

UNIVERSITE PARIS DIDEROT - PARIS 7

FACULTE DE MEDECINE

Année 2009

n° _____

THESE

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

NOM : SALEYRON Prénom : Aurélia

Date et Lieu de naissance : 19/12/1978 à Villecresnes (94)

Présentée et soutenue publiquement le : _14 octobre 2009

**Syndrome HNPCC, connaissance des patientes de leurs risques de cancers et acceptabilité d'une chirurgie pelvienne prophylactique.
Etudes sur 24 patientes du GHU est de Paris.**

Président : Professeur Florent SOUBRIER

Directeur : Docteur Yan ANSQUER

Remerciements

Au Dr Chrystelle Colas pour son soutien de chaque instant sans qui rien n'aurait été possible.

A mon directeur de thèse le Dr Yan Ansquer pour m'avoir fait confiance et m'avoir proposé ce sujet, pour m'avoir guidé pas à pas, pour sa maîtrise des statistiques et sa pédagogie.

A ma famille :

A mes parents, qui m'ont soutenus pendant ces études, à leur bienveillance et leur amour.

A mon frère, pour m'avoir supporté tout ce temps, pour m'avoir formé à l'utilisation des différents logiciels informatiques.

A Matthieu, toi qui partage ma vie et qui me soutiens chaque jour avec patience et compréhension.

A Gabriel, mon fils, ma fierté qui m'a appris à fragmenter mes nuits pendant de très longs mois.

A Monique, ma tante qui m'a tant aidé pour la mise en forme de ce travail. Sans toi rien n'aurait été possible.

A mes amis :

A Katell, pour être un moteur permanent, une fois de plus tu nous as toutes devancées pour la thèse.

A Delphine, pour être là tout simplement.

A Anne-Laure, à notre rencontre.

A Aurélie, à nos projets.

A tous les autres : Gaëlle et sa petite famille, je compte bien venir te voir aux States, à Nadia, Mireille, Mathilde; Pierre pour le rôle de parrain que tu as accepté.

A l'équipe buguélesienne qui compte toujours autant.

Enfin un grand merci aux membres du jury pour avoir accepté de lire et de juger ce travail.

Pr Florent Soubrier, Pr Jean pierre Lefranc, Pr Yann Parc , Dr Yan Ansquer.

SOMMAIRE

A. INTRODUCTION.....	p 7
I. Epidémiologie et risques	p 7
1. Cancer colorectal	p 7
2. Cancers gynécologiques.....	p 9
2.1 Cancers de l'endomètre.....	p 9
2.2 Cancers de l'ovaire	p 10
3. Autres localisations cancéreuses.....	p 12
II. Diagnostic du syndrome HNPCC	p 13
1. Critères d'Amsterdam	p 13
2. Critères d'Amsterdam 2	p 13
3. Critère de Bethesda 1 et 2.....	p 14
III. Aspects génétiques du syndrome HNPCC	p 16
1. La consultation d'oncogénétique.....	p 16
2. L'analyse génétique dans le syndrome HNPCC	p 19
2.1 Généralités	p 19
2.2 Analyse tumorale.....	p 21
2.3 Analyse constitutionnelle.....	p 24
IV. Modalités de la surveillance colorectale et propositions thérapeutiques	p 25
1. Modalités de la surveillance colorectale dans la population générale.....	p 25
2. Modalités de surveillance pour les patients HNPCC.....	p 26
3. Prise en charge thérapeutique en cas de cancer colorectal	p 29
4. Intérêt et modalités de la chirurgie colique prophylactique dans le syndrome HNPCC	p 30
V. Modalités de la surveillance gynécologique (endomètre et ovaire) et propositions thérapeutiques	p 32
1. Modalités de la surveillance gynécologique dans le syndrome HNPCC	p 32
2. Indication d'une chirurgie pelvienne préventive	p 38
VI. Modalités de la surveillance des localisations extra coliques (hormis localisations gynécologiques).....	p 40
1. Particularités du cancer gastrique	p 40
2. Particularités des tumeurs urothéliales	p 41

B. PRÉSENTATION DU TRAVAIL.....	p 41
I. Objectifs	p 41
II. Matériel et méthode	p 42
1. Les patientes	p 42
2. Méthode de l'étude	p 43
2.1 Le questionnaire	p 43
2.2 Analyses des résultats.....	p 44
III. Résultats.....	p 44
1. Description de la population étudiée	p 44
2. Surveillance colorectale et pénibilité de la coloscopie	p 47
2.1 Surveillance colorectale.....	p 47
2.2 Pénibilité de la coloscopie	p 49
3. Surveillance gynécologique et pénibilité des examens	p 52
3.1 Surveillance gynécologique	p 52
3.2 Pénibilité des examens	p 55
4. Participations des différents acteurs de santé.....	p 55
5. Perception et évaluation des risques de cancers coliques et gynécologiques.....	p 56
5.1 Perception des risques de cancer colorectal	p 56
5.2 Perception des risques de cancer de l'endomètre	p 60
5.3 Perception des risques de cancer de l'ovaire.....	p 65
6. Evaluation du niveau d'anxiété des patientes	p 69
7. Satisfaction des informations reçues par les patientes	p 74
8. Acceptabilité d'une chirurgie gynécologique prophylactique	p 76
9. Contraception et traitement hormonal substitutif	p 80
9.1 Contraception	p 80
9.2 Traitement hormonal substitutif.....	p 81
C. DISCUSSION.....	p 82
I. Critiques de la méthode.....	p 85
II. Comparaison de nos résultats à ceux de la littérature.....	p 86
1. Surveillance colorectale et pénibilité de la coloscopie	p 86
2. Surveillance gynécologique	p 90
3. Perception par les patientes de leur risque de développer une pathologie cancéreuse (colorectale, de l'endomètre et de l'ovaire)	p 100

3.1 Perception des risques de cancer colorectal	p 100
3.2 Perception des risques de cancer de l'endomètre et de l'ovaire	p 102
4. Evaluation du niveau d'anxiété des patientes	p 104
4.1 Lien entre l'anxiété des patientes et les antécédents personnels de cancers colorectaux et/ou gynécologiques	p 104
4.2. Lien entre l'anxiété des patientes et la perception des risques de cancers colorectaux et/ou de l'endomètre	p 107
4.3 Lien entre l'anxiété des patientes et l'observance du suivi digestif et gynécologique.....	p 109
5. Satisfaction des informations reçues par les patientes	p 110
6. Acceptabilité d'une chirurgie gynécologique prophylactique	p 111
7. Contraception et traitement hormonal substitutif.....	p 118
D. CONCLUSION	p 119
E. BIBLIOGRAPHIE	p 122
F. ANNEXE	p 127

A. INTRODUCTION

Le syndrome HNPCC, est une maladie autosomique dominante qui confère un risque de cancers tant digestifs que gynécologiques. Le suivi digestif est bien standardisé mais cela n'est pas, à ce jour, le cas pour le suivi gynécologique. Par ailleurs, la chirurgie gynécologique prophylactique ne fait pas partie des recommandations pour ce syndrome.

Nous avons étudié le suivi digestif et gynécologique de 24 femmes porteuses d'un syndrome HNPCC, leur ressenti vis-à-vis de ce suivi et de leur risque de cancer ainsi que leur sentiment face à une possibilité de chirurgie prophylactique.

I. Épidémiologie et risques

En France, l'incidence annuelle du cancer colorectal est de 37 000 cas qui entraînent 15 000 décès chaque année. C'est le troisième cancer le plus fréquent en France après le cancer du sein et de la prostate. Il représente la deuxième cause de mortalités par cancer. [1]

1. Cancer colorectal

Le syndrome de Lynch ou syndrome HNPCC (hereditary non polyposis colorectal cancer) est une prédisposition héréditaire au cancer, de transmission autosomique dominante. Il est la forme la plus fréquente des cancers colorectaux héréditaires et représente 2 à 5 % des cas de l'ensemble des cancers colorectaux, et 14 % des cancers colorectaux des sujets de moins de 50 ans. [2, 3]

Sa prévalence globale est de 1/350 à 1/1500 de la population. Les cancers du colon et du rectum rencontrés dans le syndrome HNPCC surviennent à un âge jeune, en moyenne 44 ans, alors que 94 % des cancers colorectaux sporadiques surviennent après 50 ans avec un âge moyen de 73 ans. Ils sont de meilleur pronostic que les cancers colorectaux sporadiques, avec un taux de survie à 5 ans de 65 % versus 58 % pour les cas sporadiques. Cette différence dans les courbes de survie s'observe quelque soit le stade tumoral. [4, 5]

La pénétrance de ce syndrome est élevée avec 70 % à 80 % de risque de cancer colorectal cumulé sur la vie pour les hommes, et 40 à 60 % pour les femmes versus 6 % pour le cancer sporadique dans la population générale. (cf. tableau p. 11)

Comme dans les autres formes héréditaires de cancer, les sujets atteints ont un risque élevé de développer plusieurs tumeurs primitives synchrones ou métachrones. L'analyse des registres HNPCC a révélé qu'environ 30 % des malades développaient plusieurs cancers colorectaux. Le risque de développer un second cancer colorectal chez les patients déjà atteints par ce type de cancer et opéré d'une colectomie segmentaire a été estimé à 15 % à 15 ans, et 55 % à 20 ans alors qu'il est de 1,3 % à 5,3 % dans les cas de cancers colorectaux sporadiques. Une autre étude révèle un risque de 40 % de développer un second cancer en moyenne 7 ans après le premier. [6]

Selon Meyer et al., qui ont analysé la survenue de cancer chez 117 femmes atteintes dans le cadre du syndrome de Lynch, 16 ont développé 2 cancers de façon synchrone. Parmi les 101 autres patientes, dans un premier temps, 51 % ont d'abord développé un cancer de l'endomètre, et 49 % ont développé un cancer colorectal. [7]

Sur le plan histologique, dans la moitié des cas, ces tumeurs colorectales sont peu différenciées et présentent une forte stroma réaction lymphoïde, une fréquence plus élevée de lymphocytes intra tumoraux et une richesse en mucus.

Par ailleurs, leur localisation est plus souvent proximale (surtout colique droite, 53 % versus 30 % pour les adénomes sporadiques) que colique distale (30 % versus 62 %) ou rectal (17 % versus 8 %). [8]

2. Cancers gynécologiques

2.1 Cancer de l'endomètre

Le risque tumoral ne se limite pas au colon. En effet, le risque de cancers gynécologiques est égal ou supérieur à celui des cancers colorectaux avec un risque cumulé sur la vie pour le cancer de l'endomètre de 40 % à 80 %. Il est particulièrement élevé s'il s'agit de patientes porteuses d'une mutation sur le gène *MSH6* (supérieur à 70 %) ou dans une moindre mesure *MSH2* (40 %).

Ces cancers endométriaux liés au syndrome HNPCC représentent 6 % des cancers de l'endomètre [9]. Dans les cas sporadiques du cancer de l'endomètre, le pic de fréquence se situe à 64 ans alors que l'âge moyen, lors du diagnostic de cancer de l'endomètre s'intégrant au syndrome HNPCC est de 48 ans, soit 15 ans plus tôt que dans la population générale. [7, 10]

Le taux de survie à 5 ans des cancers de l'endomètre est de 88 % pour les HNPCC versus 82 % pour les cas sporadiques [6, 7]. Pour les stades IA, IB et IC, le taux de

survie à 5 ans est de 92 % versus 91 % pour ces mêmes cas ($p = 0.90$). En revanche, pour les stades IIIA et IIIC, les taux de survie pour le HNPCC et les cas de cancers sporadiques sont respectivement de 72 et 50 % ($p = 0.38$). Tous stades confondus, le taux de survie globale entre les femmes HNPCC et celles de la population générale diffère peu. [11, 12]

Dans le syndrome HNPCC, lorsque le premier cancer est celui de l'endomètre, le risque d'avoir un cancer colorectal varie de 50 à 72 %. [9]

Enfin, sur le plan histologique, il y a peu de différence entre les cas de cancers sporadiques de l'endomètre et ceux s'intégrant dans le HNPCC. Selon une étude de Vasen et al., sur 125 cas de cancers de l'endomètre, 92 % sont des adénocarcinomes dans le Lynch contre 88 % pour les cas sporadiques. [7]

2.2 Cancer de l'ovaire

Dans le syndrome HNPCC, le risque de cancer de l'ovaire est de 10 à 12 %. Il survient plus précocement avec un âge moyen de 43 à 46 ans alors qu'il survient en moyenne à 58 ans pour les cas sporadiques. Dans le cadre du syndrome HNPCC, il est associé à un cancer endométrial dans 20 % des cas.

Ces cancers, liés au syndrome HNPCC, représentent 2 % des cancers de l'ovaire. Parmi les formes héréditaires du cancer de l'ovaire, environ 10 % sont en rapport avec le syndrome HNPCC et un peu moins de 90 % avec une mutation des gènes *BRCA1* ou *BRCA2*. Au sein de la population générale, l'incidence du cancer de l'ovaire est de 11 à 12 femmes sur 100 000, avec une survie globale de 35 %. Ces

mauvais résultats sont sans doute en rapport avec une découverte à un stade évolué (60 % des cancers sont découverts à un stade 3 et 4) alors que la survie des stades Ia est de 80 % à 5 ans, et n'est que de 10 % pour les stades les plus évolués. [9, 13]

Il n'existe pas de données précises concernant la survie après un cancer ovarien dans le syndrome de Lynch. En revanche, on sait que la plupart des cas sont diagnostiqués à un stade précoce (84 % de stade I et II de la FIGO). [14]

Quelques spécificités histologiques existent pour les localisations ovariennes dans le syndrome de Lynch. En effet, la présentation de ces tumeurs ovariennes est très différente de celles observées dans la population générale ou en cas de prédisposition *BRCA* [14]. Les tumeurs épithéliales sont plus fréquentes, mais la prévalence des variétés endométrioïdes et mucineuses est plus importante que dans les cas sporadiques [13].

Risques cumulés sur la vie de développer un cancer colique ou gynécologique dans le syndrome de Lynch

Cancer colorectal	Cancer de l'endomètre	Cancer de l'ovaire	Origine
60 % F		de 1 à 12 %	Woods et al (27)
70 % à 54 ans H 70 % à 60 ans F	40-60 % à 50 ans		Noralane et al (2006)
	40 %	10-12 %	Chen et al (2007)
	40-60 %		Chung et al (2003)
80-85 %			Hughes et al (2002)
83 % H 48 % F			Lagerstedt et al (2007)

80 % H 40-60 % F			Meyer et al (2001)
74 % H (MLH1/MSH2) 30 % F (MLH1/MSH2)	42 % (MLH1/MSH2)		Dunlop et al (1997)
100 % H (MLH1/MSH2) 54 % F (MLH1/MSH2)	60 % (MLH1/MSH2)		Aarnio et al (1999)
92 % H (MLH1/MSH2) 83 % F (MLH1/MSH2)	42 % (MLH1) 61 % (MSH2)		Vasen et al (1996)
65 % H (MLH1) 53 % F (MLH1) 65 % H (MSH2) 53 % F (MSH2) 69 % H (MSH6) 30 % F (MSH6)	27 % (MLH1) 40 % (MSH2) 71 % (MSH6)		Hendriks et al (2004)
69 % H (MLH1/MSH2) 52 % F (MLH1/MSH2)	54 % (MLH1/MSH2)		Hampel et al (2005)

Légende :
 % : risque cumulé sur la vie
 F : Femme
 H : Homme
 (Gène(s) étudié(s) si précisé)

3. Autres localisations cancéreuses :

Le risque cumulé à 70 ans chez les sujets porteurs d'un syndrome de Lynch est de 13 % pour le cancer gastrique, de 7 % pour le cancer du bassinet et des voies urinaires, de 2 % pour l'adénocarcinome des voies biliaires et de 1 à 4 % pour l'adénocarcinome de l'intestin grêle (soit 100 fois le risque relatif de la population générale).

L'augmentation du risque de cancer du sein associé au syndrome HNPCC a été évoqué à la suite d'observations faites dans quelques familles mais n'a pas été démontrée.

II. Diagnostic du syndrome HNPCC

Dans le syndrome HNPCC, on ne retrouve pas d'expression clinique pathognomonique. Le diagnostic ne s'affirme que sur des anomalies génotypiques constitutionnelles. Cependant, de très utiles critères cliniques et familiaux, de sensibilités croissantes et de spécificités décroissantes ont été définis entre 1991 et 2004. [15]

1. Critères d'Amsterdam

La première description du syndrome HNPCC date de 1913 et a été complétée en 1966 par Lynch.

En 1991, le consortium international sur le syndrome HNPCC énonce des critères dits d'Amsterdam, définissant ce syndrome sur le plan clinique :

- au moins 3 apparentés atteints de cancer colorectal (histologiquement prouvé), 1 des apparentés devant être lié au premier degré avec les 2 autres.
- au moins 2 générations successives atteintes.
- un des cancers diagnostiqué avant l'âge de 50 ans.
- exclusion de la polypose rectocolique familiale.

2. Critères d'Amsterdam 2

En 1999, les critères d'Amsterdam ont été élargis pour intégrer les cancers extra coliques et sont devenus les critères d'Amsterdam 2. [4, 5]

- au moins 3 sujets atteints de cancer du spectre HNPCC restreint (colon/rectum, endomètre, intestin grêle, uretère ou bassinot) histologiquement prouvé, sujets dont 1 au moins est parent au premier degré des 2 autres.

- les cancers doivent être répartis sur au moins deux générations successives.
- au moins 1 des cancers est diagnostiqué avant l'âge de 50 ans.
- la polypose adénomateuse familiale est exclue.

Les cancers colorectaux dus au syndrome HNPCC posent le problème de leur reconnaissance au sein de l'ensemble des cancers sporadiques.

Se limiter à la présence des critères d'Amsterdam pour poser le diagnostic de syndrome HNPCC revient à n'en reconnaître que les formes caricaturales et à ignorer tous les autres cas ne présentant pas ces critères. En effet, il est actuellement clairement démontré que nombre d'authentiques syndromes HNPCC ne présentent pas les critères d'Amsterdam. Ainsi, à titre d'exemple, 15 % des malades atteints de cancers colorectaux avant l'âge de 40 ans voire de 50 ans, sans autres caractéristiques, sont porteurs d'un syndrome HNPCC prouvé par l'existence d'une mutation constitutionnelle des gènes *MLH1* ou *MSH2* .[16]

L'un des rôles essentiels de la consultation oncogénétique est d'évaluer la probabilité de syndrome HNPCC face à un tableau non typique. Tout l'enjeu est donc, face à un cancer colorectal, de ne pas ignorer des cas de HNPCC tout en limitant ces enquêtes oncogénétiques lourdes à un nombre restreint de patients. (cf. analyse génétique p 19)

3. Critères de Bethesda 1 et 2

Pour améliorer la sensibilité de détection des patients porteurs d'une mutation délétère sur un gène MMR parmi la population atteinte de cancer, d'autres paramètres

cliniques (critères de Bethesda 1), puis biologiques (critères de Bethesda 2) avec recherche d'une instabilité génomique au sein des tumeurs (phénotype MSI pour microsatellite instability) ont depuis été proposés :

Critères de Bethesda 1 :

- cancer colorectal avec au moins 2 parents au premier degré présentant une tumeur du spectre HNPCC, indépendamment de l'âge de survenue.
- cancer colorectal avec au moins 1 parent au premier degré présentant une tumeur du spectre HNPCC diagnostiqué avant l'âge de 50 ans.
- cancer colorectal avant l'âge de 50 ans.
- cancer avec caractéristiques anatomopathologiques évocatrices d'un phénotype MSI (fréquence plus élevée d'une faible différenciation tumorale, d'une forte stromareaction lymphoïde, d'une infiltration de lymphocytes intra tumoraux et d'une richesse en mucus, cellules en bague à chaton), diagnostiqué avant l'âge de 60 ans.
- présence d'un autre cancer colorectal synchrone ou métachrone, ou d'une autre tumeur du spectre HNPCC élargi (endomètre, intestin grêle, voies urinaires, estomac, ovaires, pancréas, voies biliaires). [8]

Critères de Bethesda 2 :

Devant ces critères cliniques, un phénotypage MSI sur la tumeur est recommandé et une analyse constitutionnelle est proposée pour les patients ayant une tumeur MSI.

(cf. p 19)

Ces critères de Bethesda 2 permettent de repérer certaines formes cliniques atypiques qui ne répondent pas aux critères d'Amsterdam 2 (actuellement 10 à 15 % des cas de syndrome de Lynch). [8]

En France, on tend à proposer de façon systématique un phénotypage MSI pour toute tumeur colique survenue avant 60 ans.

III. Aspects génétiques du syndrome HNPCC

1. La consultation d'oncogénétique

Tout malade chez qui le diagnostic de syndrome HNPCC est suspecté doit bénéficier d'une consultation de génétique dans le but : [16]

- de confirmer ou infirmer le diagnostic sur le recueil et la validation des antécédents familiaux.
- de poser ou non l'indication d'une analyse moléculaire des gènes de réparation de l'ADN.
- d'identifier les apparentés à risque nécessitant une surveillance médicale adaptée et codifiée, et en dispensant les sujets non porteurs.
- lorsque la mutation causale d'un gène MMR est mise en évidence dans la famille à partir d'un sujet atteint, sa recherche peut être proposée aux apparentés à risque, et en particulier aux frères, sœurs et enfants dont le risque théorique est de 1 sur 2.

Les analyses génétiques réalisées chez les apparentés asymptomatiques s'effectuent dans un cadre réglementaire. Le syndrome HNPCC touchant dans l'immense majorité des cas des adultes, ces analyses «présymptomatiques» sont réservées aux sujets majeurs. Elles sont réalisées dans des structures de génétiques agréées.

Selon les études, en moyenne, l'acceptabilité de réaliser un test génétique une fois que le patient est identifié à risque de prédisposition génétique de cancer est entre 43 % et 75 %. [17]

En dehors de situations exceptionnelles, il n'existe aucun critère pathognomonique permettant, à partir de la seule présentation clinique d'un cancer, d'identifier une prédisposition héréditaire et le gène responsable.

Cependant, il existe des arguments d'orientation de trois ordres [4] :

- *individuels* : diagnostic à un âge inhabituel, existence de cancers primitifs multiples.
- *familiaux* : nombre de cancers, localisation, distribution dans l'arbre familial.
- *tumoraux* : caractéristiques histologiques, résultats des tests immunohistochimiques ou moléculaires sur les cellules tumorales.

Une consultation d'oncogénétique puis une analyse génétique doivent donc être envisagées chez les patients atteints de cancers colorectaux en présence des critères d'Amsterdam 2 «élargis» avec deux apparentés au premier degré au lieu de trois afin de privilégier la sensibilité de détection. Mais cette analyse doit également être envisagée lorsque le cancer colorectal est diagnostiqué avant 40 ans et/ou qu'il existe un antécédent personnel de cancer du spectre large (cancer colorectal, utérus, intestin grêle, urothélium, voies biliaires, estomac, ovaires). Il en va de même pour les malades de moins de 60 ans atteints d'un cancer de spectre large HNPCC dont les tumeurs présentent un phénotype MSI lorsque ce test a été réalisé. [4, 5, 16]

La première étape est le recueil de l'information et la constitution d'un arbre généalogique. Ce recueil de données est, en premier lieu, effectué par le gastro-entérologue, le chirurgien, le généticien ou le médecin généraliste. Un recueil de données anamnestiques fiables est difficile, d'autant que les événements sont anciens ou que le degré de parenté est éloigné [5].

Au cours de la consultation, la personne doit être informée des caractéristiques de la maladie recherchée, des moyens de la détecter, des possibilités de prévention et de traitement. [4, 5]

L'identification du syndrome HNPCC et des mutations constitutionnelles délétères des gènes MMR à l'issue d'un diagnostic de cancer n'a, à ce jour, que peu d'impact pour le traitement initial. En revanche, elle influence la surveillance à long terme du patient et a des conséquences majeures pour ses apparentés qui pourront bénéficier d'une prise en charge adaptée. [4]

Cette identification par tests génétiques ne peut se faire, comme pour toutes analyses génétiques, qu'après le consentement éclairé du patient qui doit être recueilli par écrit. C'est un préalable à la réalisation de l'examen et nécessite qu'il ait été dûment informé de sa nature et de sa faisabilité (loi de bioéthique, décret n°2000-570 du 23 juin 2000).

Il convient d'examiner la réalité de la demande des personnes consultant et de leur laisser libre choix des décisions, d'éviter toute pression à finalité médicale ou

scientifique et de chercher à limiter les pressions familiales afin que les personnes accèdent librement et volontairement aux consultations.

En France, l'information directe des apparentés d'un consultant, même dans leur intérêt, est prohibée. En effet, il est interdit, à ce jour, de contacter ou de solliciter une personne qui n'en n'aurait pas fait la demande explicite auprès d'un médecin généticien ou exprimer lui-même son intention de procéder à une analyse génétique (article 226-13 du code pénal). Néanmoins, en cas de tests génétiques positifs, le médecin informe la personne ou son représentant légal des risques que son silence ferait courir aux membres de sa famille potentiellement concernés dès lors que des mesures de prévention ou de soins peuvent leur être proposées. L'information communiquée est résumée dans un document signé et remis par le médecin à la personne concernée qui atteste de cette remise.

Enfin, il faut prendre en considération le retentissement psychologique personnel, familial et social. Par conséquent, un accompagnement psychologique est systématiquement proposé afin que le bénéfice de la surveillance médicale ne soit pas neutralisé par l'impact psychologique du résultat de l'analyse moléculaire. [5]

2. L'analyse génétique dans le syndrome HNPCC

2.1 Généralités :

Le syndrome HNPCC est une maladie génétique de transmission autosomique dominante. Autosomique, signifie que le gène impliqué est situé sur un chromosome non sexuel et peut donc être transmis et exprimé aussi bien par un homme que par une femme. Dominant, signifie qu'il suffit qu'un seul des deux allèles soit muté pour

que la maladie puisse s'exprimer, le risque de transmission étant alors de 50 % [5]. Il est lié à une mutation germinale hétérozygote, c'est à dire présente dans toutes les cellules de l'organisme (par opposition aux mutations dites somatiques, présentes uniquement dans les cellules tumorales), sur l'un des 4 principaux gènes de réparation des mésappariements (MMR) de l'ADN, gènes qui codent pour la réparation des erreurs de réplication de l'ADN ou gène MMR pour mismatch repair. De ce fait, le sujet ayant une mutation germinale d'un gène MMR possède à la fois un allèle muté inactif et un allèle sauvage fonctionnel. Ainsi, l'inactivation du système de réparation dans le syndrome HNPCC obéit au modèle des 2 événements successifs de Knudson, c'est à dire altération constitutionnelle puis altération somatique. En revanche, contrairement à l'inactivation d'un gène suppresseur de tumeur, l'inactivation d'un gène MMR n'intervient pas directement dans la transformation maligne.

En effet, l'inactivation du système MMR contribue à la transformation maligne en empêchant la correction des erreurs de réplication de l'ADN au moment de la division cellulaire, ce qui est à l'origine d'un phénotype mutateur, celui ci favorisant la survenue d'événements oncogénétiques ultérieurs. Ces erreurs, survenant préférentiellement au niveau de séquences répétées dont la réplication est naturellement plus difficile, sont facilement détectables au niveau des microsatellites. Ces séquences hautement polymorphes sont constituées d'un nombre variable de mono, di-, tri ou tetranucleotides. (cf. phénotype MSI p 21)

Par ordre de fréquence décroissante, sont impliqués les gènes *hMLH1* et *hMSH2* qui portent 90 % des mutations identifiées. Plus rarement, il s'agit du gène *hMSH6* qui

représente entre 4 et 10 % des mutations identifiées et, exceptionnellement, *PMS2* qui représente 1,5 % des mutations identifiées. [8]

Le diagnostic de ce syndrome repose donc sur les données anamnestiques et sur des tests génétiques cherchant des anomalies moléculaires sur les gènes MMR. Le diagnostic est affirmé par la mise en évidence d'une mutation inactivant un de ces gènes. Cependant, ce séquençage est long et coûteux. Il n'est donc pas possible de séquencer systématiquement les gènes MMR de tous les malades sélectionnés. [5, 18]

Avant de poser l'indication d'une analyse génétique constitutionnelle à la recherche d'une mutation délétère d'un gène MMR, il est recommandé de disposer du résultat de l'analyse des cellules tumorales. On utilise donc deux techniques complémentaires qui peuvent être utilisées pour détecter les malades atteints de mutations germinales des gènes MMR. [5]

2.2 Analyse tumorale

Pour analyser les tumeurs des patients suspects de HNPCC, on utilise 2 méthodes : la recherche d'instabilité sur les microsatellites et l'étude immunohistochimique de l'expression des gènes MMR.

La recherche d'un phénotype biologique des cellules tumorales, appelée instabilité des microsatellites (MSI) :

L'étude du phénotype MSI représente le premier temps dans la hiérarchie des investigations chez les sujets sélectionnés. Elle se fait sur l'ADN extrait à partir des zones tumorales de la pièce d'exérèse colique, rectale ou endométriale. [5, 8]

Les microsatellites sont constamment altérés en cas d'inactivation du système MMR. Les erreurs de réplication ont pour conséquence une modification de la longueur des microsatellites, soit parce que l'ADN polymérase manque une répétition, soit, plus rarement, parce qu'elle en ajoute une. Ce processus pouvant se reproduire à chaque division cellulaire, on constate un effet cumulatif et les erreurs successives aboutissent en général à un raccourcissement de la taille des microsatellites. [5, 16]

La recherche de l'instabilité des microsatellites consiste à en déterminer la longueur puis à comparer celle-ci avec une référence. Les critères de définition MSI sont bien établis et font l'objet d'un consensus international, notamment pour 2 panels de 5 marqueurs. Le statut significatif MSI est affirmé par l'instabilité d'au moins 3 marqueurs sur 5. Il est trouvé dans 90 à 95 % des cas de syndrome de Lynch et s'oppose au statut de stabilité des microsatellites (MSS) observé dans 85 % des cancers colorectaux sporadiques [8]. L'instabilité de 1 ou de 2 marqueurs est considérée comme non significative.

Le phénotype MSI n'est pas pathognomonique du syndrome de Lynch. Il est présent dans 10 à 15 % des cancers colorectaux sporadiques. En effet, si le phénotype MSI est associé au syndrome HNPCC, il n'est pas spécifique à ce syndrome. Le phénotype MSI traduit l'inactivation complète du système MMR dans la tumeur, cette inactivation pouvant résulter de l'inactivation somatique des deux allèles. C'est le cas pour 15 % des cancers colorectaux sporadiques qui ont un phénotype MSI dû à une hyperméthylation du promoteur du gène *MLH1* dans les tumeurs. Cette méthylation est liée à l'âge et conduit à l'inactivation somatique des 2 allèles du gène avec extinction de la protéine MLH1 dans la tumeur [16].

La recherche de la méthylation n'est pas, à ce jour, un examen de routine. Il a été retrouvé que, dans 80 % des cas, cette méthylation était associée à une mutation du gène BRAF somatique. Il est donc possible de rechercher l'implication de la méthylation par la détection de cette dernière.

L'étude immunohistochimique de l'expression des gènes MMR dans les cellules tumorales (IHC) :

Le principe de l'étude immunohistochimique est d'apprécier l'expression tissulaire des enzymes de réparation de l'ADN. Cette analyse est fondée sur la mise en évidence d'une perte d'expression d'une ou plusieurs de ces enzymes au sein des cellules tumorales par comparaison à un témoin interne positif au sein de la muqueuse colique normale. Des anticorps commerciaux sont dirigés contre les enzymes MLH1, MSH2, MSH6, PMS2. La sensibilité de cette technique est de 92 % et la spécificité est de 100 %. [5, 16]

Cette méthode à moindre coût est facile à réaliser, rapide, applicable à toutes les pièces opératoires quelle que soit leur méthode de conservation et de fixation. Cependant, elle est aussi opérateur dépendant.

Dans la majorité des cas, les résultats de l'étude immunohistochimique des protéines MMR sont bien corrélés à ceux de la recherche d'instabilité. [5, 8]

Ces deux techniques sont complémentaires et peuvent être utilisées seules ou en combinaison, suivant les habitudes de chaque centre. [16, 18]

La perte d'expression de MSH2 ou MSH6 est souvent le reflet d'une mutation germinale et donc d'un syndrome HNPCC, car l'inactivation de MSH2 et MSH6 est rare au cours des cancers sporadiques, contrairement à la perte d'expression de MLH1 qui peut être le reflet d'une mutation germinale du gène correspondant. Cependant, la perte d'expression de MLH1 peut aussi être liée à une inactivation somatique au cours d'un cancer colorectal sporadique comme expliqué précédemment.

2.3 Analyse constitutionnelle

Si la tumeur du patient présente un phénotype MSI et/ou une extinction en immunohistochimie (à l'exclusion des méthylations *MLH1* liées à l'âge), l'analyse constitutionnelle est réalisée sur l'ADN leucocytaire obtenu à partir d'une prise de sang, après consultation d'oncogénétique et obtention du consentement du patient.

Il existe, dans le syndrome HNPCC, une hétérogénéité allélique, c'est-à-dire que les mutations de ces gènes sont le plus souvent différentes d'une famille à l'autre. A ce jour, plusieurs centaines de mutations des gènes *MSH2* et *MLH1* ont été répertoriées.

En l'absence de données immunohistochimiques, la plupart des laboratoires débutent par l'analyse des gènes *MSH2* et *MLH1* (impliqués dans 90 % des cas) en criblant l'intégralité des gènes *MSH2* et *MLH1* composés respectivement de 16 et 19 exons, le plus souvent par séquençage direct puis par recherche de grands réarrangements . Dans un second temps, si ces premières analyses sont négatives, des altérations moins fréquentes seront recherchées comme les mutations ponctuelles des gènes *MSH6*. Ces analyses sont longues (plusieurs mois) et coûteuses.

Les données de l'immunohistochimie sur la pièce tumorale (extinction sélective d'une des protéines), lorsqu'elles sont disponibles, permettent de cibler les analyses sur le gène probablement en cause et de réduire à la fois les délais et les coûts d'analyse. Certaines familles évocatrices de HNPCC n'ont pas de mutation identifiée à ce jour. En effet, seules 88 % des familles répondant aux critères d'Amsterdam ont une mutation identifiée.

IV. Modalités de la surveillance colorectale et propositions thérapeutiques

Comme dans les autres formes héréditaires de cancer, la prise en charge du syndrome HNPCC doit être impérativement multidisciplinaire et reposer sur la collaboration des différents acteurs de santé, notamment le gastro-entérologue, le gynécologue, le chirurgien digestif, le généticien et le médecin généraliste. Ils coordonnent et mettent en place une surveillance adaptée au contexte de survenue.

1. Modalités de la surveillance colorectale dans la population générale

La surveillance colorectale est proposée en fonction du risque de développer un cancer colorectal. On considère trois niveaux de risques :

Risque moyen :

- au sein de la population générale sans antécédents particuliers, un dépistage de masse est proposé par recherche de sang dans les selles (Hémocult) et ce, tous les 2 ans pour les patients de 50 ans à 74 ans (selon HAS).

Risque élevé :

- antécédents personnels de cancers colorectaux ou adénome de plus de 1 cm ou contingent vilieux. Un dépistage par coloscopie est proposé à 3 ans puis tous les 5 ans.
- antécédents familiaux de cancers colorectaux au premier degré avant 60 ans ou deux antécédents familiaux au premier degré. Un dépistage par coloscopie tous les 5 ans est proposé à partir de 45 ans ou 5 ans avant l'âge du diagnostic.

Risque très élevé :

- le niveau de risque de développer un cancer colorectal est jugé très élevé pour les sujets appartenant à une famille atteinte de cancers à transmission héréditaire (comme HNPCC). [19]

2. Modalités de surveillance pour les patients HNPCC :

Bien que le syndrome HNPCC ne soit pas associé à une polypose, les cancers colorectaux de ce syndrome sont issus de la dégénérescence d'adénome fréquemment à composante vilieuse, dont l'évolution vers la dysplasie et les cancers est très accélérée par comparaison à celle des cancers sporadiques.

Un adénome HNPCC droit, même petit (inférieur à 5 mm), peut se transformer en cancer en 1 à 2 ans. Ce délai potentiel est de 8 à 10 ans pour un adénome sporadique gauche. [8]

Jarvinen et al. ont mené une étude qui avait pour objectif l'évaluation de la surveillance colorectale par coloscopie chez des sujets porteurs du syndrome HNPCC. Cette étude, qui a duré 15 ans, montre que la réalisation de coloscopies répétées chez les patients à risque ou chez les patients porteurs d'une mutation, réduisait la mortalité liée au cancer colorectal de 65 % et d'au moins 56 à 62 % le taux

de cancer colorectal [20, 21]. L'importance de l'incidence des cancers colorectaux, même chez les patients qui bénéficient d'une surveillance, incite à une répétition rapprochée de ces examens de contrôle. [21]

Selon Frebourg et al., l'observation de cancers colorectaux avant 25 ans (5 % d'une série de 348 sujets porteurs d'une mutation) pourrait conduire à une surveillance plutôt à partir de 20 ans que 25 ans.

En France, la surveillance recommandée pour le dépistage des tumeurs colorectales doit être réalisée par une coloscopie totale, à partir de 20-25 ans tous les 2 ans chez les personnes ayant une mutation d'un gène MMR. Il en est de même chez les apparentés du premier degré des personnes suspectes de syndrome HNPCC, même sans mutation identifiée. La réalisation, lors de la coloscopie, d'une coloration vitale à l'indigo carmin (chrono coloscopie), qui améliore la détection des petits adénomes et des adénomes plans, est particulièrement utile dans ce syndrome. [4, 5, 19]

En Europe, les recommandations récentes (2007) proposent une périodicité annuelle ou tous les 2 ans à partir de 20 à 25 ans. Il en est de même pour les recommandations nord américaines. [8]

Cette périodicité est justifiée par l'agressivité des adénomes du syndrome de Lynch à se transformer et la possible découverte de cancers «d'intervalles» de 6 mois à 3 ans après une coloscopie normale. Par ailleurs, on rappelle que 30 % des malades développent plusieurs cancers colorectaux.

La stratégie de dépistage et de prévention ne doit pas se substituer à la gestion des symptômes. Afin de minimiser le risque de fausse sécurité que pourraient induire des examens de dépistage négatifs, les personnes doivent être prévenues qu'il est extrêmement important de signaler aux médecins l'existence de symptômes anormaux. D'une manière générale, étant donné leur forte prévalence, la valeur prédictive positive des symptômes se trouve augmentée en cas d'histoire familiale et à plus forte raison en cas de mutation délétère. Ainsi, les symptômes classiques (troubles du transit, rectorragies, douleurs abdominales chroniques) doivent être interprétés en fonction de ce contexte et doivent entraîner la réalisation d'examens complémentaires. [14]

Cas particulier : les patients et apparentés ayant un important contexte familial évoquant un syndrome HNPCC (critère d'Amsterdam), sans mutation constitutionnelle identifiée. Ces patients sont, en général, soumis à une surveillance lourde, identique à celle recommandée pour ce syndrome. Un article récent apporte des arguments forts pour proposer une attitude allégée dans cette situation, à condition de pouvoir disposer de tests biologiques sur tumeur négatifs (absence d'instabilité des microsatellites, absence de perte d'expression des protéines de réparation de l'ADN en combinant les 4 anticorps MLH1, MLH2, MSH6 et PMS2) [22]. Dans cette situation, le risque de cancer colique, bien que supérieur à celui de la population générale, est très inférieur à celui des patients HNPCC et le risque de cancers associés est probablement nul (cancer de l'endomètre en particulier) [22]. Il semble bien s'agir d'un risque familial différent lié à un autre mode de prédisposition, appelé par les auteurs «cancer colorectal familial de type X». La prise en charge de ces individus fait l'objet de propositions de dépistage rectocolique et endométrial non encore évaluées. On

sait, cependant, que même un dépistage par coloscopie sous optimal (tous les 3 ans) permet une réduction de la mortalité de plus des 2/3. Le bénéfice d'une prise en charge est donc certain.

Dans ces situations, seule l'identification de nouveaux gènes de prédisposition pourra faire progresser la prise en charge. [22]

3. Prise en charge thérapeutique en cas de cancer colorectal

Dans le syndrome HNPCC, la prise en charge des cancers coliques n'est pas différente de celle des cancers sporadiques. [4]

Il existe cependant dans la littérature des arguments contradictoires quant à la spécificité des cancers colorectaux de phénotype MSI, en terme d'histoire naturelle ou de chimiosensibilité vis-à-vis du 5 FU. [22]

Actuellement, il n'est pas justifié d'adapter la prise en charge thérapeutique des cancers coliques au contexte de survenue, contrairement à la surveillance qui, en revanche, reste adaptée au contexte (HNPCC).

Les recommandations de l'ANAES, dans le cadre du suivi des cancers colorectaux, diffèrent en fonction du caractère sporadique ou non du cancer colorectal. En effet, pour les cancers colorectaux sporadiques après chirurgie, si la coloscopie avant l'intervention n'a pas été complète, une coloscopie de contrôle est recommandée dans les 6 mois (accord professionnel) puis entre 2 et 3 ans et à 5 ans si elle est normale. Si la coloscopie avant l'intervention a été complète, une nouvelle coloscopie

complète est recommandée à 2-3 ans puis tous les 5 ans si elle est normale. Après trois coloscopies normales, la surveillance peut être espacée voire interrompue si l'espérance de vie est inférieure à 10 ans.

En revanche, la surveillance dans le HNPCC diffère et tous les patients doivent avoir une coloscopie totale tous les 2 ans. [22]

4. Intérêt et modalités de la chirurgie prophylactique dans le syndrome HNPCC

Compte tenu des données d'efficacité de la surveillance prospective, la colectomie prophylactique n'est logiquement pas proposée chez les patients porteurs de mutation [5]. Ceci est d'autant plus vrai dans certains sous groupes dont celui des femmes porteuses d'une mutation *MSH6* qui, à 70 %, ne développeront pas de cancer colorectal au cours de leur vie. [9]

Dans l'hypothèse où la chirurgie étendue prophylactique serait discutée, les paramètres suivants doivent être considérés [5] :

- l'espérance de vie.
- la parfaite compréhension par la personne des avantages et des inconvénients (séquelles et complications).
- la validation de cette stratégie par une unité pluridisciplinaire d'oncogénétique et de cancérologie.

En France, les indications de chirurgie prophylactique sont très limitées. Une expertise récente doit préciser les situations où elle est envisageable. Jusqu'à ce jour, elle peut être discutée dans les situations cliniques rares ou l'exploration n'est pas

réalisable (échecs itératifs de la coloscopie en rapport avec un dolichocôlon, une diverticulose colique sévère ou un antécédent de radiothérapie pelvienne) [2]. En revanche, la non observance par un individu des examens de surveillance ne peut être en soi une indication à la chirurgie. [4]

Au sein de la communauté internationale, les indications sont également limitées, souvent restreintes aux patients HNPCC ayant un cancer colique pour lesquels la question du type d'intervention chirurgicale à réaliser se pose, à savoir colectomie segmentaire conventionnelle ou colectomie totale de principe. [2]

Les recommandations internationales conseillent une colectomie subtotale plutôt qu'une hémicolectomie, devant le risque élevé de cancer métachrome sur le colon restant. Cependant, cette intervention laisse en place une surface de muqueuse colique exposée au risque de tumeur métachrome [4, 5, 9] et donc ne supprime pas les exigences de surveillance sur la partie terminale du colon et sur le rectum qui doit être maintenue annuellement. [5, 21]

L'attitude, dans le cas du cancer rectal inaugural est, en revanche, plus nuancée. En effet, pour les patients opérés d'un premier cancer rectal, l'attitude prophylactique cherchant à prévenir les tumeurs métachrones devrait comporter une colectomie totale avec anastomose iléo-anale. Compte tenu de l'impact négatif en terme fonctionnel et de la morbidité potentielle d'une coloproctectomie avec anastomose iléo-anale, il ne paraît pas indiqué de proposer ce genre de chirurgie avant la preuve que les objectifs prophylactiques sont cohérents par rapport aux objectifs curatifs. [4, 5, 9]

Pour Lynch et al., dans le cadre de circonstances particulières, la chirurgie prophylactique peut se discuter pour des patients avec mutation identifiée qui ont développé très jeunes un cancer colorectal (au vu du risque de cancers métachrones) ou pour ceux qui présenteraient une réduction de leur qualité de vie en rapport avec l'anxiété de se savoir porteur d'une mutation qui prédispose à développer un cancer colorectal. [21]

Enfin, selon Vasen et al., la colectomie subtotale serait associée à un bénéfice modéré en terme de survie, en particulier quand elle est réalisée chez des sujets jeunes ayant un cancer colique de stade précoce. Les taux de survie à 5 ans des patients opérés d'un cancer colorectal dans le cadre du syndrome HNPCC montrent que les risques de décès dans ce délai sont supérieurs aux risques de développer un cancer colique ou rectal métachrone dans le même délai. La balance des risques relatifs reste en faveur de la seule chirurgie à visée curative pour les patients opérés d'une tumeur colorectale sans métastase ganglionnaire. [14, 22]

En revanche pour ceux qui, au cours de leur surveillance, ont un adénome supérieur à 1 cm à contingent villositaire ou en dysplasie de haut grade, une nouvelle intervention à visée préventive peut être discutée. [4, 5]

V. Modalités de la surveillance gynécologique (endomètre et ovaire) et propositions thérapeutiques.

1. Modalités de la surveillance gynécologique dans le syndrome HNPCC

Dans le cadre du syndrome HNPCC, le risque cumulé sur la vie de développer un cancer de l'endomètre est, en moyenne, de 40 % [6, 23]. (cf. tableau p 11)
Néanmoins, ce pourcentage varie en fonction du gène atteint, et le risque de

développer un cancer de l'endomètre peut atteindre 70 % dans le cas de mutation *MSH6*.

On rappelle que l'âge médian de survenue du cancer est avancé par rapport à la population générale et se situe dans la quatrième décade. La survie à 5 ans ne semble pas être différente par rapport à celle de la population générale. [4, 6, 23]

Cependant, 30 % des cancers dans cette population sont diagnostiqués au delà du stade I, ce qui justifie une démarche de dépistage.

Les cancers de l'endomètre, diagnostiqués dans le cadre du syndrome HNPCC, doivent être traités de la même façon que les cas sporadiques. [4]

Contrairement à la prise en charge digestive, la prise en charge gynécologique des femmes porteuses d'un syndrome de Lynch est moins bien codifiée. Les recommandations actuelles proposent un dépistage dont les modalités ne sont pas fixées. [6, 23]

Seules trois études rétrospectives ont cherché à évaluer le dépistage du cancer de l'endomètre dans cette population.

Les différentes modalités de dépistage proposées sont les suivantes [23] :

- surveillance échographique.
- prélèvement histologique de l'endomètre.
- pipelle de Cornier (canule souple), la moins invasive.
- canule de Novack (canule rigide).

- curetage de l'endomètre, qui reste l'examen de référence même si il n'est pas recommandé pour le dépistage.

Ces différents prélèvements peuvent être réalisés en aveugle ou précédés d'une hystéroscopie. L'intérêt de celle ci est d'orienter la réalisation du prélèvement en cas d'anomalie focale.

Dans l'étude de Dove-Edwin et Coll.(2002), les auteurs rapportent les résultats du dépistage du cancer de l'endomètre réalisés par échographie chez les femmes HNPCC ou à la probabilité élevée d'avoir une mutation d'un gène MMR [7, 10, 24]. Il s'agit d'une étude rétrospective multicentrique incluant des centres des Pays Bas et du Royaume Unis, étudiant 269 femmes âgées de 25 à 65 ans, pour un total de 825 années à risque et 522 échographies. L'échographie était réalisée soit annuellement soit tous les deux ans. Aucun cancer n'a été diagnostiqué grâce à l'échographie, alors que deux cancers ont été diagnostiqués au cours de cette période.

Dans l'étude de Rijken et Coll. de 2002, (étude néerlandaise à propos de 41 femmes HNPCC surveillées par échographie), la médiane de suivi était de 5 ans (extrêmes de 5 mois à 11 ans) et 179 échographies ont été réalisées selon un rythme annuel justifiant 17 curetages. Aucun cancer n'avait été dépisté mais trois hyperplasies épithéliales atypiques avaient pu l'être. Durant la période d'étude, un cancer d'intervalle de l'endomètre avait été diagnostiqué. [7]

Dans l'étude finlandaise rétrospective de Renkoen et Coll. (2006), sur une population de 175 femmes porteuses d'une mutation d'un gène MMR (total 759 années à risque),

l'âge médian était de 50 ans (extrêmes de 27 à 85 ans). 503 visites de surveillance ont été réalisées avec une échographie dans 94 % des cas, et une biopsie de l'endomètre dans 74 % des cas. 14 cancers de l'endomètre ont été diagnostiqués pendant la période de l'étude, dont 11 par le dépistage. L'échographie n'a suspecté que 4 de ces cancers, soit 29 %. Le prélèvement endométrial a diagnostiqué ou suspecté 9 des 11 cancers, soit 64 % de l'ensemble de ces cancers. Le prélèvement endométrial a également permis de diagnostiquer 14 états pré cancéreux. [7]

Ces études montrent l'inefficacité de l'échographie pour le dépistage du cancer de l'endomètre chez les femmes HNPPC. Elles sembleraient montrer de meilleurs résultats par la réalisation d'un prélèvement histologique.

L'intérêt de guider le prélèvement endométrial par inspection de la cavité utérine par hystérocopie a récemment été étudié. En effet, une étude de Lecuru et al. s'est intéressée à la performance de l'hystérocopie et des biopsies de l'endomètre pour le dépistage du cancer de l'endomètre chez les femmes HNPPC. Parmi 62 patientes sélectionnées, 13 avaient une mutation identifiée et 49 avaient des critères Amsterdam 2. Sur les 125 hystérocopies réalisées, 8 % avaient échoué. L'hystérocopie avait montré, dans 46 cas, une muqueuse endométriale normale, dans 65 cas, des lésions non malignes, et dans 3 cas, une probable lésion maligne avec une muqueuse saignante. La biopsie de l'endomètre avait été possible dans 116 cas et avait échoué dans 10 % des cas. La biopsie de l'endomètre avait retrouvé 3 cas de cancer. Aucune lésion invasive ou pré-invasive n'avait été retrouvée chez les patientes asymptomatiques. Néanmoins, le diagnostic de cancer de l'endomètre était garanti par hystérocopie chez les femmes ayant un saignement endométrial. Quand

on compare cet examen à la biopsie endométriale, la sensibilité de hystérocopie est de 100 % pour la détection des cancers de l'endomètre.

Dans un second temps, la même étude avait été reconduite mais avec 67 patientes, montrant que l'hystérocopie apparaissait comme un bon examen de dépistage. Cependant, il conviendrait de comparer ces résultats à ceux de l'étude de l'endomètre par échographie. [25]

Bien qu'aucun travaux n'ait établi les modalités et le bénéfice sur la mortalité d'une surveillance gynécologique, il semblerait opportun de proposer une échographie pelvienne, une biopsie de l'endomètre avec ou sans hystérocopie et ce, de façon annuelle à partir de 30-35 ans. [6, 7, 10]

L'évaluation de cette attitude et la place de l'hystérocopie restent cependant à étudier et à confirmer, tout comme l'évaluation du bénéfice de cette surveillance, tant en terme d'efficacité de dépistage qu'en terme de gain d'années de vie. [8]

Cependant, toutes les études s'accordent à dire que, en dehors des examens de suivi, l'apparition de symptômes (métrorragies) avant comme après la ménopause doit être explorée par un bilan morphologique et un diagnostic histologique, comme pour la surveillance colorectale. [6, 14]

D'autres localisations gynécologiques peuvent être observées et notamment le cancer de l'ovaire dont le risque cumulé sur la vie est de l'ordre de 10 à 12 %.

Il faut souligner qu'un cancer endométrial est simultanément diagnostiqué dans plus de 20 % des cas. [14]

Les modalités de surveillance pour le cancer de l'ovaire sont également mal définies mais se déroulent, pour la plus part, de la manière suivante :

- examen clinique annuel.
- échographie transvaginale.
- dosage sérique du CA-125.

Stirling et al. ont étudié l'efficacité de l'échographie pelvienne et du dosage du CA-125 dans les populations à risque de cancer de l'ovaire (HNPCC et *BRCA1/BRCA2*). Cette étude est peu concluante sur l'efficacité de cette surveillance dans le dépistage de ces types de cancers. En effet, elle révèle que la plupart des cancers diagnostiqués l'étaient à un stade évolué, aucun cancer borderline n'a été retrouvé dans cette population. Par ailleurs, la valeur prédictive positive du dosage du marqueur CA-125 était meilleure que celle de l'échographie, avec 63 % versus 17 % pour cette dernière. A noter que l'étude s'est intéressée aux patientes à risque de cancers de l'ovaire incluant les *BRCA1/BRCA2* et pas spécifiquement les patientes HNPCC. [26]

L'impact de cette surveillance sur la mortalité et la morbidité a peu été évalué mais cette étude suggère l'absence d'impact sur la mortalité.

De plus larges études seront nécessaires et plus spécifiquement pour les patientes HNPCC afin de déterminer l'impact d'une telle surveillance sur la mortalité, ainsi que

le bénéfice en terme de morbidité et de mortalité éventuelle d'une chirurgie prophylactique par rapport à une surveillance seule.

Si la surveillance colorectale dans le HNPCC a montré de façon unanime une réduction de la mortalité de 65 %, aucune d'étude n'a été effectuée afin d'évaluer la diminution de la mortalité dans le cadre du suivi gynécologique. [6, 7]

2. Indication d'une chirurgie pelvienne préventive

Au cours du syndrome HNPCC, le risque cumulé de développer un cancer de l'endomètre est de 40 à 60 % auxquels s'ajoutent 10 % de risque de développer un cancer ovarien. [27]

Le but d'un travail multicentrique nord américain de Schmeler et al. ici présenté, a été d'évaluer l'efficacité de la chirurgie prophylactique. [6, 7, 27]

315 femmes présentant un syndrome HNPCC ont été identifiées. Les femmes qui ont subi une hystérectomie prophylactique (61 femmes) et celles qui ont subi une hystérectomie et ovariectomie prophylactiques (47 femmes) ont été appariées à des femmes qui n'ont pas subi la procédure en question : 210 femmes pour l'analyse du cancer de l'endomètre et 223 femmes pour l'analyse du cancer de l'ovaire.

Les femmes qui ont subi la chirurgie prophylactique et leurs témoins appariés ont été suivis de la date de l'opération jusqu'à l'apparition de cancer ou jusqu'à ce que les données aient été censurées à l'époque de la dernière visite.

Les résultats de cette étude sont les suivants :

- Il n'y avait pas de cancer de l'endomètre et/ou de l'ovaire chez les patientes ayant subi la chirurgie prophylactique.
- Un cancer de l'endomètre a été diagnostiqué chez 69 femmes dans le groupe contrôle (soit 33 %), à un âge moyen de 46 ans ($p < 0,001$) et 12 cas (5 %) de cancers ovariens à 42 ans en moyenne ($p = 0,009$) dans les groupes contrôles.

La prise en charge du syndrome HNPCC doit tenir compte des autres risques pathologiques. Ainsi, la moitié des cancers gynécologiques ($n = 41$) était associée de façon synchrone ou métachrone à un cancer colorectal (développé en moyenne à 47 ans).

Plus récemment, une hystérectomie prophylactique a été proposée dans le contexte de mutation *MSH6* au vu du risque cumulé élevé d'adénocarcinome endométrial.

Par ailleurs, il faut noter que plusieurs études montrent qu'au cours d'une hystérectomie de prévention, il est possible de découvrir un cancer de l'endomètre. C'est pourquoi Shung, Broaddus et al. proposent de manière systématique en préopératoire une échographie pelvienne, une biopsie de l'endomètre et un dosage du marqueur CA-125. Ils préconisent de maintenir une attention toute particulière à la recherche d'une pathologie cancéreuse au moment opératoire. [28]

Certaines études se sont intéressées à la chirurgie prophylactique pour réduire le risque de cancer de l'ovaire. Néanmoins, ces études sont essentiellement effectuées dans le cadre de mutation *BRCA1* et *BRCA2* et on ne peut étendre complètement ces résultats aux risques génétiques de cancer de l'ovaire dans le HNPCC, car il ne s'agit ni du même risque ni du même type histologique de cancer ovarien.

Néanmoins, selon Broaddus et al., la chirurgie prophylactique en cas de mutation *BRCA* réduit significativement le risque de cancer de l'ovaire avec une réserve quant à une éventuelle carcinose péritonéal primitive. Mais cette probabilité reste faible au vu des études. La mortalité (moins de 1/5000) d'une telle prise en charge est très faible voire nulle, tout comme la morbidité (2,2/1000). Par ailleurs, le niveau de risque de cette chirurgie est évalué par la société de chirurgie endoscopique à 1 sur une échelle allant de 1 à 4. Actuellement, en France, cette chirurgie ne fait pas partie des recommandations.

Par ailleurs, l'acceptabilité d'une chirurgie prophylactique (hystérectomie et/ou ovariectomie) par les patientes HNPCC est à ce jour très peu étudiée. [29]

VI. Modalités de la surveillance des localisations extra coliques (hormis les localisations gynécologiques)

Les cancers de l'intestin grêle, de l'estomac et des voies biliaires ne présentent aucune particularité spécifique en cas de mutation délétère constitutionnelle d'un gène MMR et leur traitement n'est, en conséquence, pas modifié. [4]

1. Particularités du cancer gastrique :

Il n'existe pas de particularité du cancer gastrique dans le syndrome HNPCC. Néanmoins, la détection et l'éradication de la bactérie *helicobacter pylori* dans les contextes familiaux à prédisposition au cancer gastrique dont fait partie le syndrome HNPCC, est une recommandation consensuelle sans étude spécifique publiée. Il serait indiqué de procéder à cette détection à un jeune âge (20 ans). [22]

2. Particularités des tumeurs urothéliales :

Contrairement aux formes sporadiques, les tumeurs urothéliales siègent le plus souvent sur le haut appareil urinaire (66 %) et il n'existe pas de prédominance masculine. Le caractère multiple et bilatéral des lésions tumorales urothéliales impose une prise en charge précoce de ces lésions et un traitement conservateur pour les lésions superficielles. Le pronostic n'est pas plus défavorable, à stades et grades égaux, que celui des formes sporadiques [22]. Aucune recommandation n'est établie pour la surveillance de ces organes [6]. Compte tenu de la fréquence de ces cancers, la chirurgie prophylactique n'est pas indiquée et n'a pas été discutée.

B. PRÉSENTATION DU TRAVAIL

I. Objectifs

Objectif principal

Nous avons souhaité évaluer la connaissance des patientes HNPCC concernant leur risque de développer une pathologie cancéreuse colique et gynécologique et évaluer la prise en charge effectivement réalisée par rapport aux recommandations que nous leur proposons. L'hypothèse est qu'une bonne connaissance de leur prédisposition devrait s'accompagner d'une meilleure observance du suivi proposé.

Objectifs secondaires :

Par ailleurs, bien que la chirurgie gynécologique prophylactique ne fasse pas partie des recommandations, nous avons souhaité en étudier l'acceptabilité par les patientes.

Nous avons également évalué le niveau d'anxiété des patientes de se savoir porteuses de ce syndrome.

II. Matériel et méthode

1. Les patientes

- seules des femmes ont été sélectionnées pour cette étude (afin de permettre de centrer ce travail sur la surveillance gynécologique et sur l'acceptabilité d'une chirurgie gynécologique prophylactique).

- toutes les femmes sont connues de la consultation d'oncogénétique du GHU Est : hôpital Thenon, hôpital Saint Antoine, hôpital Pitié Salpêtrière.

- toutes les patientes sont porteuses d'un syndrome HNPCC avec une mutation identifiée. 40 ont été sollicitées et 24 ont répondu favorablement à l'étude. Parmi elles :

- 8 sont porteuses d'une mutation sur le gène *MLH1*.
- 15 sont porteuses d'une mutation sur le gène *MSH2*.
- 1 est porteuse d'une mutation sur le gène *MSH6*.

16 patientes n'ont pas répondu à l'étude pour les raisons suivantes :

- 1 patiente était décédée.
- 1 a refusé de répondre à l'étude en justifiant que sa sœur, elle aussi porteuse du syndrome HNPCC, était décédée les mois précédents.
- 1 vivant à l'étranger n'a pu être contactée par téléphone.
- 1 a refusé de participer à l'étude, sans justification.
- 3 patientes ont changé de coordonnées sans en informer les centres hospitaliers auprès desquels elles étaient suivies.

- les autres patientes n'ont pu être contactées malgré deux lettres de relance leur proposant de prendre un rendez-vous téléphonique auprès du secrétariat du service de génétique où elles sont suivies. Aucun message téléphonique ne leur a été laissé pour des raisons de secret médical.

2. Méthode de l'étude :

L'étude a été réalisée au moyen d'un questionnaire téléphonique proposé par le biais d'un courrier préalable adressé aux 40 patientes.

2.1 Le questionnaire

Le questionnaire, tel qu'il a été soumis aux patientes lors des entretiens, est présenté en annexe et comporte :

- **Une première partie** définit les caractéristiques socio-démographiques des patientes (âge, niveau d'études, contact avec l'association HNPPC, nombre d'enfants), établi les antécédents personnels et familiaux de cancers colorectaux, de l'endomètre et de l'ovaire des patientes ainsi que les antécédents de chirurgie gynécologique soit en rapport avec un cancer de l'endomètre et/ou de l'ovaire, soit indépendamment de toute pathologie cancéreuse.
- **Une deuxième partie** évalue le suivi gynécologique et digestif (type d'examens réalisés, fréquence et lieu du suivi, âge auquel le suivi a été mis en place, pénibilité des différents examens ainsi que l'implication du médecin généraliste, du gynécologue et du gastro-entérologue dans ce suivi (ces derniers étaient-ils au courant du syndrome des patientes et avaient-ils abordé avec elles leur risque de cancer tant digestif que gynécologique ?).

- **Une troisième partie** évalue d'une part, si les patientes se savaient à risque de cancer avant l'annonce du diagnostic mutationnel, et d'autre part, leur connaissance des risques de cancers gynécologiques et digestifs (évaluation du risque objectif et subjectif).

- **Une quatrième partie** évalue l'impact psychologique de se savoir porteuses du syndrome HNPCC et la satisfaction des patientes des informations reçues.

Enfin, **la dernière partie** évalue l'acceptabilité d'une chirurgie gynécologique prophylactique, le moment auquel elles souhaiteraient y recourir et la prise éventuelle d'un traitement hormonal substitutif au décours si cette chirurgie était envisagée avant la ménopause naturelle.

2.2. Analyses des résultats

Les fréquences ont été comparées à l'aide du test du χ^2 , du test du χ^2 corrigé et pour les petits effectifs, du test exact de Fisher. Les moyennes ont été comparées à l'aide du test de Student. Le niveau de significativité a été fixé à 0,05.

III. Résultats

1. Description de la population étudiée

Parmi les 24 patientes qui ont répondu à notre étude :

- 22 patientes ont au moins un antécédent familial de cancer colorectal.
- 9 patientes ont au moins un antécédent familial de cancer de l'endomètre et 4 n'ont pu préciser si une personne de la famille en était atteinte.
- 1 patiente a un antécédent familial de cancer de l'ovaire et 4 n'ont pu préciser si une personne de la famille en était atteinte.

- 17 patientes ont au moins un enfant avec une moyenne de 1,5 enfants par patiente et 7 n'en n'ont pas.
- 12 patientes sont ménopausées au moment de l'enquête.
- 5 patientes ont recours à un traitement hormonal substitutif.
- 8 patientes ont pris contact avec l'association HNPCC
- 6 patientes ont eu leur résultats des tests génétiques il y a moins de 6 mois, toutes les autres il y a plus d'un an.

Les 3 tableaux suivants font apparaître :

- la répartition des patientes par âge (tableau 1)
- le niveau d'études des patientes (tableau 2)
- les antécédents personnels de cancers (tableau 3)

Tableau 1 - Répartition des patientes par âge
moyenne d'âge 47,6 ans
extrêmes 24-76 ans

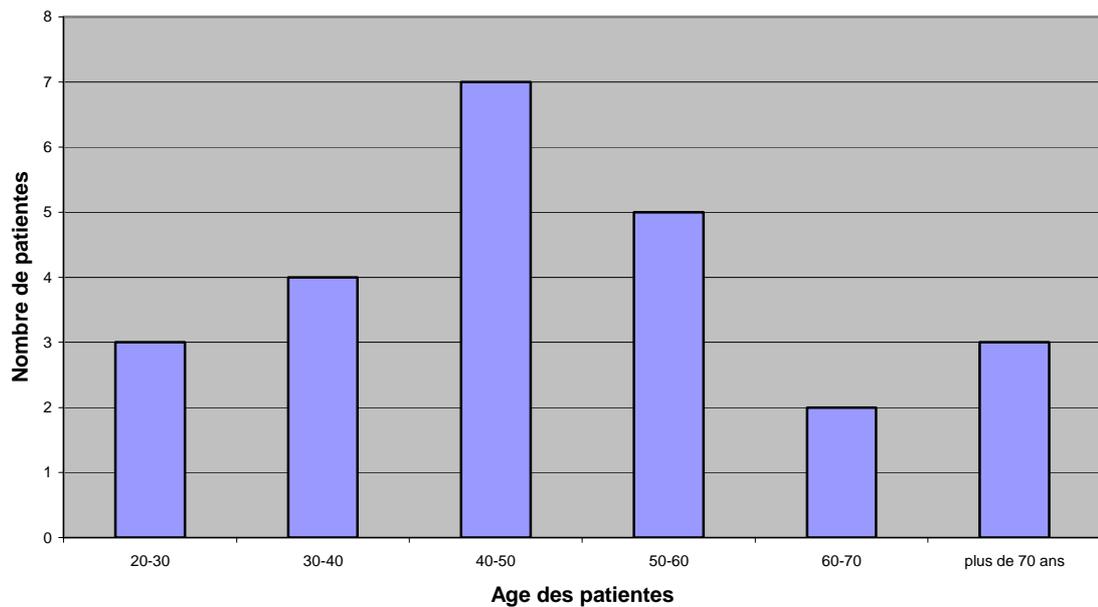


Tableau 2 - Niveau d'études des patientes

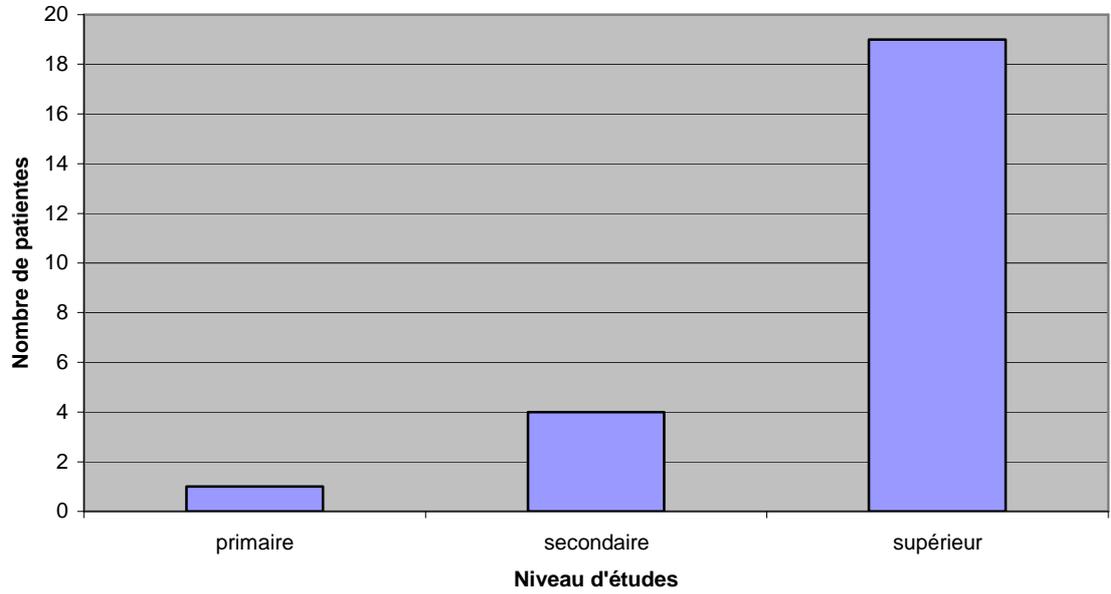
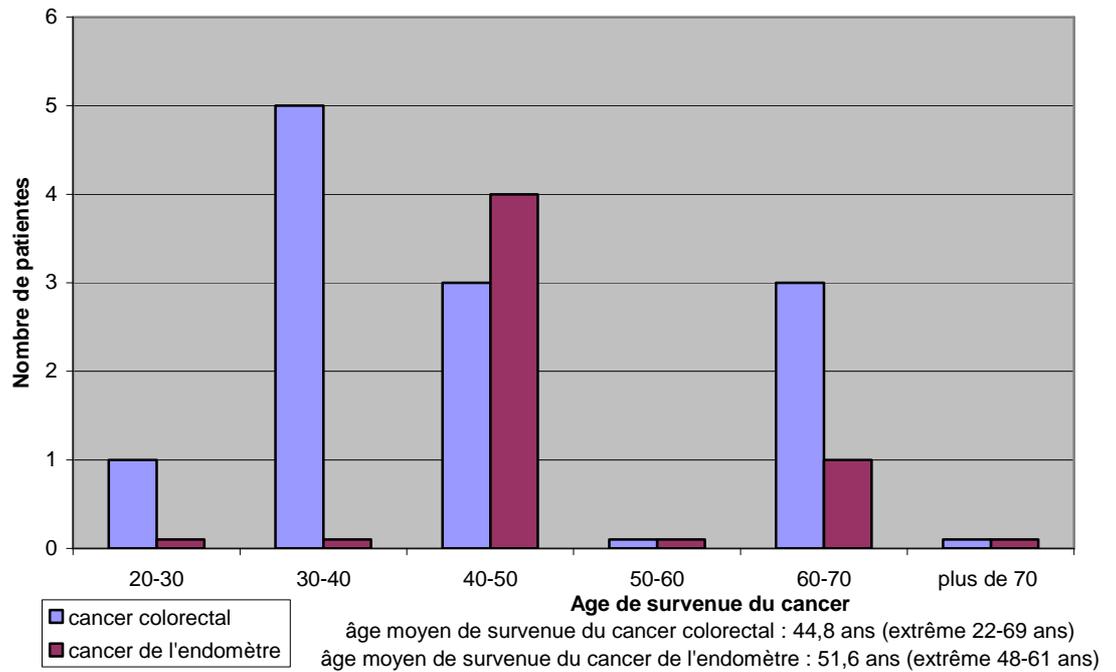


Tableau 3 - Antécédents personnels de cancers



2. Surveillance colorectale et pénibilité de la coloscopie

2.1 Surveillance colorectale

Nous avons souhaité étudier le déroulement du suivi digestif des patientes, la fréquence des examens réalisés, la pénibilité ressentie et les facteurs qui paraissent influencer leur réalisation.

Toutes les patientes de cette cohorte sauf 3 ont un suivi digestif avec un âge moyen de début de suivi de 42 ans. Parmi les 3 patientes n'ayant pas de suivi digestif, l'une d'entre elles a 71 ans et n'a plus de surveillance en raison de son âge, une patiente a 24 ans et n'a pas encore débuté son suivi et une de 31 ans, n'a connaissance de son statut que depuis quelques mois et ne l'a pas encore initié.

Fréquence des coloscopies

	Aucune coloscopie réalisée n = 3	Coloscopie effectuée tous les ans n = 12	Coloscopie effectuée tous les 2 ans n = 9
Age	42 ans	52 ans	45 ans
Enfants	n = 1 33 %	n = 11 92 %	n = 5 56 %
Etudes			
- primaire/collège	n = 0 0 %	n = 2 17 %	n = 0 0 %
- secondaire	n = 0 0 %	n = 2 17 %	n = 0 0 %
- supérieur	n = 3 100 %	n = 8 66 %	n = 9 100 %
Contact avec l'association	n = 1 33 %	n = 5 42 %	n = 3 33 %
Antécédents de cancer colorectal	n = 1 33 %	n = 7 58 %	n = 4 44 %
Antécédents de cancer de l'endomètre	n = 0 0%	n = 3 25%	n = 2 22%
Antécédents de cancer colorectal et de l'endomètre	n = 0 0 %	n = 3 25 %	n = 1 11 %
Perception du risque colique			

- <i>juste évaluation</i>	n = 2 67 %	n = 4 33 %	n = 4 44 %
- <i>surestimation</i>	n = 1 33 %	n = 5 42 %	n = 1 11 %
- <i>sous estimation</i>	n = 0 0 %	n = 2 17 %	n = 2 22 %
- <i>ne sait pas</i>	n = 0 0 %	n = 1 8 %	n = 2 22 %
Age au moment du diagnostic de syndrome HNPCC	41 ans	48 ans	40 ans
Angoissées par leur prédisposition	n = 1 33 %	n = 9 75 %	n = 6 67 %
Lieu du suivi digestif			
- <i>ville</i>	n = 0 0 %	n = 0 0 %	n = 1 11 %
- <i>hôpital</i>	n = 0 0 %	n = 6 50 %	n = 3 33 %
- <i>clinique</i>	n = 0...0 %	n = 6 50 %	n = 5 56 %

Toutes les patientes qui ont un suivi digestif se sont entretenues avec leur gastro-entérologue de leur risque de cancer digestif.

Parmi les 24 patientes de cette étude, 21 (87,5%) ont bénéficié d'une coloscopie. Leur suivi est donc en adéquation avec les recommandations puisqu'elles ont recours à la coloscopie de dépistage au moins tous les 2 ans avec une moyenne d'âge de début de suivi de 44 ans (les patientes ont eu en moyenne l'annonce de leur prédisposition à 44,3 ans).

Cependant, certaines patientes ont recours plus fréquemment à cet examen tous les ans. Elles sont plus âgées et ont tendance à surestimer leur risque de cancer colorectal, de l'endomètre et de l'ovaire. Cette surestimation peut expliquer un recours plus fréquent aux examens de dépistage. Mais aussi le fait que 58 % aient un antécédent personnel de cancer colorectal et que, lors du suivi après traitement de ce cancer, on a tendance à leur proposer un suivi plus rapproché dans le cadre du HNPCC.

De plus, le fait d'avoir des enfants semble majorer la fréquence des coloscopies puisque les patientes qui ont recours à cet examen tous les ans ont, dans 92 % des cas, au moins un enfant contre 56 % pour celles qui effectuent leur coloscopie tous les 2 ans.

A noter que le lieu du suivi, à savoir en clinique ou à l'hôpital, ne semble pas influencer la fréquence de cet examen.

2-2 .Pénibilité de la coloscopie

Il faut noter que toutes les patientes ont passé cet examen dans les mêmes conditions, à savoir, sous anesthésie générale.

Pénibilité de la coloscopie 1

	Coloscopie pas pénible n = 3	Coloscopie peu/très peu pénible n = 7	Coloscopie pénible n = 9	Coloscopie très pénible ou insupportable n = 2
Age	51 ans	56,5 ans	43 ans	42,5 ans
Antécédents de cancer colorectal	n = 2 67 %	n = 6 86 %	n = 3 33 %	n = 0 0 %
Antécédents de cancer de l'endomètre	n = 0 0 %	n = 4 57 %	n = 1 11 %	n = 0 0 %
Fréquence des coloscopies				
- tous les ans	n = 1 33 %	n = 6 86 %	n = 4 44 %	n = 1 50 %
- tous les 2 ans	n = 2 67 %	n = 1 14 %	n = 5 56 %	n = 1 50 %
- jamais	n = 0 0 %	n = 0 0 %	n = 0 0 %	n = 0 0 %
Age au moment de la mise en route du suivi digestif	40 ans	47,8 ans	37 ans	36 ans
Evaluation du risque de cancer colorectal				
- évalué justement	n = 1 33 %	n = 2 28,5 %	n = 4 44,4 %	n = 1 50 %
- surestimé	n = 0 0 %	n = 3 43 %	n = 2 22,2 %	n = 1 50 %
- sous estimé	n = 1 33 %	n = 0 0 %	n = 3 33,4 %	n = 0 0 %
- ne sait pas	n = 1 33 %	n = 2 8,5 %	n = 0 0 %	n = 0 0 %
Angoissées par leur prédisposition	n = 2 67 %	n = 5 71 %	n = 7 78 %	n = 1 50 %
Age de l'annonce du diagnostic	47 ans	52 ans	39 ans	41 ans

Acceptabilité chirurgie gynécologique prophylactique	n = 1 33 %	n = 3 100 %	n = 5 62,5 %	n = 1 50 %
Lieu du suivi digestif				
- ville	n = 1 33 %	n = 0 0 %	n = 0 0 %	n = 0 0 %
- clinique	n = 0 0 %	n = 5 71 %	n = 4 44,5 %	n = 1 50 %
- hôpital	n = 2 67 %	n = 2 29 %	n = 5 62,5 %	n = 1 50 %
Enfants	n = 2 67 %	n = 7 100 %	n = 5 55 %	n = 2 100 %
Niveau d'études				
- supérieur	n = 2 67 %	n = 5 71 %	n = 7 78 %	n = 2 100 %
- secondaire	n = 0 0 %	n = 1 14,5 %	n = 1 11 %	n = 0 0 %
- primaire/collège	n = 1 33 %	n = 1 14,5 %	n = 1 11 %	n = 0 0 %

NB : 3 patientes n'ont pu répondre à l'item "Pénibilité" en raison de l'absence de réalisation des coloscopies.

Pénibilité de la coloscopies 2

Valeurs explicatives	Pénibilité ressentie de la coloscopie
Age	P = 0,07
Niveau d'études = supérieur	Fisher = 0,62
Ont des enfants = oui	Fisher = 0,32
Ont pris contact avec association HNPCC	Fisher = 0,16
Age au moment du diagnostic du syndrome HNPCC	T = -1,93 P = 0,07
Antécédents personnels de cancer colorectal	Fisher = 0,07
Antécédents personnels de cancer de l'endomètre	Fisher = 0,28
Antécédents familiaux de cancer colorectaux	Fisher = 0,48
Antécédents familiaux de cancer de l'endomètre	Fisher > 0,99

Suivi tous les ans -coloscopie -examen gynécologique -échographie pelvienne	Fisher = 0,20 Fisher > 0,99 Fisher = 0,37
Suivi psychologique	Fisher = 0,40

Les patientes qui ressentent la coloscopie comme pénible ou très pénible ont toutes rapporté que l'élément essentiel de ce ressenti provient du liquide de préparation utilisé pendant la réalisation de la coloscopie.

Les patientes plus jeunes ressentent la coloscopie comme un examen plus pénible que les patientes plus âgées. Effectivement, celles qui perçoivent la coloscopie comme pénible ou très pénible ont en moyenne 42,5 ans contre 53,5 ans pour celles d'entre elles qui décrivent la coloscopie comme pas ou peu pénible.

Il est possible que nous observions ces réactions de part le fait que les patientes plus âgées peuvent avoir une meilleure conscience du bénéfice de cet examen en raison de leur antécédent de cancer colorectal. En effet, celles ayant un antécédent personnel de cancer colorectal semble ressentir la coloscopie comme étant moins pénible que les patientes qui en sont indemnes. Par ailleurs, les plus jeunes peuvent avoir conscience de l'intensité du suivi (coloscopie tous les 1 à 2 ans) sur un très long terme ce qui peut majorer le sentiment de pénibilité de ce dernier. Les patientes ressentant la coloscopie comme pénible ou très pénible ont commencé leur suivi environ 10 ans plus tôt que les autres.

A noter que le niveau d'angoisse, le lieu de suivi et le niveau d'études ne semblent pas modifier de façon significative le ressenti de la coloscopie.

La pénibilité ressentie de la coloscopie ne semble que peu influencer le suivi digestif. Toutes les patientes la réalisent selon les modalités définies pour le syndrome HNPCC, à savoir tous les 1 à 2 ans.

3. Surveillance gynécologique et pénibilité des examens

3.1. Surveillance gynécologique

Fréquence des échographies pelviennes

	Aucune échographie pelvienne n = 10	Echographie pelvienne tous les 6 mois n = 5	Echographie pelvienne tous les ans n = 8	Echographie pelvienne tous les 2 ans n = 1
Age	49,8 ans	49,8 ans	43,7 ans	54 ans
Enfants	n = 6 60 %	n = 4 80 %	n = 6 75 %	n = 1 100 %
Niveau d'études				
- supérieure	n = 8 80 %	n = 4 80 %	n = 7 87,5 %	n = 1 100 %
- secondaire	n = 0 0 %	n = 0 0 %	n = 0 0 %	n = 0 0 %
- primaire	n = 2 20 %	n = 1 20 %	n = 1 12,5 %	n = 0 0 %
Antécédents de cancer colorectal	n = 5 50 %	n = 3 60 %	n = 4 50 %	n = 0 0 %
Antécédents de cancer de l'endomètre	n = 3 30 %	n = 1 20 %	n = 1 12,5 %	n = 0 0 %
Fréquence des coloscopies				
- tous les ans	n = 4 40 %	n = 2 40 %	n = 6 75 %	n = 0 0 %
- tous les 2 ans	n = 3 30 %	n = 3 60 %	n = 2 25 %	n = 1 100 %
- jamais	n = 3 30 %	n = 0 0 %	n = 0 0 %	n = 0 0 %
Age au moment de la mise en route du suivi digestif	44 ans	40,4 ans	39,3 ans	40 ans
Age au moment du début du suivi gynécologique	29,4 ans	22 ans	28,5 ans	30 ans
Evaluation du risque de cancer colorectal				
- évalue justement	n = 4 40 %	n = 3 60 %	n = 4 50 %	n = 0 0 %
- surestime	n = 2 20 %	n = 1 20 %	n = 2 25 %	n = 1 100 %
- sous estime	n = 2 20 %	n = 0 0 %	n = 2 25 %	n = 0 0 %
- ne sait pas	n = 2 20 %	n = 1 20 %	n = 0 0 %	n = 0 0 %

Evaluation du risque de cancer de l'endomètre - <i>évalue justement</i> - <i>surestime</i> - <i>sous estime</i> - <i>ne sait pas</i>	n = 1 10 % n = 2 20 % n = 4 40 % n = 3 30 %	n = 3 60 % n = 0 0 % n = 0 0 % n = 2 40 %	n = 3 37,5 % n = 2 25 % n = 3 37,5 % n = 0 0 %	n = 1 100 % n = 0 0 % n = 0 0 % n = 0 0 %
Evaluation du risque de cancer de l'ovaire - <i>évalue justement</i> - <i>surestime</i> - <i>sous estime</i> - <i>ne sait pas</i>	n = 1 10 % n = 4 40 % n = 1 10 % n = 4 40 %	n = 0 0 % n = 3 60 % n = 0 0 % n = 2 40 %	n = 1 12,5 % n = 7 87,5 % n = 0 0 % n = 0 0 %	n = 0 0 % n = 0 0 % n = 1 100 % n = 0 0 %
Se savaient-elles a risque avant l'annonce du diagnostic ?	n = 4 40 %	n = 3 60 %	n = 2 25 %	n = 1 100 %
Age de l'annonce du diagnostic	46,7 ans	48 ans	40,6 ans	40 ans
Acceptabilité chirurgie gynécologique prophylactique	n = 5 71 %	n = 3 75 %	n = 4 57 %	n = 0 0 %
Lieu du suivi digestif - <i>ville</i> - <i>clinique</i> - <i>hôpital</i>	n = 0 0 % n = 0 0 % n = 0 0 %	n = 0 0 % n = 0 0 % n = 5 100 %	n = 4 57 % n = 1 12,5 % n = 3 37,5 %	n = 1 100 % n = 0 0 % n = 0 0 %
Gynécologue s'est il entretenu sur les risques de cancer	n = 3 30 %	n = 5 100 %	n = 4 50 %	n = 1 100 %

Parmi les 10 patientes qui n'ont aucun suivi gynécologique, 3 patientes ont respectivement 71 ans et 76 ans (pour deux d'entre elles une hystérectomie avec ovariectomie pour cancer de l'endomètre a été réalisée à 50 ans). 2 patientes ont 24 ans et n'ont pas débuté leur suivi gynécologique, et une patiente âgée de 31 ans a reçu les résultats génétiques moins de 6 mois auparavant et n'a pas débuté ni suivi digestif ni gynécologique. Enfin une patiente âgée de 55 ans ne bénéficie plus d'échographie pelvienne en raison d'une hystérectomie avec ovariectomie à l'âge de 49 ans pour cancer de l'endomètre. On peut donc noter que 3 patientes n'ont aucun

suivi gynécologique en dépit des recommandations inhérentes au syndrome de Lynch.

Au sein de notre cohorte, 14 patientes ont au moins une échographie pelvienne régulière dont 8 tous les ans, 5 tous les 6 mois et une tous les 2 ans.

Les patientes qui se sont entretenues avec leur gynécologue de leur risque de cancer ont un meilleur suivi que les autres. En effet, parmi celles n'effectuant jamais d'échographie pelvienne seules 30 % se sont entretenues de leur prédisposition avec leur gynécologue. De plus, il semblerait que les patientes suivies à l'hôpital aient plus souvent recours à cet examen (elle sont plus nombreuses à l'effectuer tous les 6 mois).

La perception qu'elles ont des risques de cancer dans le HNPCC ne semble pas influencer la fréquence ni la réalisation des examens gynécologiques de dépistage. Cependant, ceci est probablement en rapport avec le faible effectif. En effet, si l'entretien avec un gynécologue modifie l'adhérence au suivi, il est probable qu'une meilleure perception des risques puisse influencer l'observance des patientes.

Par ailleurs, notre étude montre que 6 patientes (35 %) bénéficient d'une surveillance par hystérocopie associée à une biopsie de l'endomètre et qu'aucune patiente ne rapporte de curetage biopsique comme examen de surveillance. A noter que 12 d'entre elles (70 %) effectuent une surveillance par dosage du CA-125.

On peut noter que la surveillance gynécologique des patientes débute en moyenne à 27,5 ans. Cependant, cette surveillance ne tient pas particulièrement compte du suivi dans le cadre du HNPCC mais correspond à l'âge auquel les patientes débutent leur suivi souvent lorsqu'elles ont un désir de parentalité indépendamment de leur prédisposition. Ceci est d'autant plus vraie qu'à cet âge, peu de patientes connaissent leur statut génétique. On rappelle qu'elles ont eu l'annonce de leur prédisposition en moyenne à 44,3 ans.

3.2 Pénibilité des examens

La pénibilité des différents examens a été abordée avec les patientes. On peut noter qu'aucune n'a décrit l'examen gynécologique, l'échographie pelvienne ou la surveillance des marqueurs sériques (CA-125) comme étant pénible. Par ailleurs, parmi les 6 patientes qui ont recours à l'hystérocopie, une patiente décrit cet examen comme non pénible, 3 comme très peu pénible, 1 comme peu pénible et 1 patiente comme pénible.

4. Participations des différents acteurs de santé

Parmi les 24 patientes, seules 3 n'ont pas de suivi digestif. Les 21 autres patientes, ont un suivi digestif et ont évoqué avec leur gastro-entérologue le risque de cancer digestif dans le syndrome HNPCC. Parmi elles, 13 patientes (61 %) ont abordé avec ce dernier leur risque de cancers gynécologiques.

Parmi les 24 patientes, 3 n'ont pas de suivi gynécologique et parmi les 21 autres patientes, 19 ont informé leur gynécologue de leur prédisposition. Parmi ces 19

patientes, seules 12 (57 %) ont abordé avec ce dernier leurs risques de cancers gynécologiques dans le HNPCC.

Parmi les 24 patientes, seules 14 affirment que leur médecin généraliste prend une part active dans leur suivi.

5. Perception et évaluation des risques de cancers coliques et gynécologiques

5.1 Perception des risques de cancer colorectal

Notre étude s'est intéressée à l'évaluation des risques de cancers coliques par les femmes HNPCC. Nous avons évalué le risque objectif à partir de pourcentage proposé et le risque subjectif à partir du sentiment ressenti de développer un cancer.

A noter qu'en fonction des études, le risque cumulé sur la vie est variable selon que l'on est un homme ou une femme. Notre cohorte étant exclusivement féminine, nous avons retenu comme pourcentage de risque sur la vie de cancer colorectal entre 40 et 60 %.

Risque objectif :

Evaluation du risque de cancers coliques 1

Ne sait pas	n = 3	12,5 %
Moins de 10 %	n = 0	0 %
Entre 10 et 19 %	n = 1	4 %
Entre 20 et 39 %	n = 3	12,5 %
Entre 40 et 59 %	n = 11	46 %
Entre 60 et 80 %	n = 1	4 %
Plus de 80 %	n = 5	21 %

Cette étude montre que 25 % surestiment leur risque de cancer colorectal et 17 % le sous estiment alors que 47 % l'évaluent justement.

Evaluation du risque de cancers coliques 2

	Evaluation juste n = 11	Surestimation n = 6	Sous-estimation n = 4
Moyenne d'âge	46 ans	55 ans	40 ans
Enfants	n = 7 64 %	n = 6 100 %	n = 1 25 %
Antécédents personnels de cancer colorectal	n = 4 36 %	n = 4 67 %	n = 1 25 %
Antécédents familiaux de cancer colorectal	n = 10 91 %	n = 6 100 %	n = 3 75 %
Antécédents personnels de cancer de l'endomètre	n = 1 9 %	n = 2 33 %	n = 0 0 %
Antécédents familiaux de cancer de l'endomètre	n = 4 36 %	n = 2 33 %	n = 1 25 %
Contact avec association HNPCC	n = 5 45 %	n = 3 50 %	n = 0 0 %
Fréquence coloscopies - tous les ans - tous les 2 ans	n = 4 36 % n = 4 36 %	n = 5 83 % n = 1 17 %	n = 2 50 % n = 2 50 %
Etudes - supérieures - primaire/secondaire	n = 8 75 % n = 3 25 %	n = 5 83 % n = 1 17 %	n = 4 100 %
Angoissée par leur prédisposition	n = 7 64 %	n = 5 83 %	n = 2 50 %
Se savaient-elles à risque avant l'annonce du syndrome HNPCC - oui - non	n = 6 54,5 % n = 5 45,5 %	n = 2 33 % n = 4 77 %	n = 1 25 % n = 3 75 %
Age moyen au moment de l'annonce du diagnostic	44 ans	49,6 ans	30,7 ans

Evaluation du risque de cancers coliques 3

Valeurs explicatives	Bonnes réponses données pour le risque de cancer colorectal
Age	T = - 0,3 P = 0,73
Niveau d'études = supérieur	Fisher > 0,99
Ont des enfants = oui	Fisher = 0,67
Prise de contact avec l'association HNPCC	Fisher = 0,40
Age au moment du diagnostic de HNPCC	T = - 0,014 P = 0,99
Antécédents personnels de cancer colorectal	Fisher = 0,41
Antécédents personnels de cancer de l'endomètre	Fisher = 0,59
Antécédents familiaux de cancer colorectal	Fisher > 0,99
Antécédents familiaux de cancer de l'endomètre	Fisher > 0,99
Suivi annuel -coloscopie -examen gynécologique -échographie pelvienne	Fisher = 0,22 Fisher > 0,99 Fisher = 0,65
Suivi à l'hôpital	Fisher = 0,68
Angoisse liée à l'annonce du diagnostic HNPCC	Fisher > 0,99

Celles qui sous estiment leur risque ou l'estiment justement sont respectivement 50 % et 36 % à effectuer leur coloscopie tous les ans, alors que celles qui surestiment leur risque de cancer colorectal sont 83 % à effectuer cet examen tous les ans.

3 patientes évaluent leur risque correctement mais ne font pas de coloscopie : l'une d'entre elles a 23 ans et a programmé sa coloscopie dans l'année, une autre âgée de 71 ans n'a plus de surveillance en raison de son âge et une patiente de 31 ans a eu son résultat récemment et n'a pas encore débuté son suivi digestif. Par ailleurs, on peut noter que, parmi les patientes qui sous estiment leur risque de cancer colorectal, aucune n'est en contact avec l'association HNPPC alors que parmi celles qui estiment justement leur risque ou le surestiment, 45 % à 50 % ont pris contact avec l'association.

Risque subjectif

Parmi celles qui surestiment leur risque de cancer colorectal, 83 % l'évaluent comme très élevé et 17 % comme élevé.

Parmi celles qui sous estiment ce risque, 75 % l'évaluent comme moyen et 25 % comme élevé. Parmi celles qui évaluent justement leur risque, 18 % l'ont évalué comme très élevé, 36 % comme élevé et 36 % comme moyen (une patiente n'a pas su évaluer son sentiment quant au risque de cancer colorectal par rapport à la population générale).

Si seulement 46 % évaluent justement leur risque de façon objective, on peut noter que 54 % des patientes ont le sentiment que leur risque de développer un cancer colorectal est tout de même élevé voire très élevé par rapport à la population générale.

5.2 Perception des risques de cancer de l'endomètre

De même, nous avons souhaité évaluer la perception du risque de cancer de l'endomètre et de l'ovaire dans le syndrome HNPCC.

Nous avons retenu comme risque cumulé sur la vie en ce qui concerne le cancer de l'endomètre entre 40 et 60 % et comme risque de cancer de l'ovaire entre 10 et 12%.

On peut noter que 33 % des patientes évaluent justement leur risque de cancer de l'endomètre, que 29 % le sous estiment, 16 % le surestiment et 21 % ne peuvent évaluer ce risque (contre 12,5 % pour le colon).

Evaluation du risque de cancer de l'endomètre 1

Ne sait pas	n = 5	21 %
Moins de 10%	n = 1	4 %
Entre 10 et 19 %	n = 2	8 %
Entre 20 et 39 %	n = 4	16,5 %
Entre 40 et 59 %	n = 8	33 %
Entre 60 et 80 %	n = 1	4 %
Plus de 80 %	n = 3	12,5 %

Evaluation du risque de cancer de l'endomètre 2

	Evaluation juste n = 8 33 %	Surestimation n = 4 16 %	Sous-estimation n = 7 29 %
Moyenne d'âge	45 ans	57 ans	37,5 ans
Enfants	n = 5 62,5 %	n = 4 100 %	n = 3 43 %
Antécédents personnels de cancer de l'endomètre	n = 1 12,5 %	n = 2 50 %	n = 0 0 %
Antécédents familiaux de cancer de l'endomètre	n = 4 50 %	n = 2 50 %	n = 2 28 %
Antécédents personnels de cancer colorectal	n = 3 37,5 %	n = 3 75 %	n = 1 14 %
Antécédents familiaux de cancer colorectal	n = 7 87,5 %	n = 4 100 %	n = 6 86 %
Contact avec association HNPCC	n = 4 50 %	n = 2 50 %	n = 2 17 %
Echographie pelvienne			
- tous les ans	n = 3 37,5 %	n = 2 50 %	n = 3 43 %
- tous les 2 ans	n = 1 12,5 %	n = 0 0 %	n = 0 0 %
- tous les 6 mois	n = 3 37,5 %	n = 0 0 %	n = 0 0 %
- jamais	n = 1 12,5 %	n = 2 50 %	n = 4 57 %
Etudes supérieures	n = 7 87,5 %	n = 4 100 %	n = 72 %
Angoissées par leur prédisposition			
-oui	n = 5 62,5 %	n = 3 75 %	n = 3 43 %
Se savaient elles à risque avant l'annonce			
- oui	n = 7 87,5 %	n = 2 50 %	n = 1 14 %
- non	n = 1 12,5 %	n = 2 50 %	n = 6 86 %
Age de l'annonce du diagnostic	41,5 ans	52,2 ans	35,3 ans
Acceptabilité d'une chirurgie prophylactique	n = 3 37,5 %	n = 1 25 %	n = 5 71 %
Gynécologue n'a pas discuté des risques de cancers gynécologiques	n = 4 38 %	n = 0 0 %	n = 5 71 %

A noter que 5 patientes n'ont pas su chiffrer leur risque de cancers de l'endomètre, dont 1 patiente de 76 ans qui n'effectue plus de surveillance gynécologique. 3 patientes n'ont pas répondu en raison d'un antécédent d'hystérectomie curative pour cancer de l'endomètre. Enfin une patiente a répondu ne pas se sentir concernée.

Evaluation du risque de cancer de l'endomètre 3

Valeurs explicatives	Bonnes réponses données pour le risque de cancer de l'endomètre
Age	T = - 0,47 P = 0,64
Niveau d'études = supérieur	Fisher = 0,62
Ont des enfants = oui	Fisher = 0,66
Prise de contact avec l'association HNPCC	Fisher = 0,37
Age au moment du diagnostic de HNPCC	T = - 0,6 P = 0,55
Antécédents personnels de cancer colorectal	Fisher = 0,67
Antécédents personnels de cancer de l'endomètre	Fisher > 0,99
Antécédents familiaux de cancer colorectal	Fisher > 0,99
Antécédents familiaux de cancer de l'endomètre	Fisher = 0,37
Suivi annuel -coloscopie -examen gynécologique -échographie pelvienne	Fisher = 0,89 Fisher = 0,12 Fisher = 0,35
Suivi à l'hôpital	Fisher > 0,99
Angoisse liée à l'annonce du diagnostic HNPCC	Fisher > 0,99

Tout comme l'évaluation du risque de cancer colique, l'âge et les antécédents personnels de cancers gynécologiques influent sur la perception du risque de cancer. En effet, la moyenne d'âge des patientes qui surestiment leur risque de cancer de l'endomètre est de 57 ans alors qu'elle est de 37,5 ans pour celles qui le sous estiment et de 45,5 ans pour celles qui l'évaluent justement.

Par ailleurs, les patientes qui surestiment leur risque de cancer de l'endomètre ont, pour 50 % d'entre elles, un antécédent personnel de cancer de l'endomètre. Celles qui évaluent leur risque de manière adaptée ont, pour 12,5 % d'entre elles, développé ce cancer, et parmi celles qui le sous estiment, aucune ne l'a développé.

On peut en déduire que les femmes qui ont tendance à sous estimer leur risque de cancers gynécologiques sont plus jeunes et sont indemnes de cancer de l'endomètre.

On peut noter également que les patientes qui se sont entretenues avec leur gynécologue de leur prédisposition ont une meilleure perception de leur risque de cancers. En effet, parmi celles qui sous estiment leur risque de cancer de l'endomètre, 71 % d'entre elles n'ont pas évoqué leur risque de cancers gynécologiques avec leur gynécologue et 28 % n'ont pas de suivi gynécologique.

Parmi les patientes qui surestiment leur risque, toutes ont évoqué ce sujet avec leur gynécologue et parmi celles qui évaluent correctement leur risque, 62 % ont abordé cette problématique avec leur gynécologue.

D'autre part, la sous évaluation du risque de cancers gynécologiques semble modifier la participation au suivi gynécologique puisque les patientes qui sous estiment ce

risque sont moins bien suivies : 57 % ne font jamais d'échographie pelvienne alors que le chiffre est de 50 % pour celles qui surestiment leur risque de cancer de l'endomètre (dont une patiente âgée de 76 ans pour laquelle un examen clinique gynécologique seul a été décidé comme toute surveillance au vu de l'âge) et de 12,5 % pour celles qui évaluent justement le risque.

Parmi celles qui surestiment leur risque de cancer de l'endomètre 50 % effectuent une échographie pelvienne tous les ans et 50 % n'en font jamais (dont une patiente âgée de 76 ans pour laquelle un examen clinique gynécologique seul a été décidé comme toute surveillance au vu de l'âge).

De plus, parmi les patientes qui sous estiment leur risque, seules 17 % sont en contact avec l'association HNPCC alors que pour celles qui le surestiment ou l'estiment justement, 50 % l'ont contacté.

Risque subjectif :

Au sein de notre cohorte de 24 patientes, 2 se sont dites sans opinion concernant cet item, 3 ont jugé leur risque de cancer de l'endomètre comme étant faible (moyenne d'âge 48 ans), 11 patientes comme moyen (moyenne d'âge : 41,8 ans), 2 comme élevé (moyenne d'âge : 55,5 ans) et 6 patientes comme très élevé (moyenne d'âge 50,3 ans). Comme pour le risque objectif, les patientes plus jeunes semblent évaluer leur risque de cancer de l'endomètre comme moins important que les patientes plus âgées.

5.3 Perception des risques de cancer de l'ovaire

Aucune patiente, au moment de l'étude, n'a développé de cancer de l'ovaire et une patiente a un antécédent familial de ce cancer.

Les études s'accordent à dire que le risque cumulé sur la vie du cancer de l'ovaire est entre 10 et 12%.

Evaluation du risque de cancers de l'ovaire 1

Ne sait pas	n = 6 25 %
Moins de 10 %	n = 2 8 %
Entre 10 et 19 %	n = 2 8 %
Entre 20 et 39 %	n = 3 12,5 %
Entre 40 et 59 %	n = 7 29 %
Entre 60 et 80 %	n = 1 4 %
Plus de 80 %	n = 3 12,5 %

Cette étude semble montrer que les patientes surestiment leur risque de cancer de l'ovaire. En effet elles sont 78 % à évaluer ce type de cancer comme étant supérieur à 20 %. On peut noter que seules 8 % des patientes ont su l'évaluer justement alors que 8 % le sous estiment et 25 % n'ont pu répondre à cet item.

Evaluation du risque de cancers de l'ovaire 2

Acceptabilité d'une chirurgie prophylactique	n = 2 100 %	n = 6 43 %	n = 1 50 %
	Evaluation juste n = 2 11 %	Surestimation n = 14 78 %	Sous-estimation n = 2 11 %
Gynécologue n'a pas discuté des risques de cancers gynécologiques personnels de cancer de l'endomètre	n = 1 28 ans 50 %	n = 9 49,4 ans 64 %	n = 1 39 ans 50 %
Antécédents personnels de cancer de l'endomètre	n = 0 0 %	n = 3 21 %	n = 0 0 %
Antécédents familiaux de cancer colique	n = 1 50 %	n = 13 93 %	n = 2 100 %
Antécédents familiaux de cancer gynécologique	n = 1 50 %	n = 5 36 %	n = 1 50 %
Contact avec association HNPCC	n = 0 0 %	n = 6 43 %	n = 0 0 %
Fréquence des coloscopies			
- tous les ans	n = 2 100 %	n = 9 64 %	n = 0 0 %
- tous les 2 ans	n = 0 0 %	n = 4 29 %	n = 2 100 %
- jamais	n = 0 0 %	n = 1 7 %	n = 0 0 %
Echographie pelvienne			
- tous les ans/6 mois	n = 1 50 %	n = 9 64 %	n = 1 50 %
- tous les 2 ans	n = 0 0 %	n = 0 0%	n = 0 0 %
- jamais	n = 1 50 %	n = 5 36 %	n = 0 0 %
Niveau d'étude s			
- supérieur	n = 2 100 %	n = 11 78,5 %	n = 2 100 %
- primaire/secondaire	n = 0 0 %	n = 3 21,5 %	n = 0 0 %
Angoisse			
- oui	n = 1 50 %	n = 10 71 %	n = 1 50 %
- non	n = 1 50 %	n = 4 29 %	n = 1 50 %
Se savaient elles à risque avant l'annonce ?			
- oui	n = 1 50 %	n = 6 43 %	n = 2 100 %
- non	n = 1 50 %	n = 8 57 %	n = 0 0 %
- Age moyen au moment de l'annonce	26,5 ans	46 ans	30,5 ans

Evaluation du risque de cancers de l'ovaire 3

Valeurs explicatives	Bonnes réponses données pour le risque de cancer de l'ovaire
Age	T = - 0,97 P = 0,34
Niveau d'études = supérieur	Fisher = 0,47
Ont des enfants = oui	Fisher > 0,99
Prise de contact avec l'association HNPCC	Fisher > 0,99
Age au moment du diagnostic de HNPCC	T = -0,5 P = 0,44
Antécédents personnels de cancer colorectal	Fisher = 0,20
Antécédents personnels de cancer de l'endomètre	Fisher > 0,99
Antécédents familiaux de cancer colorectal	Fisher > 0,99
Antécédents familiaux de cancer de l'endomètre	Fisher > 0,99
Suivi annuel -coloscopie -examen gynécologique -échographie pelvienne	Fisher > 0,99 Fisher = 0,55 Fisher > 0,99
Suivi à l'hôpital	Fisher = 0,57
Angoisse liée à l'annonce du diagnostic HNPCC	Fisher = 0,036

Les patientes qui surestiment leur risque de l'ovaire sont plus âgées (âge moyen de 49 ans versus 28 ans pour celles qui l'évaluent justement et 39 ans pour celles qui le sous-estiment) et ont souvent un antécédent de cancers gynécologiques (21 %).

Celles qui évaluent justement leur risque ou qui le sous évaluent sont plutôt indemnes de tous cancers gynécologiques.

Par ailleurs, celles qui surestiment leur risque ont eu l'annonce de leur diagnostic à un âge plus avancé avec une moyenne de 46 ans contre 28,5 ans pour celles qui évaluent justement leur risque ou celles qui le sous estiment. On peut également noter que celles qui surestiment leur risque de cancer de l'ovaire sont parmi celles qui se disent angoissées par leur prédisposition.

On peut noter que, même si les patientes ont abordé dans 64 % des cas leur risque de cancer avec leur gynécologue, elles évaluent majoritairement à la hausse leur risque de cancer de l'ovaire.

Risque subjectif :

Parmi les 24 patientes de notre étude, 1 d'entre elles est âgée de 54 ans et a jugé ce risque comme très faible, 2 comme faible (moyenne d'âge 46 ans), 11 comme moyen (moyenne d'âge 37,4 ans), 2 comme élevé (moyenne d'âge 55,5 ans) et 6 comme très élevé (moyenne d'âge 50,3 ans) Enfin, 2 patientes n'ont pas d'avis sur cet item.

La perception élevée voire très élevée selon les patientes de leur risque de cancers de l'ovaire ne semble pas influencer l'éventuelle acceptabilité d'une chirurgie gynécologique prophylactique.

Notre étude montre que les patientes qui sous estiment leur risque de développer un cancer colorectal sous estiment également leur risque de cancer de l'endomètre et

inversement. De même, les patientes qui surestiment leur risque de cancer colorectal surestiment également leur risque de cancer de l'endomètre et de l'ovaire.

Par ailleurs, celles qui évaluent justement leur risque de cancer colorectal semble évaluer au plus juste leur risque de cancer de l'endomètre. Néanmoins, elles surestiment leur risque de cancer de l'ovaire. Cependant, il faut noter qu'au cours du questionnaire soumis aux patientes, plus de 50 % des femmes ont été surprises de l'annonce d'un risque de cancer sur l'ovaire. Elles ont donc rapporté leur risque de cancers de l'endomètre à celui de l'ovaire. Ceci explique une apparente surestimation de ces risques traduisant, initialement pour la plus part, une sous estimation voire même une méconnaissance.

6. Évaluation du niveau d'angoisse des patientes

Nous avons étudié l'angoisse des patientes suite à l'annonce du diagnostic de syndrome HNPCC et les éléments pouvant interférer avec ce ressenti.

(Voir tableau ci-après)

Mesure de l'angoisse des patientes 1

	Patientes angoissées n = 16 66 %	Patientes non angoissées n = 8 34 %
Age	48,6 ans	43,6 ans
Niveau d'études - <i>primaire</i> - <i>secondaire</i> - <i>supérieure</i>	n = 1 6 % n = 2 13 % n = 13 81 %	n = 0 0 % n = 2 25 % n = 6 75 %
Patientes avec enfant(s)	n = 12 75 %	n = 5 62 %
Association HNPCC - <i>oui</i> - <i>non</i>	n = 6 37,5% n = 10 62,5 %	n = 3 37,5 % n = 5 62,5 %
Perception des risques de cancer colorectal - <i>très élevée</i> - <i>élevée</i> - <i>moyenne</i> - <i>faible</i> - <i>ne sait pas</i>	n = 5 31 % n = 4 25 % n = 5 31 % n = 1 6,25 % n = 1 6,25 %	n = 2 25 % n = 2 25 % n = 3 37,5 % n = 0 0 % n = 1 12,5 %
Perception des risques de cancer de l'endomètre - <i>très élevée</i> - <i>élevée</i> - <i>moyenne</i> - <i>faible</i> - <i>ne sait pas</i>	n = 4 25 % n = 2 12,5 % n = 7 44 % n = 2 12,5 % n = 1 6 %	n = 2 25 % n = 0 0 % n = 4 50 % n = 1 12,5 % n = 1 12,5 %
Fréquence des coloscopies - <i>jamais</i> - <i>tous les ans</i> - <i>tout les 2 ans</i>	n = 1 6,25 % n = 9 56 % n = 6 37 %	n = 2 25 % n = 3 37,5 % n = 3 37,5 %
Fréquence des échographies pelviennes - <i>jamais</i> - <i>tous les 6 mois</i> - <i>tous les ans</i> - <i>tous les 2 ans</i>	n = 6 37,5 % n = 5 31 % n = 5 31 % n = 0 0 %	n = 4 50 % n = 1 12,5 % n = 3 37,5 % n = 0 0 %
Fréquence des hystéroscopies - <i>jamais</i> - <i>tous les ans</i> - <i>tous les 2 ans</i>	n = 9 64 % n = 4 28 % n = 1 7 %	n = 7 87,5 % n = 1 12,5 % n = 0 0 %

Antécédents familiaux de cancers colorectaux - <i>oui</i> - <i>non</i>	n = 14 87 % n = 2 13 %	n = 8 100 % n = 0 0 %
Antécédents familiaux de cancer de l'endomètre - <i>oui</i> - <i>non</i>	n = 6 37,5 % n = 8 62,5 %	n = 3 43 % n = 4 57 %
Antécédents personnels de cancers colorectaux - <i>oui</i> - <i>non</i>	n = 11 69 % n = 5 31 %	n = 1 12,5 % n = 7 87,5 %
Antécédents personnels de cancer de l'endomètre - <i>oui</i> - <i>non</i>	n = 4 25 % n = 12 75 %	n = 1 12,5 % n = 7 87,5 %
Niveau de stress - <i>peu angoissant</i> - <i>angoissant</i> - <i>très angoissant</i>	n = 5 31 % n = 5 31 % n = 6 38 %	
Prise de traitement pour palier à ces angoisses	n = 3 19 %	

Angoisse liée à l'annonce du diagnostic 2

Valeurs explicatives	Angoisse liée à l'annonce du syndrome HNPCC
Age	T = 0,91 P = 0,38
Niveau d'études = supérieur	Fisher > 0,99
Ont des enfants = oui	Fisher = 0,66
Ont pris contact avec association HNPCC	Fisher > 0,99
Age au moment du diagnostic du syndrome HNPCC	T = 0,92 P = 0,37
Antécédents personnels de cancer colorectal	Fisher = 0,02

Antécédents personnels de cancer de l'endomètre	Fisher = 0,99
Antécédents familiaux de cancer colorectaux	Fisher = 0,52
Antécédents familiaux de cancer de l'endomètre	Fisher > 0,99
Suivi tous les ans -coloscopie -examen gynécologique -échographie pelvienne	Fisher = 0,40 Fisher > 0,99 Fisher = 0,22
Suivi psychologique	Fisher = 0,22

De manière générale les patientes se sont dites angoissées par l'annonce du diagnostic (66 % contre 33 %).

Par ailleurs, les patientes ayant un antécédent de cancer (colique ou de l'endomètre) paraissent être plus angoissées que les patientes qui en sont indemnes. En effet, parmi les 12 patientes qui ont un antécédent de cancer colorectal, 11 patientes se déclarent être angoissées, soit 91 %. Parmi les 12 patientes indemnes de tout cancer colorectal, seules 5 patientes se disent angoissées, soit 41 %. Parmi les 5 patientes ayant un antécédent de cancer de l'endomètre, 4 se disent angoissées, soit 80 %, et parmi les 19 patientes indemnes de cancer de l'endomètre, 12 se disent angoissées, soit 63 %.

En revanche, les antécédents familiaux de cancers colorectaux et de l'endomètre ne semblent pas modifier le niveau de stress des patientes avec un Fisher respectivement de 0,52 et supérieur à 0,99.

Notre étude n'a pas montré de lien significatif entre le niveau d'anxiété des patientes et leur niveau d'études d'une part, et la prise de contact avec l'association HNPCC d'autre part (Fisher $>0,99$).

Il apparaît que, si la surveillance digestive est effectuée par les patientes en adéquation avec les recommandations, celles qui se disent anxieuses semblent effectuer plus souvent leur coloscopie avec une fréquence annuelle plutôt que tous les 2 ans.

Parmi les 16 patientes qui se disent anxieuses par l'annonce du diagnostic, 5 déclarent ne pas avoir eu de proposition de soutien psychologique encadré. Parmi ces 5 patientes, 3 ont souhaité que ce type de soutien leur soit proposé.

Parmi les patientes anxieuses, nous avons souhaité évaluer le niveau de ce stress. Parmi les 16 patientes, 5 ont déclaré que l'annonce du diagnostic a été peu anxieuse, 5 l'ont décrit comme anxieuse et 6 comme très anxieuse. Les 3 patientes qui ont recours à un traitement anxiolytique et/ou antidépresseur ont déclaré que l'annonce de ce diagnostic a été très anxieuse.

On peut noter que seul le niveau d'anxiété a été évalué dans notre étude. Nous n'avons pas évalué l'incidence des dépressions à l'annonce du diagnostic.

7. Satisfaction des informations reçues par les patientes :

Nous avons souhaité étudier la satisfaction des patientes quant aux informations reçues et les éléments qui semblent l'influencer.

Aucune patiente ne s'est dite très insatisfaite des informations délivrées sur sa prédisposition.

Niveau de satisfaction des patientes

	Très satisfaite n = 2	Satisfaite n = 18	Peu satisfaite n = 2	Insatisfaite n = 2
âge	42 ans	44 ans	61 ans	50,5 ans
Contact avec association HNPCC	n = 0 0 %	n = 9 50 %	n = 0 0 %	n = 0 0 %
Antécédents cancer colorectal	n = 0 0 %	n = 9 50 %	n = 1 50 %	n=2 100%
Antécédents cancer endomètre	n = 1 50 %	n = 2 11 %	n = 1 50 %	n = 1 50 %
Perception risque colique				
- juste évaluation	n = 1 50 %	n = 10 56 %	n = 0 0 %	n = 0 0 %
- surestime	n = 0 0 %	n = 4 22 %	n = 1 50 %	n = 1 50 %
- sous estime	n = 1 50 %	n = 2 11 %	n = 0 0 %	n = 1 50 %
- ne sait pas	n = 0	n = 2 11 %	n = 1 50 %	n = 0 0 %
Perception risque de cancer de l'endomètre				
- juste évaluation	n = 1 50 %	n = 7 39 %	n = 0 0 %	n = 0 0 %
- surestime	n = 0 0 %	n = 2 11 %	n = 1 50 %	n = 1 50 %
- sous estime	n = 1 50 %	n = 5 28 %	n = 0 0 %	n = 1 50 %
- ne sait pas	n = 0 0 %	n = 4 22 %	n = 1 50 %	n = 0 0 %
Perception risque de cancer de l'ovaire				
- juste évaluation	n = 1 50 %	n = 0 0 %	n = 0 0 %	n = 1 50 %
- surestime	n = 1 50 %	n = 11 61 %	n = 1 50 %	n = 1 50 %
- sous estime	n = 0 0 %	n = 2 11 %	n = 0 0 %	n = 0 0 %
- ne sait pas	n = 0 0 %	n = 5 28 %	n = 1 50 %	n = 0 0 %
Angoisse	n = 1 50 %	n = 12 67 %	n = 1 50 %	n = 2 100 %
Généraliste prend part au suivi	n = 0 0 %	n = 10 55 %	n = 2 100 %	n = 2 100 %
Gynécologue a discute des risques de cancers gynécologiques	n = 1 50 %	n = 9 50 %	n = 1 50 %	n = 2 100 %

Age a l'annonce du diagnostic	41 ans	41 ans	57 ans	43,5 ans
Acceptabilité d'une chirurgie gynécologique prophylactique	n = 1 50 %	n = 9 50 %	n = 1 50 %	n = 1 50 %

Les patientes se sont dites majoritairement satisfaites des informations reçues quant à leur prédisposition essentiellement sur les risques de cancer digestif et extra digestif, le mode de transmission du syndrome et donc, les risques pour les autres membres de la famille ainsi que sur les modalités du suivi.

Il apparaît que les patientes plus âgées semblent moins satisfaites que les patientes plus jeunes. En effet, parmi les 4 patientes se disant peu ou insatisfaites (17 %), la moyenne d'âge est de 55,5 ans alors qu'elle est de 43 ans pour celles se disant satisfaites.

On peut noter que les patientes satisfaites par les informations reçues ont majoritairement pris contact avec l'association HNPCC alors que les patientes insatisfaites ou peu satisfaites n'ont pour aucune d'entre elles, pris contact avec cette structure.

Parmi les patientes satisfaites ou très satisfaites par ces informations, elles sont en moyenne 53 % à évaluer justement leur risque de cancer colique alors qu'aucune des patientes peu ou pas satisfaites ne l'évalue justement. De même, parmi les patientes satisfaites, 45% évaluent justement leur risque de cancer de l'endomètre contre 0 % parmi celles qui sont peu ou pas satisfaites.

Par ailleurs, nous avons souhaité connaître quels sont les praticiens qui ont le plus répondu à leurs attentes. Seul le généticien semble avoir, à l'unanimité, apporté les informations de façon claires et satisfaisantes aux patientes.

Parmi les autres acteurs de santé, le gastro-entérologue a été cité par 14 patientes (58 %) comme l'un des médecins qui a le plus répondu à leurs attentes après le généticien. Le gynécologue a lui été cité par 9 patientes (37,5 %), ce dernier arrivant après le gastro-entérologue de manière systématique en terme de satisfaction. Le médecin généraliste n'a été cité, quant à lui, qu'une seule fois. A noter que 2 patientes ont cité la famille en terme de satisfaction des informations reçues et notamment les enfants comme interlocuteurs privilégiés et source d'information.

8. Acceptabilité d'une chirurgie gynécologique prophylactique

Nous nous sommes intéressés à l'acceptabilité d'une chirurgie gynécologique prophylactique. Pour cela, après avoir rappelé aux patientes leurs risques cumulés sur la vie de développer un cancer de l'endomètre et de l'ovaire (40 à 60 % pour le cancer de l'endomètre et 8 à 12 % pour le cancer de l'ovaire), nous avons voulu connaître leur position face à cette possible prise en charge.

Parmi les 24 patientes, 5 ont développé un cancer de l'endomètre avant cette étude avec un âge moyen de survenue de 51 ans. Aucune patiente ayant participé à cette étude n'a développé de cancer de l'ovaire. Parmi les 19 patientes n'ayant pas eu de cancer de l'endomètre, 12 (63 %) sont favorables à cette prise en charge et 7 (37 %) d'entre elles ne le sont pas.

Acceptabilité d'une chirurgie gynécologique prophylactique 1

	Patientes favorables à une chirurgie gynécologique prophylactique n = 12	Patientes défavorables à une chirurgie gynécologique prophylactique n = 7
Age moyen Age de la plus jeune Age de la plus âgée	40,4 ans 24 ans 65 ans	49 ans 24 ans 71 ans
Niveau d'études - <i>supérieur</i> - <i>secondaire</i> - <i>primaire</i>	n = 9 75 % n = 2 17 % n = 1 8 %	n = 6 86 % n = 1 14 % n = 0 0 %
Antécédents familiaux de cancers colorectaux - <i>oui</i>	n = 11 92 %	n = 6 86 %
Antécédents familiaux de cancer de l'endomètre - <i>oui</i> - <i>non</i> - <i>ne sait pas</i>	n = 3 25 % n = 6 50 % n = 3 25 %	n = 4 57 % n = 3 43 % n = 0 0 %
Antécédents personnels de cancer colorectal - <i>oui</i>	n = 5 * 42 %	n = 3 ** 43 %
Fréquence coloscopie - 1 à 2 ans - <i>aucune</i>	n = 11 92 % n = 1 8 %	n = 5 71 % n = 2 29 %
Suivi gynécologique - <i>oui</i> - <i>non</i>	n = 11 92 % n = 1 8 %	n = 6 86 % n = 1 14 %
Fréquence échographie pelvienne - 6 mois à 1 an - tous les 2 ans - <i>jamais</i>	n = 7 58 % n = 5 42 % n = 0 0 %	n = 5 71 % n = 0 0 % n = 2 9 %
Fréquence hystéroscopie - tous les ans - <i>jamais</i>	n = 3 25 % n = 9 75 %	n = 2 28 % n = 5 72 %
Gynécologue a abordé le risque de cancer endomètre/ovaire	n = 7 58 %	n = 3 43 %

Lieu du suivi gynécologique		
- clinique/ville	n = 4 33 %	n = 6 86 %
- hôpital	n = 6 50 %	n = 1 14 %
- aucun	n = 2 17 %	

* : moyenne d'âge de survenue du cancer colorectal 36,4 ans

** moyenne d'âge de survenue du cancer colorectal 46 ans

Acceptabilité d'une chirurgie gynécologique prophylactique 2

Variables explicatives	Accepteraient une hystérectomie
Age	P = 0,17
Niveau d'étude = supérieur	Fisher = 0,62
Ont des enfants = oui	Fisher > 0,99
Prise de contact avec l'association	Fisher = 0,64
Age au moment du diagnostic de HNPCC	Fisher = 0,64
Antécédents personnels de cancer du colon	Fisher > 0,99
Antécédents personnels de cancer de l'endomètre	Fisher > 0,99
Antécédents familiaux de cancer du colon	Fisher > 0,99
Antécédents de cancer de l'endomètre	Fisher = 0,33

Parmi les 12 patientes favorables à une intervention, 11 sont plus intéressées par une hystérectomie avec ovariectomie et seule 1 patiente juge qu'une hystérectomie sans

annexectomie est pertinente en justifiant que le risque de développer un cancer de l'ovaire est selon elle, faible et ne justifie donc pas cette prise en charge.

L'âge moyen auquel cette chirurgie leur semble envisageable est de 51 ans. 2 patientes l'envisagent avant 50 ans et 6 patientes après 55 ans. Parmi les 12 patientes favorables, 5 (41 %) sont déjà ménopausées au moment de l'étude, soit de manière naturelle (4 d'entre elles), soit de manière artificielle (1 patiente suite à une radiothérapie pour cancer du rectum) et 7 ne le sont pas (64 %).

Les patientes favorables à une chirurgie se sont entretenues des risques de cancer avec leur gynécologue dans 58 % des cas alors que celles qui ne sont pas favorables à cette procédure l'ont fait dans 43 % des cas.

Dans notre étude, le suivi gynécologique ne semble pas modifier l'acceptabilité d'une chirurgie prophylactique. Il en est de même pour le niveau d'études.

Les raisons rapportées par les patientes qui ne se disent pas favorables à une chirurgie prophylactique sont les suivantes :

- le risque de développer un cancer de l'endomètre est trop faible pour envisager ce type de prise en charge.
- la connaissance de leur syndrome permet d'effectuer une surveillance adaptée, elle-même corrélée aux risques de développer une pathologie cancéreuse, ce qui permet un dépistage plus précoce et une prise en charge adaptée. Par ailleurs, le cancer de l'endomètre peut être traité au moment de son dépistage.

- il existe un risque chirurgical (risque anesthésique et/ou complications post opératoires).

Effets de la chirurgie gynécologique prophylactique sur le risque de cancer

	Accepteraient une chirurgie gynécologique prophylactique n = 12	N'accepteraient pas une chirurgie prophylactique n = 7
Réduit risque de cancer de l'endomètre		
- <i>oui</i>	n = 5 42 %	n = 1 14 %
- <i>non</i>	n = 3 25 %	n = 5 71 %
- <i>ne sait pas</i>	n = 4 33 %	n = 1 14 %
Réduit risque de cancer de l'ovaire		
- <i>oui</i>	n = 5 42 %	n = 1 14 %
- <i>non</i>	n = 3 25 %	n = 5 71 %
- <i>ne sait pas</i>	n = 4 33 %	n = 1 14 %

Les patientes qui sont favorables à une chirurgie gynécologique prophylactique pensent pour 42 % d'entre elles que cette procédure réduit le risque de cancer de l'endomètre et de l'ovaire, elles sont 71 % parmi celles qui ne sont pas favorables à cette intervention à penser qu'elle ne réduit pas le risque de cancers gynécologiques.

9. Contraception et traitement hormonal substitutif

9.1 Contraception

Parmi les 24 patientes de l'étude, 11 ne sont pas ménopausées et parmi elles, 8 ont une contraception, soit 73 %. Au sein de la population générale, on peut noter que 60 % des femmes ont recours à la pilule comme moyen contraceptif (INPES) et 20 % au stérilet. Ces résultats montrent que, pour les femmes HNPCC, l'utilisation d'une contraception est faite sans réticence.

9.2 Traitement hormonal substitutif

Nous avons souhaité connaître la position des femmes par rapport au traitement hormonal substitutif et si, selon elles, le syndrome HNPCC constitue une contre indication à la prise de ce type de traitement.

Parmi les 24 patientes, 13 (54 %) sont ménopausées avec un âge moyen de survenue de 42,8 ans. Seules 5 patientes (38 %) ont un traitement hormonal et donc 62 % d'entre elles n'y ont pas recours. Au sein de la population générale, même si les pourcentages exacts ne sont pas connus, on estime que 30 à 50 % des femmes dont l'âge se situe entre 48 ans et 64 ans ont recours au traitement hormonal substitutif.(Rozenbaum et al.).

Parmi les 13 patientes ménopausées, 5 ont développé un cancer de l'endomètre. Parmi ces 5 patientes, 2 étaient ménopausées avant de développer leur cancer et 3 l'ont été suite à l'hystérectomie et ovariectomie curatives. Parmi ces 5 femmes ayant développé un cancer de l'endomètre, 2 (40 %) ont un traitement hormonal substitutif.

Les raisons évoquées par les 8 patientes ménopausées, ne prenant pas de traitement hormonal substitutif sont systématiquement les mêmes : du fait qu'elles sont susceptibles de développer des pathologies gynécologiques cancéreuses, le traitement hormonal substitutif est formellement contre indiqué, ce dernier favoriserait selon elles le développement de cancers gynécologiques et ce de manière équivalente pour le cancer du sein, de l'endomètre et de l'ovaire.

Parmi les 11 patientes qui envisagent de recourir, si on leur proposait, à une hystérectomie et ovariectomie de prévention, 7 ne sont pas ménopausées. Il leur a donc été demandé si elles auraient recours au traitement hormonal substitutif au décours de cette chirurgie. Il s'avère que toutes, une fois cette chirurgie réalisée, y seraient favorables.

C. DISCUSSION

Notre travail a montré que les patientes ont un suivi digestif en adéquation avec les recommandations. Elles ont recours à la coloscopie de dépistage au moins tous les 2 ans. Certaines patientes l'effectuent tous les ans, elles sont plus âgées, ont souvent un antécédent de cancer colorectal, ont tendance à surestimer leur risque de cancers, ont plus souvent des enfants et se disent plus angoissées par leur prédisposition. La pénibilité ressentie de la coloscopie ne semble que peu influencer le suivi digestif. Cependant, elle semble être majorée pour les plus jeunes et pour les patientes indemnes de cancers.

Les patientes semblent avoir un moins bon suivi gynécologique. En effet, si elles bénéficient d'échographies pelviennes de dépistage de façon générale, elles ne sont que 6 (35 %) à bénéficier d'hystérosopies avec biopsie de l'endomètre comme examen de dépistage et 12 (70 %) du dosage du marqueur CA-125. Les patientes qui se sont entretenues avec leur gynécologue de leur risque de cancer ont un meilleur suivi que les autres, mais seules 12 d'entre elles ont abordé avec ce dernier les risques de cancers gynécologiques dans le HNPPC.

Cette étude montre que 47 % des patientes évaluent justement leur risque de cancer colorectal et qu'elles sont 54 % à estimer que leur risque est élevé voire très élevé par rapport à la population générale alors que 25 % surestiment ce risque et 17 % le sous estiment. Toutes les patientes se sont entretenues avec leur gastro-entérologue ou leur chirurgien digestif de leur risque de cancers coliques.

Par ailleurs, seules 33 % des patientes évaluent justement leur risque de cancer de l'endomètre alors que 29 % le sous estiment, 16 % le surestiment et 21 % ne peuvent chiffrer ce risque (contre 12,5% pour le colon). Tout comme l'évaluation du risque de cancer colique, l'âge et les antécédents personnels de cancers et le fait d'être en contact avec l'association HNPCC influent sur la perception du risque de cancers. Celles qui se sont entretenues avec leur gynécologue de leur prédisposition ont une meilleure perception de leur risque de cancers.

En ce qui concerne l'évaluation du risque de cancer de l'ovaire seules 8 % ont su l'évaluer justement. Elles sont 78 % à l'évaluer comme étant supérieur à 20 %, alors que 8 % le sous estiment et 25 % n'ont pu répondre à cet item. Le paramètre qui semble modifier cette perception est l'âge des patientes (les plus âgées l'évaluent à la hausse).

De façon générale celles qui surestiment leur risque colique surestiment également leurs risques gynécologiques. Il en est de même pour celles qui sous estiment leur risque colique, elles ont aussi tendance à sous estimer leur risques gynécologiques.

Par ailleurs les patientes se sont dites angoissées (66 %) par l'annonce du diagnostic de syndrome HNPCC. Le fait d'avoir un antécédent de cancer majore cette angoisse.

Si les patientes angoissées et non angoissées ont recours globalement aux mêmes examens de dépistage, les patientes angoissées y ont recours plus fréquemment. Cependant, ni le niveau d'études, ni la prise de contact avec l'association HNPCC ne semble modifier leur niveau d'angoisse.

De manière globale les patientes se sont dites satisfaites des informations qui leur ont été transmises pour 75 % d'entre elles. Les patientes les plus satisfaites par les informations données sont plus jeunes, ont pris pour la plus part contact avec l'association HNPCC et ont plus tendance à évaluer justement leur risque de cancers. Si toutes ont abordées avec leur gastro-entérologue leur risque de cancers digestifs seules 62 % d'entre elles ont pu aborder avec ce dernier, leur risque de cancers gynécologiques et 63 % ont pu l'aborder avec leur gynécologue.

En ce qui concerne l'acceptabilité d'une chirurgie gynécologique prophylactique elles sont 63 % à y être favorables avec un âge moyen de recours de 51 ans. Les patientes qui se sont entretenues de leur prédisposition avec leur gynécologue semblent y être plus favorables. Selon les patientes, la perception d'un risque élevé voire très élevé de cancer de l'ovaire ou de l'endomètre ne semble pas influencer l'éventuelle acceptabilité d'une chirurgie gynécologique prophylactique. Cette constatation est d'autant plus vraie que, parmi celles qui envisagent cette procédure, seules 42 % pensent qu'elle réduit significativement le risque de cancers gynécologiques, alors que celles qui n'y sont pas favorables pensent à 71 % que cette chirurgie ne réduit pas leur risque de cancer de l'endomètre et/ou de l'ovaire. Par ailleurs, les patientes ayant un antécédent familial de cancer de l'endomètre paraissent moins favorables à

cette intervention. On note, cependant, que ni le suivi gynécologique mis en place pour ces patientes, ni le niveau d'études n'en modifient son acceptabilité.

I. Critiques de la méthode

Au cours de notre travail, peu de résultats se sont avérés significatifs en raison du faible effectif de notre cohorte. Il serait donc intéressant de reproduire cette étude sur un plus large panel, notamment pour la perception des risques de cancers et les éléments la modifiant, son impact sur le suivi des patientes et sur l'acceptabilité d'une chirurgie gynécologique prophylactique.

A noter que les patientes qui ont participé à cette étude proviennent d'un seul centre regroupant trois hôpitaux. Il pourrait donc être intéressant d'élargir cette étude à une plus grande échelle démographique.

De plus, si nous avons étudié l'angoisse ressentie par les patientes à l'annonce du diagnostic, nos critères diffèrent de ceux utilisés dans les différentes revues de la littérature. En effet, nous n'avons pas utilisé de questionnaire détaillé spécifique et validé pour cet item. Il s'en suit une comparaison difficile à effectuer pour les paramètres semblant modifier cette perception. Cependant, il pourrait être intéressant de reproduire cette étude en utilisant des échelles standardisées d'évaluation de l'angoisse et de la dépression.

Par ailleurs, si nous avons souhaité évaluer la perception des risques de cancers chez les patientes, il aurait été intéressant d'évaluer le niveau de connaissance des différents acteurs de santé et leur modalité de prise en charge.

D'autre part, si nous avons souhaité évaluer l'acceptabilité d'une chirurgie gynécologique de prévention et l'âge auquel les patientes l'envisageraient, nous n'avons pas étudié si elles souhaiteraient l'effectuer au moment d'une chirurgie digestive comme le préconisent certains experts.

II. Comparaison de nos résultats à ceux de la littérature

1. Surveillance colorectale et pénibilité de la coloscopie

Toutes les études s'accordent à dire que la surveillance par coloscopie dans le HNPCC doit débuter entre 20 et 25 ans et ce, tous les 1 à 3 ans. Cette surveillance permet en moyenne une réduction de la mortalité par cancer colique de 65 % et réduit l'incidence de cancer colorectal de 50 %. [6, 17, 30, 31, 32]

Si l'âge auquel la coloscopie doit être débutée est bien établie, l'âge auquel il paraît raisonnable d'arrêter cette surveillance pour les patients HNPCC est bien moins fixé [33]. En effet, bon nombre d'études ont montré qu'au sein de la population générale, le dépistage de masse peut être conseillé jusqu'à 74 ans mais très peu d'études ce sont intéressées à l'âge limite auquel on pouvait arrêter cette surveillance pour le HNPCC. Dans notre étude, une patiente de 76 ans effectue toujours une coloscopie tous les ans et une patiente âgée de 71 ans juge que, de part son âge, elle n'a plus à effectuer cette surveillance (la patiente n'a pu préciser ce qui lui avait été cependant conseillé).

D'après la littérature, 95 % des patientes pour lesquelles une mutation a été identifiée affirment que le fait de se savoir porteuses d'une telle mutation influence leur suivi

digestif et gynécologique par rapport au fait de ne pas se savoir porteuses ou à risque [17]. Nous avons souhaité étudier les facteurs influençant l'observance des coloscopies.

De manière générale, on peut noter que les femmes interrogées sont très compliantes pour leur suivi digestif puisque 87,5 % effectuent leur coloscopie de dépistage tous les 1 à 2 ans.

Par ailleurs, le fait d'avoir un antécédent de cancer colorectal semble influencer la fréquence des coloscopies. En effet, les patientes ayant eu un antécédent de ce type de cancer ou surestimant leur risque ou se sentant angoissées effectuent leur coloscopie plutôt tous les ans que tous les 2 ans.

A noter que les patientes qui effectuent leur coloscopie tous les ans ont plus souvent des enfants par rapport aux patientes qui l'effectuent tous les 2 ans.

Néanmoins, cette étude n'a pas pu évaluer le lien éventuel entre la compliance des patientes à effectuer leurs coloscopies de dépistage et leurs antécédents familiaux de cancers colorectaux en raison de notre effectif. Nous n'avons pas mis en évidence de lien entre le niveau d'études et la compliance des patientes pour les mêmes raisons.

Par ailleurs, nous nous sommes intéressés aux facteurs qui modifient le ressenti de l'éventuelle pénibilité des coloscopies (la douleur n'a pas été prise en compte dans notre étude car toutes les patientes ont bénéficié d'une sédation pour la réalisation de cet examen).

Celles ayant eu un antécédent de cancer colorectal semblent percevoir la coloscopie comme un examen pas ou peu pénible par rapport aux patientes qui en sont indemnes.

Par ailleurs, l'âge des patientes semble modifier la perception de la pénibilité de la coloscopie. En effet, les plus jeunes ressentent plus souvent la coloscopie comme un examen pénible ou très pénible par rapport à celles plus âgées.

Pour l'ensemble des patientes ayant décrit cet examen comme pénible ou très pénible, l'élément principal rapporté est le liquide de préparation. Ces différents résultats sont également décrits dans la littérature.

Selon Collins et al., la surveillance colorectale des patients porteurs d'une mutation (hommes et femmes) dans le cadre du HNPCC était très bonne (71 % des patients pour lesquels une mutation a été retrouvée ont effectué leur coloscopie dans l'année qui suit) et ce, pour les raisons suivantes : une juste perception du risque de cancer colorectal, la nécessité de se sentir rassuré par un examen de dépistage et le peu d'inconfort par rapport au bénéfice de ce dernier [34]. Cependant, peu d'études ont évalué cette compliance sur un plus long terme.

Une étude finlandaise [35] a évalué la compliance des patients HNPCC à effectuer les coloscopies de dépistage, la pénibilité ressentie et l'impact psychologique de ces dernières sur 587 patients avec une mutation identifiée. Parmi eux (hommes et femmes), 36 % ont décrit la coloscopie comme étant douloureuse (en Finlande seuls

39 % des patients ont été sédatisés pour réaliser cet examen), 39 % comme inconfortable et pour 25 % d'entre eux, sans difficulté. La pénibilité a été rattachée, pour la plupart des patients au liquide de préparation utilisé pour la coloscopie. Par ailleurs, celle-ci a été décrite comme moins difficile pour les patients qui avaient déjà été opérés d'un cancer colorectal. La compliance était très élevée dans cette cohorte avec une observance de 98,8 %. Ces bons résultats sont probablement en rapport, selon eux, à une bonne connaissance par les patients de leur risque (mais non étudié pour cette cohorte), par la communication entre les patients et les acteurs de santé de leur risque de cancers et dans l'observation de nombreux polypes ou lésions cancéreuses au cours de la surveillance. Ces éléments justifient, aux yeux des patients, la pertinence et l'intérêt de cette surveillance. C'est probablement pour cela que ceux qui ont un antécédent de polypes ou de lésions cancéreuses sont parmi les plus observants.

De même, selon Liljegren et al., les patients ayant eu un antécédent de polype ou de cancer colique mesurent le réel bénéfice des coloscopies de dépistage et font partis des patients les plus observants. Par ailleurs, l'inconfort des coloscopies ressenti paraît moins important pour les patients plus âgés ou bénéficiant d'une surveillance coloscopie depuis plus longtemps.

Selon Deges Gauche et al., le fait d'avoir des enfants augmente la compliance des patients à la réalisation des coloscopies. [36]

La compliance à la réalisation de la coloscopie est en rapport avec le bénéfice supposé par les patients. En effet, dans une étude au cours de laquelle il leur a été

demandé d'évaluer le bénéfice d'une surveillance par coloscopie en cotant celle-ci de 0 pour aucun bénéfice à 10 pour un grand bénéfice, le bénéfice perçu a été évalué par l'ensemble des patients (n = 265) à 8. Par ailleurs, les patients ont été interrogés sur les raisons d'avoir une coloscopie : 88 % ont donné une bonne réponse (recherche de polypes et/ou de lésions précancéreuses) et 4 % ont répondu que les coloscopies étaient faites pour la « recherche médicale ». [31]

A noter que de nombreuses d'études américaines qui se sont intéressées à la compliance des patients HNPCC, prennent en compte leur niveau de revenus et leur couverture sociale, ce qui n'a pas été le cas dans notre étude au vu système de soins français garantissant pour tous un accès aux soins sans conditions de revenus.

Le jeune âge au cours duquel commencent les coloscopies et la durée de surveillance par cet examen nécessite une attention quant à leur confort.

Par ailleurs, il paraît intéressant d'évaluer l'impact à long terme d'une surveillance colorectale, tant sur la pénibilité ressentie avec le temps que sur les modifications éventuelles de l'observance au vu de la durée de ce suivi (celui-ci débutant à un très jeune âge). [33]

2. Surveillance gynécologique

Si les modalités de surveillance digestive sont bien établies dans le HNPCC, les modalités de surveillance gynécologique restent à étudier et sont très variables suivant les équipes.

Certaines études recommandent un début de suivi entre 25 et 35 ans [37, 38] et d'autres entre 30 et 35 ans. [6, 39, 40]

Selon Rijken et al., les examens recommandés pour le suivi gynécologique des patientes HNPCC sont : un examen clinique annuel, une échographie pelvienne et mesure du CA-125 [39]. Selon Offit et al., les examens recommandés sont : une échographie pelvienne, un dosage du CA-125 d'une jusqu'à trois fois par an et une biopsie annuelle de l'endomètre.

Selon Brown et al., la surveillance gynécologique devrait débuter à partir de 25 ans en même temps que la surveillance digestive avec, annuellement une échographie pelvienne et une biopsie de l'endomètre. Mais cela serait à adapter en fonction du ressenti, de la pénibilité et de la faisabilité pour chaque patiente (non étudié).

En France, les modalités de dépistage ne sont pas encore fixées et plusieurs études sont en cours afin d'évaluer les différents examens qui doivent être mis en place dans le but d'améliorer le dépistage des cancers de l'endomètre et de l'ovaire dans le HNPCC. Cependant, une échographie pelvienne est généralement proposée tous les ans ainsi qu'un dosage du marqueur CA-125 à partir de 30/35 ans. La place de l'hystérocopie, de la biopsie de l'endomètre et du curetage biopsique doit encore être évaluée.

Néanmoins, les méthodes de dépistage sont bien établies pour les femmes ménopausées présentant des symptômes tels que des métrorragies puisque dans ce dernier cas, il leur est recommandé d'effectuer une hystérocopie et une biopsie de

l'endomètre voire un curetage. Ceci implique une éducation des patientes quant au signalement des symptômes qui devront motiver la réalisation de ces examens. [39, 41]

Au cours de notre étude, nous avons constaté que les femmes ont un moins bon suivi gynécologique que digestif. En effet, plus de 10 patientes n'effectuent pas d'échographie de dépistage dont 6 en raison soit de leur âge soit en rapport avec un rendu des résultats de leurs tests génétiques datant de moins de 6 mois. Par ailleurs, parmi celles qui n'effectuent pas d'échographie pelvienne, seules 10 % évaluent justement leur risque de cancer de l'endomètre et 30 % ont abordé leur risque de cancer avec leur gynécologue.

Une étude a montré le lien entre la réalisation d'examens de surveillance gynécologique et notamment l'échographie pelvienne (seul examen évalué dans cette étude) et la communication des résultats de l'étude génétique aux médecins qui suivent les patientes (gynécologues, généralistes). En effet, les patientes qui avaient communiqué leurs résultats semblaient avoir recours plus fréquemment aux examens gynécologiques de suivi [42]. Il est donc important d'encourager les patientes à communiquer les résultats de leurs tests génétiques aux différents acteurs de santé qui les prennent en charge.

Une autre étude [30], qui s'est intéressée à ce que feraient les généticiens s'ils étaient à risque à titre personnel de HNPCC, confirme ces hypothèses. Ils seraient 97 % à partager les tests génétiques avec la famille et 80 % avec leur médecin généraliste.

Ce partage d'informations permettait, selon eux, un soutien psychologique d'une part et une surveillance adaptée d'autres part.

Au cours de notre étude, nous avons voulu savoir si les patientes ont informé leur gynécologue et leur gastro-entérologue de leur syndrome, connaître si ces dernières ont discuté des risques de cancers gynécologiques et coliques et leur place dans le suivi des patientes.

Notre étude montre que, si toutes les patientes ont discuté avec leur gastro-entérologie de la question du risque de cancer digestif dans le HNPCC, seules 62 % d'entre elles ont abordé ensemble la question du risque de cancers gynécologiques.

Par ailleurs, parmi les patientes qui ont un suivi gynécologique, on constate que seules 63 % ont abordé avec leur gynécologue leur risque de cancer de l'endomètre et /ou de l'ovaire.

De plus, il faut noter que les patientes qui se sont entretenues avec leur gynécologue dans notre étude sous estiment moins leur risque de cancers gynécologiques.

D'autre part, on peut noter que si, de manière générale, les patientes se disent satisfaites des informations transmises, le gynécologue prend une place plus modeste dans la communication de leur risque. Ceci reflète de manière assez concrète une meilleure connaissance des praticiens des risques digestifs dans le HNPCC par rapport aux risques gynécologiques. L'explication tient probablement du peu d'études consensuelles sur les modalités de prise en charge gynécologique de ces patientes et de l'impact en terme de morbi-mortalité de ce suivi. Il paraît donc primordial

d'améliorer les connaissances des médecins sur les modalités de prise en charge gynécologique afin de guider le gynécologue et donc de recentrer son rôle fondamental dans la coordination du suivi gynécologique de ses patientes.

Selon Lu et al., le gynécologue tient une place prépondérante dans la surveillance et l'identification des patientes HNPCC. En effet, si la plus part des registres HNPCC ont été établis par des gastro-entérologues et des chirurgiens digestifs, le gynécologue a toute sa place du fait du risque élevé de cancers gynécologiques chez les patientes HNPCC. Rappelons que l'introduction des cancers gynécologiques dans les critères d'identification de ces patientes ne date que de 1999.

Tout comme Vasen et al., cette étude révèle que, pour les patientes qui développent des tumeurs métachrones, le cancer de l'endomètre est souvent le premier cancer à être diagnostiqué. Il est donc primordial que le gynécologue puisse identifier les personnes comportant un risque de cancers à prédisposition génétiques et connaisse de manière équivalente le risque de cancers gynécologiques et coliques pour le HNPCC. Cette prise de conscience est d'autant plus importante que cette étude montre un délai de 8 ans entre l'apparition du cancer colorectal et celui de l'endomètre et de 11 ans entre un cancer de l'endomètre et un cancer colorectal. Un retard d'identification entraîne donc un retard de surveillance pour les autres localisations.

Notre étude montre que 2 patientes n'ont pas informé leur gynécologue de leur prédisposition. Ce faible effectif n'a pu permettre d'en évaluer les conséquences en terme de suivi. Néanmoins, c'est un élément d'orientation qui pose la question du nombre de praticiens qui ne sont pas informés du syndrome HNPCC de leurs

patientes, des raisons de cette absence d'informations et des conséquences sur leur suivi.

Cette différence entre la diffusion des informations quant aux risques de cancers coliques par rapport aux risques de cancers gynécologiques est donc dûe à une méconnaissance des praticiens. Domanska et al. se sont intéressés à la perception des risques de cancers digestifs et gynécologiques et à l'âge auquel le suivi des patients HNPCC doit débiter pour 103 médecins, parmi lesquels des chirurgiens digestifs, des gynécologues et des oncologues, ainsi que pour 88 patientes atteintes de ce syndrome via un questionnaire [43]. Cette étude montre que les patientes porteuses du syndrome HNPCC sont bien plus conscientes du risque de développer un cancer colorectal qu'un cancer gynécologique. En effet, le taux de bonne réponse est de 96 % pour le premier alors qu'il est de 52 % pour le second. Certains facteurs augmentent le taux de bonnes réponses comme l'âge des patientes (les plus jeunes avaient donné plus de bonnes réponses que les autres) et le délai entre la participation à ce questionnaire et la date de la dernière consultation de génétique. L'évaluation des connaissances des différents médecins montre une bonne maîtrise des risques de cancers colorectaux avec un taux de bonnes réponses entre 90 et 100 %. Mais comme pour les patientes HNPCC, les risques de cancers gynécologiques sont moins bien connus, avec un taux de bonnes réponses de 77 % pour le risque de cancers de l'endomètre et 61 % pour le cancer de l'ovaire. Les taux de bonnes réponses ne semblent pas différer en fonction de la spécialité (gynécologie, oncologie, chirurgie digestive) ni en fonction du lieu d'exercice. On peut penser que la moins bonne perception des médecins des risques de cancers gynécologiques est en

rapport avec la moins bonne perception par les patientes de leur risque de cancers de l'endomètre et/ou de l'ovaire.

Parmi les réponses fausses, les praticiens ont sous évalué le risque de cancer colorectal dans 56 % des cas, sous évalué le risque de cancer de l'endomètre dans 77 % des cas, sous évalué le risque de cancer de l'ovaire dans 29 % des cas et surévalué ce dernier dans 25 % des cas.

La question sur la surveillance montre que seuls 57 % suggèrent une surveillance colorectale à l'âge auquel elle est recommandée et 38 % en ce qui concerne la surveillance gynécologique. Cette méconnaissance est également présente chez les généralistes.

Selon Schroy et al., 73 % des gastro-entérologues (cohorte de 54 praticiens) recommandent une coloscopie de dépistage à partir de 25 ans contre 50 % pour les médecins généralistes (n = 58). Par ailleurs 72 % des gastro-entérologues proposent de manière adaptée une consultation génétique en fonction du contexte contre 57 % des médecins généralistes. [44]

Certaines études montrent de moins bons résultats en terme d'évaluation des connaissances des praticiens. En effet, selon Batra et al., qui ont interrogé 815 gastro-entérologues, seuls 16 % ont évalué justement les modalités de surveillance digestive (âge auquel la surveillance doit débuter et fréquence des coloscopies dans le syndrome HNPCC). Seul 1/3 connaissait les modalités et les critères qui devaient amener à proposer une recherche génétique de syndrome de Lynch. [17, 45]

Si notre étude semble montrer une très bonne prise en charge notamment digestive des patients et donc probablement une bonne connaissance des praticiens sur les modalités de prise en charge dans le HNPCC, nous n'avons pas étudié directement la connaissance des praticiens sur les modalités de surveillance de ces patientes.

Nous avons souhaité évaluer la participation du médecin généraliste à la diffusion des informations quant au risque de cancers dans le HNPCC et son rôle en tant que coordinateur des soins.

Parmi les 24 patientes qui ont participé, 14 d'entre elles affirment que leur généraliste prend une part active dans la coordination des soins. En effet, celui-ci est en lien direct ou indirect avec les différentes structures dans lesquelles elles effectuent leur suivi. Les comptes-rendus des différents examens lui sont transmis ainsi que les délais prévus avant la réalisation des prochains examens de suivi.

Il pourrait être intéressant, au cours d'une plus large étude, d'évaluer la connaissance des médecins généralistes de cette pathologie et leur rôle dans la coordination des soins. Il en va de même en ce qui concerne la diffusion des informations au sein de la famille. Le médecin généraliste étant souvent un acteur de santé commun à plusieurs membres de la famille, il peut donc jouer un rôle fondamental dans l'identification des patients à risque (du fait de son accès aux antécédents familiaux et personnels) ainsi que dans l'observance des patients pour leur suivi. Il pourrait donc être intéressant d'évaluer le lien entre la participation active du médecin généraliste et l'amélioration possible du suivi de ces patientes.

Peu d'études se sont intéressées au rôle du médecin généraliste dans le HNPCC. Mais selon Tyler et al., 50 % d'entre eux recommandent l'instauration d'une coloscopie à partir de 25 ans pour les patients HNPCC et 57 % recommandent des tests génétiques pour les patients à haut risque de cancer.

Ces résultats montrent qu'il faut améliorer les connaissances des différents acteurs de santé, dans le domaine de l'identification des personnes à risque de syndrome HNPCC afin de leur proposer des tests génétiques. La connaissance et la prise en charge des risques de cancer digestifs et surtout extra coliques doivent également faire l'objet d'amélioration des connaissances. Cela permettrait d'améliorer la perception des risques de cancers des patients HNPCC, celle-ci pourrait être un élément important dans l'adhésion et l'observance de la surveillance colorectale et gynécologique. Des actions de formations médicales continues pourraient donc être mises en place en ce sens.

Notre étude montre que certaines patientes se savaient plus à risque que la population générale de développer une pathologie cancéreuse avant même le rendu des tests génétiques. Parmi celles ci, l'âge moyen auquel elles perçoivent avoir un risque accru de développer une pathologie cancéreuse est de 36,6 ans alors que l'annonce des tests a été fait en moyenne à 44,3 ans, soit un délai moyen de 7,7 ans.

Nous n'avons pas étudié les paramètres qui pourraient expliquer le délai entre le moment de se savoir à risque et celui d'en avoir la confirmation par un dépistage génétique. Cependant, il semble apparaître que les antécédents personnels et familiaux de cancer de l'endomètre ou colique puissent être un facteur, pour ces

patientes, de se savoir porteuses d'une prédisposition aux cancers avant le rendu des tests génétiques. Il pourrait être intéressant de connaître les paramètres susceptibles de renforcer le sentiment d'être une personne à risque, ceci avant les résultats de ces tests pour comprendre les voies de communication au sein d'une famille, ainsi qu'avec les différents acteurs de santé [46]. Ces informations permettraient d'améliorer la connaissance de se savoir porteur et donc d'avoir recours au dépistage génétique dans un délai acceptable, celui-ci conditionnant la prise en charge et le suivi de ces patients. C'est en maîtrisant les liens et les voies de communication dans cet environnement que nous pourrions les encourager à communiquer d'une part, au sein de leur famille, et d'autre part, avec les médecins qui les suivent. Il faut rappeler que les médecins en possession des tests génétiques ne peuvent contacter directement un membre de la famille pour l'informer de ses risques. Il est donc impératif d'encourager et d'encadrer la communication au sein du noyau familial afin d'améliorer l'identification des sujets à risque et donc d'en adapter la prise en charge.

Le fait de se présumer porteur du syndrome HNPCC avant les résultats des tests génétiques est probablement multifactoriel. Il est fonction, notamment, du vécu des patients (antécédents personnels et familiaux) mais aussi en fonction de la connaissance de leur prédisposition. Si le syndrome HNPCC est transmis indépendamment du sexe des patientes et avec un pénétrance variable, cette notion peut être difficile à intégrer en fonction de leur vécu. En effet, le mode de transmission du syndrome HNPCC, selon les lois mendéliennes, n'est pas toujours accepté. En fonction des antécédents familiaux, certaines familles, et ce après avoir rappelé le mode de transmission, affirment que seuls les hommes ou les femmes sont concernés par cette pathologie. Cette interprétation met en évidence les modifications

de perception des risques et du ressenti de cette pathologie en fonction du vécu familial. [5]

3. Perception par les patients de leur risque de développer une pathologie cancéreuse (colorectale, endomètre et de l'ovaire)

3-1 Perception des risques de cancer colorectal

La plupart des études s'accordent à dire que le risque de cancer colique sur une vie est entre 40 et 60 % pour les femmes HNPCC. Néanmoins, peu d'études se sont intéressées à la perception par les patientes de leur risque de cancers digestifs et encore moins gynécologiques.

Notre étude montre une assez bonne perception des risques de cancers coliques chez les femmes atteintes du syndrome HNPCC puisque, dans notre série, 46 % évaluent justement leur risque objectif et plus de 54 % évaluent leur risque comme élevé ou très élevé par rapport à la population générale (risque subjectif). Cependant, ces résultats restent insuffisants, et il est nécessaire d'améliorer encore la perception des risques de cancers coliques chez ces patientes.

Selon Liljegren et al., qui ont évalué la perception du risque de cancers colorectaux des patients HNPCC parmi 28 patients avec une mutation identifiée (hommes et femmes confondus), 61 % des patients évaluaient leur risque de cancer colorectal à 40 % et moins, et 36 % évaluaient leur risque entre 1 et 20 % et 3 % à plus de 80 %.

D'autres études montrent que, parmi les patients porteurs d'une mutation, seuls 35 % évaluent correctement leur risque de cancer colorectal à 1 an de leur résultat des tests génétiques. La sous estimation viendrait de l'utilisation des coloscopies qui, du

fait d'une détection précoce de lésions précancéreuses, diminuerait le risque de développer une pathologie cancéreuse. En effet, les principales études montrent que le suivi par coloscopie réduit de 65 % la mortalité et de 50 % le risque de cancer colorectal. [31, 41]

Dans notre étude, les éléments qui semblent modifier cette perception sont : les antécédents de cancer colique (une patiente présentant un antécédent de cancer a tendance à surestimer son risque), l'âge (les patientes plus âgées semblent également surestimer leur risque, mais cela peut être également en rapport avec le fait qu'elles ont le plus souvent déjà développé un cancer colique).

On peut noter que les patientes qui surestiment leur risque de cancer se disent plus angoissées par l'annonce de leur prédisposition mais ce sont également des patientes qui ont pour la plupart un antécédent de cancer, situation elle-même génératrice d'angoisse.

Si notre étude n'a pu montrer de lien significatif entre la perception du risque de cancer colique et les antécédents familiaux, d'autres ont pu mettre en perspective ce lien. En effet, selon Mc Allister et al., les antécédents familiaux modifient la perception du risque de cancer chez un individu. De ce fait, les personnes ayant une histoire familiale de cancer augmentent la perception de leur risque de développer une pathologie cancéreuse. [47]

Selon Lippman-Hand et al., la perception du risque de développer une pathologie cancéreuse varie en fonction des événements médicaux survenant au sein d'une

famille. Par ailleurs, les liens familiaux ainsi que l'éventuel proximité géographique des individus influencent également cette perception. [47]

3.2 Perception des risques de cancer de l'endomètre et de l'ovaire

En ce qui concerne la perception des risques gynécologiques, celle-ci apparaît moins bonne que la perception des risques coliques par les patientes. En effet, dans notre série, seules 33 % évaluent justement leur risque de cancer de l'endomètre et 8 % évaluent justement leur risque de cancer de l'ovaire.

Effectivement, une étude [42] a mis en évidence que les femmes connaissent bien moins leur risque de développer des cancers extra coliques. En effet, sur 65 patientes, 86 % estiment que, dans le cadre de leur syndrome, leur risque de développer un cancer colique est bien plus élevé que pour une personne du même âge au sein de la population alors que seules 62 % estiment que leur risque de cancers gynécologiques est plus élevé qu'au sein de la population générale. Cette enquête avait été effectuée juste après le rendu des résultats de la consultation génétique. La même enquête, effectuée un an après le rendu des résultats, (porteur du syndrome HNPCC) montre que les femmes améliorent leur perception des risques coliques puisque 92 % estiment que leur risque de cancer colique est bien supérieur à la population générale mais elles ne sont toujours que 62 % des femmes à considérer qu'elles sont plus à risque de cancer de l'endomètre et/ou de l'ovaire que le reste de la population.

Dans cette étude, on constate que le fait de se savoir porteur améliore la perception du risque colique. Ceci a également été décrit par Aktan et al., mais ces derniers n'ont pas évalué la perception des risques extra coliques.

Les patientes connaissent mieux leur risque de cancer colique probablement en raison, d'une part, d'une meilleure communication, et d'autre part, de l'existence d'une surveillance dont les modalités de déroulement sont bien établies. On retrouve également ce phénomène dans d'autres formes de cancers à prédisposition génétique (notamment le cancer du sein avec mutation *BCRA1/BCRA2*) pour lequel les modalités de prise en charge sont standardisées. En effet, les femmes ont une meilleure évaluation de leur risque pour cette pathologie que pour celui des cancers gynécologiques dans le HNPCC.

Cela a été constaté par Hadley et al. dans le HNPCC. La surveillance colorectale standardisée entraîne une meilleure perception des risques de cancers coliques. A l'inverse, l'absence de modalités de surveillance standardisée sur le plan gynécologique a pour conséquence une moins bonne communication sur les risques de cancers gynécologiques. [42]

Tout comme pour la perception des risques de cancers coliques, l'âge et les antécédents personnels de cancers semblent, dans notre étude, influencer la perception des risques gynécologiques. Ceci n'a pas été étudié par d'autres équipes à ce jour. Les explications sont probablement proches de celles retrouvées pour le risque digestif.

4. Evaluation du niveau d'angoisse des patientes

Notre étude révèle que 67 % des patientes HNPCC se disent angoissées par leur prédisposition. Il est donc primordial de pouvoir proposer à ces femmes un suivi et un soutien psychologique adaptés.

Effectivement, selon certaines études, [48, 49] les personnes qui se retrouvent confrontées à l'annonce d'un tel diagnostic devraient bénéficier d'une proposition de suivi psychologique régulier encadré par des supports d'évaluation de niveau d'angoisse (échelles standardisées), de stress et de dépression afin de les soutenir au mieux. [50]

Notre étude n'a pas évalué le niveau de dépression éventuel des patientes. Néanmoins, certaines revues de la littérature ont étudié ce paramètre et notamment Esplen et al., qui se sont intéressés au ressenti de 23 patientes pour lesquels une mutation a été retrouvée. Parmi ces patientes, 39 % indiquaient se sentir plus déprimées suite à cette annonce (pas d'indication sur le délai entre le rendu des résultats et le ressenti des patientes).

4.1 Lien entre l'angoisse des patientes et les antécédents personnels de cancer colorectaux et /ou gynécologiques

Notre étude semble montrer un lien direct entre l'angoisse ressentie par les patientes et leur histoire personnelle.

En effet, parmi celles qui se sont dites non angoissées par une telle annonce, aucune n'a développé de cancers digestifs alors que pour celles qui se sont dites angoissées par cette annonce, 69 % ont un antécédent personnel de cancer colorectal. Par

ailleurs, parmi les patientes se disant non angoissées, seule une patiente a développé un cancer de l'endomètre alors que parmi celles qui se disent angoissées, 25 % ont déjà développé ce type de cancer mais cela n'a pas été significatif.

Contrairement à ces constatations une revue de la littérature [48] retrouve que les patientes indemnes de toute pathologie cancéreuse sont plus vulnérables que celles ayant déjà eu un antécédent de cancer. Néanmoins, on peut noter que cette étude n'a pas pris en compte l'âge de ces patientes ni le fait qu'elles aient ou non des enfants. D'autre part, les échelles d'évaluation de l'angoisse sont différentes dans notre travail que celles utilisées dans les différentes revues de la littérature. Nous n'avons pas eu recours à des échelles standardisées.

Si notre étude n'a pas montré de lien évident entre le fait d'avoir eu des enfants et celui de se sentir angoissé par cette prédisposition, on note qu'au cours de ce travail, l'explication donnée par les patientes angoissées est la crainte de voir leurs enfants développer un cancer et de les savoir enclins à passer par les mêmes étapes qu'elles. Ces patientes, qui ont développé un cancer colorectal et/ou de l'endomètre, sont également à un âge où leurs enfants sont devenus de jeunes adultes, commencent à être à risque et à être concernés par des tests génétiques. La préoccupation de la transmission aux enfants est donc d'actualité et participe certainement au sentiment d'angoisse au même titre que leurs antécédents personnels de cancers ou leur risque d'un second cancer.

Les femmes non angoissées sont en moyenne plus jeunes et leurs enfants ne sont pas en âge de bénéficier d'un dépistage génétique. Par ailleurs, ces dernières

rapportent leurs espoirs dans les progrès de la médecine quant au dépistage et à la prise en charge de leur prédisposition.

Un grand nombre de revues de la littérature décrit ce lien entre l'angoisse des patientes et le fait d'avoir des enfants. En effet, selon Murakami et al., [51] les patientes ayant des enfants sont plus susceptibles d'éprouver des manifestations d'angoisse et peuvent même développer un sentiment de culpabilité vis-à-vis de leurs enfants. Une de leur préoccupation majeure est le devenir de ces derniers. C'est pourquoi la prise en charge psychologique doit prendre en compte non seulement l'individu, mais également l'ensemble de la famille.

Une autre étude de Esplen et al. montre que, pour 60 % des patients pour lesquels un test génétique a été proposé, 60 % se disent inquiets pour leurs enfants, 54 % se sentent coupables d'avoir transmis le gène et 65 % proposeront le dépistage à leurs enfants quand celui-ci sera indiqué.[50]

Selon Ashida et al., il est nécessaire de comprendre les différentes relations et ententes au sein d'une même famille afin d'ajuster la prise en charge psychologique des patients, et donc d'identifier les familles qui justifierait d'une prise en charge psychologique renforcée [52]. Au cours de cette étude (178 patients porteurs du syndrome de lynch, issus de 24 familles), 37 % ont rapporté des changements positifs dans leurs relations aux autres membres de la famille et 19 % des changements négatifs dans leurs relations. Ceux pour lesquels une diminution de cohésion a été ressenti au sein de la famille on rapporté plus de syndromes dépressifs 12 mois après les résultats de leur étude génétique. Il en est de même pour les familles dont la

perception de développer une pathologie cancéreuse est élevée. La plupart des consultations génétiques se focalisent plus sur l'individu, même si la famille fait partie des discussions au cours de cette visite. La présente étude met en exergue l'intérêt d'associer la prise en charge individuelle actuelle avec une prise en charge plus globale associant le reste de la famille.

Par ailleurs, si notre recherche ne montre pas de lien significatif entre le niveau d'angoisse et le niveau d'études des patientes, certaines revues de la littérature le décrivent. En effet, selon Gritz et al., il semble que les patientes ayant un haut niveau d'études soient moins enclines à éprouver des manifestations d'angoisse en rapport avec leur pathologie. De plus, les patientes angoissées le sont plus à 6 mois après l'obtention de leurs résultats qu'à 12 mois, ce qui justifie une prise en charge psychologique renforcée dans les premiers mois qui suivent le rendu des tests génétiques [51].

Il est à noter qu'un bon nombre d'études a évalué le niveau d'angoisse et de stress avant et après le rendu des résultats des tests génétiques à 6 et 12 mois. Cela n'a pu être fait dans notre cas puisque les patientes sélectionnées pour cette étude se savent toutes porteuses d'une mutation, d'autant plus que le délai entre la réalisation de cette enquête et le rendu de leurs résultats est, pour la plupart, supérieur à 1 an.

4.2 Lien entre l'angoisse des patientes et la perception des risques de cancers colorectaux et/ou de l'endomètre

Ce travail montre que les patientes qui évaluent leur risque de développer un cancer colique comme élevé ou très élevé ne semblent pas plus angoissées que les autres

patientes, probablement grâce à une bonne communication des risques et des modalités de dépistage du cancer colorectal dans le cadre du syndrome HNPPC.

En effet, selon Claes et al., on retrouve que, si les patients porteurs d'une mutation sont, de manière générale, plus angoissés au décours de leurs résultats des tests génétiques, à distance de ces résultats, leur niveau d'anxiété de développer un cancer colorectal devient quasi similaire à celui des non porteurs. La raison en est qu'ils sont conscients du bénéfice de la surveillance par coloscopie comme moyen efficace de dépistage et donc de prise en charge de leur pathologie. [33, 53]

De même, au cours de notre étude, les patientes ne paraissent pas être plus angoissées selon leur évaluation des risques de cancer de l'endomètre. En effet, parmi les patientes angoissées, 37,5 % évaluent leur risque de ce type de cancer comme élevé ou très élevé contre 25 % des patientes qui se disent non angoissées. Cette absence de lien peut, comme pour le risque de cancer colorectal, être en rapport avec la mise en place d'une surveillance gynécologique mais également en rapport avec une mauvaise connaissance des risques de cancer de l'endomètre et/ou de l'ovaire (cf. chapitre "Évaluation des risques de cancers gynécologiques").

Si les études faites auparavant ont évalué le niveau d'anxiété des patientes par rapport au fait de se savoir plus à risque de cancer colorectal, aucune étude n'a évalué ce phénomène par rapport à la perception des risques extra coliques.

4.3 Lien entre l'angoisse des patientes et l'observance du suivi digestif et gynécologique.

La surveillance colorectale est effectuée par les patientes, qu'elles soient angoissées ou non. En revanche, la fréquence des coloscopies semble être plus importante chez les patientes angoissées, elles sont 56 % à l'effectuer tous les ans alors que 37,5 % des patientes ne se disant pas angoissées la réalisent à cette fréquence.

De manière identique, le niveau de stress modifie peu la participation des patientes au suivi gynécologique. Si de manière générale, les patientes effectuent leur échographie pelvienne au moins tous les ans, quels soient ou non angoissées, 31 % des patientes se disant angoissées réalisent cet examen tous les 6 mois contre 12,5 % des patientes ne se disant pas angoissées.

Une autre étude montre qu'une plus grande perception du risque de cancers serait à l'origine d'une majoration du stress et, de ce fait, d'un recours plus fréquent aux coloscopies [33]. Dans l'étude de Esplen et al., on note des résultats identiques.

Certaines études ont évalué non pas si le niveau de stress pouvait influencer la compliance des patients, mais si le suivi lui-même était source de stress. Selon Wood et al., pour les femmes HNPPC, la surveillance gynécologique (échographie pelvienne, hystéroscopie, biopsie de l'endomètre et CA-125) ne semble pas modifier le niveau de stress et/ou de dépression des patientes à 6 mois puis à 1 an du début de la mise en place de cette surveillance [41]. Ce comportement s'explique probablement parce que les patientes prennent conscience de l'intérêt et du bénéfice

d'une telle surveillance dans le syndrome HNPCC. Par ailleurs, ceux qui ont des résultats faussement positifs au cours de cette surveillance n'ont pas montré ni d'augmentation de leur stress, ni de syndrome dépressif. Cette étude montre également que, parmi ceux qui ont communiqué leurs résultats à leur médecin, 3 disent regretter cette démarche mais 55 % déclarent bénéfique le fait d'avoir discuté de ces résultats avec leur médecin généraliste.

5. Satisfaction des informations reçues par les patientes

De manière globale les patientes se sont dites satisfaites des informations qui leur ont été transmises (20 d'entre elles se disent satisfaites ou très satisfaites versus 4). Les paramètres significatifs influençant cette satisfaction n'ont pu être étudiés en raison du trop faible effectif, mais il semble que les patientes les plus satisfaites par les informations données sont plus jeunes et ont plus tendances à évaluer justement leur risque de cancers.

Parmi les 24 patientes, 14 d'entre elles placent le généticien en tête dans la qualité et la satisfaction des informations reçues en raison d'une communication systématique de leur risque de cancers à l'issue des résultats des tests génétiques. Par ailleurs, le risque pour les autres membres de la famille est également abordé au cours de cette consultation. Cette démarche fait partie des attentes des patientes qui sont très investies dans la compréhension de la transmission de cette pathologie avec pour finalité une information des autres membres de la famille.

Il paraît donc important que les patients bénéficient systématiquement d'une consultation de génétique même si le diagnostic de syndrome HNPCC est posé par un autre spécialiste.

Les autres médecins qui semblent avoir le plus répondu à leur attentes sont : le chirurgien digestif ou le gastro-entérologue, qui sont des interlocuteurs privilégiés du fait de la prise en charge digestive.

Enfin, on peut noter que les patientes qui se disent satisfaites des informations reçues ont, dans 50 % des cas, pris contact avec l'association HNPCC. Il paraît donc important d'encourager les patientes à entrer en contact avec cette structure.

Nous n'avons pas étudié le détail des éléments qui modifient le degré de satisfaction des patientes quant aux informations reçues. Cela pourrait faire l'objet d'un autre questionnaire et pourrait servir à améliorer les modalités de communication.

6. Acceptabilité d'une chirurgie gynécologique prophylactique

Quelques études ont fait la preuve de l'efficacité en terme de prévention de l'hystérectomie et de l'ovariectomie prophylactique dans la survenue de cancers gynécologiques dans le HNPCC [12, 40, 54]. Cependant, très peu d'entre elles se sont intéressées à ce que les femmes sont prêtes à accepter (type d'intervention, âge auquel elles souhaiteraient l'effectuer).

Notre étude montre que les femmes interrogées sont à 63 % favorables à cette chirurgie, avec un âge moyen de recours à 51 ans (toutes ont répondues préférer attendre la ménopause). Elles sont plus intéressées par une hystérectomie avec ovariectomie qu'à une hystérectomie seule. Si notre étude s'est intéressée à l'instant choisi de cette intervention par rapport à l'âge de survenue de la ménopause, la possibilité d'une intervention au cours d'une chirurgie digestive n'a pas été abordée. Ce cas de figure serait intéressant à étudier sur un plus grand échantillon, d'autant que certaines équipes la proposent déjà.

Il pourrait donc être proposé aux femmes ménopausées une hystérectomie prophylactique avec ovariectomie (puisque'il existe un risque de néoplasie ovarienne plus faible mais bien plus difficile à diagnostiquer), soit au moment de la colectomie lorsqu'un cancer colique a été identifié, soit indépendamment de toute chirurgie colique.

Pistoruis et al. [54] recommandent l'hystérectomie prophylactique chez les patientes porteuses de mutation après la ménopause ou lors d'une chirurgie pour cancer colorectal. Il en est de même pour Rijken et al., qui recommandent plutôt cette intervention au moment d'une chirurgie colique [39]. En France, également, l'expertise collective de l'INSERM discute cette chirurgie pelvienne dans ce cadre mais ne la recommande pas en l'absence de chirurgie colique associée [9]. Pistoruis et al. proposent la réalisation d'une biopsie de l'endomètre de manière systématique avant toute chirurgie digestive afin d'éliminer un cancer de l'endomètre qui justifierait d'une hystérectomie dans le même temps opératoire. Dans tous les cas, cette chirurgie doit être restreinte aux patientes ayant une prédisposition identifiée. [22]

L'âge auquel cette chirurgie prophylactique pourrait être proposée est discutable et devrait théoriquement être préménopausique puisque l'âge moyen de survenu de cancer de l'endomètre est de 48 ans et entre 42 et 46 ans pour celui de l'ovaire. Cette question est également importante si on propose ce type d'intervention au moment d'une chirurgie digestive car l'âge moyen de survenue d'un cancer colorectal est de 44 ans. Mais Selon Rijcken et al. on doit considérer le retentissement physique et psychologique de cette procédure effectuée avant la ménopause. Or, l'acceptabilité, les conséquences morbides et la qualité de vie après ce type de chirurgie ne sont pas évaluées [29]. Cette étude suggère l'amélioration éventuelle de la qualité de vie des patientes suite à l'allègement de la surveillance gynécologique en cas de chirurgie prophylactique. Il est à noter que les patientes n'ont pas été interrogées sur ce point.

On peut noter que dans notre étude, aucune patiente n'a évoqué la pénibilité d'une surveillance gynécologique et aucune n'a souligné l'avantage d'une chirurgie par rapport aux inconvénients liés à la surveillance gynécologique. Selon elles, l'intérêt de cette chirurgie réside surtout dans le fait de se savoir bien moins à risque de développer un cancer de l'endomètre et/ou de l'ovaire.

Par ailleurs, cette chirurgie doit être envisagée en fonction du désir de parentalité réalisé, du risque de cancer sur la vie, de l'espérance de vie (qui doit être supérieure à 15 ans) après une évaluation psychologique et une discussion pluridisciplinaire.

L'évaluation d'une seule mesure telle que la chirurgie prophylactique gynécologique ne peut être faite isolément, d'autant que le pronostic des cancers gynécologiques est, globalement, meilleur que celui des cancers colorectaux.

Le critère de jugement d'efficacité ne peut être que la survie globale et la qualité de vie, ce qui a peu été étudié. Une étude de Chen et al. a comparé l'espérance de vie des patientes HNPCC pour lesquelles a été proposée soit une surveillance gynécologique simple (examen clinique gynécologique), soit une surveillance avec une échographie pelvienne, une biopsie de l'endomètre et un dosage du CA-125, soit une chirurgie gynécologique prophylactique (revue de littérature épidémiologie de 1988 à 2001). S'il suffit de 6 chirurgies prophylactiques pour éviter un cancer de l'endomètre et 28 chirurgies prophylactiques pour éviter un cancer ovarien, l'espérance de vie en est peu modifiée. (79,98 ans pour celles qui ont bénéficié d'une chirurgie prophylactique, 79,31 ans pour celles ayant eu une surveillance gynécologique complète et 77,41 ans pour celles ayant bénéficié d'un examen gynécologique simple). Si l'espérance de vie est peu modifiée, l'intérêt d'une chirurgie prophylactique est d'éviter l'anxiété de développer un cancer, les séquelles physiques et psychiques de la maladie et de ses traitements, le coût financier d'une telle prise en charge et le coût des effets directs et indirects du suivi médical. [12]

Dans la littérature, d'après des rapports d'experts, les patientes sont 94 % à accepter une surveillance gynécologique à long terme mais elles ne sont que 50 % à envisager une chirurgie gynécologique prophylactique. Elles sont 63 % à y être favorables dans notre étude. Les antécédents personnels et familiaux de cancers colorectaux ne semblent pas influencer leurs réponses et paradoxalement, les patientes ayant un antécédent familial de cancer de l'endomètre paraissent moins favorables à cette démarche. Cette attitude peut être en rapport avec le constat de la prise en charge et de la curabilité de ce type de cancer dans leur propre famille. Les patientes qui ne

sont pas favorables à la chirurgie prophylactique avancent l'argument selon lequel y recourir n'est pas justifié en raison du faible risque de développer un cancer gynécologique et de la surveillance qui permet une intervention précoce et adaptée à la survenue d'un cancer. On rappelle, cependant, que la surveillance gynécologique n'a jamais fait la preuve formelle de son efficacité en terme de détection précoce.

Peu d'études se sont donc intéressées à l'acceptabilité des patientes vis-à-vis d'une chirurgie prophylactique gynécologique. Cependant, une d'entre elles s'est intéressée à ce que les généticiens choisiraient si eux mêmes étaient porteurs du syndrome HNPCC dans le cadre d'une éventuelle chirurgie prophylactique (colique ou gynécologique). Parmi les 296 généticiens interrogés, dont majoritairement des femmes (93 %), 17 % se disent prêts à envisager une chirurgie digestive prophylactique, 54 % à envisager une hystérectomie et 52 % une ovariectomie en cas de syndrome HNPCC. [30]

Les généticiens ne sont que peu favorables à une chirurgie colique prophylactique, ce qui s'explique par leur confiance dans la surveillance régulière par coloscopie des patients HNPCC. En revanche, ils sont bien plus favorables à une hystérectomie et/ou ovariectomie du fait que ce type d'intervention ne modifie pas ou très peu la qualité de vie. Ceux qui restent opposés à cette chirurgie évoquent un risque trop faible de cancers gynécologiques pour justifier cette chirurgie. De même ils avancent l'argument selon lequel le cancer de l'endomètre est une pathologie curable et qu'une surveillance est possible. Ils pensent également que, si cette chirurgie est proposée, elle doit l'être après la ménopause.

Une autre étude relative à l'impact des résultats des tests génétiques sur la surveillance et sur l'acceptation d'une chirurgie prophylactique a montré que, sur 65 patientes suspectes de HNPCC, 3 d'entre elles envisageraient une hystérectomie avec ovariectomie si le test faisait la preuve d'une mutation. Néanmoins, douze mois après réception de leurs résultats, parmi les 21 patientes pour lesquelles une mutation avait été retrouvée, aucune ne souhaitait y recourir. Dans la même étude, 2 patientes qui avaient subi une hystérectomie en dehors de toute chirurgie préventive avaient recours, dans les 12 mois qui ont suivi leurs résultats, à une annexectomie bilatérale. Cette étude est une des rares qui se soit intéressée à ce que souhaiteraient faire les femmes. On constate qu'il existe un écart entre ce que les femmes se disent prêtes à effectuer et la réalisation de ce type d'intervention. Il serait donc intéressant de reproduire cette étude sur un plus grand nombre de femmes et sur un délai plus long après le rendu des résultats. Par ailleurs, on peut noter une des limites de cette étude : toutes les patientes sont jeunes sans antécédents de cancer et très peu ont des enfants. [34]

Par ailleurs, selon Claes et al., le niveau de perception du risque de cancers peut influencer le recours plus ou moins fréquent aux examens de dépistage (coloscopie notamment). Il pourrait apparaître que, pour les patientes à fort niveau de stress et d'angoisse de leur prédisposition, le recours à une hystérectomie pourrait apporter un bénéfice en terme de qualité de vie par une diminution de l'angoisse de développer une pathologie cancéreuse. Cependant, cette hypothèse demande à être vérifiée [33]. Notre étude n'a pas mis en évidence de lien entre la perception des risques de cancer et l'acceptabilité de cette chirurgie.

La chirurgie prophylactique est donc une option pour réduire de manière significative le risque de développer un cancer de l'utérus et/ou de l'ovaire, mais son impact à long terme dans le HNPCC reste à évaluer tant sur le plan psychologique que sur la morbidité d'une telle intervention. Par ailleurs, il serait intéressant d'étudier sur un plus long terme l'impact de cette procédure sur l'incidence des cancers gynécologiques et l'espérance de vie par rapport à une surveillance gynécologique seule. Ces éléments doivent être pris en compte afin d'apporter une information claire et objective aux patientes quant au rapport bénéfice/risque de ce type d'intervention. En effet, au cours de notre étude les patientes favorables à une chirurgie gynécologique prophylactique pensent, pour seulement 42 % d'entre elles, que cette procédure réduit le risque de cancer de l'endomètre et de l'ovaire. Par ailleurs, 71 % de celles qui ne sont pas favorables à cette intervention sont convaincues qu'elle ne réduit pas le risque de cancers gynécologiques. Il est donc impératif d'apporter aux patientes les informations quant à une diminution de l'incidence des cancers gynécologiques par cette procédure et les éventuels bénéfices en terme de survie et de qualité de vie.

Si cette chirurgie est envisagée, il paraît nécessaire de mettre en place un soutien psychologique et un délai de réflexion suffisant pour prendre une décision éclairée, et non pas seulement en fonction des propres convictions des médecins impliqués dans le suivi.

En France, à ce jour, la chirurgie prophylactique gynécologique n'est pas recommandée dans le syndrome HNPCC mais de nouvelles recommandations d'experts doivent prochainement être publiées sur le sujet.

7. Contraception et traitement hormonal substitutif :

Notre étude montre que les patientes ont recours à une contraception pour 73 % d'entre elles. Aucune n'a décrit le moindre doute quant à une contre indication de cette médication en rapport avec leur prédisposition. De même aucune revue de la littérature ne contre indique la prise de contraception dans le HNPCC. Au contraire, certaines études établissent même que la prise de contraception peut être un moyen de réduire le risque de cancer de l'endomètre dans la population générale. De plus larges études devraient être effectuées afin d'évaluer ce bénéfice dans le HNPCC, même si il peut sembler illusoire que cet impact puisse être significatif. [14, 22]

La question du traitement hormonal substitutif est importante car l'âge moyen du cancer de l'endomètre dans le HNPCC se situe avant la ménopause et la chirurgie prophylactique pourrait entraîner une ménopause précoce en cas d'ovariectomie.

Lors de ce questionnaire, on a constaté la réticence des femmes à débiter un traitement hormonal substitutif lorsqu'elles sont indemnes de toute chirurgie gynécologique au préalable. Cependant, quand elles envisagent une hystérectomie avec ovariectomie préventive, elles apparaissent plus enclins à entreprendre ce type de traitement. De la même façon, selon Offit et al. les femmes ayant recours à une hystérectomie et ovariectomie prophylactique sont, effectivement, favorables à la prise d'un traitement hormonal substitutif, mais aucun élément ne fait référence à une prise éventuelle lors d'une ménopause en dehors de toute chirurgie gynécologique. [40]

Selon elles, le traitement hormonal substitutif est un facteur favorisant de cancers gynécologiques aussi bien pour l'endomètre que pour le sein. Or, plusieurs revues de

la littérature montrent, d'une part, l'absence de lien entre traitement hormonal substitutif et le cancer de l'endomètre (aussi bien pour les formes sporadiques que pour les formes génétiques), et d'autre part, recommandent ce type de traitement. La raison en est qu'il pourrait diminuer l'incidence des cancers de l'endomètre même si cela serait dans une moindre mesure, pour ceux à prédisposition génétique. En effet, il apparaîtrait une faible incidence des facteurs environnementaux sur le risque de développer un cancer gynécologique dans le cadre syndrome HNPCC.

Toutes les revues de la littérature s'accordent à dire qu'il n'y aucune raison, dans le cadre de ce syndrome, de contre indiquer un traitement hormonal substitutif ou une contraception [12]. Si cette étude montre qu'en effet, les femmes semblent n'avoir aucune appréhension à prendre une contraception, la prise d'un traitement hormonal substitutif suscite une crainte infondée et non légitime en ce qui concerne le risque de cancer de l'endomètre ou de l'ovaire. Cette appréhension semble, néanmoins, diminuée par rapport au bénéfice attendu si la femme envisage une chirurgie gynécologique préventive.

D. CONCLUSION

Historiquement, le diagnostic de syndrome de Lynch était établi sur l'agrégation familiale de cancers colorectaux. C'est pourquoi les connaissances des praticiens pour cette localisation sont bien acquises mais le sont moins pour les localisations gynécologiques, reconnues plus récemment comme appartenant au syndrome.

Si les différents groupes d'experts sont unanimes pour proposer des modalités homogènes de surveillance dans le cadre du cancer du colon, peu d'études s'accordent sur la prise en charge gynécologique (âge auquel la surveillance doit être débutée, efficacité des examens de dépistage et fréquence de réalisation de ces examens). Par ailleurs, les études montrent que la surveillance par coloscopie régulière diminue la mortalité liée au cancer colorectal mais aucune étude n'a établi le bénéfice en terme de mortalité de la surveillance gynécologique.

Au cours de notre étude, les patientes ont un suivi digestif en adéquation avec les modalités internationales proposées. Cependant, leur suivi gynécologique paraît moins bien établi. De même, elles évaluent plus justement leur risque de cancers digestifs que gynécologiques et leur niveau de connaissance est modifié en fonction de leur contact avec l'association de patients et en fonction de leur niveau de communication avec les médecins chargés de leur suivi. Il paraît donc important d'encourager les patientes à informer leurs médecins et à prendre contact avec l'association de patients afin d'améliorer leurs connaissances et, de ce fait, leur prise en charge.

Par ailleurs, elles étaient plutôt favorables à une chirurgie pelvienne prophylactique. Mais si la chirurgie prophylactique paraît être un moyen efficace de prévention du cancer de l'endomètre et/ou de l'ovaire, peu d'études retranscrivent le bénéfice en terme de morbi-mortalité d'une telle prise en charge, et pratiquement aucune étude ne s'est intéressée à ce que les femmes souhaiteraient effectuer et quels seraient leurs critères pour envisager cette procédure.

Le faible effectif de notre étude ne permet de dégager que des tendances qui mériteraient d'être confirmées à plus grande échelle mais il apparaît important de favoriser la diffusion des informations sur les risques de cancers gynécologiques aux femmes concernées mais aussi auprès des différents acteurs de santé qui les prennent en charge. Il paraît également nécessaire d'ouvrir le champ à une discussion autour de la chirurgie prophylactique en y impliquant les patientes, leurs médecins et les associations de patients.

E. BIBLIOGRAPHIE

- 1) **Zaanan A., Viguiet J., Lièvre A et al.**, *Dépister le cancer colorectal*. Revue de médecine générale, 2008. 809 (22): p. 896-97.
- 2) **Buecher B., Laurent-Puig P.**, *Colectomie préventive dans le cancer du côlon héréditaire*. Revue du praticien, 2008. 58 (12) p.1281-85.
- 3) **Lynch H.T., Riley B.D., Weismann S. et al.**, *Hereditary nonpolyposis colorectal carcinoma (HNPCC) and HNPCC like families: problems in diagnosis, surveillance, and management*. Cancer Research, 2004. 100 (1) : p. 53-64.
- 4) **Olschwang S., Bonaiti C., Feingold J. et al.**, *Identification et prise en charge du syndrome HNPCC (hereditary non polyposis colon cancer). Prédisposition héréditaire aux cancers du colon, du rectum et de l'utérus*. Bull cancer, 2004. 91 (4) : p. 303-15.
- 5) **Schischmanoff P.O., Lagorce C. et al.**, *Le syndrome HNPCC (Hereditary Non Polyposis Colon Cancer) Diagnostic et prise en charge : Utilisation pratique de la génétique dans la prise en charge des adénocarcinomes coliques = Use of genetics in the management of adenocarcinomas of the colon*. Gastroentérologie clinique et biologique, 2005. 29 (10) : p. 1028-1034.
- 6) **Lindor N.M., Petersen G.M., Hadley D.W. et al.**, *Recommendations for the care of individuals with an inherited predisposition to Lynch syndrome: a systematic review*. JAMA, 2006. 296 (12) : p. 1507-17.
- 7) **Meyer L.A., Russell R., Broaddus R. et al.**, *Endometrial cancer and lynch syndrome :clinical and pathologic considerations*. Cancer control, 2009.16 (1) : p. 14-22.
- 8) **Olschwang S., Eisinger F.**, *Prédisposition héréditaire au cancer colorectal et inactivation de la fonction de réparation des mésappariements de l'ADN*. Pathologie biologique, 2005. 54 (4) : p. 215-229.
- 9) **Magri K., Million G.** *Syndrome de Lynch et cancers gynécologiques : recommandations pour la surveillance*. Journal de gynécologie obstétrique et biologique de la reproduction, 2007. 36 (1) : p. 68-71.
- 10) **Chung L., Broaddus R., Crozier M. et al.**, *Unexpected endometrial cancer at prophylactic hysterectomy in a woman with hereditary nonpolyposis colon cancer*. Obstetrics and gynecology, 2003. 102 (2) : p. 1152-1155.
- 11) **Boks D.E., Trujillo A.P., Voogd A.C et al.**, *Survival analysis of endometrial carcinoma associated with hereditary nonpolyposis colorectal cancer*. International Journal of Cancer, 2002.102 (2) : p. 198-200.

- 12) **Chen L.M., Yang K.Y., Little S.E.**, *Gynecologic Cancer Prevention in Lynch Syndrome/Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer Families*. *Obstetrics and gynecology*, 2007. 110 (1) : p. 18- 25.
- 13) **Malander S., Rambech E., Kristoffersson U. et al.**, *The contribution of the hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome to the development of ovarian cancer*. *Gynecologic oncology*, 2006. 101 (2) : p. 238-243.
- 14) **Saurin J-C.**, *Recherche systématique du syndrome HNPCC dans une population générale de cancers colorectaux*. *Cancérologie digestive*, 2006, suppl. à la lettre du CREGG.
- 15) **Hendriks Y.M.C., De Jong A.E., Morreau H. et ali.**, *Diagnostic Approach and Management of Lynch Syndrome (Hereditary Nonpolyposis Colorectal Carcinoma)*, A Guide for Clinicians. CA: Cancer Journal for Clinicians, 2006. 56 (4) :p. 213-225.
- 16) **Robinson K.L., Liu T., Vandrovcova J. et al.**, *Lynch Syndrome (Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer) Diagnostics*. *Journal of the National Cancer Institute*, 2007. 99 (4) : p. 291-299.
- 17) **Halbert C.H., Lynch H., Lynch J. et al.**, *Colon Cancer Screening Practices Following Genetic Testing for Hereditary Nonpolyposis Colon Cancer (HNPCC) Mutations*. *Archives of Internal Medecine*, 2004. 164 (17) : p. 1881-1887.
- 18) **Bonis P.A., Trikalinos, Mei C. et al.**, *Hereditary nonpolyposis colorectal cancer:diagnostics strategies and their implications*. *Evid rep technol assess*, 2007. (150) : p. 1-180.
- 19) **ANAES**, *Recommandations pour la pratique clinique. Endoscopie digestive basse indication en dehors du dépistage en population*, avril 2004.
- 20) **Järvinen H., Aarnio M., Mustonen H. et al.**, *Controlled 15-year trial on screening for colorectal cancer in families with hereditary nonpolyposis colorectal cancer*. *Gastroenterology*, 2000. 118 (5) : p. 829-834.
- 21) **Lynch H.T., Boland C, Gong G et al.**, *Phenotypic and genotypic heterogeneity in the lynch syndrome: diagnostic, surveillance and management implications*. *European Journal of Human Genetics*, 2006. (14) : p. 390-402.
- 22) **Frebourg T., Mauillon J., Thomas G. et al.**, *Le cancer colorectal héréditaire non polyposique, définition, génétique, diagnostic et surveillance médicale*. *Gastroentérologie clinique et biologique*, 2003. 27 (8-9) : p. 708-714.
- 23) **Renkonen-Sinisalo L., Butzow R., Leminen A. et al**, *surveillance for endometrial cancer in hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome*. *International journal of cancer*, 2007. 120 (4) : p. 821-4.
- 24) **Dove Edwin I., Boks D., Goff S. et al.**, *The outcome of endometrial carcinoma surveillance by ultrasound scan in women at risk of hereditary nonpolyposis colorectal carcinoma and familial colorectal carcinoma*. *Cancer*, 2002. 94 (6) : p. 1708-12.

- 25) **Lecuru F., Le Frère Belda M.A., Bats A.S. et al.**, *Performance of office hysteroscopy and endometrial biopsy for detecting endometrial disease in women at risk of human non-polyposis colon cancer: a prospective study International*. Journal of Gynecological Cancer, 2008. 18 (6) : p. 1326-1331.
- 26) **Stirling D., Evans D.G.R., Pichert G.**, *Screening for familial ovarian cancer: failure of current protocols to detect ovarian cancer at an early stage according to the international federation of gynecology and obstetrics system*. Journal of Clinical Oncology, 2005. 23 (24) : p. 5588–5596.
- 27) **Guimbaud R.**, *Indication et intérêt de la consultation d'oncogénétique*. Gastroenterologie. Clinique et biologique, 2005. 29 (6-7) : p. 711-714.
- 28) **Broaddus R.R, Lynch H.T., Chen L.M et al.**, *Pathologic features of endometrial carcinoma associated with HNPCC: a comparison with sporadic endometrial carcinoma*. cancer, 2006. 106 (1) : p. 87-94
- 29) **Eisinger F., Bressac B., Castaigne D et al.**, *Identification et prise en charge des prédispositions héréditaires aux cancers du sein et de l'ovaire*. Bulletin du cancer, 2004. 91 (3) : p. 219-37.
- 30) **Matloff E.T., Shappell H., Brierley K. et al.**, *Wath would you do? Specialists' perspectives on cancer genetic testing, prophylactic surgery, and insurance discrimination*. Journal of Clinical Oncology, 2000.18 (12) : p. 2484-2492
- 31) **Hadley D.W., Jenkins J-F., Dimond E. et al.**, *Colon cancer screening practices after genetic counseling and testing for hereditary nonpolyposis colorectal cancer*. Journal of Clinical Oncology, 2004. 22 (1) : p. 39-44.
- 32) **Gimbaud R. et Selves J.**, *Dépistage des formes héréditaire de cancer colorectal non liées à la polypose (HNPCC)*. Journal de chirurgie, 2003.140, (6) : p. 317-323
- 33) **Claes E., Denater L., Evers-Kiebooms G. et ali.**, *Predictive testing for hereditary nonpolyposis colorectal cancer: subjective perception regarding colorectal and endometrial cancer, distress, and health-relatd behaviour at one year post test*. Genetic Testing, 2005. 9 (1) : p. 54-65.
- 34) **Collins V., Meiser B., Gaff C. et al.**, *Screening and preventive behaviors one year after predictive genetic testing for hereditary nonpolyposis colorectal carcinoma*. Cancer, 2005. 104 (2) : p. 273-81.
- 35) **Pylvänäinen K., Kairaluoma M. and Mecklin J-P**, *Compliance and satisfaction with long term surveillance in finnish HNPCC families*. Familial Cancer, 2006. 5 (2) : p. 175-178.
- 36) **Hadley D.W., Jenkins J-F., Dimond E. et al.**, *Predictors for adherence of screeeling recommnadtions after genetic consulting*. Journal of clinical oncology, 2004. 22 (1) : p. 39-44.

- 37) **Lu K.H., Dinh M., Kohlmann W. et al.**, *Gynecologic cancer as a sentinel cancer for women with hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome* *Obstetrics and gynecology*. Congrès Society of Gynecologic Oncologists Annual Meeting on Women's Cancer, 2005. 105 (3) : p. 569-574.
- 38) **Brown G.J.E., John J.B., Aittomäki K.**, *Cancer risk in young women at risk of hereditary nonpolyposis colorectal cancer : implications for gynecologic surveillance*. *Gynecologic oncology* , 2001. 80 (3) : p. 346-349.
- 39) **Fleur E. M., Rijcken M.D., Marian J. E. et al.**, *Gynecologic screening in hereditary nonpolyposis colorectal cancer*. *Gynecologic oncology*, 2003. 91 (1) : p. 74-80
- 40) **Schmeler K.M., Lynch H.T., Chen L.M. et al.**, *Prophylatic surgery to reduce the risk of gynecologic cancers in the lynch syndrom*. *The new england journal of medicine*, 2006. 354 (3) : p. 261-269.
- 41) **Wood N.J., Munot S., Sheridan E. et al.**, *Does "one stop" gynecology screening clinic for women in hereditary monopyposos colorectal cancer families have an impact on their psychological morbidity and perception of health*. *International Journal of Gynecological Cancer*, 2008. 18 (2) : p. 279-284.
- 42) **Hardley D.W., Jenkins J.F., Steinberg S.M. et al.**, *Perceptions of cancer risk and predictors of colon and endometrial cancer screening in women undergoing genetic testing for lynch syndrome*. *Clinical Oncology*, 2008. 20-26 (6) : p. 948-954.
- 43) **Domanska K., Carlsson C, Bendahl P.O. et al**, *levels Knowledge about hereditary nonpolyposis colorectal cancer; mutation carriers and physicians at equal*, 2009, *BMC Medical Genetics*, 10:30
- 44) **Schroy P.C., Barrison A.F., LIng B.S. et al.**, *Family history and colorectal cancer screening:a survey of physicaïn knowledge and prattice patterns*. *The American journal of gastroenterology*, 2002. 97 (4) : p. 1031-1036.
- 45) **Batra S., Valdimarsdottir H., Mac Govern M. et al.**, *Awareness of genetic testing for colorectal cancer predisposition among specialists in gastroenterology*. *American journal of gastroenterology*, 2002. 97 (3) : p. 729-33.
- 46) **Peterson S.K; Watts B.G; Koehly L.M. et ali.**, *How families communicate about HNPCC genetic testing:finding from a qualitative study*. *American journal of medical genetics*, 2003.119 (1) : p. 78-86.
- 47) **Mac Allister M.**, *Personal theories of inheritance, coping strategies, risk perception and engagement in hereditary non-polyposis colon cancer families offered genetic testing*. *Clinical Genetics*, 2003. 64 (3): p. 179-89.
- 48) **Ellen R. Sally W., Susan K. Peterson et al.**, *Psychological impact of genetic testing for hereditary nonpolyposis colorectal cancer*. *Journal of Clinical Oncology*, 2005. 23 (9) : p. 1902-1910.

- 49) **Vadaparampil S.; Ropka M.; Stefanek M. et al.**, *Measurement of psychological factors associated with genetic testing for hereditary breast, ovarian and colon cancers*. Family Cancer, 2005. 4 (2) : p. 195-206.
- 50) **Esplen M.J., Madlensky L., Butler K. et al.**, *Motivations and psychological impact of genetic testing for HNPCC*. American journal of medical genetics, 2001. 103 (1) : p. 9-15.
- 51) **Murakami Y., Okamura H., Sugano K et al.**, *Psychologic distress after disclosure of genetic test results regarding hereditary nonpolyposis colorectal carcinoma*. Cancer, 2004. 101 (2): p. 395-403.
- 52) **Ashida S., Hadley D.W., Vaughn B.K. et al.**, *The impact of familial environment on depression scores after genetic testing for cancer susceptibility*. Clinical Genetics, 2009. 75 (1) : p. 43-49.
- 53) **Lindgren G, Brandenberg U. et al**, *Individuals with an increased risk of colorectal cancer :perceived beneficts and psychological aspect of surveillance by menas regular colonoscopies*. Journal of Clinical Oncology, 2004. 22 (9) : p. 1736-1742.
- 54) **Pistorius S., Kruger S., Hohl R. et al.**, *Occult endometrial cancer and decision making for prophylactic hysterectomy in hereditary nonpolyposis colorectal cancer patients*. Gynecologic oncology, 2006. 102 (2) : p. 189-194.

F. ANNEXE

QUESTIONNAIRE

1) FICHE ADMINISTRATIVE

- **Quelle est votre date de naissance ?**

- **Etes vous ? :**
 - célibataire
 - mariée
 - en concubinage
 - divorcée
 - veuve

- **Avez-vous des enfants ? :**
 - Non
 - Oui
 - si oui combien ?
 - quels âges ont-ils ?

- **Quel est votre niveau d'étude ? :**
 - enseignement primaire
 - collège
 - lycée
 - enseignement supérieur

- **Quelle est votre profession ? :**

- **Faites vous partie de l'association regroupant d'autres personnes atteintes du syndrome HNPCC (ou syndrome de lynch) ?**
 - Si oui***
 - comment l'avez-vous connue ?
 - depuis combien de temps ?

2) ANTÉCÉDENTS PERSONNELS (réponses obtenues à partir du dossier et des informations fournies par la patiente)

- **Etes vous ménopausée ? :**
 - Si oui depuis quand ?

- **Avez-vous un traitement hormonal substitutif ? :**
 - Oui
 - Non

- **Avez-vous une contraception ? :**
 - Oui
 - Laquelle
 - Non

- **Y a-t-il des évènements nouveaux depuis votre dernière consultation pour vous ou votre famille ?**

- **Avez-vous déjà développé un cancer du colon ?**
 - Non
 - Oui
 - A quel âge ?

- **Avez-vous déjà développé un cancer de endomètre (cancer de utérus) ?**
 - Non
 - Oui
 - A quel âge ?

- **Une intervention chirurgicale a-t-elle été effectuée ?**

- **Avez-vous subi une hystérectomie (ablation de l'utérus) en dehors de toute pathologie cancéreuse ?**
 - Non
 - Oui
 - **Si oui** : - à quel âge ?
 - pour quelle pathologie ?
 - a t'on conservé les ovaires ?
 - oui
 - non
 - ne sait pas

- Pour les patientes ayant subi une hystérectomie et ovariectomie ou pour les patientes en ménopause naturelle :

- **Un traitement hormonal substitutif vous a-t-il été proposé ?**

- Non
- Oui

- **Si un tel traitement vous a été proposé, l'avez-vous débuté ?**

- Oui
 - Si oui
 - à quel âge ?
 - lequel ?
 - est il toujours en cours ?
- Non
 - à quel âge a t'il été arrêté ?
 - pourquoi l'avez-vous arrêté ?

(Réponse libre)

- Si non pourquoi ?

- peur de développer un cancer du sein avec un THS ?
- parce que vous pensez que le THS augmente le risque de développer un cancer (en dehors du cancer du sein) ?
- car vous n'en ressentez pas le besoin à ce jour ?
- ne sait pas ?
- autre ?

- **Avez-vous déjà développé une pathologie ovarienne ? :**

- Non
- Oui
- A quel âge ?
- Quelles types de pathologies ?

3) ANTÉCÉDENTS FAMILIAUX

- **Y a-t-il eu dans votre famille des personnes atteintes par :**

- **Un cancer du colon :**

- Non
- Oui
- Ne sait pas

- *Quel est votre lien de parenté avec cette/ces personne(s) ?*

- Premier degré
- Deuxième degré
- Eloigné

- Un cancer de l'endomètre (utérus) :

- Non
- Oui
- Ne sait pas

- *Quel est votre lien de parenté avec cette/ces personne(s) ?*

- Premier degré
- Deuxième degré
- Eloigné

- Un cancer de l'ovaire :

- Non
- Oui
- Ne sait pas

- *Quel est votre lien de parenté avec cette/ces personne(s) ?*

- Premier degré
- Deuxième degré
- Eloigné

4) SUIVI ET CONNAISSANCE DE VOS RISQUES DE DEVELOPPER UNE PATHOLOGIE CANCEREUSE (colon, endomètre, ovaires)

- *Qui vous a annoncé le diagnostic de votre syndrome HNPCC ?*
- *A quel âge vous a-t-on informé de ce syndrome ?*
- *Saviez vous déjà que vous étiez à risque de développer une pathologie cancéreuse avant cette date ?*
 - Si oui depuis quand ?

Le syndrome HNPCC vous confère un risque de développer des pathologies cancéreuses coliques mais également gynécologiques.

- *Vous a-t-on donné des informations relatives à votre risque de développer un cancer colique ?*

- Non
- Oui
- si oui, *qui vous a informé de ces risques ?*

- votre gynécologue
- votre gastroentérologue
- votre chirurgien digestif
- votre oncologue
- votre généticien ou oncogénéticien
- votre médecin généraliste
- autre

- *Quant vous a t'on informé (année) ?*

■ *Vous a-t-on donné des informations relatives à votre risque de développer un cancer gynécologique (cancer de l'endomètre ou de l'ovaire) ?*

- Non
- Oui
- si oui

- *Qui vous a informé de ces risques ?*

- votre gynécologue
- votre gastroentérologue
- votre chirurgien digestif
- votre oncologue
- votre généticien ou oncogénéticien
- votre médecin généraliste
- autre

- *Quand vous a t'on informé (année) ?*

■ **Avez-vous un suivi digestif ?**

- Oui
- Non
- si oui - depuis quel âge ?

- votre gastroentérologue est il informé de votre syndrome HNPCC ?

- vous a t'il informé des risques de développer des cancers gynécologiques (endomètre et/ou ovaires)

- Oui
- Non

▪ **Avez-vous un suivi gynécologique ?**

- Oui

- Non

- si oui - depuis quel âge ?

- votre gynécologue est-il informé de votre syndrome HNPCC ?

- avez-vous discuté avec lui des risques de développer des cancers gynécologiques (endomètre et/ou ovaires) ?

Comment est organisé votre suivi ?

<u>Examens/ fréquences</u>	3 mois	6 mois	1 ans	2 ans	3ans	5ans	au delà
<u>Coloscopie</u>							
<u>Examens biologiques</u> (ace, ca15.3, ca125 ; ca19.9)							
<u>Examen clinique (gynécologique)</u>							
<u>Echographie pelvienne</u>							
<u>Radiographies</u>							
<u>Hystérocopie</u>							
<u>Biopsie de endomètre</u>							
<u>Curetage de endomètre</u>							

<i>Examens /pénibilité</i>	Pas pénible	Très peu pénible	Peu pénible	pénible	Très pénible	insupportable
<u>Coloscopie</u>						
<u>Examens biologiques</u> (ace; Ca15.3; Ca19.9; Ca125)						
<u>Examen clinique</u> (examen gynécologique)						
<u>Echographie pelvienne</u>						
<u>Radiographies</u>						
<u>Hystéroscopie</u>						
<u>Biopsie de endomètre</u>						
<u>Curetage biopsique</u>						

<u>Lieu du suivi/examens</u>	<u>Gynécologue</u>			<u>Gastro-entérologue</u>			<u>Chirurgien digestif</u>			<u>Oncologue</u>			<u>Généticien</u>		
	Cl	Hp	V	Cl	Hp	V	Cl	Hp	V	Cl	Hp	V	Cl	Hp	V
<u>Coloscopie</u>															
<u>Examen Biologique(ace; Ca15.3;Ca19.9;Ca125)</u>															
<u>Examen clinique (gynécologique)</u>															
<u>Echographie pelvienne</u>															
<u>Radiographies</u>															
<u>Hystéroskopie</u>															
<u>Biopsie de endomètre</u>															
<u>Curetage biopsique</u>															

Légende : V = ville
 Cl = clinique
 Hp = hôpital

- *Votre médecin généraliste prend t'il part à l'organisation de votre suivi ?*

Les questions suivantes visent à évaluer votre propre connaissance sur vos risques de développer des pathologies cancéreuses dans votre syndrome HNPCC.

- *Si vous avez reçu des informations relatives quant à votre risque de développer une pathologie cancéreuse*

- dans le syndrome HNPCC pour vous, le risque pour une femme

- de développer un cancer du colon est :

- inférieur à 10 %
- 10 à 19 %
- 20 à 39 %
- 40 à 59 %
- 60 à 79 %
- supérieur à 80 %
- Ne sait pas
- Ne se sent pas concernée

- de développer un cancer de l'endomètre est :

- inférieur à 10 %
- 10 à 19 %
- 20 à 39 %
- 40 à 59 %
- 60 à 79 %
- supérieur à 80 %
- Ne sait pas
- Ne se sent pas concernée

- de développer un cancer de l'ovaire est :

- inférieur à 10%
- 10 à 19 %
- 20 à 39 %
- 40 à 59 %
- 60 à 79 %
- supérieur à 80 %
- Ne sait pas
- Ne se sent pas concernée

- Quel est votre sentiment au sujet de votre risque de développer

Un cancer du colon

- très faible
- faible
- moyen
- élevé
- très élevé
- pas d'opinion
- ne se sent pas concernée

Un cancer de l'endomètre

- très faible
- faible
- moyen
- élevé
- très élevé
- pas d'opinion
- ne se sent pas concernée

Un cancer de l'ovaire

- très faible
- faible
- moyen
- élevé
- très élevé
- pas d'opinion
- ne se sent pas concernée

6) RETENTISSEMENT PSYCHOLOGIQUE :

▪ **L'annonce du diagnostic (syndrome HNPCC) a-t-il été pour vous source d'angoisse et/ou de stress ?**

- Non
- Oui

- *Si oui*
 - très peu angoissant

- peu angoissant
- angoissant
- très angoissant
- terriblement angoissant

■ **Vous a-t-on proposé un soutien psychologique ?**

- Oui
 - Si oui avez-vous accepté ce soutien et vers qui avez-vous été dirigée ?
 - Psychologue
 - Psychiatre
 - Association
 - Autres
- Non
 - Si non auriez-vous aimé qu'on vous le propose ?

■ **Prenez-vous un traitement pour palier à ces angoisses ?**

- Non
- Oui
 - Si oui le ou lesquels ?
 - Depuis quand ?

■ **Etiez-vous satisfaite des informations qui vous ont été fournies quant au risque de développer une pathologie cancéreuse ?**

- très satisfaite
- satisfaite
- peu satisfaite
- insatisfaite
- très insatisfaite
- ne se prononce pas

■ **Parmi les médecins qui vous ont informé de vos risques de développer une pathologie cancéreuse, le ou lesquels ont le plus répondu à vos attentes ?**

- votre gynécologue
- votre gastroentérologue
- votre chirurgien digestif
- votre oncologue
- votre généticien ou oncogénéticien
- autre

Si plusieurs réponses, les ordonner par ordre de satisfaction.

7) ACCEPTABILITE D'UNE CHIRURGIE DE PREVENTION

En fait, le risque cumulé sur la vie de développer un cancer de l'endomètre est estimé entre 40 et 50 % et celui de l'ovaire entre 8 et 12 %.

La chirurgie par ablation de l'utérus et des ovaires permet d'éviter ces cancers. Cependant cette intervention entraîne une ménopause et la chirurgie n'est pas toujours sans risque notamment si vous avez déjà été opérée.

Dans certains cas une chirurgie de prévention peut être proposé dans le syndrome HNPCC (ou syndrome de lynch).

- **Avez-vous déjà entendu parler de cette chirurgie de prévention ?**
 - non
 - oui
 - si oui qui vous a apporté cette information ?

- **Au vu de ces risques, seriez-vous intéressée par cette chirurgie de prévention ?**

Si oui :

- à partir de quel âge pensez-vous que cette chirurgie puisse être intéressante ?

- quelle chirurgie pensez-vous intéressante ?

1) hystérectomie seule (ablation de l'utérus)

Pourquoi ?

- car ne veut pas être ménopausée
- car risque trop faible de développer un cancer de l'ovaire
- autre

2) hystérectomie et annexectomie (ablation de utérus et des ovaires)

L'ablation des ovaires peut être compensée par un traitement hormonal substitutif.

Auriez vous recours à ce traitement ?

- Oui
- Non

3) hystérectomie et après la ménopause naturelle annexectomie(ablation de l'utérus puis dans un deuxième temps des ovaires)

- Oui
- Non

Si non pourquoi ?

- ne réduit pas le risque de développer un cancer de l'endomètre ou de l'ovaire
- le risque de développer un cancer de l'endomètre ou de l'ovaire est trop faible pour envisager une telle intervention
- ne sait pas
- autre

PAGE DU PERMIS D'IMPRIMER

Vu :

Le Président de Thèse
Université
le Professeur

Vu :

Le Doyen de la Faculté de Médecine
Paris Diderot – Paris 7
Monsieur le Professeur Benoît SCHLEMMER

VU ET PERMIS D'IMPRIMER
Pour le Président de l'Université Paris Diderot - Paris 7
et par délégation

Le Doyen

Benoît SCHLEMMER

Résumé

Le syndrome HNPCC est une prédisposition héréditaire aux cancers tant colorectaux qu'extra coliques. Si la surveillance colorectale est bien établie, le suivi gynécologique, les modalités de prise en charge et l'indication d'une chirurgie prophylactique restent encore mal étudiés. Ce travail a évalué le suivi digestif et gynécologique de 24 patientes atteintes de ce syndrome, la perception de leur risque de cancers et l'acceptabilité d'une chirurgie gynécologique prophylactique.

Si les patientes ont un suivi digestif en adéquation avec les recommandations, leur suivi gynécologique paraît moins bien établi. En effet, elles ont globalement recours à l'échographie pelvienne mais elles sont moins de 50 % à bénéficier d'une biopsie de l'endomètre avec ou sans hystérocopie. Ces patientes évaluent au plus juste leur risque de cancer colorectal dans 47 % des cas mais elles ne sont que 33 % à évaluer justement leur risque de cancer de l'endomètre et 8 % celui du cancer de l'ovaire. Elles seraient 63 % à envisager une chirurgie gynécologique prophylactique si elle leur été proposée mais seulement après la ménopause. Par ailleurs, 83 % des patientes se sont dites satisfaites par les informations reçues sur ce syndrome. Le généticien est parmi les médecins qui a le plus répondu à leurs attentes, tout comme le gastro-entérologue pour 58 % d'entre elles. Mais seulement 37,5 % des patientes se sont dites satisfaites des informations apportées par le gynécologue.

Les tendances qui se sont dégagées dans notre étude mériteraient d'être confirmées par des études à plus grande échelle. Cependant, il apparaît important d'encourager la diffusion des informations concernant les risques de cancers auprès des différents acteurs de santé et d'améliorer les connaissances des patientes de leur prédisposition afin d'en améliorer leur prise en charge.

Mots clefs

Syndrome HNPCC – cancer colorectal - cancers gynécologiques - chirurgie pelvienne prophylactique