

20

L'ovariectomie prophylactique dans la prévention du risque génétique de cancer de l'ovaire

J. DAUPLAT, A. BRÉMOND et J.-P. LEFRANC

Introduction

Le cancer épithélial de l'ovaire se caractérise par sa gravité, plus de 3 000 femmes en décèdent chaque année en France (Hill et coll., 1993). C'est le plus grave des cancers gynécologiques. En outre, la phase terminale de cette maladie est le plus souvent très douloureuse, la carcinose péritonéale interdisant toute alimentation et tout transit intestinal.

Cette gravité est due en grande partie au fait que près de trois fois sur quatre le diagnostic est porté seulement à un stade avancé. Ceci s'explique parce que la symptomatologie d'appel de cette tumeur se développant dans l'abdomen est très variable, peu caractéristique et généralement tardive. De plus nous en connaissons mal la cinétique de croissance et nous ne savons pas s'il existe des états prédisposants. Il est possible que dans certains cas cette croissance soit rapide et, même, que la dissémination péritonéale survienne précocement dans le cours de la maladie.

Pourtant, avec les marqueurs biologiques et surtout l'échographie sus-pubienne et transvaginale, nous disposons de tests diagnostiques sensibles, mais leur spécificité et leur valeur prédictive positive demeurent insuffisantes pour pouvoir envisager de les employer dans le cadre d'un dépistage de masse. Il en résulterait un trop grand nombre d'explorations chirurgicales pour des lésions bénignes. Pour cette raison le dépistage de masse du cancer de l'ovaire ne peut être recommandé (Jacobs, 1994 ; Karlan et Platt, 1994 ; Westhoff, 1994).

Des études se poursuivent pour savoir quel pourrait être l'intérêt de ce dépistage dans des populations à risque, au premier rang desquelles figurent les

femmes ayant des antécédents familiaux de cancer de l'ovaire, a fortiori si elles appartiennent à des familles où un facteur de risque génétique a été reconnu.

Rappelons ces syndromes familiaux déjà décrits. Il s'agit :

- des cancers de l'ovaire familiaux spécifiques de site le plus souvent liés à une mutation de BRCA 1 (75 %) pour lesquels la pénétrance à 70 ans est de l'ordre de 80 à 100 %,
- des syndromes associant des cancers du sein et de l'ovaire là encore liés en grande majorité (95 %) à des mutations de BRCA 1, avec une pénétrance pour le cancer de l'ovaire de 40 à 70 % (Lynch et coll., 1974, 1978 ; Ford et coll., 1994),
- et des syndromes de Lynch II (ou *Human non polyposis colorectal cancer*) où des cancers de l'ovaire peuvent être associés à des adénocarcinomes coliques et endométriaux avec une pénétrance moindre mais significative de l'ordre de 10 % (Lynch et coll., 1986).

Le niveau de risque pour les femmes de ces familles qui ont hérité d'une mutation génétique délétère est suffisamment élevé pour une maladie particulièrement grave pour que les experts de la Conférence de consensus réunie en avril 1994 au *National Institute of Health* (NIH) à Bethesda aient recommandé une ovariectomie prophylactique après naissance des enfants désirés ou à partir de l'âge de 35 ans (NIH, 1994).

L'ovariectomie est donc apparue pour ces experts comme une mesure préventive acceptable d'autant plus que la seule autre prévention connue est la contraception orale, mais dont l'efficacité a été mise en évidence par des études épidémiologiques générales difficiles à extrapoler chez une population à haut risque génétique (Gross et Schlesselman, 1994).

Cette ovariectomie prophylactique soulève cependant de nombreuses questions qui vont être évoquées dans ce chapitre :

- Cette intervention procure-t-elle une prévention absolue ?
- Quelle technique chirurgicale faut-il utiliser ?
- A quelles complications cette technique expose-t-elle ?
- A quel âge faut-il proposer l'intervention ?
- Quelle doit être la conduite à tenir vis-à-vis de l'utérus ?
- Faut-il envisager ensuite un traitement hormonal substitutif ?
- Comment et dans quelles circonstances faut-il poser l'indication ?

Nous terminerons ce chapitre en comparant la problématique de la chirurgie préventive des cancers de l'ovaire à celle des cancers du sein pour montrer qu'elles diffèrent en de nombreux points et ne peuvent donc résulter d'une démarche similaire.

Mesure préventive absolue ?

384 Les cliniciens connaissent une entité pathologique particulière se manifestant par une carcinose péritonéale dont l'histologie rappelle un adénocarcinome

papillaire d'origine ovarienne, alors que les ovaires sont normaux ou semblent atteints secondairement par cette maladie dont l'histoire naturelle est par ailleurs tout à fait superposable à celle des cancers avancés de l'ovaire (Bloss et coll., 1993). Parfois même cette carcinose survient alors que la patiente a déjà subi une ovariectomie quelques années auparavant pour une pathologie le plus souvent utérine et bénigne (Weber et coll., 1992). Enfin la littérature comporte quelques observations de carcinose péritonéale survenue après ovariectomie prophylactique pratiquée chez des femmes pour lesquelles le risque génétique avait été reconnu (Tableau 20-I).

Tableau 20-I Carcinose péritonéale après ovariectomie prophylactique

	Références		Nombre de cas
Tobacmann	<i>Lancet</i>	1982	3 cas familiaux
Chen	<i>Obstet Gynecol</i>	1985	1 cas familial
Lynch	<i>Am J Med</i>	1986	1 cas familial
Kemp	<i>Gynecol Oncol</i>	1992	1 cas familial

Compte tenu de la rareté de ces cas le risque est difficilement chiffrable ; cependant Piver et coll. (1993) ont repris à cet effet les données du registre Gilda Radner comportant 931 familles avec 2221 cancers de l'ovaire et 324 femmes ayant eu une ovariectomie prophylactique. Parmi elles 6 (1,85 %) (intervalle de confiance : 0,35 % - 3,35 %) ont développé une carcinose entre 1 et 27 ans après l'ovariectomie (Piver et coll., 1993). Struewing et coll. (1995) ont revu 12 familles de cancers du sein et ovaires du *National Cancer Institute* (NCI) ; 8 cancers de l'ovaire sont survenus chez 346 femmes n'ayant pas eu d'ovariectomie (après 1 600 années-personnes d'observation), ce qui représente un chiffre 24 fois supérieur à celui escompté dans une population standard. D'autre part 2 carcinoses péritonéales ont été observées chez 44 femmes ovariectomisées (après 460 années-personnes d'observation), ce qui représente un chiffre encore 13 fois supérieur à celui des cancers de l'ovaire escompté dans une population standard. Autrement dit, l'ovariectomie semble réduire le risque de carcinose de près de 50 % dans cette population à risque génétique, ce qui ne s'est pas révélé statistiquement significatif dans cette étude qui doit être complétée par une étude multicentrique (Struewing et coll., 1995). Cette étude a été partiellement complétée en ajoutant aux cas du NCI ceux de l'Université Creighton. Les résultats obtenus sont peu différents et figurent sur le tableau 20-II (communication personnelle). La réduction du risque de cancer de l'ovaire est de 56 % ; elle n'est pas significative et le risque de carcinose après ovariectomie reste significativement plus élevé que dans la population générale (RR = 8,4).

Tableau 20-II Incidence du cancer « ovarien » après ovariectomie (NCI & Creighton Univ)

Groupe	Ovariectomie	Nombre de personnes	Années-personnes	Cancers « ovariens » observés ^a	Cas attendus	Cas observés/attendus (95 % CI)
Atteinte de parent(s) du 1 ^{er} degré ^b	non	533 (433)	4 430 (3086)	21 (15)	1,0	20,3 (13 ; 32)
	oui	150 (103)	1 186 (591)	3 (1)	0,36	8,4 (2,9 ; 25)
Atteinte de parent(s) du 2 ^e ou 3 ^e degré	non	1 035 (785)	13 038 (8004)	9 (7)	1,4	6,5 (3,0 ; 12)
	oui	55 (36)	398 (193)	0	0,11	— (0 ; 36)

^a Comprend les cancers ovariens, de la trompe de Fallope et péritonéaux.

^b Comprend les femmes ayant eu un premier diagnostic de cancer du sein.
(les chiffres entre parenthèses proviennent de l'Université Creighton).

C.I. : intervalle de confiance.

L'ovariectomie prophylactique ne protège donc pas complètement ces femmes du risque de développer une maladie péritonéale et plusieurs hypothèses ont été émises pour expliquer ce fait :

- Il se peut qu'un cancer occulte existe déjà à la surface de l'ovaire au moment de l'ovariectomie et que des cellules néoplasiques aient déjà ensemencé la cavité péritonéale, expliquant le développement ultérieur de la carcinose. Ainsi dans l'observation de Chen et coll. (1985) le cancer a été retrouvé en recoupant a posteriori les blocs d'inclusion en paraffine (Chen et coll., 1985). Dans d'autres observations la tumeur était découverte au moment de l'ovariectomie (Menczer et Ben-Baruch, 1991 ; Rose et Hunter, 1994). Du fait de cette possibilité il est souhaitable de faire systématiquement un prélèvement pour étude de la cytologie péritonéale au moment de l'ovariectomie prophylactique et les ovaires doivent être confiés à l'anatomopathologiste pour un examen soigneux.
- La deuxième hypothèse est celle d'une ovariectomie incomplète laissant en place du tissu ovarien. Il peut s'agir d'une imperfection technique surtout si l'on se contente d'une ovariectomie passant au plus près du parenchyme ovarien dont la forme n'est pas toujours régulière et qui peut se prolonger, en particulier dans le mésovarium et le ligament utéro-ovarien ; on parle alors d'ovaire rémanent et pour prévenir ce risque il est donc préférable de faire une annexectomie complète. Mais il peut aussi exister du tissu ovarien ectopique, véritable ovaire surnuméraire, comme cela a été décrit et qui risque alors d'échapper même à une annexectomie réglée (Cruikshank, 1990).
- Enfin, plusieurs auteurs dont Woodruff (1979) ont émis l'hypothèse que le tissu néoplasique pourrait se développer directement à partir de la séreuse

péritonéale embryologiquement originaire comme épithélium ovarien de l'épithélium coelomique. Le péritoine dans son ensemble serait exposé au risque de transformation maligne, notamment si l'un des facteurs de ce risque est génétique. Dans ce cas l'ovariectomie ne ferait qu'enlever la zone de risque maxima mais bien sûr pas toutes les cellules exposées au risque (Woodruff, 1979 ; Struewing et coll., 1995).

Au total il faut admettre que si l'ovariectomie prophylactique réduit effectivement le risque de développer un cancer de l'ovaire elle ne l'annule pas complètement. Le risque résiduel probablement faible n'est pas encore complètement évalué et les patientes à qui l'on propose une ovariectomie doivent en être informées.

Recommandations techniques pour l'ovariectomie prophylactique

Depuis la fin des années 1980 nous avons vécu l'explosion des techniques de chirurgie endoscopique, ou coelioscopie. Compte tenu des progrès de ces techniques, l'ovariectomie et l'annexectomie sont des interventions simples à réaliser par coelioscopie ; les avantages les plus évidents de la coelioscopie sont l'absence de cicatrice abdominale, la nette diminution des douleurs postopératoires et surtout une récupération et une convalescence considérablement écourtées, permettant une reprise beaucoup plus rapide de l'activité socioprofessionnelle.

Ces avantages sont particulièrement intéressants dans le cadre de la chirurgie prophylactique puisqu'elle s'adresse par définition à des personnes saines que l'on veut immobiliser le moins possible. Il est donc recommandé de réaliser les ovariectomies prophylactiques par coelioscopie (Menczer et coll., 1994 ; Casey et coll., 1995) sauf bien entendu dans les cas où cette technique est contre-indiquée (cf. infra). L'ovariectomie prophylactique par coelioscopie doit cependant se dérouler selon une procédure précise que nous allons détailler.

Après création du pneumopéritoine et introduction d'un trocart de 10 mm dans l'ombilic pour l'optique et deux trocarts de 5 mm dans chaque fosse iliaque, un autre trocart sus-pubien est nécessaire, de 12 mm s'il doit servir à extraire les annexes ou de 5 mm si l'on a décidé de faire en même temps une hystérectomie, les ovaires étant alors extraits avec la pièce par voie vaginale.

L'intervention doit débiter par une exploration soigneuse de toute la cavité abdominale, un peu comme on le ferait pour un cancer de l'ovaire. Le péritoine pelvien, les gouttières pariéto-coliques, les coupoles diaphragmatiques doivent être examinés particulièrement soigneusement ainsi que la surface du foie et des autres viscères abdominaux. L'épiploon doit être exposé et déroulé pour être examiné dans son ensemble.

Le liquide souvent spontanément présent dans le cul-de-sac de Douglas doit être prélevé pour examen cytologique, sinon un lavage doit être fait avec du sérum physiologique et le liquide de lavage servira pour l'examen cytologique. Bien entendu si au cours de cette exploration une végétation, une irrégularité ou une anomalie de la surface péritonéale était constatée elle serait prélevée pour examen histologique. Enfin les ovaires doivent être examinés de près car grâce au pouvoir magnificateur de l'optique on peut déceler à leur surface des anomalies difficiles à voir à l'œil nu. Le but de cette exploration soigneuse est de déceler une éventuelle néoplasie ovarienne qui serait déjà présente, comme cela a été décrit, et mériterait alors un traitement adéquat.

L'annexectomie bilatérale peut alors être réalisée, le pédicule lombo-ovarien étant sectionné à distance de l'ovaire et du pavillon de la trompe.

Le pédicule utéro-ovarien et la trompe doivent être sectionnés au ras de l'utérus, le ligament rond peut être respecté, le péritoine tapissant la face postérieure du ligament large est emporté en respectant l'uretère ; le but est d'enlever largement l'annexe et tout le tissu ovarien pour éviter le phénomène de l'ovaire rémanent.

Dans certains cas, une hystérectomie peut être envisagée soit à cause d'une pathologie utérine associée soit parce que dans le cadre du syndrome génétique l'utérus est également considéré à risque. Si l'utérus n'est pas d'un volume important l'intervention peut être poursuivie par coelioscopie, les techniques d'hystérectomie par coelioscopie ou d'hystérectomie vaginale coelio-préparée étant aujourd'hui bien codifiées.

En cas d'hystérectomie les annexes doivent être laissées solidaires de l'utérus et seront extraites avec lui par la voie vaginale. Sinon les annexes dont le côté doit être repéré sont extraites par voie transpariétale soit en passant à travers le trocart de 12 mm si leur volume est suffisamment faible pour le permettre, soit à travers l'orifice pariétal sus-pubien qui peut être légèrement élargi. Mais il est alors capital que cette extraction se fasse sous la protection d'un sac endoscopique afin d'éviter le contact de la surface de l'ovaire avec la paroi musculaire abdominale. En effet le risque serait d'ensemencer celle-ci en cas de cancer occulte. Les observations de greffes néoplasiques pariétales après des coelioscopies pour lésion ovarienne maligne sont aujourd'hui classiques (Gleeson et coll., 1993 ; Blanc et coll., 1993).

La procédure chirurgicale peut ainsi s'achever ; les orifices de trocart au-dessus de 10 mm, a fortiori s'ils ont été agrandis, doivent faire l'objet d'une fermeture soigneuse pour éviter les hernies ou incarceratedions d'anses ou d'épiploon dans ces incisions (Le Bouedec et coll., 1995).

Si l'utérus est conservé, il peut bénéficier d'une hystéroscopie et de biopsies endométriales pour que son intégrité soit vérifiée.

Les pièces d'annexectomies doivent faire l'objet d'un examen histologique soigneux afin de dépister, comme nous l'avons dit, un éventuel cancer occulte

mais aussi pour rechercher une dysplasie ovarienne. Cette entité a été décrite initialement par Gusberg et Deligdisch (1984) sur des ovariectomies préventives réalisées chez des sœurs jumelles homozygotes, de femmes ayant eu un cancer de l'ovaire. Elle est également parfois retrouvée sur l'épithélium ovarien adjacent à un cancer de l'ovaire précoce et cet aspect est interprété par cet auteur comme un état précancéreux. Sa découverte sur des pièces d'ovariectomie prophylactique pourrait accréditer la théorie de la filiation entre dysplasie et cancer dans un contexte de prédisposition génétique (Gusberg et Deligdisch, 1984 ; Plaxe et coll., 1990).

Enfin, bien que l'ovariectomie prophylactique soit proposée à des femmes qui ont eu les enfants qu'elles désiraient, il pourrait être intéressant de conserver un fragment d'ovaire sain en congélation. En effet si la conservation d'ovocytes est aléatoire, on peut espérer que dans un proche avenir les nouvelles techniques de maturation ovocytaire *in vitro* seront au point et permettront d'obtenir des ovocytes qui seront fécondés *in vitro*. Ce pari sur l'avenir mérite peut-être d'être tenté si l'ovariectomie est réalisée à un jeune âge au cas où ces femmes auraient un regret ultérieur (Pellicer et coll., 1988 ; Toth et coll., 1994).

Le tableau 20-III résume les recommandations pour l'ovariectomie prophylactique.

Tableau 20-III Recommandations pour l'ovariectomie prophylactique

-
1. Indication prise de façon collégiale et pluridisciplinaire
 2. Coelioscopie
 3. Exploration abdominale complète
 4. Cytologie péritonéale
 5. Exérèse complète des ovaires (annexectomie)
 6. Extraction protégée des ovaires (sac endoscopique)
 7. Hystérectomie totale associée selon discussion
 8. Examen histologique soigneux des ovaires
cancer occulte ?
dysplasie ovarienne
 9. Congélation d'un fragment d'ovaire
-

Complications et morbidité de l'ovariectomie prophylactique coelioscopique

Il est évident que si une chirurgie préventive est proposée à des sujets sains elle doit être aussi anodine que possible et les risques de complications aussi réduits que possible.

La coeliochirurgie est aujourd'hui une méthode éprouvée devant répondre à ce critère dans des mains suffisamment expérimentées et en employant un

plateau technique bien adapté. Cette méthode doit être utilisée en dehors des contre-indications d'ordre anesthésique ou technique : le grand âge, la grande obésité, l'insuffisance respiratoire ou cardiaque et, techniquement, des patientes qui auraient déjà subi plusieurs interventions abdominales plus ou moins complexes.

Si ces règles sont respectées la mortalité doit rester tout à fait exceptionnelle : un décès a été noté par Chapron et coll. (1992) dans une enquête multicentrique française ayant porté sur 17 521 coelioscopies gynécologiques. Les complications sont également rares et dépendent de l'importance de l'intervention réalisée. Ces auteurs distinguent ainsi la coeliochirurgie mineure dont l'annexectomie fait partie et la coeliochirurgie majeure comprenant l'hystérectomie.

Dans son enquête multicentrique il a relevé 9 complications nécessitant une laparotomie après 8 443 coeliochirurgies diagnostiques ou mineures (1,1 ‰) et 40 complications suivies de laparotomie après 8 280 coeliochirurgies majeures (4,8 ‰) (Chapron et coll., 1992). La plupart de ces complications surviennent au moment de la mise en place des trocarts ou parce que des règles de sécurité ou des contre-indications simples n'ont pas été respectées. La réparation de ces complications vasculaires, digestives ou urologiques peut nécessiter l'intervention d'un chirurgien spécialisé et il importe de préciser que ces procédures doivent être entreprises dans un environnement comportant un plateau technique permettant cette chirurgie générale.

A ce prix une ovariectomie prophylactique coelioscopique ou avec hystérectomie est une intervention qui dure entre 45 minutes et 2 heures et nécessite une hospitalisation courte de 48 heures à 4 jours, la reprise d'une activité normale étant possible après 8 à 10 jours.

Age de l'ovariectomie prophylactique

Comme pour le cancer du sein, les cancers de l'ovaire se développant sur un terrain de prédisposition génétique ont tendance à se déclarer à un âge plus précoce que dans la population générale. Le cancer épithélial de l'ovaire est généralement une maladie postménopausique survenant à un âge moyen de 59 ans. Lynch et coll. (1991) ont étudié l'âge de survenue des cancers ovariens dans les trois syndromes génétiques prédisposants et dans tous les cas il est significativement abaissé. Il est en moyenne de 52,4 ans dans les syndromes sein et ovaires, de 48,9 ans dans les syndromes de cancers de l'ovaire spécifiques de site et de 44,9 ans dans les syndromes de Lynch II. En cas de prédisposition génétique le risque devient donc significatif plus tôt et il est déjà de l'ordre de 10 % à 40 ans (Ponder et coll., 1990). C'est la raison pour laquelle les experts de la Conférence de Consensus de Bethesda avaient préconisé d'intervenir à partir de 35 ans, bien sûr à condition que les femmes

ne désirent plus d'enfant. En France les opinions paraissent plus partagées entre 35 et 40 ans, mais il est certain que plus on repousse l'intervention, plus le risque de voir survenir le cancer est élevé. Avant l'ovariectomie il est de toutes façons recommandé à ces femmes d'avoir un suivi gynécologique régulier ; Barber (1993) propose un examen clinique et un dosage de CA 125 tous les 6 mois avec une échographie tous les ans. Ce dernier examen complété par un doppler couleur pourrait aisément être renouvelé tous les 6 mois.

Conduite à tenir vis-à-vis de l'utérus

Il n'est pas nécessaire de faire une hystérectomie si l'utérus est sain et s'il n'est pas exposé lui-même à un risque génétique. Dans ce cas il est tout de même préférable de vérifier l'intégrité du col et de la cavité par un frottis cervical et une hystérocopie. Cependant, si la patiente appartient à une famille correspondant au syndrome de Lynch II, on sait qu'il existe dans ce syndrome un risque accru d'adénocarcinome de l'endomètre et Lynch lui-même préconise alors l'hystérectomie (Casey et coll., 1995). Si la patiente appartient à une famille réunissant des cancers du sein et des ovaires, l'utérus n'est pas exposé à un risque génétique particulier, mais ces femmes ont un risque élevé de cancer du sein et la question d'un éventuel traitement par le tamoxifène peut se poser pour elles avec le risque d'un effet paradoxal de ce médicament sur l'endomètre. Actuellement le risque relatif de développer un cancer de l'endomètre sous tamoxifène est évalué à 3 ou 4 (Fisher et coll., 1994 ; Rutqvist et coll., 1995) selon les séries ; il nous semble que ceci pourrait justifier l'hystérectomie dans le cadre du syndrome sein et ovaires. Lynch enfin pense que l'hystérectomie permet également de simplifier un éventuel traitement hormonal substitutif en éliminant la nécessité de prendre de la progestérone (Casey et coll., 1995).

Nous avons vu que l'hystérectomie pouvait être réalisée par voie vaginale après préparation coelioscopique. Cette intervention quoique plus complexe est aujourd'hui bien réglée ; elle allonge un peu le temps opératoire et la durée d'hospitalisation. En théorie l'hystérectomie ne doit pas perturber la statique pelvienne ni la vie sexuelle mais il est très important que ses indications soient discutées avec la patiente, celle-ci devant être informée le plus clairement possible afin d'accepter ce geste sans redouter ses conséquences éventuelles y compris psychologiques : perturbation du schéma corporel, impression de ne plus être une femme... Il est évidemment primordial de prendre en compte la discussion psychologique dans ces interventions préventives et un avis spécialisé est souhaitable.

Indications du traitement hormonal substitutif

Une ovariectomie à 35 ans provoque une ménopause précoce et brutale qui va être responsable à court terme d'un syndrome climatérique généralement

exubérant et à moyen et long termes d'effets délétères, atrophiants sur le tractus urogénital, ostéoporotiques et cardio-vasculaires qui peuvent dégrader la qualité de vie de ces patientes et même écourter leur durée de vie.

Le traitement hormonal substitutif (THS) paraît donc éminemment souhaitable ; la question est de savoir si dans ce contexte génétique il ne risque pas d'aggraver le risque de cancer du sein. Il a été montré dans une population standard que l'ovariectomie protège du risque de cancer du sein (Meijer et Van Lindert, 1992). Cette protection persiste même en présence d'une oestrogénothérapie à dose modérée et poursuivie jusqu'à 60 ans (Tableau 20-IV).

Tableau 20-IV Effet de l'ovariectomie et de l'oestrogénothérapie substitutive (OS) sur le risque de cancer du sein

Age de l'ovariectomie	Risque* de cancer du sein	Risque* après ovariectomie et selon durée de l'OS			
		pas de OS (%)	50 ans	60 ans	toute la vie
30	10	2,2	3,1	3,6	4,3
35	10	3,7-	4,8	5,5	6,5
40	9,7	6	7,1	8	9,4
45	9,2	8	8,7	9,8	11,4

* Risque sur la vie en fonction de l'âge de la ménopause ; *adapté* de Averette et Nguyen (1994), Meijer et Van Lindert (1992)

La seule hésitation que certains, et les femmes elles-mêmes, pourraient avoir concerne les femmes appartenant à des familles réunissant des cancers du sein et des ovaires ; cependant Averette et Nguyen (1994) préconisent le THS y compris chez ces femmes à condition qu'il soit modérément dosé et ne soit pas prolongé au-delà de 60 ans. Bien entendu le THS est contre-indiqué si l'ovariectomie est pratiquée chez une femme ayant déjà eu un cancer du sein ; il doit par ailleurs répondre aux règles habituelles de prescription et de surveillance, en particulier par mammographie. Si une hystérectomie a été pratiquée une oestrogénothérapie seule est indiquée.

Indications de l'ovariectomie prophylactique

Il importe avant tout de dire que ces indications doivent impérativement être prises de façon collégiale et pluridisciplinaire. Les personnes qui doivent donner leur avis dans ce collège sont le chirurgien, le gynécologue, le spécialiste en oncologie génétique, le psychologue et bien sûr la femme elle-même qui doit exprimer ses désirs et craintes.

L'objectif de ce collègue est de préciser le mieux possible le niveau de risque pour l'organe en cause, compte tenu de l'histoire personnelle et familiale et des données éventuelles de la biologie moléculaire, et d'apprécier au mieux le niveau de la demande et le profil psychologique de la femme demandeuse.

Il est souhaitable que l'un des membres de ce collègue soit l'interlocuteur privilégié de la femme et soit chargé de lui délivrer une information aussi claire et complète que possible mais aussi de recueillir ses questions et desiderata.

Enfin il peut être important de préciser que ces décisions ne doivent pas être prises dans un climat d'urgence mais qu'au contraire un temps suffisant doit être pris pour que tous les problèmes éventuels soient exprimés et élucidés.

En ce qui concerne la prévention du cancer de l'ovaire par ovariectomie prophylactique le problème est très différent de celui posé par le cancer du sein. En effet il faut rappeler les difficultés de la surveillance des ovaires, du diagnostic précoce de cette maladie et son caractère souvent incurable et particulièrement douloureux. En revanche la mammographie est un moyen simple et fiable pour surveiller les seins et faire le diagnostic précoce d'un cancer du sein, souvent plus facilement curable au début. Le tableau 20-V résume les différences existant entre le cancer du sein et de l'ovaire et aidera au raisonnement.

Tableau 20-V Comparaison des problèmes posés par la chirurgie prophylactique du cancer de l'ovaire et du cancer du sein

	Ovaire	Sein
Dépistage et diagnostic précoce	aléatoire	possible
Efficacité thérapeutique	aléatoire voir faible	bonne au début
Chirurgie prophylactique adaptée	annexectomie coelioscopique	mammectomie bilatérale
Impact psychologique	acceptable	majeur
Invalidation	courte	prolongée
Substitution	possible (THS)	± aléatoire = reconstruction

Les indications prophylactiques peuvent être posées en fonction du niveau du risque évalué par la génétique (clinique et moléculaire) et du fait que la patiente est saine ou déjà atteinte d'un cancer. Plusieurs situations sont possibles ; elles vont être détaillées successivement :

- Le risque individuel de développer un cancer de l'ovaire est basé sur la mise en évidence d'une mutation pathogène (biologie moléculaire).
- Les mutations que l'on peut déceler actuellement sont essentiellement celles de BRCA 1, responsables de 75 % des syndromes des cancers de l'ovaire spécifiques de site et de 95 % des syndromes sein et ovaires. Ces syndromes peuvent aussi être dus à des mutations de BRCA 2 (12 à 13 % des cas).

Il existe probablement des variations du phénotype en fonction du type de mutation, c'est-à-dire que certaines exposent probablement plus au risque ovarien et d'autres davantage au risque mammaire mais ces données sont encore trop préliminaires pour pouvoir en tenir compte en pratique.

LA PATIENTE PEUT DÉJÀ ÊTRE PORTEUSE D'UN CANCER

- Le cas d'une patiente atteinte d'un cancer de l'ovaire d'origine génétique unilatéral peut se poser et devrait être traité par une annexectomie bilatérale et une hystérectomie plus une stadification chirurgicale complète. Peut-on envisager un traitement conservateur, c'est-à-dire une ovariectomie unilatérale dans ce contexte ? La question ne se poserait que chez une patiente jeune n'ayant pas eu d'enfant. Un tel cas ne semble pas avoir été publié dans la littérature ; on peut donc raisonner en théorie. Le risque de cancer controlatéral occulte simultané est probablement non négligeable et de toutes façons le risque de bilatéralisation secondaire est grand. Deux possibilités peuvent donc être offertes à cette patiente :

- la plus prudente et la plus recommandable serait une annexectomie bilatérale avec conservation utérine et éventuellement congélation d'un fragment d'ovaire sain ; ceci donne la possibilité soit d'une fécondation in vitro par maturation ovocytaire si cela est possible dans un proche avenir, soit d'une fécondation in vitro par don d'ovocyte comme cela a été décrit dans la littérature (Navot et coll., 1991) ;

- l'ovariectomie unilatérale ne se concevrait que si la patiente pouvait rapidement avoir ensuite l'enfant qu'elle désire ; après cela l'ovariectomie controlatérale s'imposerait dans les plus brefs délais.

- Une éventualité beaucoup plus fréquente est celle d'une femme porteuse d'une mutation et ayant déjà présenté un cancer du sein ; la question est de savoir s'il faut lui proposer une ovariectomie prophylactique ; Ford et coll. (1994) ont montré que chez ces femmes le risque de développer un cancer ovarien était de 40 à 60 % ; il paraît par conséquent suffisamment élevé pour proposer effectivement l'ovariectomie prophylactique, sauf éventuellement si le pronostic du cancer mammaire paraît trop défavorable à court terme ; la castration dans cette circonstance peut aussi avoir un effet thérapeutique bénéfique sur le cancer du sein s'il est hormonodépendant et, dans ce cas, une hystérectomie paraît indiquée pour permettre la prescription de tamoxifène sans le risque utérin.

- Reste enfin le cas également exceptionnel du *syndrome de Lynch II* où l'annexectomie-hystérectomie paraît souhaitable dans le cas d'un cancer colique révélateur. L'intervention peut être réalisée au moment de la colectomie, comme nous l'avons fait récemment, découvrant d'ailleurs un cancer de l'endomètre occulte (Dauplat et coll, 1996).

PREMIER CAS

Dans le cas d'une femme saine mais appartenant à une famille à risque et chez laquelle une mutation génétique est mise en évidence.

Rappelons que le risque cancer de l'ovaire est constamment élevé : 90 à 100 % dans les cancers de l'ovaire spécifiques de site, 45 à 60 % dans les cancers du sein et de l'ovaire et à un degré moindre dans les syndromes de Lynch II mais l'utérus est lui aussi à risque. Dans ces cas l'ovariectomie prophylactique paraît souhaitable selon les modalités et recommandations que nous avons soulignées.

SECOND CAS

Le risque individuel est fondé sur le risque épidémiologique mais la mutation n'a pu être mise en évidence, soit parce que l'analyse n'a pas été faite, soit parce qu'elle est négative.

Si la patiente est elle-même atteinte d'un cancer de l'ovaire unilatéral la mutation délétère est probable et le raisonnement identique à celui précédemment énoncé.

Si la patiente est atteinte d'un cancer du sein ou d'un cancer digestif, maladies beaucoup plus fréquentes dans la population générale, il est possible qu'il s'agisse de cas sporadiques et l'indication d'ovariectomie, si elle est envisageable, est moins formelle et doit être discutée en tenant compte des autres bénéfices que peut apporter la castration.

Si la femme est indemne, le risque qu'elle soit porteuse d'une mutation est de 50 %, ce qui lui donne aussi 50 % de chances d'avoir un risque identique à celui de la population générale. L'ovariectomie prophylactique est cependant envisageable en fonction du degré d'anxiété de la patiente. Il faut en revanche dans ces cas obtenir si possible la certitude que la femme aura une bonne compliance au THS sinon les effets délétères de la privation hormonale pourraient annuler le bénéfice escompté de l'ovariectomie. Cette attitude est justifiée par le fait que nous ne pouvons pas donner à ces femmes souvent demandeuses la garantie d'être capable de dépister suffisamment tôt un cancer de l'ovaire. En cela l'attitude diffère profondément de celle qu'il faut adopter vis-à-vis du cancer du sein et qui doit être beaucoup plus prudente et attentive.

Les cancers de l'ovaire familiaux ne représentent que 1 à 2 % des cancers de l'ovaire même si Lynch pense qu'ils peuvent représenter jusqu'à 10 %. En revanche, dans 7 % des cas on retrouve chez les femmes qui ont un cancer de l'ovaire un antécédent familial. Et en dehors de tout risque génétique reconnu on sait que l'existence d'antécédents familiaux de cancer de l'ovaire fait passer le risque individuel de 5 % (1 antécédent) à 7 % (2 antécédents), ce qui représente un risque relatif de 4,5 (Schildkraut et Thompson, 1988). Pour ces femmes l'ovariectomie prophylactique n'est pas recommandée mais on s'aperçoit qu'elles sont souvent très demandeuses car très impressionnées par les exemples douloureux qu'elles ont vécus dans leur famille. Là encore, du fait des aléas du diagnostic précoce de cette maladie, il s'avère difficile de calmer leur cancérophobie. Dans certains cas et pour des raisons essentiellement

psychologiques il faudra se résoudre à l'intervention mais seulement après avoir acquis une bonne certitude qu'elles auront une bonne compliance au THS alors indispensable (Lynch, 1992).

Cette longue énumération de situations différentes montre à quel point les indications de chirurgie préventive doivent être réfléchies et posées par un collège médical qui doit tenir le plus grand compte de l'avis et de la psychologie des femmes mais aussi des avancées prévisibles dans le domaine de la génétique et des méthodes diagnostiques.

Il peut être sage d'attendre qu'un progrès décisif et peut-être proche vienne éclairer une situation difficile plutôt que d'effectuer avec trop de hâte un geste irréversible.

Remerciements Les auteurs remercient le Professeur Y.J. Bignon (Clermont-Ferrand) pour les conseils qu'il leur a prodigués lors de la rédaction de ce travail.

BIBLIOGRAPHIE

AVERETTE HE, NGUYEN HN. The role of prophylactic oophorectomy in cancer prevention. *Gynecol Oncol* 1994 55 : S38-S41

BARBER HRK. Prophylaxis in ovarian cancer. *Cancer* 1993 71 : 1529-1533

BLANC B, NICOLOSO E, D'ERCOLE C, CAZENAVE JC, BOUBLI L. Danger du traitement coelioscopique systématique de la pathologie ovarienne. Deux observations. *Presse Med* 1993 22 : 1732-1734

BLOSS JD, LIAO SY, BULLER RE, MANETTA A, BERMAN ML, MCMEEKIN S, BLOOS LP, DISAIA PJ. Extraovarian peritoneal serous papillary carcinoma : a case-control retrospective comparison to papillary adenocarcinoma of the ovary. *Gynecol Oncol* 1993 50 : 347-351

CASEY MJ, BEWTRA C, GARCIA-PADIAL J, LYNCH HT. Laparoscopic examination and assisted bilateral salpingo-oophorectomy hysterectomy for prophylactic removal of the ovaries and uterus in women at genetic risk for ovarian cancer. *J Gynecol Tech* 1995 1 : 111-114

CHAPRON C, QUERLEU D, MAGE G, MADELENAT P, DUBUISSON JB, AUDEBERT A, ERNY R, BRUHAT MA. Complications de la coelioscopie gynécologique. Etude multicentrique à partir de 7 604 coelioscopies. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 1992 21 : 207-213

CHEN KTK, SCHOOLEY JL, MARSHALL SF. Peritoneal carcinomatosis after prophylactic oophorectomy in familial ovarian cancer syndrome. *Obstet Gynecol* 1985 66 : 93S-94S

CRUIKSHANK S. Supernumerary ovary : embryology. *Int J Gynaecol Obstet* 1990 34 : 175-178

DAUPLAT J, BIGNON YJ, POMEL C, LE BOUEDEC G, BAY JO, KAUFFMANN P, DE LATOUR M. Prise en compte du risque génétique dans les indications chirurgicales en cancérologie. *Presse Méd* 1996 **25** : 1633-1635

FISHER B, COSTANTINO JP, REDMOND CK, FISHER ER, WICKERHAM DL, CRONIN WM, other NSABP contributors. Endometrial cancer in tamoxifen-treated breast cancer patients : findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) B-14. *J Natl Cancer Inst* 1994 **86** : 527-537

FORD D, EASTON DF, BISHOP T, NAROD SA, GOLDGAR DE. Risk of cancer in BRCA 1 mutation carriers. *Lancet* 1994 **343** : 692-695

GLEESON NC, NICOSIA SV, MARK JE, HOFFMAN MS, CAVANAGH D. Abdominal wall metastases from ovarian cancer after laparoscopy. *Am J Obstet Gynecol* 1993 **169** : 522-523

GROSS TP, SCHLESSELMAN JJ. The estimated effect of oral contraceptive use on the cumulative risk of epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 1994 **83** : 419-424

GUSBERG SB, DELIGDISCH L. Ovarian dysplasia. A study of identical twins. *Cancer* 1984 **54** : 1-4

HILL C, KOSCIELNY S, DOYON F, BENHAMOU E. *Evolution de la mortalité par cancer en France 1950-1990. Mise à jour 1986-1990.* Les Editions INSERM, Paris, 1993

JACOBS I. Genetic, biochemical, and multimodal approaches to screening for ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1994 **55** : S22-S27

KARLAN BY, PLATT LD. The current status of ultrasound and color doppler imaging in screening for ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1994 **55** : S28-S33

KEMP GM, HSIU JG, ANDREWS MC. Papillary peritoneal carcinomatosis after prophylactic oophorectomy (case report). *Gynecol Oncol* 1992 **47** : 395-397

LE BOUEDEC G, KAUFFMANN P, MILLE P, SCHERRER C, RAIGA J, DAUPLAT J. Les hernies incisionnelles post-coelioscopiques. A propos d'un cas. *J Chir (Paris)* 1995 **13** : 259-263

LYNCH HT, GUIRGIS H, ALBERT S et al. Familial association of carcinoma of the breast and ovary. *Surg Gynecol Obstet* 1974 **138** : 717-724

LYNCH HT, HARRIS RE, GUIRGIS HA, MALONEY K, CARMODY L, LYNCH JF. Familial association of breast/ovarian cancer. *Cancer* 1978 **41** : 1543-1548

LYNCH HT, BEWTRA C, LYNCH JF. Familial ovarian carcinoma : clinical nuances. *Am J Med* 1986 **81** : 1073-1076

LYNCH HT, WATSON P, BEWTRA C, CONWAY TA, HIPPEE CR, KAUR P, LYNCH JF, PONDER BAJ. Hereditary ovarian cancer. Heterogeneity in age at diagnosis. *Cancer* 1991 **67** : 1460-1466

LYNCH HT. Genetic risk in ovarian cancer (editorial). *Gynecol Oncol* 1992 **46** : 1-3

MEIJER WJ, VAN LINDERT ACM. Prophylactic oophorectomy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1992 **47** : 59-65

MENCZER J, BEN-BARUCH G. Familial ovarian cancer in Israeli Jewish women. *Obstet Gynecol* 1991 **77** : 276-277

MENCZER J, DAN U, OELSNER G. Laparoscopic prophylactic oophorectomy in women belonging to ovarian cancer-prone families. Advantages and shortcomings. *Eur J Gynaec Oncol* 1994 **XV** : 105-107

National Institutes of Health. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement. Ovarian cancer : screening, treatment and follow-up. *Gynecol Oncol* 1994 **55** : S4-S14

NAVOT D, FOX JH, WILLIAMS M, BRODMAN M, FRIEDMAN F, Jr, COHEN CJ. The concept of uterine preservation with ovarian malignancies. *Obstet Gynecol* 1991 **78** : 566-568

PELLICER A, LIGHTMAN A, PARMER TG, BEHRMAN HR, DECHERNEY AH. Morphologic and functional studies of immature rate oocyte cumulus complex after cryopreservation. *Fertil Steril* 1988 **50** : 805-810

PIVER MS, JISHI MF, TSUKADA Y, NAVA G. Primary peritoneal carcinoma after prophylactic oophorectomy in women with a family history of ovarian cancer. *Cancer* 1993 **71** : 2751-2755

PLAXE SC, DELIGDISCH L, DOTTINO PR, COHEN CJ. Ovarian intraepithelial neoplasia demonstrated in patients with stage I ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 1990 **38** : 367-372

PONDER BAJ, EASTON DF, PETO J. Risk of ovarian cancer associated with a family history : preliminary report of the OPCS study. In : F. Sharp (Ed), *Ovarian cancer, biological, and therapeutic challenges*. Chapman and Hall Medical, London, 1990, pp. 3-6

ROSE PG, HUNTER RE. Advanced ovarian cancer in a woman with a family history of ovarian cancer, discovered at referral for prophylactic oophorectomy. A case report. *J Reprod Med* 1994 **39** : 908-910

RUTQVIST LE, JOHANSSON H, SIGNOMKLAO T, JOHANSSON U, FORNANDER T, WILKING N, for the Stockholm Breast Cancer Study Group : Adjuvant tamoxifen therapy for early stage breast cancer and second primary malignancies. *J Natl Cancer Inst* 1995 **87** : 645-651

SCHILDKRAUT JM, THOMPSON WD. Familial ovarian cancer : population-based case-control study. *Am J Epidemiol* 1988 **128** : 456-466

STRUEWING JP, WATSON P, EASTON DF, PONDER BAJ, LYNCH HT, TUCKER MA. Prophylactic oophorectomy in inherited breast/ovarian cancer families.

TOBACMAN JK, GREENE MH, TUCKER MA, COSTA J, KASE R, FRAUMENI JF Jr. Intra-abdominal carcinomatosis after prophylactic oophorectomy in ovarian-cancer-prone families. *Lancet* 1982 **i** : 795-797

TOTH TL, LANZENDORF BA, SANDOW BA, VEECK LL, HASSEN WA, HANSEN K, HODGEN GD. Cryopreservation of human prophase I oocytes collected from unstimulated cycles follicles. *Fertil Steril* 1994 **61** : 1077-1082

WEBER AM, HEWETT WJ, GAJEWSKI WH, CURRY SL. Serous carcinoma of the peritoneum after oophorectomy. *Obstet Gynecol* 1992 **80** : 558-560

WESTHOFF C. Current status of screening for ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1994 **55** : S34-S37

WOODRUFF JD. The pathogenesis of ovarian neoplasia. *John's Hopkins Med J* 1979 **144** : 117-120