



Intérêt de l'ovariectomie bilatérale prophylactique dans la prévention du cancer du sein

Usefulness of prophylactic bilateral oophorectomy in the prevention of breast cancer

Mots clés : Ovariectomie prophylactique, Cancer du sein, Prévention du cancer du sein, Mutations BRCA1/A2, Traitement hormonal substitutif.

Keywords : Prophylactic oophorectomy, Breast cancer, Prevention of breast cancer, BRCA1/A2 mutations, Estrogen replacement therapy.

J.P. Lefranc ⁽¹⁾, S. Fournet ⁽¹⁾, B. Lauratet ⁽¹⁾, C. Bensaïd ⁽¹⁾

L'ovariectomie bilatérale, en tant que traitement adjuvant du cancer du sein, a été pratiquée pour la première fois par A. Schinzinger, en 1889. En effet, il avait observé que les patientes ménopausées avaient un meilleur pronostic que les femmes plus jeunes, atteintes d'un cancer du sein, d'où l'idée de les castrer précocement [1].

En 1896, Beatson publie en premier un *case report* sur le traitement d'une patiente atteinte d'un cancer du sein métastatique, par ovariectomie bilatérale et extraits thyroïdiens en suggérant "un lien" entre ovaire et croissance tumorale.

Une rémission complète est observée et ce n'est qu'au-delà de quatre années qu'apparaît une récurrence tumorale [2].

Le taux de mortalité liée à l'ovariectomie chirurgicale étant important, cette pratique a été abandonnée au profit de la castration radicale, dans la première moitié du XX^e siècle.

En 1992, le Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group (EBCTG) [3] publie une méta-analyse sur le traitement adjuvant du cancer du sein par ovariectomie radicale ou chirurgicale, réalisée dans les années 1970 : le résultat de cette étude retrouve un bénéfice à long terme sur la survie globale et la survie sans récurrence.

1. Service de chirurgie gynécologique et mammaire, hôpital de la Pitié-Salpêtrière, 47-83, bd de l'Hôpital, 75013 Paris.

En 1996, l'EBCTG [4] publie une revue de la littérature sur les essais randomisés, à propos de la castration ovarienne dans le traitement adjuvant du cancer du sein stade 1-2.

Le bénéfice en survie globale de l'ovariectomie chirurgicale est prouvé chez les femmes de moins de 50 ans, en l'absence de chimiothérapie.

Puis sept essais ont testé l'utilisation d'analogues de la LH-RH pour la castration chimique, associés ou non au tamoxifène versus la chimiothérapie seule.

L'ovariectomie prophylactique bilatérale, en tant que traitement préventif du cancer du sein dans la population générale, n'a jamais été réalisée. Cependant différentes études conduites dans les années 1990 [5-8] ont montré que l'incidence des cancers du sein diminue chez les femmes en périménopause après ovariectomie bilatérale réalisée pour lésions bénignes. Le climat estrogénique persistant étant un facteur de risque démontré du cancer du sein, l'ovariectomie bilatérale prophylactique réalisée avant 45 ans préviendrait alors ce risque.

Les troubles de la ménopause après chirurgie prophylactique sont en général plus importants qu'en cas de ménopause naturelle. Aussi, compte-tenu de l'âge auquel est pratiquée l'ovariectomie prophylactique, se posera le problème de l'introduction d'un THS.

Effets préventifs de l'ovariectomie bilatérale

Dans la population générale

Brinton [5], en 1988, montre que l'ovariectomie bilatérale prophylactique faite précocement dans la population générale exerce un effet protecteur sur le risque d'apparition du cancer du sein, maximal 10 à 15 ans après l'ovariectomie. Le risque de cancer du sein est réduit de 26 à 45 % quand l'ovariectomie bilatérale est réalisée avant 45 ans, par rapport à une ménopause naturelle sur-

venant entre 50 et 54 ans. De plus, l'ovariectomie bilatérale avant 45 ans réduit également le risque de cancer du sein de 16 à 20 % par rapport aux femmes naturellement ménopausées au même âge (*tableau I*) : cela est expliqué classiquement par une chute brutale de la sécrétion estrogénique quand la castration est chirurgi-

Tableau I. Risques relatifs* de cancer du sein par type de ménopause et âge à la ménopause versus risques relatifs des femmes avec ménopause naturelle entre 50 et 54 ans [5].

Âge ménopause	Type de ménopause			
	Naturelle	Hystérectomie	Ovariectomie unilatérale	Ovariectomie bilatérale
< 40	0,75 (42)**	1,07 (128)	0,93 (69)	0,55 (56)
40-44	0,90 (127)	0,90 (85)	1,00 (45)	0,74 (72)
45-49	0,83 (329)	0,88 (70)	1,05 (31)	0,99 (107)
50-54	1,00***(501)	0,95 (33)	1,04 (11)	1,02 (67)
55 +	0,94 (120)	1,44 (6)	1,98 (2)	1,16 (16)
Trend test	1,91 p = 0,17	0,14 p = 0,70	0,10 p = 0,75	10,29 p < 0,01
* Risques relatifs ajustés à l'âge au diagnostic et années de prise de THS. ** Nombre entre parenthèses : nombre de cas. *** Groupe référent.				

cale plutôt que lors d'une ménopause naturelle.

En revanche, aucune diminution du risque du cancer du sein n'est associée à l'ovariectomie bilatérale après 45 ans, par rapport à une ménopause naturelle au même âge.

L'effet protecteur de cette castration

chirurgicale est maximum 15 ans après l'intervention. Il existe également pour les femmes de plus de 45 ans, mais à un degré moindre que celles qui bénéficient d'une ovariectomie bilatérale précoce.

Dans l'étude de Brinton, le risque relatif d'apparition du cancer du sein est élevé pour toutes les femmes en péri-ménopause de moins de 55 ans, en particulier celles de 45 à 49 ans (RR : 1,4) et de 50 à 54 ans (RR : 1,6). Parmi les femmes ménopausées, 58,7 % l'étaient naturellement et 41,3 % après intervention (*tableau II*).

Après ajustement de l'âge au diagnostic, et d'années de prise de traitement hormonal substitutif, celles opérées d'une hystérectomie conservatrice ou d'une ovariectomie unilatérale présentaient un léger surrisque non significatif de 10 % par rapport à une ménopause naturelle.

Au contraire, les femmes ayant bénéficié d'une ovariectomie bilatérale, présentaient une diminution du risque d'apparition du cancer du sein plutôt que les femmes ménopausées naturellement (RR : 0,9).

Parazzini, en 1997 [6], étudiant le risque de cancer du sein chez les patientes hystérectomisées et/ou ovariectomisées en péri-ménopause, estime l'odds ratio à 0,8 pour les hystérectomies non conservatrices, et 0,7 pour les hystérectomies simples. L'effet protecteur semble augmenter avec le temps depuis la chirurgie initiale.

Dans une étude rétrospective de C. Schairer [10] comprenant 15 844 patientes, une ovariectomie bilatérale chez les femmes de moins de 50 ans en péri-ménopause est associée à une diminution de 50 % du risque de cancer du sein par rapport à la population témoin, avec une persistance de la diminution de ce risque 10 ans après l'intervention, mais de façon moins importante.

En revanche, cette opération, réalisée après 50 ans chez des femmes ménopausées ou non, n'entraîne pas de diminution du risque.

De même, l'hystérectomie conservatrice ou l'ovariectomie unilatérale chez les patientes en péri-ménopause ne sont pas associées à une diminution du risque, avec même un léger surrisque en cas d'hystérectomie pour fibromes utérins, de ménométrorragies inexplicables, ou de formes sévères d'endométriose chez les patientes en péri-ménopause, qui s'expliquerait par le climat estrogénique ambiant de ces pathologies.

Tableau II. Risques relatifs* de cancer du sein chez les femmes ménopausées en fonction du type de ménopause [5].

Type de ménopause	Cas	Témoins	RR	(IC 95 %)
Naturelle	1 119	1 299	1,00	-
Hystérectomie conservatrice	322	350	1,08	(0,9-1,3)
Hystérectomie + ovariectomie unilatérale	158	165	1,09	(0,9-1,4)
Ovariectomie bilatérale	318	388	0,92	(0,8-1,1)

** Risques relatifs ajustés à l'âge au diagnostic et aux années de prise de THS. L'analyse exclut les femmes en péri-ménopause (887 cas, 868 témoins), celles dont le statut ménopausique ou ovarien est incertain (71 cas, 79 témoins), et celles dont la durée de THS est incertaine (33 cas, 31 témoins).*

Cette étude confirme les résultats précédemment décrits par L. Brinton ; cependant la réduction du risque de cancer du sein apparaît dans les dix premières années suivant la chirurgie et non pas dix ans après.

Une critique concernant cette étude peut cependant être faite : en effet, le THS n'est pas pris en compte sur les résultats obtenus, ce qui explique la diminution de l'effet protecteur de l'ovariectomie bilatérale à distance de la chirurgie initiale.

Dans la population porteuse de la mutation de BRCA1/2

Mutation de BRCA1/2 et risque de cancer du sein

L'existence d'une mutation génique de BRCA1 ou BRCA2 augmente considérablement le risque de carcinome mammaire.

Ainsi, les premières estimations [11] donnaient des risques cumulés à 70 ans de cancer du sein compris entre 40 et 85 % (alors que le risque est de 10 % dans la population générale) et un risque cumulé de cancer controlatéral chez une femme déjà traitée pour carcinome

Tableau III. *Risque de cancer du sein en cas de mutation BRCA1/2 [12].*

	Tous âges	< 45 ans	Risque annuel si EOA controlatéral
BRCA1 (%)	65	25	3,8-6,4
BRCA2 (%)	39	7	2,1-4,2

mammaire atteignant 60 %. Pour mémoire, les risques de cancer de l'ovaire sont respectivement, dans ces études, compris entre 10 et 63 % chez les femmes mutées et de 1 % en population générale.

Plus récemment, Antoniou [12], reprenant 22 séries, montre qu'en cas de mutation BRCA1, les patientes tout âge confondu ont un risque cumulé de 65 % de cancer du sein, et de 25 % avant l'âge de 45 ans. En cas de mutation BRCA2, les patientes tout âge confondu ont un risque de 39 %, contre 9 % avant l'âge de 45 ans (*tableau III*).

Les chiffres avant 45 ans sont particulièrement importants à considérer dans la mesure où, en France, l'âge en général retenu pour conseiller une ovariectomie bilatérale prophylactique d'un cancer de l'ovaire est de 40 ans, la mutation de BRCA2 autorisant cependant pour certaines, eu égard à la survenue plus tardive du carcinome ovarien, un âge plus tardif (45 à 50 ans).

Ovariectomie chirurgicale et réduction du risque de cancer du sein

Quatre études, provenant de trois auteurs ont été jusqu'à maintenant publiées.

La première étude de Rebbeck [13] concerne 122 femmes présentant une mutation de BRCA1 dont 43 ont bénéficié d'une ovariectomie prophylactique, et 79 d'une simple surveillance.

Les principales caractéristiques de ces deux populations sont spécifiées dans le *tableau IV*.

Le risque relatif global parmi les femmes ovariectomisées n'est que de 0,53 (IC 95 % : 0,33-0,84).

Les risques relatifs apparaissent encore réduits chez les femmes suivies entre 5 et 10 ans ou plus de 10 ans : ils sont respectivement de 0,28 (IC 95 % : 0,08-0,94) et 0,33 (IC 95 % :

0,12-0,91). Le risque relatif n'est que de 0,34 (IC 95 % : 0,13-0,95) si elles étaient suivies au moins 10 ans et avaient eu une grossesse.

Les incidences relatives de cancer du sein sont, en fonction de l'âge considéré, présentées dans le *tableau V*.

Les femmes ovariectomisées avant 50 ans (90 patientes) ont un risque relatif de 0,57 (IC 95 % : 0,36-0,92), alors que celles ovariectomisées après 50 ans (6 patientes/âge moyen lors de l'ovariectomie : 56,7 ans) n'ont pas de réduction du risque (RR : 0,93 ; IC 95 % : 0,22-3,92).

Si l'on ne considère que les femmes qui n'ont pas pris de traitement hormonal substitutif, les risques relatifs de cancer du sein sont respectivement pour l'ensemble de la cohorte de 0,42 (IC 95 % : 0,22-0,81), 0,35 (IC 95 % : 0,17-0,71), pour celles qui ont développé antérieurement au moins une grossesse, et de 0,46 (IC 95 % : 0,36-0,92) pour celles ovariectomisées avant 50 ans.

La deuxième étude de Narod [14] concerne essentiellement l'utilisation prophylactique du tamoxifène chez des femmes porteuses de mutations de BRCA1 ou BRCA2 et antérieurement traitées pour cancer du sein. Il apparaît que le tamoxifène réduit le risque de cancer du sein controlatéral : le risque relatif est évalué à 0,42 (IC 95 % : 0,22-0,83), ce risque étant plus faible si le cancer mammaire est survenu avant plutôt qu'après 50 ans : respectivement 0,31 (IC 95 % : 0,15-0,67) et 0,85 (IC 95 % : 0,22-3,36).

L'ovariectomie augmente la réduction du risque lié à la prise de tamoxifène : 0,36 (IC 95% : 0,07-1,81) en cas d'ovariectomie associée contre 0,49 avec le tamoxifène seul (IC 95% : 0,28-0,83).

De plus, l'association de l'ovariectomie et du tamoxifène réduit considérablement le risque de cancer du sein par rapport aux patientes qui n'ont bénéficié ni de l'un ni de l'autre, le risque relatif étant évalué à 0,16 (IC 95 % : 0,04-0,69).

La troisième étude de Rebbeck [15] concerne 241 femmes présentant des mutations de BRCA1 ou BRCA2 et n'ayant eu ni cancer du sein ni mastectomie prophylactique : 99 ont bénéficié d'une ovariectomie prophylactique et 142 d'une simple surveillance (groupe contrôle). Les principales caractéristiques de ces deux populations sont présentées dans le *tableau VI*.

Tableau IV. *Caractéristiques des patientes avec mutation BRCA1 bénéficiant d'une ovariectomie ou d'une simple surveillance [13].*

	Groupe ovariectomie	Groupe contrôle
	N = 43	N = 79
Âge moyen (ans)	39,4 (22-63)	35,3 (17-65)
Surveillance Années/patiente	2 068	3 388
Parité (%)	38 (88,4)	67 (84,8)
Parité moyenne	2,5 (0-7)	2,0 (0-8)
Âge 1 ^{ère} grossesse	25,1 (17-40)	27,1 (17-40)
THS (%)	22 (69)	4 (6)
Cancer du sein (%)	10 (23,3)	30 (38)

Tableau V. *Incidences relatives de cancer du sein en fonction de l'âge [13].*

Âges (ans)	Ovariectomie (%)	Contrôle (%)
45	11,6	15,2
60	14	25,3
75	18,6	31,6

Ainsi, le risque relatif de cancer du sein après ovariectomie prophylactique est évalué à 0,47 (IC 95 % : 0,29-0,77) avec un p significatif à 0,005, et ce malgré la prise d'un traitement hormonal substitutif.

Le *tableau VII* présente les risques relatifs de cancer du sein en fonction de l'âge lors de l'ovariectomie.

La quatrième étude est celle de Kauff

[16] et concerne 170 patientes âgées de plus de 35 ans et présentant une mutation de BRCA1 ou BRCA2 et qui ont fait l'objet, soit d'une ovariectomie prophylactique, soit d'une simple surveillance selon les caractéristiques du *tableau VIII*.

Les risques relatifs de cancer du sein seul et de cancer gynécologique ou mammaire après ovariectomie prophylactique sont respectivement de 0,32 (IC 95 % : 0,08-1,20) et de 0,25 (IC 95 % : 0,08-0,74). Kauff ne relève pas de différence entre BRCA1 et BRCA2 sur le délai d'apparition du cancer gynécologique ou mammaire.

Tableau VI. Caractéristiques des patientes avec mutation BRCA1/2 bénéficiant d'une ovariectomie prophylactique ou d'une simple surveillance [15].

	Groupe ovariectomie n = 99	Groupe contrôle n = 142	p
Âge moyen à l'ovariectomie (ans)	40,1 (21-66)	38,9 (19-70)	0,20
Moyenne de suivi (ans)	10,7 (0,2-43)	11,9 (0,3-43)	0,37
Parité ≥ 1 (%)	87 (87,9)	121 (85,2)	0,70
Nb moyen de grossesse	2,9 (1-7)	2,7 (1-7)	0,37
Contraception orale (%)	78 (78,8)	93 (65,5)	0,02
THS (%)	75 (75,8)	31 (21,8)	< 0,001
Mutation BRCA1 (%)	83 (83,8)	121 (85,2)	0,86
Mutation BRCA2 (%)	18 (18,2)	21 (14,8)	0,48
Cancer du sein (%)	21 (21,2)	60 (42,3)	0,005
Âge moyen au diag (ans)	52,5 (34-75)	46,7 (29-70)	0,03
Délai moyen/diag (ans)	11,4 (1,6-38,7)	8,0 (0,51-23)	0,09

Tableau VII. Risque relatif de cancer du sein en fonction de l'âge à l'ovariectomie [15].

Âge à l'ovariectomie	Risque relatif	IC 95%
< 35 ans	0,39	0,15-1,04
35-50 ans	0,49	0,26-0,90
> 50 ans	0,52	0,10-2,70

Efficacités comparées de différentes stratégies préventives

Cette réduction du risque de cancer du sein par ovariectomie prophylactique doit être comparée aux autres procédures de prévention : tamoxifène et mastectomie prophylactique notamment.

• En 1998, l'*expertise collective INSERM/FCNLCC* [17] avait avancé les chiffres de réduction de l'**incidence** de cancer du sein, de 30 % pour le tamoxifène et de 95 % pour la mastectomie prophylactique. Quant au **risque** de survenue de cancer du sein, ils sont respectivement de 56 % pour le tamoxifène, et de 4 % pour la mastectomie prophylactique. En revanche, le bénéfice théorique de l'ovariectomie n'a pas été évalué.

• Les résultats des études modélisées

Grann [18] utilisant un modèle mathématique (Markov) concernant notamment la survie et les résultats des séries d'Easton [11] et de Struewing [19], évalue les gains respectifs en années

de vie après ovariectomie ou mastectomie prophylactique ainsi qu'après l'association des deux procédures chez une femme présentant une mutation de BRCA âgée de 30 ans, et vivant jusqu'à 70 ans, en fonction des risques connus de cancer du sein ou de l'ovaire (*voir tableau IX*).

En 2000, Grann [20], se fondant sur les réductions respectives de risque de cancer de l'ovaire de 45 % par ovariectomie prophylactique, de risque de cancer du sein de 90 % par mastectomie et de 49 % par tamoxifène, chez des femmes âgées de 30, 40 et 50 ans porteuses d'une mutation de BRCA1 ou BRCA2, évalue les chiffres d'années de vie gagnées (*voir tableau X*).

Schrag [21] utilisant un modèle de Markov appliqué à des femmes porteuses de mutations de BRCA1 ou BRCA2, et ayant déjà présenté un cancer du sein unilatéral, évalue les années de vie gagnées en fonction de la stratégie utilisée dans la prévention d'un cancer du sein controlatéral (*tableau XI*).

Tableau VIII. Caractéristiques des patientes avec mutation BRCA1/2 bénéficiant d'une ovariectomie bilatérale ou d'une simple surveillance [16].

	Ovariectomie n = 98	Surveillance n = 72	p
Mutation BRCA1 (%)	56 (57)	48 (67)	0,27
Mutation BRCA2 (%)	42 (43)	24 (33)	
Antécédent de EOAssein (%)	47,5	45,5	0,32
Âge au test génétique	47,5	45,5	0,17
Mastectomie bilatérale			
• Antérieure (%)	29 (30)	10 (14)	0,02
• Pendant surveillance (%)	9 (9)	6 (8)	1,00
Moyenne de suivi (mois)	23,4	25,4	0,48
Médiane de suivi (mois)	20,0	20,4	
Écarts	0,1-71,7	0,4-76,2	
Nbre années/femmes surveillance	191	152	
Cancer du sein (%)	3 (3)	8 (11)	0,07
Patientes sans EOA à 5 ans (%)	92 (94)	57 (79)	
Âge moyen au EOA	41,6 (25-70)	39,7 (26-68)	0,21

Tableau IX. Années de vie gagnées en cas de mutation BRCA1/2 en fonction de la chirurgie prophylactique [18].

	Ovariectomie	Mastectomie	Ovariectomie + mastectomie
Risque EOAssein 85 %/ovaire 63 %	2,6	2,8	6,0
Risque EOAssein 40 %/ovaire 0,6 %	0,4	2,9	3,3

Tableau X. Années de vie gagnées en cas de mutation BRCA1/2 en fonction du traitement prophylactique [20].

	30 ans	40 ans	50 ans
Tamoxifène	1,6 (1,0-2,1)	1,2 (0,8-1,5)	0,3 (0,2-0,3)
Ovariectomie	0,8 (0,7-0,8)	0,7 (0,7-0,8)	0,2 (0,2-0,2)
Mastectomie	3,4 (2,7-3,7)	2,3 (1,9-2,5)	0,5 (0,4-0,6)
Ovariectomie + mastectomie	4,3 (3,6-4,6)	3,2 (2,7-3,4)	0,7 (0,6-0,8)
Raloxifène	2,2 (1,3-2,8)	1,5 (0,9-2,0)	0,4 (0,2-0,4)

Si l'on considère les mêmes stratégies de prévention chez des femmes porteuses de mutations de BRCA1 ou BRCA2, mais ayant développé un cancer du sein unilatéral à 50 ans et non plus à 30 ans, les gains en années de vie sont inférieurs à ceux précités.

• **Comparaison des différents moyens de prévention dans les séries publiées**

La mastectomie prophylactique

Trois séries rétrospectives seulement sont disponibles :

celle de Hartmann [22] comprenant 18 patientes et celle de Rebbeck [23] comprenant 105 patientes où la réduction du risque chez les porteuses de mutation de BRCA1/2 sont évaluées respectivement entre 89 et 100 % pour l'une, 90 % pour l'autre et 95 % quand y a été associée une ovariectomie.

Dans l'étude de Contant [24] comprenant 112 patientes, 4 présentent un carcinome intracanauxaire au moment de la mastectomie prophylactique ; 79 sans antécédent de cancer mammaire n'ont pas de cancer du sein au terme de 2,5 ans de suivi médian et parmi 29 patientes avec antécédent de cancer du sein, seules 5 présentent des métastases à 3,9 ans de suivi médian. Il faut noter que 59 patientes sur 112 (53 %) avaient bénéficié d'une ovariectomie prophylactique également.

Dans la seule série prospective publiée, Meijers [25] ne retrouve, au terme de 2,9 ans de suivi, aucun cancer parmi 76 patientes porteuses de mutation et ayant bénéficié d'une mastectomie prophylactique, contre 8 cancers du sein chez les patientes mutées non opérées, avec une différence très significative ($p = 0,003$) ; cependant 58 % des patientes mastectomisées ont eu une ovariectomie prophylactique ou pour une pathologie spécifique (dont cancer).

Le tamoxifène

Enfin, si les résultats de la méta-analyse d'Oxford et des essais prospectifs randomisés concernant l'effet préventif du tamoxifène dans la prévention du cancer du sein sont difficilement transposables aux femmes porteuses d'une mutation et/ou contradictoires, l'étude de Narod [14] confirme la réduction importante de ce risque chez des patientes mutées et antérieurement traitées pour cancer du sein, tant pour BRCA1 que pour BRCA2, avec cependant des chiffres différents.

Les risques relatifs sont globalement de 50 % (IC 95 % : 0,28-0,89) et de 25 % après une utilisation entre 2 et 4 ans, et respectivement de 0,38 (IC 95 % : 0,19-0,74) pour BRCA1 et de 0,63 (IC 95 % : 0,20-1,50) pour BRCA2. À noter que dans cette cohorte, les patientes ayant reçu une chimiothérapie pour le cancer traité ont un risque relatif de 0,40 (IC 95 % : 0,26-0,60).

Tableau XI. Années de vie gagnées en cas de mutation BRCA1/2, avec antécédent de cancer du sein unilatéral [21].

	Pénétration/ Mutation					
	Basse		Moyenne		Haute	
	N-	N+	N-	N+	N-	N+
	Cancer du sein à 30 ans					
Tamoxifène	0,5	0,4	0,9	0,7	1,3	1,0
Ovariectomie	0,2	0,2	0,7	0,5	1,8	1,3
Ovariectomie + tamoxifène	0,7	0,5	1,7	1,2	3,2	2,4
Mastectomie	0,9	0,6	1,6	1,2	2,1	1,6
Mastectomie + tamoxifène	0,9	0,7	1,7	1,3	2,3	1,7
Ovariectomie + mastectomie	1,1	0,8	2,3	1,7	4,2	3,1

Conclusion

Différentes conclusions se dégagent de ces publications :

- L'ovariectomie réduit de façon importante le risque de cancer du sein chez des femmes porteuses de mutation de BRCA1. La réduction de ce risque en cas de mutation de BRCA2 reste actuellement moins certaine.
- Cette réduction du risque pour BRCA1 paraît augmenter avec le délai de surveillance (50 % pour un suivi de 5 ans, et de 70 % pour un suivi plus long), et ce d'autant plus importante qu'elle est pratiquée plus tôt, la réduction maximale étant observée avant 35 ans.
- Cette réduction du risque apparaît majorée chez les patientes ayant eu au moins une grossesse et est retrouvée chez les patientes déjà traitées pour un cancer du sein unilatéral.
- Comparée à d'autres stratégies préventives, l'ovariectomie apparaît nettement moins efficace que la mastectomie prophylactique qui reste, particulièrement en France, beaucoup moins bien acceptée et moins souvent pratiquée. L'efficacité de la chimioprévention par tamoxifène paraît comparable à l'ovariectomie, l'association des deux la majorant.

Ainsi, tout en restant actuellement le seul moyen efficace de réduire considérablement le risque de cancer de l'ovaire de 85 à 95 %, l'ovariectomie prophylactique, particulièrement chez les femmes porteuses de mutations BRCA1, contribue à une réduction importante du risque de cancer du sein.

L'ovariectomie prophylactique apparaît chez ces patientes comme un moyen intermédiaire de réduction du risque de cancer du sein entre la mastectomie prophylactique et l'abstention. L'association du tamoxifène paraît en augmenter l'efficacité.

Technique et morbidité de l'ovariectomie prophylactique

Technique de l'ovariectomie prophylactique

Trois voies d'abord doivent être envisagées : la voie vaginale, la voie laparotomique et la voie cœlioscopique.

Compte-tenu des avantages liés aux voies vaginale et cœlioscopique en termes de durée d'hospitalisation, du confort postopératoire et d'avantages socio-familiaux, elles doivent être privilégiées, en dehors d'une pathologie bénigne associée qui justifierait une laparotomie. La voie basse est possible, mais non utilisable sans hystérectomie associée, et ne permet pas l'exploration correcte du pelvis. Elle n'est pas indiquée chez les femmes porteuses de mutation BRCA1/2.

La voie d'abord recommandée pour l'ovariectomie prophylactique est la cœlioscopie : elle permet, en effet, une exploration satisfaisante de la cavité péritonéale [9, 17].

Compte-tenu des risques de cancer tubaire observés en cas de mutation BRCA1 et du risque d'ovaire rémanent, il est conseillé de pratiquer une annexectomie bilatérale plutôt qu'une ovariectomie.

L'association d'une hystérectomie n'est retenue qu'en cas d'utérus porteur d'une patholo-

gie bénigne [17]. Elle sera alors pratiquée par voie basse ou par voie coelioscopique exclusives. Le volume utérin peut cependant contraindre à la voie laparotomique pure.

Morbidité de l'ovariectomie prophylactique

Les complications de la coelochirurgie [26] pour pathologies bénignes sont une mortalité proche de 0 (moins de 1/5 000) et une morbidité de 2,2/1 000. Cette chirurgie a été classée de niveau I en ce qui concerne les risques par la société de chirurgie endoscopique sur une échelle qui contient quatre niveaux. La chirurgie endoscopique n'induit pas plus de complications que la chirurgie traditionnelle : elle est moins douloureuse avec une hospitalisation plus courte.

Cependant même s'ils sont peu fréquents, ces risques existent [26] lors de la création du pneumopéritoine ou la mise en place des trocarts : plaies des vaisseaux épigastriques, plaies digestives, plaies vésicales, plaies vasculaires profondes.

Lors de la dissection, les plaies digestives surviennent essentiellement lors de l'adhésiolyse.

L'uretère et la vessie sont anatomiquement très exposés au cours de la chirurgie pelvienne, mais le taux de complications urologiques après coelochirurgie semble nettement inférieur au risque de la chirurgie à ciel ouvert. Ainsi, le risque de complication urologique en coelioscopie varie de 0,6 à 1,2 ‰ selon les études, comparativement aux taux de complications de 0,1 à 2,5 % pour la chirurgie pelvienne classique [27-29]. Mais il existe probablement un biais de sélection des patientes, quand la voie coelioscopique n'est pas réalisée (difficultés opératoires, pathologies différentes...).

Traitement hormonal substitutif après ovariectomie prophylactique

Studd [8], en 1989, dans un commentaire sur l'ovariectomie bilatérale, propose de la réaliser au moment de l'hystérectomie chez les femmes en périménopause, dès l'âge de 40 ans, après discussion avec la patiente.

Robson, dans un article publié en 2003 [30], étudie la qualité de vie chez les femmes à risque de cancer de l'ovaire, après ovariectomie bilatérale. Au total, 54 patientes ont pu être recrutées, parmi elles, 51,8 % avaient une mutation BRCA1 et BRCA2 ; 83,1 % des patientes avaient un antécédent de cancer du sein. Outre les problèmes courants liés à la carence estrogénique, les effets les plus gênants concernaient la sexualité des patientes, avec problème de sécheresse vaginale et dyspareunie. Malgré tout, les femmes opérées rapportaient une qualité de vie comparable à celles de la population générale.

L'ovariectomie prophylactique pratiquée entre 40 et 45 ans, particulièrement chez les patientes mutées [9] pose le problème de la ménopause précoce et de ses troubles climatériques liés à une castration chirurgicale précoce : bouffées de chaleur, troubles vasomoteurs, troubles neuropsychiques, troubles de la peau et des phanères, troubles urogénitaux et sexuels, et les effets à long terme, ostéoporose, troubles du métabolisme lipidique et athérosclérose, problèmes cardiovasculaires discutés.

On peut évidemment les corriger en prescrivant un THS, associant un estrogène et un progestatif en cas d'ovariectomie bilatérale, ou un estrogène seul, si l'hystérectomie a été associée à l'ovariectomie pour pathologie utérine bénigne, et ce d'autant que des études réalisées avec l'emploi d'un traitement hormonal substitutif après ovariectomie en périménopause [7, 31], ne semblent pas entraîner un risque plus important d'apparition de cancer du sein.

C'est ce que *Hiatt* [31] a essayé de mettre en évidence, en 1984, en étudiant l'effet du THS chez les femmes ayant bénéficié d'une ovariectomie bilatérale entre 1953 et 1979, sur l'apparition d'un cancer du sein en appariant les femmes selon leur âge, l'année de l'intervention, la présence de facteurs de risque avérés de cancer du sein.

Aucun risque supplémentaire par THS n'est retrouvé ; seulement une tendance à un sur-risque quand la durée de traitement est supérieure à 3 ans (RR : 2,1 mais statistiquement non significatif). Le diéthylstilbestrol augmente le risque relatif de 2,5, de façon significative.

Au total, le risque relatif d'un éventuel cancer du sein chez les femmes traitées par THS après ovariectomie bilatérale est de 0,8 à 1,5, mais sans réelle valeur significative.

Meijer[7], en 1992, étudie également les risques et bénéfices de l'ovariectomie bilatérale, réalisée lors d'une hystérectomie, en utilisant un modèle mathématique, avec un effet protecteur sur l'apparition du cancer du sein, malgré l'utilisation d'un THS (*tableau XII*).

Cette indication doit être pesée entre les bénéfices potentiels de réduction de cancer de l'ovaire et de cancer du sein et l'aspect psychologique de la castration, les risques ostéoporotique et cardiovasculaire quand la compliance au THS est insuffisante.

Tableau XII. Risque relatif de cancer du sein chez les femmes sous THS, jusqu'à 50 ans et de façon prolongée [7].

Âge à l'hystérectomie	Risque relatif de cancer du sein	
	THS jusqu'à 50 ans	THS prolongé
30	0,5	1,2
35	0,7	1,7
40	0,9	2,3
45	1,1	2,7

Rebbeck[13] étudie la prise de THS chez les patientes mutées après ovariectomie bilatérale.

Si l'on ne retient que les femmes n'ayant reçu aucun traitement substitutif, leur risque de cancer du sein n'est que de 0,42 (IC 95 % : 0,22-0,81), contre 0,53 pour l'ensemble de la cohorte ovariectomisée.

L'utilisation d'un THS n'apparaît cependant pas, après étude multivariée selon Cox, comme un facteur significatif et indépendant de cancer du sein. Les patientes ayant au moins eu une grossesse et non soumises à un THS ont un risque de 0,35 (IC 95 % : 0,17-0,71).

Concernant les études sur la prise de THS après ovariectomie [13], aucune information "suffisante" quant au produit, à la dose, à la durée et aux modalités de prise n'était pour la plupart des patientes concernées disponible.

Les délais respectifs de surveillance des femmes ovariectomisées soumises ou non à un THS ne sont pas spécifiés.

Eu égard à la réduction considérable du risque de cancer du sein par l'ovariectomie prophylactique, et malgré une augmentation possible du risque de cancer mammaire, la pres-

cription d'un THS après chirurgie avait été retenue en 1998 par l'expertise collective INSERM/FNCLCC [17].

Compte-tenu des résultats précédents et des troubles du climatère induits, plus importants que ceux d'une ménopause naturelle [32], le groupe d'experts français [9] n'en considère l'indication qu'en fonction de l'analyse de chaque cas et seulement jusqu'à 50 ans. Après cet âge, toute prescription d'un THS doit être décidée avec une "grande prudence".

Références bibliographiques

- [1] Schinzinger A. Ueber carcinoma mammae [abstract]. 18th Congress of the German Society for Surgery. Beilage zum Zentralblatt für Chirurgie 1889;16:55-6.
- [2] Beatson CT. On treatment of inoperable cases of carcinoma of the mamma: suggestions for a new method of treatment with illustrative cases. *Lancet* 1896;2:162-5.
- [3] Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Systemic treatment of early breast cancer by hormonal, cytotoxic, or immune therapy. 133 randomised trials involving 31000 recurrences and 24000 deaths among 75000 women. *Lancet* 1992;4,339(8784):1-15.
- [4] Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group. Ovarian ablation in early breast cancer: overview of the randomised trials. *Lancet* 1996;2,348: 1189-96.
- [5] Brinton L et al. Menstrual factors and risk of breast cancer. *Cancer Invest* 1988;6(3):245-54.
- [6] Parazzini F et al. Hysterectomy, oophorectomy in premenopause, and risk of breast cancer. *Obstet Gynecol* 1997;90(3):453-6.
- [7] Meijer W. Prophylactic oophorectomy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1992;23,47(1):59-65.
- [8] Studd J. Prophylactic oophorectomy. *Br J Obstet Gynaecol* 1989;96(5):506-9.
- [9] Eisinger F et al. Identification and management of hereditary predisposition to cancer of the breast and the ovary (update 2004). *Bull Cancer* 2004;91(3):219-37.
- [10] Schairer C et al. Breast cancer risk associated with gynecologic surgery and indications for such surgery. *Int J Cancer* 1997;17,70(2):150-4.
- [11] Easton DF, Ford D, Bishop DT. Breast and ovarian cancer incidence in BRCA1-mutation carriers. *Breast Cancer Linkage Consortium. Am J Hum Genet* 1995;56(1):265-71.
- [12] 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(5):1117-30. Erratum in: *Am J Hum Genet* 2003;73(3):709.
- [13] Rebbeck TR, Levin AM, Eisen A et al. Breast cancer risk after bilateral prophylactic oophorectomy in BRCA1 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 1999;1,91(17):1475-9.
- [14] 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* 2002;356(9245):1876-81.
- [15] Rebbeck TR, Lynch HT, Neuhausen S et al. Prophylactic oophorectomy in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations. *N Engl J Med* 2002;346(21):1616-22.
- [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;23;346(21):1609-15.
- [17] 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(9):939-50.
- [18] Grann VR, Panageas KS, Whang W et al. Decision analysis of prophylactic mastectomy and oophorectomy in BRCA1-positive or BRCA2-positive patients. *J Clin Oncol* 1998;16(3):979-85.
- [19] Struwing 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;15;336(20):1401-8.
- [20] Grann VR, Jacobson JS, Whang W et al. Prevention with tamoxifen or other hormones versus prophylactic surgery in BRCA1/2-positive women: a decision analysis. *Cancer J Sci Am* 2000;6(1):13-20.

- [21] Schrag D, Kuntz KM, Garber JE, Weeks JC. Benefit of prophylactic mastectomy for women with BRCA1 or BRCA2 mutations. *JAMA* 2000;21,283(23):3070-2.
- [22] Hartmann LC, Sellers TA, Schaid DJ et al. Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in BRCA1 and BRCA2 gene mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 2001;7,93(21):1633-7.
- [23] Rebbeck TR, Friebel T, Lynch HT et al. Bilateral prophylactic mastectomy reduces breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: the PROSE Study Group. *J Clin Oncol* 2004;15,22(6):1055-62.
- [24] Contant CM et al. Clinical experience of prophylactic mastectomy followed by immediate breast reconstruction in women at hereditary risk of breast cancer or a proven BRCA1 and BRCA2 germ-line mutation. *Eur J Surg Oncol* 2002;28(6):627-32.
- [25] Meijers-Heijboer H et al. Breast cancer after prophylactic bilateral mastectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *N Engl J Med* 2001;19,345(3):159-64.
- [26] Chapron C, Querleu D, Pierre F. Difficultés et complications de la coelichirurgie en gynécologie. Paris: Masson, Précis de gynécologie-obstétrique 2001.
- [27] Charvolin JY et al. Laparoscopic surgical repair of surgical complication of laparoscopy in gynecology. Experiences at the Paul Gelle de Roubaix Center from 1992 to 1995. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 1997;26(6):585-9.
- [28] Harkki-Siren P.A nationwide analysis of laparoscopic complications. *Obstet Gynecol* 1997;89(1):108-12.
- [29] Kadar N, Lemmerling L. Urinary tract injuries during laparoscopically assisted hysterectomy: causes and prevention. *Am J Obstet Gynecol* 1994;170(1 Pt 1):47-8.
- [30] Robson M et al. Quality of life in women at risk for ovarian cancer who have undergone risk-reducing oophorectomy. *Gynecol Oncol* 2003;89(2):281-7.
- [31] Hiatt RA. Exogenous estrogen and breast cancer after bilateral oophorectomy. *Cancer* 1984;1,54(1):139-44.
- [32] Elit L, Esplen MJ, Butler K, Narod S. Quality of life and psychosexual adjustment after prophylactic oophorectomy for a family history of ovarian cancer. *Fam Cancer* 2001;1(3-4):149-56.