



# Comment prendre en compte le risque génétique ? Chirurgie prophylactique ovarienne : enjeux et conséquences

*Prophylactic ovarian surgery in women at increased risk:  
stakes and consequences*

**Mots-clés :** Cancer de l'ovaire – Chirurgie ovarienne préventive – Prédilection génétique.

**Keywords:** *Ovarian carcinoma – Prophylactic ovarian surgery – Genetic predisposition.*

**H. Mignotte\*, C. Faure\*, C. Bouteille\*, V. Bonadona\*\*, C. Lasset\*\***

Les cancers ovariens représentent l'une des tumeurs féminines les plus graves, avec près de 4 500 cas diagnostiqués et plus de 3 000 décès enregistrés en France en 2000 [1]. Cette gravité est liée notamment au fait que plus de 70 % des cas sont diagnostiqués à un stade avancé, souvent avec une carcinose péritonéale, nécessitant des traitements chirurgicaux et médicaux lourds pour un résultat souvent décevant. Cela conduit tout naturellement à se poser la question de la prévention chez les femmes présentant un risque génétique de cancer de l'ovaire.

Les trois principaux syndromes familiaux correspondent aux syndromes sein-ovaires liés à une mutation constitutionnelle des gènes *BRCA1/2*, les plus fréquents, aux formes familiales spécifiques de cancer de l'ovaire et au syndrome de Lynch II ou HNPCC. Ces cancers génétiques ne représentent que 3 à 5 % des cancers de l'ovaire. Ils surviennent plus précocement (55 ans contre 65 ans), sont plus souvent de type adénocarcinome séreux, et un meilleur pronostic est évoqué par certains auteurs [2], même si un diagnostic précoce est rarement réalisé.

---

\* Département de chirurgie carcinologique, centre Léon-Bérard, Lyon.

\*\* Département de santé publique, centre Léon-Bérard, Lyon, et université Claude-Bernard, UMR CNRS 5558, Lyon.

## Comment justifier l'ovariectomie (ou mieux l'annexectomie) prophylactique ?

---

En premier lieu, par le risque élevé de développer un cancer de l'ovaire pour ces femmes porteuses d'une mutation : sur une période allant jusqu'à 70 ans, ce risque est évalué à 39 % (18-54) pour *BRCA1* et 11 % (2,4-19) pour *BRCA2*, alors qu'il n'est que de 1 % pour la population générale [3]. Pour *BRCA1*, le risque avant 40 ans est faible (2-3 %) ; pour *BRCA2*, le risque avant 50 ans est du même ordre.

En deuxième lieu, le dépistage pose de nombreux problèmes. Le dosage de CA-125 (*Cancer Antigen 125*) et l'échographie endovaginale sont des tests ayant une sensibilité moyenne, alors que la spécificité et la valeur prédictive positive sont médiocres. Les études rétrospectives suédoises [4] et nord-américaines [5] menées à partir de banques de sang ont montré un taux de faux négatifs élevé pour le dosage de CA-125. De plus, d'autres pathologies bénignes comme l'endométriose peuvent s'accompagner d'un taux anormalement élevé de CA-125. Le recours à des dosages séquentiels [6] a modérément amélioré la sensibilité. De même, plusieurs études se sont intéressées à l'échographie endovaginale, mais avec des résultats décevants, puisque dans une étude réunissant 14 000 femmes, seuls 5 cancers ont été dépistés au stade I [7]. Le recours à ces techniques pour assurer le dépistage des cancers ovariens chez les femmes à risque conduirait à un nombre de cancers de l'intervalle difficilement acceptable dans le contexte et à un nombre très élevé d'explorations chirurgicales pour lésions bénignes. En pratique, ces examens, qui ne sont donc pas recommandés en tant que test de dépistage de masse [8-10], restent d'indication au cas par cas et semblent peu adaptés à la surveillance des femmes à haut risque [26, 27]. Le recours à la protéomique ouvrira d'autres voies prometteuses, mais cela reste encore du domaine de la recherche.

En troisième lieu, l'incidence des cas de cancers ovariens après ovariectomie est diminuée (OR : 0,04 [0,01-0,16] dans la série de Rebbeck) [15]. Des résultats similaires sont retrouvés par Kauff [16] et Finch [17].

Le recours à la chimioprévention par contraception orale a été évoqué. La réduction du risque est retrouvée dans la population générale, mais aussi chez les patientes porteuses d'une mutation *BRCA1/2* [9-13]. Les études sont trop parcellaires pour préconiser cette attitude de façon systématique au vu de la gravité de la maladie déclarée.

De plus, l'ovariectomie a un effet sur l'incidence des cancers du sein. Dans une étude internationale regroupant 1 439 femmes mutées *BRCA1* ou *BRCA2* et 1 866 témoins, la réduction de risque de survenue d'un cancer était de 56 % pour les porteuses de *BRCA1* (OR : 0,44 [0,29-0,66]) et de 43 % pour *BRCA2* (OR : 0,57 [0,28-1,15]) [14]. Des résultats similaires sont retrouvés dans les séries de Rebbeck [23] (OR : 0,40 [0,18-0,92]) et de Kauff [28] (OR : 0,61 [0,30-1,2]), seulement pour les patientes mutées *BRCA1*.

Au final, en France, les recommandations de l'expertise collective INSERM mises à jour en 2004 [12] ne retiennent pas l'indication du dépistage chez les femmes porteuses d'une mutation. Une étude du MD Anderson publiée en 2006 [18] a montré qu'un âge de plus de 40 ans, une multiparité et un antécédent de cancer du sein sont des facilitateurs pour orienter vers une chirurgie ovarienne préventive. La série d'Amsterdam publiée en 2007 [19] a mis en avant l'importance de l'information des femmes sur le risque léthal encouru en cas de mutation. Un travail multicentrique récent a également montré de grandes variations dans les attitudes préventives chez les femmes porteuses de mutations *BRCA1/2*, la chirurgie ovarienne étant en règle mieux acceptée que la chirurgie mammaire [20].

## **Quelle technique pour cette chirurgie ovarienne préventive ?**

Le terme "ovariectomie" est impropre : des lésions tubaires ont été décrites chez ces femmes mutées [21] et la chirurgie préventive doit être une annexectomie totale bilatérale ou une salpingo-ovariectomie bilatérale.

La technique chirurgicale doit obéir à certaines règles [10] :

- la voie coelioscopique, sauf contre-indication, est de règle. Après insufflation et mise en place des trocards, une cytologie péritonéale sera systématiquement réalisée, suivie d'une exploration complète de la cavité abdominale. Il est important de pratiquer l'ablation des ovaires et de la totalité de la trompe en la sectionnant au ras de l'utérus. L'extraction de ces annexes doit également se faire avec la protection d'un sac endoscopique ;

- sauf pathologie associée, il n'y a pas d'indication à réaliser une hystérectomie dans le même temps. Certains auteurs [10] proposent de réaliser dans le même temps une hystéroscopie avec biopsies endométriales ;

- la voie vaginale peut être un recours si une pathologie associée a conduit à poser l'indication d'hystérectomie ;

- la voie abdominale n'a d'intérêt que pour les rares contre-indications de la coelioscopie.

L'examen anatomopathologique des pièces opératoires répond aussi à des règles strictes : il fait appel à des coupes sériés sur les trompes et les ovaires, afin de ne pas ignorer des cancers occultes [17] ou une dysplasie ovarienne [10].

Les complications de la coelioscopie sont peu fréquentes et elle a peu de morbidité dans des mains expérimentées. Le grand âge, une obésité importante, une insuffisance respiratoire ou des antécédents de chirurgie abdominale peuvent la faire discuter.

## **À qui proposer cette chirurgie préventive ?**

La survenue de ces cancers étant plus précoce chez les femmes mutées par rapport à la population générale, l'âge est donc un facteur déterminant. Compte tenu d'un risque estimé à 2-3 % à 40 ans, la conférence de consensus de Bethesda préconisait

d'intervenir à partir de 35 ans [22]. En France, la discussion a conduit les membres du groupe de travail ayant réactualisé en 2004 l'expertise collective INSERM à préconiser la réalisation de cette salpingo-ovariectomie à partir de 40 ans [10] et à raporter qu'elle n'était pas justifiée avant 35 ans.

Dans tous les cas, il est recommandé que le projet parental soit réalisé et l'indication doit être validée en réunion de concertation pluridisciplinaire. L'expertise INSERM préconise de réaliser ce geste si l'on admet une espérance de vie de 15 ans au minimum. Une information complète sur les risques de survenue d'un cancer de l'ovaire en cas de mutation et sur la technique chirurgicale doit être délivrée, en conseillant une consultation préchirurgicale auprès d'un psychologue.

Plusieurs situations sont possibles :

- patiente mutée asymptomatique et indemne : l'annexectomie bilatérale est proposée à partir de 40 ans lorsque l'espérance de vie est de plus de 15 ans et avec un projet parental réalisé ;

- patiente mutée ayant un cancer du sein : dans cette situation fréquente, l'annexectomie bilatérale est recommandée pour son rôle préventif tant ovarien que mammaire, en tenant compte du pronostic de la tumeur mammaire ;

- pour les cas de syndrome de Lynch II, l'annexectomie sera parfois associée à une hystérectomie, parfois réalisée au cours de la chirurgie colique. Cette indication reste limitée et doit être discutée au cas par cas avec la patiente, en tenant compte du fait que le risque de cancer de l'ovaire est faible.

Est actuellement discuté l'âge à la réalisation de l'annexectomie selon le gène impliqué : s'il faut rester sur l'âge de 40 ans pour le gène *BRCA1*, l'âge de 45 ans (voire 50 ans) peut être envisagé pour le gène *BRCA2* (le risque de cancer de l'ovaire est faible avant 50 ans), ce qui n'est pas encore validé au niveau des recommandations nationales mais est couramment discuté dans les RCP et déjà d'usage dans certaines équipes.

Restent les cas dans lesquels une mutation n'a pas été mise en évidence. Aucune prise en charge standard n'est établie. Chaque cas doit être discuté en réunion de concertation pluridisciplinaire, en analysant le contexte familial :

- en cas de contexte fortement évocateur mais non prouvé et si l'histoire familiale associe des cas de cancer de l'ovaire, on peut préconiser une démarche identique à celle proposée pour les femmes mutées *BRCA1/2* ;

- a contrario, si le contexte est peu évocateur, il n'est pas raisonnable de préconiser cette chirurgie préventive.

## Et après ?

---

La réalisation d'une annexectomie bilatérale chez des femmes jeunes induit une ménopause précoce avec un surrisque d'ostéoporose. La prescription d'un traitement hormonal substitutif (THS) sur une courte durée doit être discutée. Dans l'étude de Rebbeck [23], un TSH de courte durée ne réduit pas l'effet bénéfique de la chirurgie

ovarienne préventive. Les membres de l'expertise INSERM recommandaient en 2004 la plus grande prudence concernant la prescription du THS. En 2005, Barakat [24] recommandait une prescription en fonction de la symptomatologie, pour une période inférieure à 5 ans. Le suivi de ces patientes s'impose. Il est utile de leur proposer un soutien psychologique dans le cadre de cette prise en charge, qui ne devrait pas altérer la qualité de vie.

Enfin, rappelons que quelques cas de carcinose péritonéale ont été décrits après annexectomie bilatérale chez des femmes mutées [25], ce dont les patientes doivent être informées.

## Conclusion

---

La gravité du cancer de l'ovaire et la faible efficacité des moyens de dépistage dont nous disposons à ce jour conduisent naturellement à recommander la chirurgie ovarienne préventive aux femmes ayant une mutation génétique prouvée. Cette démarche se doit d'être pluridisciplinaire, rigoureuse, et doit impliquer la patiente à tous les stades de la réflexion.

## Références bibliographiques

---

- [1] Lasset C. *Épidémiologie du cancer ovarien*. In: *Les cancers ovariens*, Springer 2005:19-25.
- [2] Coupier I, Delnatte C, Lejeune-Dumoulin S et al. *Prédispositions génétiques aux cancers de l'ovaire*. In: *Les cancers ovariens*, Springer 2005:31-44.
- [3] Antoniou AC, Pharoah PD, Easton DF, Evans DG. *BRCA1 and BRCA2 cancer risks*. *J Clin Oncol* 2006;10;24(20):3312-3; author reply 3313-4.
- [4] Zurawski VR Jr, Orjaseter H, Andersen A, Jellum E. *Elevated serum CA-125 levels prior to diagnosis of ovarian neoplasia: relevance for early detection of ovarian cancer*. *Int J Cancer* 1988;42(5):677-80.
- [5] Helzlsouer KJ, Bush TL, Alberg AJ et al. *Prospective study of serum CA-125 levels as markers of ovarian cancer*. *JAMA* 1993;269(9):1123-6.
- [6] Skates SJ, Xu FJ, Yu YH et al. *Toward an optimal algorithm for ovarian cancer screening with longitudinal tumor markers*. *Cancer* 1995;76(Suppl. 10):2004-10.
- [7] Van Nagell JR Jr, DePriest PD, Reedy MB et al. *The efficacy of transvaginal sonographic screening in asymptomatic women at risk for ovarian cancer*. *Gynecol Oncol* 2000;77(3):350-6.
- [8] Rosenthal AN, Menon U, Jacobs IJ. *Screening for ovarian cancer*. *Clin Obstet Gynecol* 2006;49(3):433-47.
- [9] Dauplat J, Lefranc JP, Bremond A. *Prevention of ovarian cancer by prophylactic ovariectomy*. *Chirurgie* 1998;123(4):405-8.
- [10] Eisinger F, Alby N, Bremond A et al. *INSERM-FNCLCC collective expertise. Recommendations for medical management of women with genetic risk of developing breast and/or ovarian cancer*. *Ann Genetics* 1999;42(1):51-64.
- [11] Mathevet P. *Le dépistage du cancer ovarien*. In: *Les cancers ovariens*, Springer, 2005:127-41.
- [12] Eisinger F, Bressac B, Castaigne D 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 (Review).

- [13] Deffieux X, Touboul C, Uzan C et al. Chemoprevention and prophylactic surgery in ovarian carcinoma. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2007;36(8):756-63.
- [14] Eisen A, Lubinski J, Klijn J. Breast cancer risk following bilateral oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: an international case-control study. *J Clin Oncol* 2005;23(30):7491-6.
- [15] Rebbeck TR, Lynch HT, Neuhausen SL 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;346(21):1609-15.
- [17] Finch A, Beiner M, Lubinski J et al. Salpingo-oophorectomy and the risk of ovarian, fallopian tube, and peritoneal cancers in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *JAMA* 2006;296(2):185-92.
- [18] Schmeler KM, Sun CC, Bodurka DC et al. Prophylactic bilateral salpingo-oophorectomy compared with surveillance in women with BRCA mutations. *Obstet Gynecol* 2006;108:515-20.
- [19] Madalinska JB, van Beurden M, Bleiker EM et al. Predictors of prophylactic bilateral salpingo-oophorectomy compared with gynecologic screening use in BRCA1/2 mutation carriers. *J Clin Oncol* 2007;25(3):301-7.
- [20] Metcalfe KA, Birenbaum-Carmeli D, Lubinski J et al. International variation in rates of uptake of preventive options in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Int J Cancer* 2008;122(9):2017-22.
- [21] Callahan MJ, Crum CP, Medeiros F et al. Primary fallopian tube malignancies in BRCA-positive women undergoing surgery for ovarian cancer risk reduction. *J Clin Oncol* 2007;25(25):3985-90.
- [22] National Institute of Health (NIH) Consensus Development Conference Statement. Ovarian cancer: screening, treatment and follow-up. *Gynecol Oncol* 1994;55:S4-S14.
- [23] Rebbeck TR, Friebel T, Wagner T et al. Effect of short-term hormone replacement therapy on breast cancer risk reduction after bilateral prophylactic oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: the PROSE Study Group. *J Clin Oncol* 2005;23(31):7804-10.
- [24] Kauff ND, Barakat RR. Risk-reducing salpingo-oophorectomy in patients with germline mutations in BRCA1 or BRCA2. *J Clin Oncol* 2007;25(20):2921-7.
- [25] Casey MJ, Synder C, Bewtra C et al. Intra-abdominal carcinomatosis after prophylactic oophorectomy in women of hereditary breast ovarian cancer syndrome kindreds associated with BRCA1 and BRCA2 mutations. *Gynecol Oncol* 2005;97(2):457-67.
- [26] Hogg R, Friedlander M. Biology of epithelial ovarian cancer: implications for screening women at high genetic risk. *J Clin Oncol* 2004;22:1315-27.
- [27] Hørmann BBJ, Olivier RI, Verheben RH et al. No efficacy of annual gynaecological screening in BRCA1/2 mutation carriers: an observational follow-up study. *Br J Cancer* 2007;96:1335-42.
- [28] Kauff ND, Domchek SH, Friebel TM et al. Risk-reducing salpingo-oophorectomy for the prevention of BRCA1 – and BRCA2 – associated breast and gynecologic cancer: a multicenter, prospective study. *J Clin Oncol* 2008;26:1331-7.