



Retirer un organe sain pour se protéger du cancer*

Patrick Benusiglio¹

Maître de conférence universitaire et praticien hospitalier à AP-HP, Sorbonne Université, spécialiste des prédispositions génétiques au cancer, Sorbonne Université

Camille Desseignés, conseillère en génétique² à l'Hôpital Pitié-Salpêtrière, AP-HP, a contribué à la rédaction de cet article.

Nous ne sommes pas tous égaux devant le cancer. Certains individus ont en effet une prédisposition et sont porteurs, dans leur patrimoine génétique, d'une ou plusieurs anomalies favorisant certains cancers appelées « variants pathogènes ». Il s'agit d'anomalies (une ou des mutations au sein de gènes spécifiques) transmises le plus souvent par l'un des deux parents, et présentes du premier au dernier jour de vie.

Ces variants pathogènes ne sont en général pas trouvés par hasard : ils sont déjà identifiés chez un patient touché par un cancer. Les membres de la famille peuvent ensuite réaliser un test génétique afin de savoir s'ils en sont également porteurs, ceci dans le cadre d'une consultation spécialisée.

Suite à un dépistage génétique, certaines personnes se retrouvent ainsi concernées par un risque non négligeable de développer un cancer dans les années à venir. Peut alors se poser la question de la chirurgie : faut-il, doit-on envisager de se

faire retirer en totalité un organe – estomac, thyroïde, seins ou ovaires par exemple – pour se protéger ?

La question est d'autant plus lourde de conséquences que ces personnes sont, au moment où elles doivent faire ce choix, en parfaite santé et que le cancer ne se déclarera pas forcément. On parle alors de chirurgie prophylactique. En voici les exemples les plus emblématiques.

■ Cancer de l'estomac...

Les variants pathogènes dans le gène *CDH1* sont associés à une augmentation de risque de développer un type de cancer de l'estomac appelé cancer gastrique diffus, ou « à cellules peu cohésives »⁴. Le risque débute chez les jeunes adultes et atteint 30-40 % au cours de la vie. Ce risque cumulé est considéré comme suffisant pour justifier la chirurgie, et ce d'autant plus que les moyens de dépistage sont limités.

CDH1 code pour une protéine d'adhésion, l'E-cadhérine, dont le rôle est d'assurer l'intégrité du tissu gastrique. En cas de variant pathogène dans ce gène, la protéine ne fonctionne plus normalement et l'intégrité tissulaire de l'organe est compromise, avec un risque de prolifération incontrôlée des cellules.

*Cet article est republié à partir de The Conversation³ sous licence Creative Commons.

THE CONVERSATION

¹ <https://theconversation.com/profiles/patrick-benusiglio-962216>

² <https://hal.sorbonne-universite.fr/hal-02791374/document>

³ <https://theconversation.com/retirer-un-organe-sain-pour-se-protéger-du-cancer-186367>

⁴ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7116190/>

Le dépistage du cancer gastrique diffus est difficile. En effet, ce cancer n'est pas toujours visible à la gastroscopie, geste consistant à insérer un tube muni d'une caméra dans l'estomac. Et ce même si les performances de la gastroscopie se sont considérablement améliorées ces dernières années, notamment grâce à des techniques de coloration virtuelle et de grossissement.

La chirurgie est-elle forcément à considérer ? Opter pour un suivi rigoureux n'est pas à écarter, surtout quand le risque de cancer est bien inférieur à 100 %, sans compter l'espoir de progrès à court terme dans le dépistage. Néanmoins, seule la chirurgie prophylactique garantit une protection contre le cancer gastrique lié à *CDH1*. Elle est envisagée dès l'âge de 20 ans.

■ ... Vivre ensuite sans estomac

Une vie adulte sans estomac est tout à fait possible... mais au prix d'une altération de la qualité de vie et d'un suivi médical et nutritionnel sur le long terme.

Certes, les chirurgiens reconstruisent un « réservoir » à partir d'un morceau d'intestin, mais cela ne compense que très partiellement l'absence de l'organe. Une perte d'environ 15 % du poids corporel est observée dans l'année qui suit l'opération. Certaines personnes décrivent une disparition de la sensation de faim et du plaisir de manger.

Vivre sans estomac oblige à fractionner les repas, donc à manger de petites quantités mais plus souvent. Des malaises peuvent survenir au cours du repas.

Les malaises précoces sont liés au fait que le bol alimentaire n'est plus stocké dans l'estomac et que l'intestin n'est pas fait pour accueillir de gros volumes en un laps de temps court. Plus tardivement, on peut observer des épisodes d'hypoglycémie : le passage accéléré dans le sang des aliments augmente d'abord rapidement la glycémie, ce qui entraîne de la part de l'organisme la sécrétion de grandes quantités d'insuline... ce qui va faire baisser rapidement le taux de glucose sanguin et parfois de manière excessive.

L'absence d'estomac conduit également à des carences en vitamines et autres éléments essentiels : par exemple un facteur sécrété par l'estomac nécessaire à l'absorption de la vitamine B12, impliquée

dans la fabrication des globules rouges et la fonction des nerfs. Le montage chirurgical et le passage accéléré des aliments digérés dans le tube digestif compromettent également l'absorption de la vitamine D et du calcium (essentiels à la solidité du squelette) et du fer (nécessaire pour la production des globules rouges).

■ Les enfants parfois concernés

L'âge n'est pas toujours, malheureusement, une donnée pertinente : il existe des prédispositions génétiques qui imposent une chirurgie précoce.

Ainsi, la néoplasie endocrinienne multiple de type 2⁵ est une maladie héréditaire définie par l'existence de variants pathogènes du gène *RET*. Elle peut toucher trois glandes endocrines (sécrétant des hormones dans le corps) : la thyroïde, les médullosurrénales et parathyroïdes. Mais elle se caractérise principalement par un risque de cancer agressif de la thyroïde, le cancer médullaire.

Le risque varie en fonction de la position du variant pathogène dans le gène. Pour certains variants, le risque débute dès les premières années de vie et s'approche de 100 % à l'âge adulte. Il est alors fortement recommandé de retirer la thyroïde, parfois chez les tout petits⁶. Une substitution en hormones thyroïdiennes est ensuite administrée, et pour toute la vie. Cette substitution prévient les conséquences de l'hypothyroïdie : trouble de croissance et retard du développement chez les enfants, fatigue, ralentissement psychomoteur, prise de poids et intolérance au froid chez l'adulte.

Nous avons présenté deux exemples particulièrement frappants de prédispositions génétiques au cancer, de par les conséquences de la chirurgie et l'âge auquel elle est pratiquée. Mais ces exemples sont rares : on estime que seule une personne sur 5 000 est porteuse d'un variant pathogène du gène *CDH1*.

Abordons maintenant une prédisposition qui concerne cette fois environ 1 personne sur 500 : la prédisposition génétique au cancer du sein et de l'ovaire⁷, médiatisée depuis une dizaine d'années par Angelina Jolie.

⁵ https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=653

⁶ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4490627/>

⁷ <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Facteurs-de-risque/Predispositions-genetiques>

■ Cancer du sein et des ovaires

Avant ses 40 ans, l'actrice américaine s'est fait retirer les seins puis les ovaires à titre prophylactique. Elle est en effet porteuse d'un variant pathogène dans *BRCA1*.

BRCA1 et *BRCA2* sont les principaux gènes de prédisposition au cancer du sein et de l'ovaire. Le risque sur la vie pour une porteuse est d'environ 70 % pour le cancer du sein, et de 20-40 % pour le cancer de l'ovaire⁸. La chirurgie prophylactique des seins consiste en une ablation (mastectomie) suivie d'une reconstruction par un chirurgien plasticien.

Il est important de préciser ici que l'ablation des seins est une option, puisqu'il existe des moyens efficaces de dépistage. La chirurgie est donc discutée au même titre que la surveillance annuelle par examens radiologiques, imagerie par résonance magnétique (IRM) et mammographie.

Si la femme souhaite s'affranchir de ce risque élevé de cancer du sein, ou trouve la surveillance contraignante et anxiogène, elle décide alors de se faire opérer. La chirurgie est envisageable dès 25-30 ans.

Pour les ovaires, la chirurgie prophylactique est en revanche fortement recommandée, et à partir de 40-45 ans. Contrairement aux seins, il n'existe pas à l'heure actuelle d'outil efficace de dépistage du cancer ovarien.

La chirurgie des ovaires a pour conséquence immédiate une ménopause, la femme étant privée de sa principale source d'hormones féminines. Un traitement hormonal de substitution est proposé sous certaines conditions.

Il est important de rappeler que les hommes porteurs de variants pathogènes *BRCA1* ou *BRCA2* ont aussi un risque de cancer du sein. Les porteurs de *BRCA2* sont également à risque de cancer de la prostate. Il n'est normalement pas question de chirurgie prophylactique prostatique, bien que cette possibilité ait déjà été envisagée. Ses conséquences seraient sévères, principalement impuissance et incontinence. Il existe par ailleurs des moyens de dépistage par dosage de marqueurs sanguins, et peut être bientôt par IRM.

⁸<https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2632503>

■ Un impact social et psychologique

Le choix d'une chirurgie prophylactique est influencé par la perception du syndrome génétique et par l'historique personnel et familial de la personne concernée.

Avant une opération, il peut être utile de s'accorder un temps de réflexion, de se tourner vers des associations de patients et de solliciter un accompagnement par un professionnel de la santé mentale. En effet, l'impact de la chirurgie n'est pas que physique : il est parfois aussi social et psychologique.

Pour un organe invisible comme l'estomac, la perte de poids postopératoire est apparente et peut susciter remarques et interrogations. Le fractionnement des repas et les malaises peuvent avoir un impact sur la vie sociale. Une femme qui envisage de se faire retirer seins et ovaires craint parfois de perdre une partie de sa féminité. La reconstruction mammaire permet souvent d'excellents résultats. Cependant, il arrive aussi que la nouvelle poitrine ne corresponde pas à celle d'avant la chirurgie et il faut alors s'adapter à une nouvelle image corporelle.

■ Des progrès dans le dépistage

La chirurgie prophylactique reste malgré cela le meilleur moyen de se protéger de certains cancers, en cas de prédisposition.

On peut espérer à moyen terme des progrès dans le dépistage, offrant ainsi des alternatives sûres. Des jeunes porteurs *CDH1* conserveraient alors leur estomac en toute sérénité, leur permettant de manger comme bon leur semble et sans risque de carences. Des femmes de 40 ou 45 ans garderaient leurs ovaires malgré une prédisposition liée à *BRCA1* ou *BRCA2*, et seraient naturellement ménopausées à la cinquantaine...

La médecine évolue. Rendez-vous dans quelques années pour un nouvel éclairage sur la chirurgie prophylactique ?

Liens d'intérêts : L'activité de Patrick Benusiglio et son équipe est en partie financée par des subventions de l'Institut national du cancer. L'auteur a par ailleurs reçu ponctuellement des honoraires des entreprises pharmaceutiques AstraZeneca et MSD pour des prestations (partage d'expérience, conférences invitées).