en charge. Néanmoins, les progrès de la biologie moléculaire – qui substituent l'analyse directe à l'analyse de liaison – permettent d'envisager une approche plus individuelle que par le passé. Les recommandations insistent sur le caractère personnel des résultats, les médecins sollicitant les personnes pour pouvoir utiliser leurs résultats sans les communiquer pour tester d'autres membres de la famille.

Le contexte familial ne peut être ni négligé ni effacé. Les femmes qui consultent ont presque toujours une histoire familiale douloureuse, elles ont l'expérience de la maladie. L'évaluation distanciée, statistique des risques (et des non-risques) ne peut pas être prise en compte comme telle par les consultantes qui s'approprient les informations à travers leur propre

histoire. Ce dernier point peut expliquer certaines demandes de chirurgie prophylactique que les médecins jugent non adaptées, « excessives » par rapport au niveau de risque « réel » : ce niveau de risque analysé par les médecins comme modérément élevé peut apparaître à une femme comme trop important compte tenu de son passé.

La perspective sociale

« A qui appartient le corps ? » [24]. Répondre à cette question apporte une solution au débat sur la légitimité de l'intervention. Aux États-Unis, on considère ainsi qu'une femme, adulte, informée, consentante peut décider d'une telle intervention, alors qu'en France, l'Inserm a fixé des critères supplémentaires (dans les recommandations issues de l'expertise collective) parmi lesquels un niveau de risque objectif minimal – environ deux fois le risque en population – et un délai de réflexion de 6 mois. On peut considérer qu'il s'agit là de paternalisme s'opposant à l'autonomie de décision des personnes. Néanmoins, il convient de souligner que, dans la position française, ces limites sont imposées non pas par un médecin, mais par un groupe pluridisciplinaire. La société française considère qu'il n'existe pas de droit patrimonial sur son corps et impose de ce fait des limites à l'autonomie des personnes (qui ne peuvent pas, par exemple, vendre leur sang ou leurs organes). Le consentement des personnes est ainsi un critère nécessaire, mais non suffisant, pour envisager la réalisation d'une chirurgie prophylactique.

Conclusions

Les progrès de la biologie moléculaire ont modifié de manière très importante la capacité d'identifier des personnes à haut risque de développer certaines maladies. Néanmoins, dans chaque cas, de nombreuses inconnues persistent. Ainsi, aucun élément ne permet de savoir dans l'immense majorité des cas qui parmi les porteurs de mutations identifiés sera épargné (défaut de pénétrance), et qui parmi les per-

sonnes indemnes de la mutation sera malgré tout atteint par la pathologie (phénocopies). Par ailleurs, l'efficacité attendue de certaines interventions comme la chirurgie prophylactique ne peut être en soi une légitimation. Plus généralement encore, ce problème de la chirurgie prophylactique renvoie le médecin à la question de la décision en situation d'incertitude: l'accent doit être mis au moins autant sur le processus de décision (« comment prendre la décision ») centré sur la personne elle-même (« qui prend la décision »), que sur une simple analyse d'efficacité médicale (« pourquoi? ») ■

RÉFÉRENCES

1. Struewing JP, Hartge P, Wacholder S, *et al.* The risk of cancer associated with specific mutations of *BRCA1* and *BRCA2* among Ashkenazi Jews. *N Engl J Med* 1997; 336: 1401-8.
2. Ford D, Easton DF, Bishop DT, Narod SA, Goldgar DE, and the Breast Cancer Linkage Consortium. Risks of cancer in *BRCA1*-mutation carriers. *Lancet* 1994; 343: 692-5.
3. Malone KE, Daling JR, Weiss NS, McKnight B, White E, Voigt LF. Family history and survival of young women with invasive breast carcinoma. *Cancer* 1996; 78: 1417-25.
4. Johannsson O, Ranstam J, Borg A, Olsson H. Survival of *BRCA1* breast and ovarian cancer patients: a population-based study from southern Sweden. *J Clin Oncol* 1998; 16: 397-404.
5. Verhoog L, Brekelmans C, Seynaeve C, *et al.* Survival and tumour characteristics of breast-cancer patients with germline mutations of *BRCA1*. *Lancet* 1998; 351: 316-21.
6. Lee JS, Wacholder S, Struewing JP, *et al.* Survival after breast cancer in Ashkenazi Jewish *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 259-63.
7. Eisinger F, Stoppa-Lyonnet D, Longy M, *et al.* Germ line mutation at *BRCA1* affects the histoprognostic grade in hereditary breast cancer. *Cancer Res* 1996; 56: 471-4.
8. Wellisch DK, Gritz ER, Schain W, Wang HJ, Siau J. Psychological functioning of daughters of breast cancer patients. Part I: daughters and comparison subjects. *Psychosomatics* 1991; 32: 324-36.
9. Eisen A, Weber BL. Prophylactic mastectomy: the price of fear. *N Engl J Med* 1999; 340: 137-8.
10. Eisinger F, Alby N, Bremond A, *et al.* Recommendations for medical management of hereditary breast and ovarian cancer: the French national ad hoc committee. *Ann Oncol* 1998; 9: 939-50.
11. Inserm-FNCLCC. Risques héréditaires de cancers du sein et de l'ovaire. Quelles prises en charge? Paris: Inserm, 1998.
12. 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.
13. Eisinger F, Julian-Reynier C, Sobol H. Breast cancer prevention in *BRCA1* gene carriers. *Lancet* 2001 (sous presse).
14. 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.
15. Charles C, Gafni A, Whelan T. Shared decision-making in the medical encounter: what does it mean? (or it takes at least two to tango). *Soc Sci Med* 1997; 44: 681-92.
16. Gafni A, Charles C, Whelan T. The physician-patient encounter: the physician as a perfect agent for the patient versus the informed treatment decision-making model. *Soc Sci Med* 1998; 47: 347-54.
17. Meijers-Heijboer EJ, Verhoog LC, Brekelmans CT, *et al.* Presymptomatic DNA testing and prophylactic surgery in families with a *BRCA1* or *BRCA2* mutation. *Lancet* 2000; 355: 2015-20.
18. Eisinger F, Julian-Reynier C, Chabal F, Luquet C, Moatti J, Sobol H. Acceptable strategies for dealing with hereditary breast/ovarian cancer risk. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89: 731.
19. Eisinger F, Julian-Reynier C, Stoppa-Lyonnet D, Lasset C, Noguès C, Sobol H. Acceptability of prophylactic mastectomy in cancer-prone women. *JAMA* 2000; 283: 202-3.
20. Julian-Reynier C, Eisinger F, Evans G, Foulkes W, Sobol H. Variation in prophylactic surgery decisions. *Lancet* 2000; 356: 1687.
21. Geller G, Doksum T, Bernhardt BA, Metz SA. Participation in breast cancer susceptibility testing protocols: influence of recruitment source, altruism, and family involvement on women's decisions. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1999; 8: 377-83.
22. Burke W, Daly M, Garber J, *et al.* Recommendations for follow-up care of individuals with an inherited predisposition to cancer. II. *BRCA1* and *BRCA2*. Cancer Genetics Studies Consortium. *JAMA* 1997; 277: 997-1003.
23. Eisinger F, Thouvenin D, Bignon YJ, *et al.* Réflexions sur l'organisation des consultations d'oncogénétique (première étape vers la publication de bonnes pratiques cliniques). *Bull Cancer* 1995; 82: 865-78.
24. Szasz T. *Le mythe de la maladie mentale*. Paris: Payot, 1986.

François Eisinger

Institut Paoli-Calmettes, Département de Prévention et d'Oncogénétique; Inserm E99-39; Inserm U. 379, 232, boulevard Sainte-Marguerite, 13009 Marseille, France
e-mail: eisinger@marseille.inserm.fr.

Claire Julian-Reynier

Inserm U. 379, 232, boulevard Sainte-Marguerite, 13009 Marseille, France.

Hagay Sobol

Institut Paoli-Calmettes, Département de Prévention et d'Oncogénétique; Inserm E99-39, 232, boulevard Sainte-Marguerite, 13009 Marseille, France.

TIRÉS À PART

F. Eisinger.

Summary

The prophylactic mastectomy from a medical, individual and social angle

The identification of the two predisposing genes, *BRCA1* and *BRCA2*, has led to a wider individualisation of gene carriers at high risk of breast cancer, justifying specific medical interventions. Prophylactic surgery is a major issue in this view. Indeed, based on convergent modelling analyses and on retrospective analyses, prophylactic mastectomy appears to be a founded medical option. Other pivotal data to help decision-making are, however, lacking or controversial. In terms of screening, the efficacy of mammography is questionable, preventive strategies, like Tamoxifen, are emerging but the magnitude of their impact and their risk level are still controversial. With such an uncertainty, the acceptability of prophylactic surgery by women and physicians is an information of great value. For women, various rates of acceptability have been published in different countries. Among the causes of such differences, the emphasis could be put on cultural factors and social rules. Prophylactic mastectomy sends back to how and by whom a decision should be made.